

Biomechanische Modellierung für die adaptive Strahlentherapie

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Ingenieurwissenschaften

von der KIT-Fakultät für Informatik
des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

genehmigte

Dissertation

von

Markus Stoll

aus Heidelberg

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Januar 2019

Erster Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Rüdiger Dillmann

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Oliver Jäkel

Publikationen

Beiträge in internationalen Fachzeitschriften

- [SGD+ 14] **M. Stoll**, K. Giske, J. Debus, R. Bendl und E. M. Stoiber: The frequency of re-planning and its variability dependent on the modification of the re-planning criteria and IGRT correction strategy in head and neck IMRT. In: *Radiation Oncology* 9(175) (2014), 8 Seiten.
- [SSG+ 16] **M. Stoll**, E. M. Stoiber, S. Grimm, J. Debus, R. Bendl und K. Giske: Comparison of Safety Margin Generation Concepts in Image Guided Radiotherapy to Account for Daily Head and Neck Pose Variations. In: *PLoS ONE* 11(12) (2016), 18 Seiten.
- [SKS+ 16] N. Schoch, F. Kißler, **M. Stoll**, S. Engelhardt, R. D. Simone, I. Wolf, R. Bendl und V. Heuveline: Comprehensive patient-specific information preprocessing for cardiac surgery simulations. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 11(6) (2016), S. 1051–1059.

Vorabdrucke in Fachzeitschriften

- [SKS+ 15] N. Schoch, F. Kißler, **M. Stoll**, S. Engelhardt, R. D. Simone, I. Wolf, R. Bendl und V. Heuveline: Comprehensive Pre- & Post-Processing for Numerical Simulations in Cardiac Surgery Assistance. In: *Preprint Series of the Engineering Mathematics and Computing Lab (EMCL)* (2015), 26 Seiten.
- [SSG+ 17] C. Song, **M. Stoll**, K. Giske, R. Bendl und V. Heuveline: Sparse Grids for quantifying motion uncertainties in biomechanical models of radiotherapy patients. In: *Preprint Series of the Engineering Mathematics and Computing Lab (EMCL)* (2017), 17 Seiten.

Konferenzbeiträge

- [SGS+ 14] **M. Stoll**, K. Giske, E. M. Stoiber, M. Schwarz und R. Bendl: Target point correction optimized based on the dose distribution of each fraction in daily IGRT. In: *Journal of Physics: Conference Series* 489(1), *International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy ICCR 17* (Melbourne 2014), 4 Seiten.
- [STSB14] M. Schwarz, H. Teske, **M. Stoll** und R. Bendl: Improving accuracy of markerless tracking of lung tumours in fluoroscopic video by incorporating diaphragm motion. In: *Journal of Physics: Conference Series* 489(1), *International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy ICCR 17* (Melbourne 2014), 4 Seiten.

- [GSSB14] K. Giske, **M. Stoll**, E. M. Stoiber und R. Bendl: Dosimetric implications of manual correction for automated deformable image registration in RT applications. In: *Radiotherapy and Oncology: ESTRO 33* (Wien 2014), S. S236–S236.
- [SGSB14] **M. Stoll**, K. Giske, E. M. Stoiber und R. Bendl: Geometrical and dosimetric intrafractional variations and their correlation in head and neck IG-IMRT. In: *Radiotherapy and Oncology: ESTRO 33* (Wien 2014), S. S236–S237.
- [SSG+ 14] E. M. Stoiber, **M. Stoll**, K. Giske, J. Debus und R. Bendl: Frequency of re-planning and its variability dependent on the modification of the replanning criteria in H&N IG-IMRT. In: *Radiotherapy and Oncology: ESTRO 33* (Wien 2014), S. S235–S234.
- [SSB+ 14] E. M. Stoiber, **M. Stoll**, R. Bendl, J. Debus und K. Giske: Genauere Dosisakkumulation durch manuelle Korrektur der Organsegmentierung mit automatischer Vektorfeldanpassung. In: *Strahlentherapie und Onkologie: Abstract-Band DEGRO 20* (Düsseldorf 2014), S. 63–63.
- [SSS+ 14] S. Suwelack, **M. Stoll**, S. Schalck, N. Schoch, R. Dillmann, R. Bendl, V. Heuveline und S. Speidel: The Medical Simulation Markup Language - simplifying the biomechanical modeling workflow. In: *Medicine Meets Virtual Reality MMVR 21*, hrsg. v. J. Westwood, S. Westwood und L. Felländer-Tsai (Manhattan Beach, 2014), 7 Seiten.
- [BS14] M. Bangert und **M. Stoll**: Closed-form particle dose calculation on deforming anatomies. In: *4D Treatment Planning Workshop* (London 2014), 1 Seite.
- [WSS+ 15] T. Wollmann, **M. Stoll**, E. M. Stoiber, J. Debus, R. Bendl und K. Giske: Utilising a time-of-flight camera combined with a moveable virtual patient model to monitor and verify patient position in radiotherapy In: *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik DGMP 46* (Marburg 2015), S. 308–309.
- [STP+ 16] **M. Stoll**, H. Teske, A. Pfaffenberger, T. Bostel, E. M. Stoiber, M. Bachmann, T. Brechter, K. Andreas, A. Miltner, E. Rittinghausen, F. Sterzing, R. Bendl und K. Giske: Combining motion statistics with patient-specific biomechanical modelling to predict probable interfractional deformations. In: *International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR 18* (London 2016), 2 Seiten.
- [SSS+ 16] S. Suwelack, **M. Stoll**, M. Serf, N. Bursa, A. Albers, R. Bendl, S. Speidel und R. Dillmann: Towards Cognitive Computer Aided Engineering. In: *NAFEMS Americas Conference* (Seattle 2016), 3 Seiten.

- [BMT+ 16] C. Bierstedt, P. Mercea, H. Teske, **M. Stoll**, K. Löprrich, K. Heib, H. Müsseman, S. Back, A. Pfaffenberger, K. Giske, O. Jäkel und R. Bendl: byst: Tackling the challenges of adaptive radiation therapy with a novel workflow-based software. In: *International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR 18* (London 2016), 2 Seiten.
- [SSB+ 16] S. Suwelack, **M. Stoll**, R. Bendl, S. Speidel und R. Dillmann: Wissensbasierte Software- und Datenintegration mit der Computer Aided Engineering Modeling Language. In: *NAFEMS German Conference* (Bamburg 2016), 3 Seiten.
- [BPS+ 18] T. Bostel, A. Pfaffenberger, **M. Stoll**, P. Haering, M. Splinter, C. Lang, G. Echner, S. Delorme, F. Sterzing, P. Huber, J. Debus und N. Nicolay: Feasibility analysis of a novel off-line approach for MR-guided radiotherapy. In: *Radiotherapy and Oncology: ESTRO 37* (Barcelona 2018), S. S1213–S1213.

Danksagung

Diese Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Sie wurde im Rahmen des Projekts C02 des transregionalen Sonderforschungsbereichs SFB 125 „Cognition-Guided Surgery“ durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

Ich danke meinem Doktorvater Rüdiger Dillmann für seine Unterstützung und die Begeisterung an meiner Arbeit. Sein großes Interesse an den zugrundeliegenden medizinischen Fragestellungen und das beständige Hinterfragen haben die Arbeit auf Kurs gehalten. Bei Oliver Jäkel bedanke ich mich für die guten Möglichkeiten zum interdisziplinären Arbeiten in der Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie und für die Übernahme des Koreferats.

Ganz besonders möchte ich mich bei Kristina Giske und Rolf Bendl für Leitung und Aufbau der beiden tollen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, deren Teil ich sein durfte, bedanken. Ihre Unterstützung bei meinen wissenschaftlichen Arbeiten haben maßgeblich zu den Ergebnissen beigetragen. Allen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppen möchte ich für die gute Atmosphäre danken. Ohne unsere Codingdays, das Grillen, das Kubb-Spielen und vor allem den vielen Kuchen wäre die Arbeit kaum zu bewältigen gewesen. Ganz besonders bedanke ich mich bei allen Studenten und Hiwis, die wichtige Beiträge bei der Modellierung der Harnblase und bei der Anwendung des Modells auf weitere Körperregionen geleistet haben. Allen Beteiligten der Kopf-Hals-Studie sowie der MRgRT-Studie danke ich für die hervorragende interdisziplinäre Zusammenarbeit. Bei den Kollegen im SFB bedanke ich mich für die Kooperationen im Bereich der statistischen und mechanischen Modellierung im Rahmen der MSML sowie im Bereich der Segmentierung.

Meinen Mitgründern bei Renumics danke ich für die Unterstützung und die Geduld während der Vollendung der Dissertation. Ich freue mich auf unsere gemeinsame neue Herausforderung.

Meinen Eltern Mathilde und Kurt Stoll danke ich für all die Unterstützung nicht nur während meiner Zeit als Promotionsstudent, sondern auch während meiner vorherigen schulischen und akademischen Ausbildung. Am meisten Unterstützung bekam ich von meiner Partnerin Julia. Deshalb ist diese Arbeit ihr gewidmet. Danke!

Zusammenfassung

Hochpräzise Verfahren der Strahlentherapie ermöglichen eine exakte Strahleinstellung, sodass in unbewegter Anatomie eine hochkonforme Bestrahlung der Zielstruktur möglich wäre und gleichzeitig strahlenempfindliche benachbarte Organe geschont werden könnten. Doch trotz umfangreicher Maßnahmen zur Patientenfixierung kommt es aufgrund von unterschiedlichen Gelenkstellungen, unterschiedlichen Füllständen von Hohlraumorganen und vergleichbaren Veränderungen zu erheblichen Abweichungen zwischen der anatomischen Situation im CT-Bestrahlungsplanungsbild und der tatsächlichen Situation an den späteren Behandlungstagen.

Viele dieser Veränderungen verursachen Deformationen und können durch eine einfache Korrektur der Position oder der Orientierung des Patienten, wie dies üblicherweise durch eine bildgestützte Strahlentherapie (IGRT) durchgeführt wird, kaum kompensiert werden. Um eine robuste Erfassung der Zielstruktur zu gewährleisten, wird deshalb ein homogener, zu bestrahlender Sicherheitssaum hinzugefügt. Die Größe des dadurch zwangsläufig geschädigten gesunden Gewebes kann bis zu 50 Prozent der Größe des Tumors betragen.

In dieser Arbeit wird ein System entwickelt, das die Generierung plausibler, repräsentativer Deformationsszenarien ermöglicht, welche die zu erwartenden anatomischen Veränderungen zwischen Bestrahlungsplanung und den Behandlungstagen repräsentieren.

Dazu werden patientenspezifische, biomechanische Modelle des neuen Patienten mit einem statistischen Deformationsmodell kombiniert, das aus extrahierten Deformationsmerkmalen täglicher Kontrollbilder des Therapieverlaufs anderer Patienten gebildet wird. Mit einem Quasi-Monte-Carlo-Verfahren werden aus den statistischen Modellen der Deformation zufällige Szenarien generiert. Diese beschreiben jeweils eine zufällige Pose oder Organform und werden verwendet, um das biomechanische Modell eines neuen Patienten in eine vergleichbare Konfiguration zu verformen.

In retrospektiven Analysen werden die Deformationen aus den Kontrollbildern des Therapieverlaufs verschiedener Patienten extrahiert und mit einer Vorhersage verglichen. Dazu wird mit den Simulationsergebnissen der Bewegungsspielraum der Zielstrukturen eingegrenzt und ein angepasster Sicherheitssaum ermittelt. Es wird gezeigt, dass der benötigte Sicherheitssaum deutlich reduziert werden kann. Durch die Verwendung von fast 700 Kontrollbildern von Pelvis- und Kopf-Hals-Patienten wird dabei auch die Generalisierbarkeit der Methoden demonstriert.

Über eine Adaption von Sicherheitssäumen hinaus können die Simulationsergebnisse verwendet werden, um das CT-Bestrahlungsplanungsbild zusammen mit den strahlentherapie-relevanten, segmentierten Strukturen zu deformieren, was für aufwendigere Planungsmethoden (z. B. robuste Dosisberechnungen) verwendet werden kann.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	xv
Tabellenverzeichnis	xxiii
Abkürzungsverzeichnis	xxv
1. Einleitung	1
1.1. Motivation	1
1.2. Zielsetzung und Fragestellungen	2
1.3. Rahmenbedingungen	3
1.4. Eigener Beitrag	3
1.5. Gliederung	4
2. Grundlagen	5
2.1. Tumorpathologie	5
2.1.1. Klassifikation maligner Tumoren	5
2.1.2. Entstehung von malignen Tumoren	6
2.1.3. Tumorwachstum	6
2.1.4. Immunologischer Einfluss auf den Tumor	7
2.1.5. Invasion und Metastasierung	7
2.2. Bildgebende Verfahren für die Tumordiagnostik	7
2.3. Die drei Säulen der Tumorthherapie	8
2.4. Strahlentherapie	9
2.4.1. Wirkmechanismen der Strahlentherapie	9
2.4.2. Einflüsse auf die Dosisverteilung	12
2.4.3. Techniken der Strahlentherapie	12
2.5. Prozesskette der Strahlentherapie	16
2.5.1. Planung: Immobilisierung	18
2.5.2. Planung: CT-Bildgebung	18
2.5.3. Planung: Segmentierung von Ziel- und Risikostrukturen	19
2.5.4. Planung: Plandefinition	19
2.5.5. Fraktion: Immobilisierung	22
2.5.6. Fraktion: Initiale Patientenpositionierung	22
2.5.7. Fraktion: IGRT-Bildakquisition	22
2.5.8. Fraktion: IGRT-Bildregistrierung	23
2.5.9. Fraktion: IGRT-Korrektur	23
2.5.10. Fraktion: Behandlung	24
2.6. Unsicherheiten	24
2.6.1. Einzeichnung des GTVs	24
2.6.2. Ausmaß der mikroskopischen Infiltration	24
2.6.3. Veränderungen im Patienten	25
2.6.4. Positionierung des Patienten	25
2.6.5. Robuste Planung	26
2.7. Bildregistrierung in der Strahlentherapie	27
2.7.1. Rigide Bildregistrierung	27

2.7.2. Deformierbare Bildregistrierung	29
2.8. Kopf-Hals-Patienten	31
2.8.1. Zielstrukturen und Risikoorgane	31
2.8.2. Beweglichkeit durch Bewegungsapparat	32
2.8.3. Organbewegungen	35
2.9. Prostatapatienten	35
2.9.1. Zielstrukturen und Risikoorgane	35
2.9.2. Beweglichkeit durch Bewegungsapparat	36
2.9.3. Organbewegungen	37
2.10. Resümee	37
3. Stand der Forschung	41
3.1. Entwicklungen in der IGRT-Bildgebung	41
3.2. Deformationsmodellierung für deformierbare Bildregistrierung (DIR)	43
3.2.1. Statistische Deformationsmodelle	43
3.2.2. Übersicht über mechanische Deformationsmodelle	47
3.2.3. Mechanische Deformationsmodelle für den Kopf-Hals-Bereich	50
3.2.4. Mechanische Deformationsmodelle für den Beckenbereich	54
3.2.5. Mechanische Deformationsmodelle der Atmung	56
3.3. Kompensationsstrategie	59
3.3.1. Online: Verbesserte Tischkorrektur	59
3.3.2. Online-Verfahren der adaptiven Strahlentherapie (ART)	60
3.3.3. Semi-Online-Verfahren der adaptiven Strahlentherapie (ART)	60
3.3.4. Offline: bessere Planung mit einfachen Deformationsmodellen	60
3.4. Resümee	61
4. Lösungsansatz	63
4.1. Grundidee	63
4.2. Anforderungen	64
4.3. Einschätzung existierender Ansätze	64
4.4. Lösungsansatz	66
4.5. DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG	67
4.6. BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG	68
4.7. SZENARIO-INTEGRATION	69
4.8. Patientenkohorten für die Evaluationen	70
4.8.1. Kopf-Hals-Patientenkohorte	70
4.8.2. Pelvis-Patientenkohorte	72
4.9. Resümee	74
5. Extraktion und statistische Modellierung von Deformationsmerkmalen	77
5.1. Übersicht und Prozesskette	77
5.2. Bildauswahl	78
5.3. Rigide Vorregistrierung (simulierte IGRT)	79
5.4. Merkmalsextraktion	80
5.4.1. Übersicht über interfraktionelle Veränderungen	80
5.4.2. Visualisierung	81
5.4.3. Auswahl der Deformationsmerkmale	82

5.4.4.	Extraktion von Verschiebungen anatomischer Landmarken . . .	84
5.4.5.	Extraktion von Veränderungen von Organoberflächen	86
5.5.	Statistische Modellierung der Merkmale	87
5.5.1.	Punktkorrespondenzen für Landmarken	87
5.5.2.	Punktkorrespondenzen für Oberflächen	88
5.5.3.	Zentrierung	88
5.5.4.	Statistisches Modell	88
5.6.	Szenario-Generierung	89
5.7.	Evaluation Kopf-Hals	89
5.7.1.	Bildauswahl	90
5.7.2.	Rigide Vorregistrierung	90
5.7.3.	Merkmalsextraktion	91
5.7.4.	Statistische Modellierung der Deformationsmerkmale	92
5.7.5.	Szenario-Generierung	92
5.7.6.	Ergebnisse	93
5.7.7.	Diskussion	96
5.8.	Evaluation mit Pelvis-Patienten	98
5.8.1.	Bildauswahl	98
5.8.2.	Rigide Vorregistrierung	98
5.8.3.	Merkmalsextraktion	99
5.8.4.	Statistische Modellierung der Deformationsmerkmale	101
5.8.5.	Szenario-Generierung	101
5.8.6.	Ergebnisse	102
5.8.7.	Diskussion	105
5.9.	Resümee	108
6.	Patientenspezifische biomechanische Modellierung	111
6.1.	Übersicht und Prozesskette	111
6.2.	Segmentierung	112
6.3.	Netzgenerierung	114
6.3.1.	Methoden zur Netzgenerierung	115
6.3.2.	Qualitätsmetriken	116
6.3.3.	Analyse der Netzabhängigkeit	116
6.4.	Physikalische Modellierung	117
6.4.1.	Materialmodell	117
6.4.2.	Randbedingungen und Lasten	118
6.4.3.	Kalibrierung	119
6.5.	Simulation	119
6.5.1.	Simulationsplattformen	120
6.6.	Evaluation mit Kopf-Hals-Patienten	120
6.6.1.	Segmentierung	121
6.6.2.	Netzgenerierung	121
6.6.3.	Physikalische Modellierung und Kalibrierung	122
6.6.4.	Ergebnisse	124
6.6.5.	Diskussion	129

6.7.	Evaluation mit Pelvis-Patienten	131
6.7.1.	Segmentierung	131
6.7.2.	Netzgenerierung	131
6.7.3.	Physikalische Modellierung und Kalibrierung	133
6.7.4.	Ergebnisse	136
6.7.5.	Diskussion	137
6.8.	Resümee	141
7.	Szenario-Integration	145
7.1.	Übersicht und Prozesskette	145
7.2.	Nachbereitungen	146
7.2.1.	Baryzentrische Koordinaten	147
7.2.2.	Konturdeformation	147
7.2.3.	Bilddeformation	148
7.2.4.	Vektorfelderstellung	149
7.3.	Beispielanwendung Sicherheitssäume	149
7.3.1.	Szenariobasierter ITV-Sicherheitssaum	149
7.3.2.	Alternative Methoden	150
7.3.3.	Metriken zur medizinischen Beurteilung	151
7.4.	Evaluation mit Kopf-Hals-Patienten	152
7.4.1.	Nachbereitung der Deformations-Szenarien	153
7.4.2.	Beispielanwendung Sicherheitssäume	153
7.4.3.	Ergebnisse	154
7.4.4.	Diskussion	158
7.5.	Evaluation mit Pelvis-Patienten	160
7.5.1.	Nachbereitung der Deformations-Szenarien	160
7.5.2.	Beispielanwendung Sicherheitssäume	160
7.5.3.	Ergebnisse	161
7.5.4.	Diskussion	166
7.6.	Resümee	167
8.	Resümee	171
8.1.	Motivation	171
8.2.	Stand der Forschung	171
8.3.	Material und Methoden	172
8.4.	Ergebnisse	173
8.5.	Diskussion	174
8.5.1.	Bewertung der Ergebnisse des Deformationsmodells	174
8.5.2.	Bewertung des Deformationsmodells anhand der Anforderun- gen	175
8.5.3.	Bewertung des szenariobasierten Ansatzes für die Strahlenthe- rapie	177
8.6.	Fazit	178
8.7.	Antworten auf die Forschungsfragen	179
A.	Anhang	181
A.1.	Gleichmäßige Verteilung von Punkten auf einer Oberfläche	181

A.2. Physikalische Modellierung eines elastischen Kontinuums	181
A.2.1. Kinematik	181
A.2.2. Spannungstensoren	182
A.2.3. Materialmodell	182
A.2.4. Erhaltungsgleichungen und Randwertproblem	183
A.2.5. Randbedingungen	183
A.2.6. Schwache Formulierung	184
A.3. Approximation des Verschiebungsvektorfeldes mit finiten Elementen .	184
A.3.1. Lösungsverfahren	185

Literatur	187
------------------	------------

Abbildungsverzeichnis

1.	Evolution eines malignen Tumors [HB10] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)	6
2.	Metastasierungskaskade [Hur89] (gemeinfreies Bild)	8
3.	Bilder eines Patienten aus der Pelvis-Patientenkohorte (Abschnitt 4.8.2)	9
4.	Tiefendosiskurven verschiedener Strahlungsarten [MC07] (Creative Commons BY-SA 3.0, creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/) . . .	10
5.	Mikroskopische Verteilung der Ionisation verschiedener Strahlenarten [Dös00] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)	11
6.	Komponenten eines Linearbeschleunigers [STJ ⁺ 18] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)	13
7.	Erzeugung von Photonenstrahlung mit einem Linearbeschleuniger [Sch02] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)	14
8.	Modifikationen des Strahlenfeldes	15
9.	Dosisverteilungen im Wasserphantom von einem Photonenfeld (links) und sieben Photonenfeldern (rechts) [BZ18] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)	15
10.	Konformale und intensitätsmodulierte Strahlentherapie [BZ18] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)	16
11.	Das Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) in Heidelberg mit 1. Ionenquellen; 2. Hochfrequenzstrukturen für die Beschleunigung der Ionen; 3. Synchrotron 4. Therapiestrahler; 5. zwei Horizontal-Behandlungsplätzen; 6. Röntgensystem für IGRT; 7. und 8. Behandlungsplatz mit einstellbarer Strahlenrichtung durch die 600 Tonnen schwere Gantry für Schwerionen [HIT17] (mit freundlicher Genehmigung des Universitätsklinikums Heidelberg)	17
12.	Die einzelnen Dosisschichten des Raster-Scan-Verfahrens [CSEH ⁺ 06] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)	17
13.	Prozessketten der Strahlentherapie	18
14.	Segmentierte Risikostrukturen: Hüftköpfe in grün, Blase in hellblau, Rektum in türkis; segmentiertes GTV in orange (Software: Raystation [Bod18])	19
15.	Verschiedene Einstrahlrichtungen eines Bestrahlungsplans (Software: Raystation [Bod18])	20
16.	Dosisverteilung eines Bestrahlungsplans (Software: Raystation [Bod18])	21
17.	Bestimmung des DVHs von links nach rechts: Dosis-Histogramm, kumulatives Dosis-Histogramm, übliche Darstellung des DVHs	21
18.	Linearbeschleuniger (links) kombiniert mit einem diagnostischen CT-Scanner (rechts) [TMS ⁺ 06] (mit freundlicher Genehmigung des British Journal of Radiology)	23
19.	Tumor mit GTV (in gelb), CTV (in rot) und PTV (in grün)	26
20.	Kopf-Hals-Bereich	31
21.	Das CTV (rot) von Kopf-Hals-Patienten schließt benachbarte Lymphbahnen mit ein.	32
22.	Knochen im Kopf-Hals-Bereich	34

23.	Muskeln im Kopf-Hals-Bereich	35
24.	Dünndarm, Rektum und Harnblase liegen in direkter Nachbarschaft der Zielstrukturen Prostata und Samenblasen.	36
25.	Der Beckenring (Pelvis) besteht aus den beiden Hüftbeinen (Ossa coxae) mit Schambein (Os pubis), Darmbein (Os ilium), Sitzbein (Os ischii) und dem Kreuzbein (Os sacrum) [BS14b] (Creative Commons BY 3.0, creativecommons.org/licenses/by/3.0/).	37
26.	Muskeln des Pelvis-Bereichs	38
27.	Der erste kombinierte MRT-Linac mit einer Feldstärke von 1,5 T [RJSB ⁺ 17] (Creative Commons BY 3.0, creativecommons.org/licenses/by/3.0/)	42
28.	Statistische Deformationsmodelle (SDMs) können mit einer aufwendigen DIR trainiert werden, um eine schnelle, robuste statistische Registrierung durchzuführen [PP12] (mit freundlicher Genehmigung von SPIE, the international society for optics and photonics).	44
29.	Generiertes MRT-Bild des Referenzpatienten (links) und Steifigkeitskarten, welche mit verschiedenen Methoden ermittelt werden [CSF ⁺ 05] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)	45
30.	Die drei wichtigsten individuellen Hauptkomponenten (Eigenmoden) des DVFs eines Patienten werden von Söhn et al. durch eine PCA bestimmt [SBYA05] (mit freundlicher Genehmigung von IOP, © Institute of Physics and Engineering in Medicine. Reproduced by permission of IOP Publishing. All rights reserved)	46
31.	Der Unterschied zwischen den beiden populationsbasierten Modellen ist in den Karten der Aufenthaltswahrscheinlichkeit für die Harnblase kaum zu erkennen [RDO ⁺ 17] (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).	48
32.	Mit dem Ansatz von Lee et al. können realistische Deformationen für Animationen erzeugt werden [LST09] (mit freundlicher Genehmigung der ACM - Association for Computing Machinery).	52
33.	Im Ansatz von Al-Mayah et al. [AMMH ⁺ 10] werden 1) die Wirbel und 2) der Unterkiefer rigide oberflächenbasiert registriert, um Verschiebungs-Randbedingungen im Inneren des Körpers zu bilden. Dann werden in 3) durch eine geführte Projektion Verschiebungs-Randbedingungen für die Oberfläche des Körpers gebildet. (mit freundlicher Genehmigung von IOP, © Institute of Physics and Engineering in Medicine. Reproduced by permission of IOP Publishing. All rights reserved)	54
34.	Mit patientenspezifischen mechanischen Modellen können verschiedene Deformationen der Prostata durch eine Ultraschallsonde bei einem medizinischen Eingriff simuliert werden. Die simulierten Deformationen können die Datenbasis für ein patientenspezifisches statistisches Deformationsmodell bilden [HGA ⁺ 15] (Creative Commons BY 3.0, creativecommons.org/licenses/by/3.0/).	57

35.	Links: Im ausgeatmeten Zustand hat das FEM-Modell der Lunge (blau) keinen Kontakt mit der Interaktionsoberfläche (weiß). Rechts: Im eingeatmeten Zustand tritt das FEM-Modell in Kontakt mit der Interaktionsoberfläche und gleitet an ihr entlang [ZOMP04] (mit freundlicher Genehmigung von John Wiley & Sons).	58
36.	Mit einer heterogenen Druckverteilung und einem Kontaktmodell kann die Deformation der Lunge mit nur fünf Parametern beschrieben werden (rechts) [FMK ⁺ 12] (mit freundlicher Genehmigung von IEEE, © 2012 IEEE).	59
37.	Die Generierung von Patienten-Szenarien ergänzt die Prozesskette der Strahlentherapieplanung.	63
38.	Die Prozesskette für die Generierung von Patienten-Szenarien besteht aus drei Prozessen, welche die Therapieplanung (vgl. Abb. 37) ergänzen.	67
39.	Scotchcast-Maske und Vakuummatratze werden an den Kopf-Hals-Patienten angepasst [GSS ⁺ 11] (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).	71
40.	In der fusionierten Darstellung zweier koronarer Schichten eines Patienten an verschiedenen Behandlungstagen sind die Posenänderungen zu erkennen. Umfangreiche Visualisierungen werden in Kapitel 5 vorgestellt.	72
41.	Prozesskette der MRT-geführten Strahlentherapie (MRgRT)	73
42.	Vakuummatratze für die Immobilisierung von Pelvis-Patienten	73
43.	Unterschiedliche Füllzustände der Harnblase	74
44.	Prozesskette der Extraktion und statistischen Modellierung von Deformationsmerkmalen	78
45.	Die Prokrustes-Analyse (schematisch) mit den Landmarken $\vec{l}_{R,i}$ des Referenzbildes (schwarz) und den Landmarken $\vec{l}_{K,i}$ des Kontrollbildes (rot) vor der Transformation (links) und danach ($t(\vec{l}_{K,i})$, rechts); das Kontrollbild unterscheidet sich vom Referenzbild durch eine Rotation und eine Deformation.	80
46.	Die Darstellung einer koronaren Schicht zeigt nur einen kleinen Ausschnitt des Patienten, der erst in den relevanten Bereich geschoben werden muss. Diese Art der Visualisierung ist einfach zu realisieren.	81
47.	Die Darstellung mit einer Volumengrafik ermöglicht es dem Betrachter, sich schnell einen Überblick zu verschaffen und das Anheben der Schultern als wichtige Veränderung zu erkennen. Die Visualisierung kann vollautomatisch generiert werden, benötigt aber Rechenaufwand.	82
48.	Die Darstellung mit Oberflächennetzen ermöglicht es dem Betrachter, sich schnell einen Überblick zu verschaffen und die rechte Schulter als größte Veränderung zu identifizieren. Die Darstellung mit einem Oberflächennetz der segmentierten Strukturen erfordert deren (manuelle) Segmentierung.	82
49.	Die lokale Umgebung beider Wirbel ist sehr ähnlich und eine Landmarke wird einen Wirbel zu weit oben gefunden.	85

50.	Für jeden Punkt auf der Oberfläche der Kugel (Kreis) wird ein Strahl aus dem Mittelpunkt gebildet und mit der Oberfläche des zu modellierenden Organs geschnitten.	86
51.	Reduktion eines Dreiecknetzes mit einem Formmodell.	87
52.	Prozesskette der statistischen Modellierung von Patientenposen für Kopf-Hals-Patienten	90
53.	Die für die rigide Vorregistrierung der Kopf-Hals-Patienten verwendeten anatomischen Landmarken (grün) sind in einer Volumengrafik des CT-Planungsbildes dargestellt.	91
54.	Die interfraktionellen Veränderungen der Pose des Patienten an verschiedenen Tagen der Therapie (links bzw. rechts) können in der fusionierten Volumengrafik (Mitte) als das Anheben beider Schultern erkannt werden.	92
55.	Die Verschiebungen von $\vec{u}_p(f, i)$ bei 24 Landmarken werden als Deformationsmerkmale für Posenänderungen verwendet.	93
56.	Fusion der Volumengrafik eines Referenz-CT-Bildes (rot) und verschiedener Kontroll-CT-Bilder (grün) mit den gefundenen Landmarken (grüne Quadrate) eines Kopf-Hals-Patienten	95
57.	Die Landmarkenpositionen (Punkte) für alle Patienten nach der Prokrustes-Transformation; zur Visualisierung werden alle Landmarken in eine gemeinsame Patientenrepräsentation mit CTV (rot) projiziert (vorab veröffentlicht in [SSG ⁺ 16]).	96
58.	Prozesskette der statistischen Modellierung von Organformen für Pelvis-Patienten	98
59.	MRT-Kontrollbilder eines Pelvis-Patienten (links und rechts) und eine fusionierte Darstellung (Mitte) während der manuellen Registrierung	99
60.	Segmentierte Organe (Harnblase in grün, Prostata in rot, Rektum in hellblau) in einem MRT-Kontrollbild	99
61.	Das segmentierte Rektum eines Patienten an verschiedenen Tagen; nur der untere Teil des Rektums wird mit dem Formmodell erfasst.	100
62.	Segmentierte Kontroll-MRT-Bilder eines Pelvis-Patienten.	103
63.	Kastengrafiken zeigen die Variabilität von Rektum und Harnblase. Die „Whiskers“ sind das 1,5-fache des Interquartilsabstands lang.	104
64.	Zeitliche Veränderung des Rektumdurchmessers (in mm) über die Therapie (nur für Patienten mit mindestens 10 Kontrollbildern)	105
65.	Erste Hauptkomponente der Deformationsmerkmale der Harnblase (verschiedene Behandlungstage); maximale negative Deformation in rot (zwei Standardabweichungen); maximale positive Deformation in grün (zwei Standardabweichungen)	106
66.	Der Prozess der biomechanischen Modellierung wird zum Gesamtsystem hinzugefügt.	112
67.	Segmentiertes Bild im Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK [WVW ⁺ 04]): Eine Schicht des Voxelgitters; die Bildwerte weisen den Voxeln genau eine Struktur zu (Patientenvolumen in rosa, Knochen in grau, Rektum in grün, Harnblase in blau, Prostata in braun).	113

68.	Beispiel für ein Volumennetz für den Beckenbereich eines Patienten mit Knochen (rot), Harnblase (hellblau), Rektum (gelb) und umliegendem Gewebe (blau)	115
69.	Klinisches segmentiertes CT-Bild eines Kopf-Hals-Patienten. Links: Eine transversale Sicht des Planungsbildes; das segmentierte CTV wird in rot dargestellt, eine Risikostruktur (das Rückenmark) in grün und das Patientenvolumen in rosa. Rechts: Eine Volumenvisualisierung des CT-Bildes und Oberflächendarstellungen von CTV und Risikostruktur bieten einen 3D-Überblick über den Patienten.	121
70.	Links: Das Finite-Elemente-Modell mit den zugehörigen beweglichen Landmarken (rot) in der Referenzkonfiguration und den raumfesten Landmarken (grün); rechts: Das Finite-Elemente-Modell in der deformierten Konfiguration mit Überlappung der beweglichen und raumfesten Landmarken.	123
71.	Die Oberflächen des groben Volumennetzes (links, gelb) und des feinen Volumennetzes (rechts, blau) vor (oben) und nach (unten) der Deformation unterscheiden sich nicht erkennbar.	125
72.	Der Effekt der unterschiedlichen Volumennetze auf die Deformation des CTVs ist nicht zu erkennen.	125
73.	Die Oberfläche der Volumennetze der Patienten wurde aus der segmentierten Haut erstellt.	126
74.	Volumennetz mit Knochenmodellierung	126
75.	Zwei exemplarische Simulationsergebnisse, welche anhand von Referenz-Deformationsmerkmalen bestimmt wurden und sich besonders durch die Position der rechten Schulter unterscheiden. Die Deformation wird durch das mit dem Modell transformierte CT-Bild (grün) gegenüber dem original IGRT-Kontrollbild (blau) dargestellt. In beiden Bildern ist eine gute Übereinstimmung des transformierten Modells mit dem Kontrollbild zu erkennen.	127
76.	Die Deformation im homogenen Modell (links, grün) und die Deformation im heterogenen Modell (rechts, rot) nach der Simulation (unten) unterscheiden sich leicht (Mitte).	128
77.	Der Effekt der zusätzlichen Knochenmodellierung auf die Deformation des CTV ist nicht groß, aber erkennbar.	128
78.	Eine sagittale Schicht des Bestrahlungsplanungs-CTs eines Pelvis-Patienten mit einer IGRT-Behandlung, dargestellt in MITK [WVW ⁺ 04]; verschiedene Risikostrukturen wie Harnblase (grün), Rektum (blau), Darm (gelb) oder Rückenmark (hellblau) sowie eine Zielstruktur in der Prostata (rot) sind segmentiert.	132
79.	Distanzabhängige Kräfte zwischen Punktkorrespondenzen der Harnblasenoberfläche im Planungs-CT (rot) und im Kontroll-MRT (grün) deformieren das Modell.	135
80.	Simulation einer Formänderung der Harnblase; oben: Konfiguration vor der Simulation; unten: Konfiguration nach der Simulation; links: grobes Volumennetz; rechts: feines Volumennetz	136

81.	Transformierte Risiko- und Zielstrukturen unter Verwendung der unterschiedlichen Volumennetze mit $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$ (blau) bzw. $r_{\text{tri}} = 20 \text{ mm}$ (gelb)	138
82.	Transformierte Risiko- und Zielstrukturen unter Verwendung der unterschiedlichen Volumennetze mit $r_{\text{tri}} = 2,5 \text{ mm}$ (blau) bzw. $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$ (grün)	138
83.	Die Ergebnisse des Modells ohne Knochenmodellierung (grün) und des Modells mit Knochenmodellierung (rot) unterscheiden sich. Dargestellt sind die transformierten Organe (Harnblase, Prostata, Rektum). . . .	139
84.	Die Szenario-Integration wird dem Gesamtsystem hinzugefügt. . . .	146
85.	Mit baryzentrischen Koordinaten kann die Position eines Punktes (rot) als Linearkombination der Koordinaten der Eckpunkte (grün) des zugehörigen Dreiecks (grau) ausgedrückt werden.	147
86.	Für die Konturdeformation werden die Konturen in geschlossene Oberflächen (rot) umgewandelt, welche Punkt für Punkt mit baryzentrischen Koordinaten transformiert werden können.	148
87.	Für die Bilddeformation wird das Ursprungsbild (links) an den baryzentrisch transformierten Mittelpunkten der Voxel (rot) des zu generierenden deformierten Bilds (rechts) interpolierend ausgelesen. .	148
88.	Bei der Vektorfelderstellung werden mithilfe von baryzentrischen Koordinaten Verschiebungsvektoren (Pfeile) für die Mittelpunkte der Voxel des Referenzbilds (graue Punkte) erzeugt.	149
89.	Der szenariobasierte Sicherheitssaum (grün) wird mit den deformierten CTVs (mitte, rot) gebildet. In diesem Beispiel umschließt er das Volumen, welches in mehr als einem Szenario enthalten ist.	150
90.	Klinische und experimentelle Konzepte für Sicherheitssäume aus der Literatur	150
91.	Metriken zur retrospektiven Evaluation von Sicherheitssäumen (Abb. vorab veröffentlicht [SSG ⁺ 16], Creative Commons BY 4.0, creativecommons.org/licenses/by/4.0/)	152
92.	Das CTV (rot) wird mittels baryzentrischer Koordinaten transformiert. Das dafür notwendige Deformations-Szenario der Posenänderung besteht aus dem Referenz-Volumennetz (links, grau) und dem deformierten Volumennetz (rechts, grau).	153
93.	Die Distanz zwischen jeder transversalen Schicht des ITV's und dem Spinalkanal gibt die Gefährdung der Risikostruktur durch die jeweilige ITV-Schicht an (Abb. vorab veröffentlicht [SSG ⁺ 16], Creative Commons BY 4.0, creativecommons.org/licenses/by/4.0/).	154

94. Drei Patienten-Szenarien; links: fusionierte Volumendarstellung des transformierten Planungsbilds (undeformiert in blau, deformiert in grün); rechts: transformiertes CTV (undeformiert in blau, deformiert in grün). In der Volumendarstellung ist zu erkennen, dass die rechte Schulter in Szenario 2 und 3 gegenüber der Planungssituation deutlich nach oben angehoben ist. Gleichzeitig sind am Schädelknochen nur minimale Veränderungen zu erkennen. Das CTV wird durch Veränderung der rechten Schulter von rechts unten nach links oben deformiert, wobei sich das CTV in der Nähe der linken Schulter kaum verändert. 155
95. ITV-Sicherheitssäume eines exemplarischen Patienten (Patient 19). Links: homogener Sicherheitssaum von 3 mm (Methode 1); Mitte: variabler Sicherheitssaum nach Yang [YGZ⁺12]; rechts: szenariobasierter Sicherheitssaum (Methode 3). (Abb. vorab veröffentlicht [SSG⁺16], Creative Commons BY 4.0, creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 156
96. Distanz zwischen ITV und segmentiertem Spinalkanal für einen exemplarischen Patienten (vorab veröffentlicht [SSG⁺16], Creative Commons BY 4.0, creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 158
97. Das Verschiebungsvektorfeld (Pfeile) eines Patienten-Szenarios beschreibt die Deformation durch die Posenänderung (Anheben der Schulter) vollständig. Auswirkungen auf den rechten Teil der Zielstruktur hinter dem Schlüsselbein sind in der Vergrößerung erkennbar: Die Zielstruktur wird mit der Schulter nach oben verschoben. 159
98. Das CTV (rot) wird mittels baryzentrischer Koordinaten transformiert. Das dafür notwendige Deformations-Szenario der Änderung des Füllzustands der Harnblase bestehend aus dem Referenz-Volumennetz (links, grau) und dem deformierten Volumennetz (rechts, grau). . . . 161
99. Drei Deformations-Szenarien; links: eine Sagittalebene des transformierten Planungsbildes mit segmentierten Strukturen (Harnblase in grün, Rektum in blau, Prostata in rot); rechts: die transformierten Strukturen als 3D-Oberflächen (Harnblase in grün, Rektum in blau, Prostata in rot) 162
100. ITV-Sicherheitssäume eines exemplarischen Patienten (Patient 19); links: homogener Sicherheitssaum von 3 mm (Methode 1); Mitte: heterogener Sicherheitssaum (Methode 2); rechts: szenariobasierter Sicherheitssaum (Methode 3). 163
101. Das Verschiebungsvektorfeld (Pfeile) eines Patienten-Szenarios beschreibt die Deformation durch Änderungen von Organformen der Harnblase sehr genau. 166

Tabellenverzeichnis

1.	Statistische Modelle für Inter-Subjekt-Registrierungen	45
2.	Statistische Deformationsmodelle (SDM) für Intra-Subjekt-Registrierungen	49
3.	Mechanische Deformationsmodelle	51
4.	Einschätzung der Eignung der Deformationsmodell-Kategorien nach dem Stand der Forschung für die Abschätzung der zu erwartenden interfraktionellen Deformationen (anhand eines einzigen Planungsbilds)	65
5.	Deformationsursachen und geeignete Deformationsmerkmale	83
6.	Genauigkeit der Rekonstruktion der Posenänderung aus den ersten maximal 10 Eigenvektoren (in mm).	94
7.	Mittlere Abstände (in mm) zwischen Referenzposen $\vec{q}_{\text{ref}(j)}$ und dem ähnlichsten Szenario $\vec{q}_{\text{SZ}(j)}$ von 400 generierten Szenarien	97
8.	Genauigkeit (in mm) der Rekonstruktion der Oberflächen der Harn- blase bzw. des Rektums aus den ersten max. 10 Eigenvektoren (EV)	104
9.	Mittlerer Abstand (in mm) zwischen Referenzformen und dem ähn- lichsten Szenario gebildet mit Ansatz 1	107
10.	Mittlerer Abstand Genauigkeit (in mm) zwischen Referenzformen und dem ähnlichsten Szenario gebildet mit Ansatz 2	108
11.	Werte für die Parameter bei der Netzgenerierung mit CGAL. Die Dreiecksgrößen r_{tri} wird variiert, um die Netzunabhängigkeit der Simu- lation zu untersuchen.	122
12.	Da die IGRT-Bilder nicht segmentiert sind, können die Fehler der Mo- dellierungen nicht quantitativ bestimmt werden; stattdessen werden die Modellierungen miteinander verglichen. Hier sind die mittleren vektorweisen Unterschiede der Deformation im CTV zwischen dem ho- mogenen und dem heterogenen Modell für die Deformationsmerkmale aller Kontrollbilder des exemplarischen Patienten aufgeführt.	129
13.	Werte für die Parameter bei der Netzgenerierung mit CGAL. Die Drei- ecksgröße r_{tri} wird variiert, um die Netzunabhängigkeit der Simulation zu untersuchen.	132
14.	Materialparameter (Elastizitätsmodul) für verschiedene Organe . . .	133
15.	Werte für die Parameter bei der Netzgenerierung mit CGAL. Die Ele- mentgrößen werden variiert, um die Netzunabhängigkeit der Simulation zu untersuchen.	138
16.	Die mittleren Unterschiede (in mm) zwischen der segmentierten Pro- stata und der mit dem Modell transformierten Prostata für alle Frak- tionen eines Patienten	140
17.	Mittelwert und Standardabweichung der Metriken für die Sicherheits- säume der drei Methoden	157
18.	Mittlere Distanz zwischen ITV und segmentiertem Spinalkanal . . .	158
19.	Größe des Volumens V_{ITV_i} (in ml)	164
20.	Mittlere Größe des Volumens $\overline{V_{\text{ITV}_i \setminus \text{fCTV}}}$ (in ml); dieses entspricht dem Bereich des ITVs, welches gesundes Gewebe enthält.	164

21.	Mittlere Größe des Volumens $\overline{V_{\text{CTV} \setminus \text{ITV}_i}}$ (in ml); dieses Volumen entspricht dem Bereich des transformierten CTVs, das durch das jeweilige ITV nicht abgedeckt wird.	165
22.	Überlappungen von ITV und Risikostrukturen (in ml)	165
23.	Einschätzung der Eignung des Ansatzes dieser Arbeit für die Abschätzung der zu erwartenden interfraktionellen Deformation (vgl. Tabelle 4 in Abschnitt 4.3)	177

Abkürzungsverzeichnis

CBCT	Kegelstrahl-CT, siehe Seite 22
CGAL	Computational Geometry Algorithms Library, siehe Seite 116
CT	Computertomographie mit Röntgenstrahlung, siehe Seite 7
CTV	Clinical Target Volume, siehe Seite 24
DNS	Desoxyribonukleinsäure, siehe Seite 6
DVF	Verschiebungsvektorfeld, siehe Seite 29
IGRT	Bildgestützte Strahlentherapie, siehe Seite 22
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie, siehe Seite 15
MRT	Magnetresonanztomographie, siehe Seite 7
PCA	Hauptkomponentenanalyse, siehe Seite 88
PPCA	Probabilistische PCA, siehe Seite 89
PTV	Planning Target Volume, siehe Seite 26
ROI	Region of Interest, siehe Seite 27
US	Ultraschall, siehe Seite 7
DIR	Deformierbare Bildregistrierung, siehe Seite 29
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum, siehe Seite 3
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm, siehe Seite 21
FEM	Finite-Elemente-Methode, siehe Seite 111
GTV	Gross Tumor Volume, siehe Seite 19
ITV	Internal Target Volume, siehe Seite 25
MRgRT	MRT-geführte Strahlentherapie, siehe Seite 72
MSML	Medical Simulation Markup Language, siehe Seite 112
PET	Positronen-Emissions-Tomographie, siehe Seite 7
SDM	Statistisches Deformationsmodell, siehe Seite 43
SOFA	Simulation Open Framework Architecture, siehe Seite 120

1. Einleitung

In dieser Arbeit wird ein Deformationsmodell zur Abschätzung interfraktioneller Veränderungen anatomischer Strukturen bei Strahlentherapiepatienten vorgestellt. Dieses Modell kombiniert Statistiken zu bildbasiert gemessenen Veränderungen von Patienten einer Patientenkohorte mit einem patientenspezifischen biomechanischen Modell eines neuen Patienten.

Das Deformationsmodell wird anhand zweier unterschiedlicher Patientenkohorten (Kopf-Hals-Karzinome und Prostatakarzinome) evaluiert, um die Generalität des Modells zu untersuchen.

1.1. Motivation

Bösartige Tumorerkrankungen stellen die Medizin vor große Herausforderungen, denen sie sich mit multimodalen Therapien stellt. Diese kombinieren die drei wichtigsten Säulen der Onkologie: Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie.

Hochpräzise Verfahren der Strahlentherapie ermöglichen eine exakte Strahleinstellung, sodass in unbewegter Anatomie eine hochkonforme Dosisapplikation möglich wird. Eine Voraussetzung dafür ist die rechnergestützte Bestrahlungsplanung, welche seit 25 Jahren Bestandteil der klinischen Praxis ist [HB10]. Sie ermöglicht es, Strahleinstellungen für hochkonforme Therapiepläne zu berechnen, die gleichzeitig eine hohe Dosis im Zielvolumen und eine geringe Dosis in benachbarten Risikostrukturen applizieren.

Der Bestrahlungsplan für eine Strahlentherapie wird anhand eines einzelnen CT-Bildes erzeugt. Die Therapie erfolgt allerdings erst einige Tage nach der Planung und geht über mehrere Wochen. Trotz umfangreicher Gegenmaßnahmen wie der Fixierung durch Halterungen, Rahmen oder Vakuummatratzen kommt es zu erheblichen Unterschieden zwischen der anatomischen Situation im CT-Bild der Bestrahlungsplanung und der tatsächlichen Situation während der Behandlung.

Trotz Fixierung haben intrafraktionelle Bewegungen (Bewegungen während einer Therapiesitzung) und interfraktionelle Veränderungen (Veränderungen des Patienten zwischen dem Tag der Planung und der Therapie bzw. zwischen verschiedenen Therapietagen) Einfluss auf die Position und Form von Zielstrukturen und Risikoorganen. Außerdem wird die Dosisverteilung durch Veränderungen im Therapiestrahл beeinflusst, was v. a. bei der Bestrahlung mit Schwerionen eine große Rolle spielt.

Intrafraktionelle Bewegungen werden z. B. durch Atmung, Schlucken oder Peristaltik verursacht. Die zugrundeliegende Bewegung kann vor der Therapie mit einer 4D-Bildaufnahme erfasst werden, sodass durch eine simulierte Therapie eine passende Behandlungsstrategie ermittelt werden kann. Zusätzlich können während der Bestrahlung Bewegungen durch Online-Bildgebung erfasst und teilweise durch Veränderungen an der Strahleinstellung („Tracking“ und „Gating“) kompensiert werden.

Interfraktionelle Veränderungen des Patienten werden durch unterschiedliche Gelenkstellungen (Posen), unterschiedliche Füllzustände von Hohlraumorganen oder Gewichtsunterschiede des Patienten verursacht. Translationen (und Rotationen) der Zielregion werden in der klinischen Routine durch tägliche bildgebende Verfahren vor

jeder Fraktion erkannt und durch eine Anpassung des Patiententisches kompensiert („Image-Guided Radiation Therapy“, IGRT). Deformationen können allerdings nur teilweise kompensiert werden.

Zurzeit werden vereinfachende Annahmen über mögliche Veränderungen getroffen, um sie bei der Planung durch Sicherheitssäume zu kompensieren. Das dabei zwangsläufig ebenfalls bestrahlte gesunde Gewebe kann bis zu 50 % der Größe des sichtbaren Tumors entsprechen.

1.2. Zielsetzung und Fragestellungen

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Systems, das patientenspezifische Modelle für die Vorhersage plausibler, repräsentativer Deformationen erzeugen kann. Das Deformationsmodell soll es erlauben, zu erwartende anatomische Veränderungen schon im Bestrahlungsplan zu berücksichtigen.

Es stellen sich folgende Fragen:

- **1. Wie kann das Deformationsmodell in die Therapieplanung integriert werden?**

Es ist zu untersuchen, welche Ergebnisse ein Deformationsmodell liefern muss, damit es in der Prozesskette der Planung einer Strahlentherapie eingesetzt werden kann.

- **2. Wie können (statistische) Informationen aus Patientenkohorten verwendet werden?**

Es gibt zahlreiche Kontrollbilder von interfraktionellen Deformationen aus der klinischen Routine und aus Studien. Sie müssen durch geeignete Visualisierungstechniken dargestellt werden, um eine qualitative manuelle Auswertung zu ermöglichen und einen Eindruck über vorhandene Deformationen in verschiedenen Patientenkohorten gewinnen zu können. Erst dann können geeignete Merkmale der Deformation mit automatischen Methoden der Bildverarbeitung extrahiert und modelliert werden.

- **3. Wie können patientenspezifische Informationen genutzt werden?**

Bei der Bestrahlungsplanung liegt nur ein CT-Bild (und ein MRT-Bild) des Patienten vor. Es muss untersucht werden, wie geometrische Informationen aus diesen Bildern genutzt werden können, um die zu erwartenden Deformationen einzuschränken.

- **4. Wie können mechanisch plausible Deformationen erzeugt werden?**

Es ist zu untersuchen, wie sichergestellt werden kann, dass das Deformationsmodell mechanisch plausible Deformationen erzeugt.

- **5. Wie kann das Deformationsmodell evaluiert werden?**

Es müssen Möglichkeiten gefunden werden, das Deformationsmodell zu evaluieren und seinen Mehrwert für die Therapie des Patienten zu überprüfen.

Ein besonderer Fokus dieser Arbeit liegt auf der klinischen Einsetzbarkeit der Methoden. So wird darauf geachtet, dass das vorgeschlagene Deformationsmodell möglichst einfach und effizient klinisch eingesetzt werden kann. Dies wird mit zwei umfangreichen Patientenkohorten von Kopf-Hals-Patienten und Pelvis-Patienten überprüft, die auch für Evaluationen in den einzelnen Kapiteln verwendet werden.

1.3. Rahmenbedingungen

Die vorliegende Arbeit entstand während der Tätigkeit des Autors als Doktorand und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in den Arbeitsgruppen „Therapy Planning – Development“ und „Computational Patient Models“ der Abteilung für medizinische Physik in der Strahlentherapie. Kooperationen im Sonderforschungsbereich (SFB) Transregio 125 „Cognition-Guided Surgery“ ermöglichten gemeinsame Arbeiten im Bereich der mechanischen Modellierung [SKS⁺15, SSS⁺14, SSG⁺17], der Segmentierung mit statistischen Formmodellen [NEH⁺16] und der robusten Planung [BS14a].

1.4. Eigener Beitrag

Die Beiträge der vorliegenden Arbeit lauten wie folgt:

- **Konzept: Deformationsmodell als Kombination aus statistischem und mechanischem Modell**

In dieser Arbeit wird ein Konzept vorgestellt, wie statistisches Vorwissen über Deformationen aus Kohorten mit einem mechanischen Modell kombiniert werden kann, das die patientenspezifische Anatomie berücksichtigt [STP⁺16]. Damit wird nicht nur eine bessere Deformationsvorhersage möglich, sondern es können darüber hinaus synthetische Daten generiert werden, welche genaue Repräsentationen der vorhergesagten Deformation erlauben.

- **Bildgebung, Analyse und statistische Modellierung der Deformationen**

Für diese Arbeit wurden interfraktionelle Veränderungen und ihre dosimetrischen Konsequenzen analysiert [SGS⁺14, SGD⁺14b]. Insbesondere wurden Analysen der Deformationen in annotierten 2D- und 3D-Videos durchgeführt [SGB14, SGSB14], bevor die besten Deformationsmerkmale ausgewählt und statistisch modelliert wurden. Eine Studie für die MRT-geführte Strahlentherapie wird unterstützt, um die Erfüllung der Anforderungen an die Bildgebung für eine vollständige Modellierung der Deformation von Harnblase und Rektum sicherzustellen [BPS⁺18].

- **Patientenspezifisches mechanisches Modell**

Es wurde ein Prozess für die Generierung von patientenspezifischen Finite-Elemente-Modellen entworfen und implementiert. Der Prozess ist generisch gehalten, sodass sowohl der Kopf-Hals-Bereich als auch der Pelvis-Bereich abgebildet werden kann.

- **Implementierung und Integration des Gesamtsystems**

Die Implementierung des Gesamtsystems ist nachhaltig in verschiedenen Plattformen integriert. Dazu gehören insbesondere die „Medical Simulation Markup Language“ (MSML, [SSS⁺14]), Byst (eine Softwareplattform für die Strahlentherapie [BMT⁺16]) und das „Medical Imaging Interaction Toolkit“ (MITK) [WVW⁺04]. Die Integration hat auch auf dieser Arbeit aufbauende Arbeiten ermöglicht, beispielsweise zur systematischen Reduktion der notwendigen Szenarios mit „Uncertainty Quantification“ (UQ) [SSG⁺17]. Außerdem werden modifizierte Varianten der Deformationsmodelle für die robuste Planung

(Dosisberechnung) [BS14a], die Integration in eine Methode zur Positionsverifikation von Patienten mit einer „Time-of-Flight“-Kamera [WSS⁺15] und für die Entwicklung von anthropomorphen Patienten-Phantomen [NJG⁺16] verwendet.

- **Evaluation an zwei unterschiedlichen Kollektiven**

Die mit dem System generierten Deformationsmodelle der Kopf-Hals-Patienten werden mit insgesamt über 500 IGRT-CT-Kontrollbildern evaluiert [SSG⁺16]. Zusätzlich werden andere Ansätze aus der Literatur für die Deformationsmodellierung implementiert, um einen direkten Vergleich zu ermöglichen. Die Deformationsmodelle der Pelvis-Patienten werden mit 200 IGRT-MRT-Kontrollbildern evaluiert.

1.5. Gliederung

Für die Arbeit ist die Implementierung eines Gesamtsystems notwendig. Nachdem in Kapitel 4 der Ansatz und die zugehörige Prozesskette vorgestellt werden, evaluieren und diskutieren die Kapitel 5 bis 7 die einzelnen Prozesse. Das Gesamtsystem wird nach einer Zusammenfassung in Kapitel 8 diskutiert.

- In Kapitel 1, dieser Einleitung, werden die Motivation, die Zielsetzung und die wichtigsten Fragestellungen der Arbeit beschrieben.
- In Kapitel 2, Grundlagen der Strahlentherapie, wird der aktuelle klinische Stand der Strahlentherapie beschrieben und das Problem der interfraktionellen Deformationen beschrieben.
- In Kapitel 3 wird der aktuelle Stand der Forschung für die Kompensation interfraktioneller Deformationen beschrieben. Der Fokus liegt dabei auf statistischen und mechanischen Deformationsmodellen.
- In Kapitel 4, Lösungsansatz, wird die Eignung der Deformationsmodelle aus Kapitel 3 für die Vorhersage interfraktioneller Deformationen abgeschätzt und es wird eine Übersicht über den in dieser Arbeit implementierten Ansatz gegeben.
- In Kapitel 5 wird der Prozess zur Extraktion und statistischen Modellierung von Deformationsmerkmalen beschrieben. Die Rekonstruktionsqualität sowie die Repräsentativität der statistischen Modelle wird evaluiert und diskutiert.
- In Kapitel 6, Patientenspezifische biomechanische Modellierung, wird der Prozess zur Erzeugung des biomechanischen Modells vorgestellt. Es werden verschiedene Modellkomplexitäten evaluiert und diskutiert.
- In Kapitel 7, Szenario-Integration, wird der Prozess der Aufbereitung des Deformationsmodells in die Strahlentherapie vorgestellt. Die Verbesserung der Therapie wird durch retrospektive Studien anhand klinischer Metriken evaluiert und diskutiert.
- In Kapitel 8, dem Resümee, wird die Arbeit zusammengefasst und in ihrer Gesamtheit diskutiert. Es werden Antworten auf die Fragestellungen aus Kapitel 1 gegeben.

2. Grundlagen

In diesem Abschnitt werden die medizinische Grundlagen und der klinische Stand der Strahlentherapie beschrieben. Für die beiden in dieser Arbeit verwendeten Patientenkohorten (Tumoren im Kopf-Hals- und Pelvis-Bereich) werden übliche Behandlungsstrategien sowie die anatomischen Grundlagen der Beweglichkeit dargestellt.

Teile der Grundlagenbeschreibung wurden vorab in der Diplomarbeit des Autors verwendet [Sto11]. Dazu gehören die medizinischen Grundlagen und die grundsätzlichen Techniken und Abläufe der Strahlentherapie.

2.1. Tumorpathologie

Im Allgemeinen bezeichnet der Begriff Tumor (lat. für Anschwellung) die Volumenzunahme und den damit verbundenen erhöhten Platzbedarf von Gewebe. Im engeren Sinne wird er für eine unkontrollierte Neoplasie verwendet, also eine Vermehrung von abnormen Zellen, die autonom ohne Kontrolle durch Hormone oder andere Integrationssignale stattfindet. Ein Tumor kann gutartig (benigne) oder bösartig (maligne) sein [Nen08].

Benigne Tumoren unterscheiden sich kaum von ihrem Ursprungsgewebe. So wird oft sogar die eigentliche Funktion des Muttergewebes weiter ausgeführt; ein benigner Schilddrüsentumor kann so etwa zu einer Schilddrüsenüberfunktion führen. Benigne Tumoren wachsen langsam und verdrängen dabei das benachbarte Gewebe, indem sie eine Kapsel bilden. Dies wird als expansives Wachstum bezeichnet. Je nach Lokalisierung können auch benigne Tumoren lebensgefährlichen Schaden anrichten [Nen08].

Maligne Tumoren unterscheiden sich stark von ihrem Ursprungsgewebe, sie wachsen schnell und invasiv. Da sie nicht durch eine Kapsel eingeschlossen sind, wachsen sie sogar über Organgrenzen hinaus und zerstören das dortige Gewebe. Durch Lymph- und Blutgefäße gelangen sie in entfernte Organe des Körpers und bilden dort Metastasen [Nen08].

2.1.1. Klassifikation maligner Tumoren

Das wichtigste Unterscheidungskriterium bei malignen Tumoren ist die gewebliche Herkunft, die den Typ des Tumors bestimmt. Bösartige epitheliale Tumoren werden als Karzinom bezeichnet und machen 85 % der malignen Tumorerkrankungen aus. Sie entstehen in Haut, Schleimhaut oder Drüsen. Um den Tumor zu typisieren, ist eine histologische Untersuchung nötig, da nur so eine Metastase in der Leber von einem primären Lebertumor unterschieden werden kann [MSTV07, Nen08].

Weitere wichtige Merkmale sind die Lokalisierung, der Grad der Bösartigkeit und das Wachstumsstadium des Tumors. Sie werden zusammen mit dem Tumortyp zur Klassifikation des Tumors verwendet [MSTV07, Nen08].

2.1.2. Entstehung von malignen Tumoren

Die Entstehung von malignen Tumoren findet in mehreren Phasen statt (siehe Abb. 1). In der ersten Phase, der Initiation, mutiert eine einzelne Zelle. Dies kann durch eine Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch ein gentoxisches Kanzerogen¹ oder andere Einflüsse, wie ionisierende Strahlung oder Viren, ausgelöst werden. Meist können zellinterne Reparaturmechanismen diesen Schaden wieder beheben oder die Zelle wird durch interne Mechanismen (Tumorsuppressorproteine) oder das Immunsystem zerstört. Versagen diese Schutzmechanismen, spricht man von einer initiierten Zelle [Nen08].

Diese Zelle kann im zweiten Schritt ihre geschädigten DNS-Informationen an Tochterzellen weitergeben. Zum Auslösen der Proliferation sind in dieser Phase noch externe Wachstumsreize notwendig, die z. B. von nicht-gentoxischen Kanzerogenen² erzeugt werden. Es entsteht ein wachsender Klon (Zellhaufen mit gleicher DNS) initiiert Zellen. Diese Phase ist die Promotionsphase und die nicht-gentoxischen Kanzerogene werden als Promotoren bezeichnet. Mit der Anzahl der Zellen innerhalb des Zellklons wächst auch die Wahrscheinlichkeit neuer Sub-Klone mit neuen Mutationen [HB10, Nen08].

Der dritte Schritt ist die Progression, bei der durch Mutationen neue Sub-Klone mit aggressiverem Verhalten entstehen. Es bildet sich ein heterogener Zellverband, dessen Zellen unterschiedliche Eigenschaften haben. Durch die neuen Mutationen werden weitere Tumorsuppressorgene gestört; das Zellwachstum wird zunehmend schneller und unkontrollierter. Die Zellen wachsen und vermehren sich ohne externe Wachstumsreize, es hat sich ein maligner Tumor gebildet [HB10, Nen08].

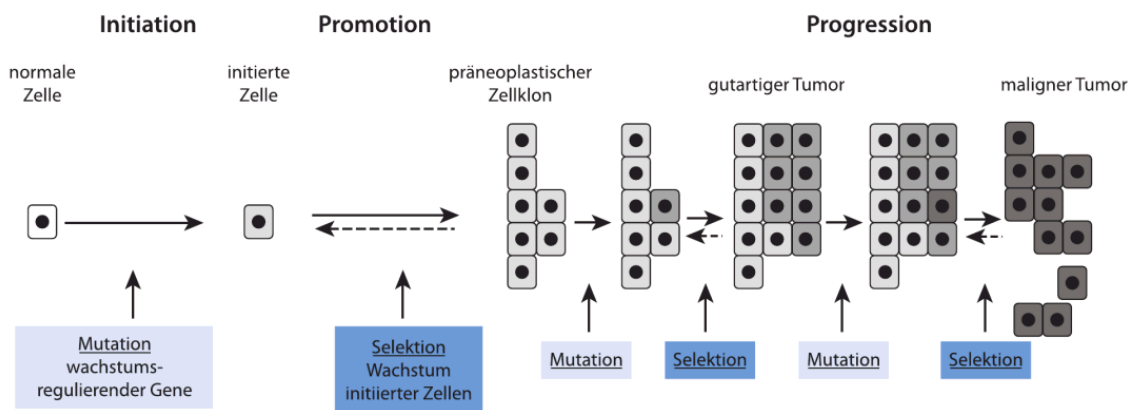


Abbildung 1: Evolution eines malignen Tumors [HB10] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

2.1.3. Tumorwachstum

Die Geschwindigkeit des Tumorwachstums ist abhängig von der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie der Abwehr durch das Immunsystem. Zunächst

¹Gentoxische Kanzerogene sind Substanzen die Mutationen auslösen können.

²Nicht-gentoxische Kanzerogene sind Substanzen, die die Tumorentwicklung fördern.

wachsen Tumoren sehr langsam und sie werden nur durch Diffusion versorgt. Durch Angiogenese-Faktoren, die durch Tumorzellen oder Wirtszellen gebildet werden, wird eine Gefäßeinsprossung ausgelöst: Es bilden sich neue Gefäße, die aus benachbarten kleinen Venen aussprossen. Danach wächst der Tumor exponentiell, bis die Gefäßbildung nicht mehr Schritt halten kann. Die Gefäßneubildung ist dann langsamer als das Tumorwachstum und viele Tumorzellen werden nur mangelhaft mit Sauerstoff versorgt. Die Folgen sind ein inhomogenes Tumolvolumen und Zelluntergänge durch mangelhafte Versorgung [MSTV07, Sau09].

2.1.4. Immunologischer Einfluss auf den Tumor

Eine maligne Transformation ist oft mit dem Auftreten neuer Antigene auf der Tumoroberfläche verbunden. Diese werden von Antikörpern und Antikörper produzierenden Zellen erkannt und die Tumorzelle wird eliminiert. So kann das Tumorwachstum häufig verhindert werden. Tumorzellen besitzen jedoch auch Möglichkeiten, sich der immunologischen Kontrolle zu entziehen, z. B. mit einer Maskierung ihrer Antigene durch Glykoproteine oder gar durch Abstoßung der Antigene. Hat der Tumor eine kritische Größe von ca. 10^6 Zellen überschritten, kann er vom Immunsystem nicht mehr am weiteren Wachstum gehindert werden [MSTV07].

2.1.5. Invasion und Metastasierung

Zellen besitzen eine Kontakthemmung, welche eine Vermehrung verhindert, falls dazu nicht genug Platz vorhanden ist. Wird diese Hemmung gestört und kommt es zusätzlich zum Verlust der Haftstrukturen des Tumors, dann können sich Tumorzellen aus ihrem Zellverband lösen und andere Zellverbände infiltrieren [MSTV07, Nen08]. Infiltrationen sind auch über weite Strecken möglich (Abb. 2). Die Tumorzellen dringen in Gefäße, z. B. Lymphgefäße oder Blutgefäße ein und breiten sich von dort weiter aus. Lymphgefäße sind nicht vor dem Eindringen der Tumorzellen geschützt und werden meist als erstes infiltriert [Nen08]. Um sich auch über den Blutkreislauf zu verteilen, müssen Tumorzellen die Gefäßhülle (Basalmembran) der Blutgefäße mit Proteasen³ auflösen. Ist die Gefäßwand zerstört, folgen weitere Tumorzellen. Sie werden vom Blutkreislauf fortgetragen und können auf diese Weise in weit entferntem Gewebe Tochtergeschwülste bilden. Hämatogene Metastasen bilden sich bevorzugt dort, wo sie sich im Kapillarnetz (Lunge, Leber) verfangen oder das Blut langsam strömt (Knochen) [MSTV07].

2.2. Bildgebende Verfahren für die Tumordiagnostik

Mit bildgebenden Verfahren kann der Verdacht erhärtet und ein Tumor lokalisiert und näher klassifiziert werden. Zu den bildgebenden Verfahren gehören u. a. die klassische Röntgendiagnostik, Ultraschall (US), Computertomografie mit Röntgenstrahlung (CT, Abb. 3a), Magnetresonanztomographie (MRT, Abb. 3b) und sowie die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) aus der Nukleardiagnostik [Dös00]. Die am häufigsten eingesetzte Bildgebung ist die CT-Bildgebung.

³Proteasen sind Enzyme, die andere Enzyme, Proteine und Polypeptide abbauen können.

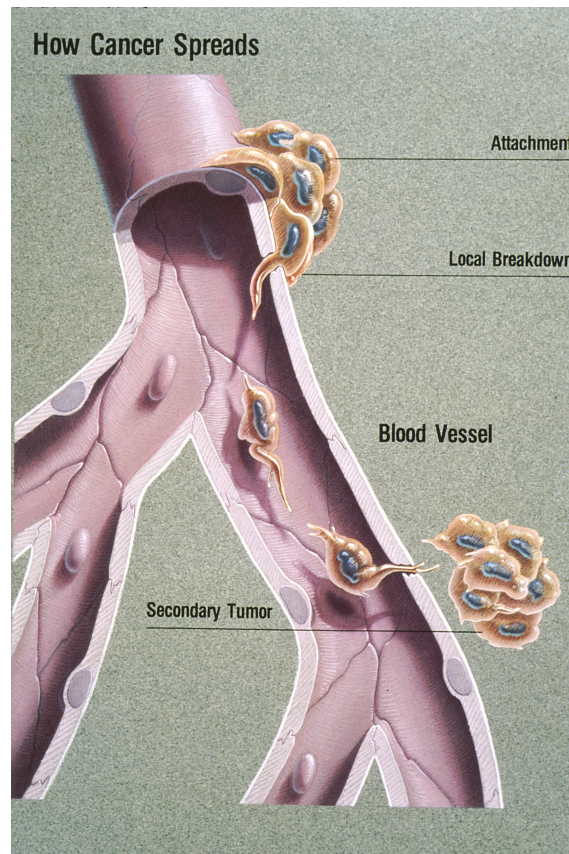


Abbildung 2: Metastasierungskaskade [Hur89] (gemeinfreies Bild)

Aus technischer Sicht generieren bildgebende Verfahren ein 3D-Skalarfeld, das durch ein schichtweises digitales 3D-Bild des Patienten repräsentiert wird. Jedes Pixel einer Schicht repräsentiert einen bestimmten quaderförmigen Gewebebereich und wird daher auch als Volumen-Pixel oder Voxel bezeichnet [PB07]. Die Position eines Voxels \vec{v} ist durch den Index i des Voxels bestimmt⁴. Die Bildwerte $I(\vec{v}_i)$ sind nur an den Mittelpunkten der Voxel festgelegt. Es werden Interpolationsverfahren eingesetzt, um Bildwerte $I(\vec{x})$ an beliebigen Positionen \vec{x} im Bild zu bestimmen.

2.3. Die drei Säulen der Tumorthherapie

Die drei häufigsten Formen der Tumorthherapie sind Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie, die oft als Säulen der Tumorthherapie bezeichnet werden [BTB05, Lei07]. Meist werden die Therapien kombiniert eingesetzt. Nur ein Teil der Krebsfälle kann geheilt werden. Ist keine Heilung möglich, versucht man, dem Patienten mit lebensverlängernden und symptomlindernden (palliativen) Maßnahmen zu helfen.

Einige Tumoren können durch einen chirurgischen Eingriff vollständig entfernt werden. Das tumoröse Gewebe wird herausgeschnitten, in manchen Fällen wird auch ein Spenderorgan eingesetzt. Der Eingriff kann mittels einer offenen Operation oder minimalinvasiv durchgeführt werden [Lei07].

⁴Es könnten auch drei Indizes verwendet werden, um die drei Raumrichtungen abzubilden.

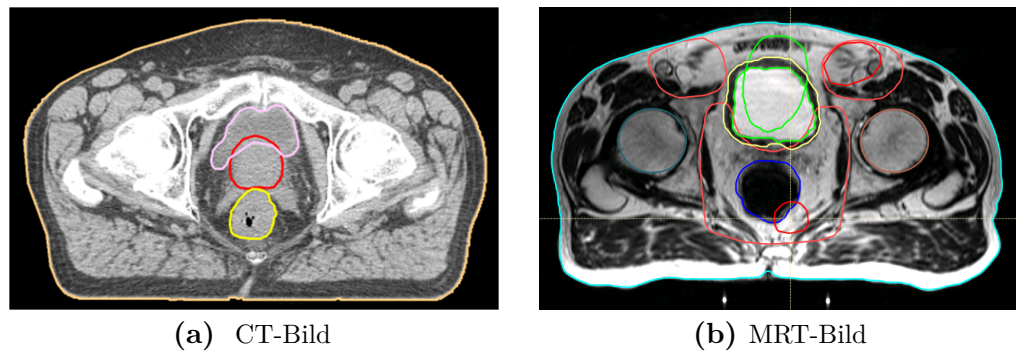


Abbildung 3: Bilder eines Patienten aus der Pelvis-Patientenkohorte (Abschnitt 4.8.2)

Als Chemotherapie bezeichnet man die systemische Anwendung eines chemischen Therapeutikums, um den Tumor zu zerstören. Obwohl das auf maligne Zellen stärker wirkt als auf gesunde Zellen, kommt es zu Nebenwirkungen, welche auch das Immunsystem, das Herz, den Gastrointestinaltrakt und die Nieren betreffen können [Lei07].

Die Strahlentherapie wird in zwei Arten unterteilt: Die Teletherapie und die Brachytherapie. In der Teletherapie wird die Strahlung von außen auf den Körper gerichtet. Durch verschiedene Techniken kann erreicht werden, dass der Tumor eine hohe Strahlungsenergie absorbiert und das umliegende Gewebe gleichzeitig geschont wird. Dasselbe Ziel wird in der Brachytherapie durch eine temporäre Implantation einer kleinen Strahlenquelle direkt in der Nähe des Tumors erreicht.

2.4. Strahlentherapie

In diesem Abschnitt wird die Strahlentherapie (genauer gesagt, nur die Teletherapie, siehe Abschnitt 2.3) näher beschrieben. Der Tumor wird durch ionisierende Strahlung zerstört, die von außen auf den Patienten gerichtet wird. Mit verschiedenen Techniken kann erreicht werden, dass das Umgebungsgewebe in der Nähe der Zielstruktur dabei geschont wird.

2.4.1. Wirkmechanismen der Strahlentherapie

In der Strahlentherapie werden Tumoren durch ionisierende Strahlung zerstört. Die Wirkungskette der Strahlung kann in drei Phasen aufgeteilt werden [HBD06]:

- In der physikalischen Phase wird die Ionisierung einzelner Atome betrachtet.
- In der biologischen Phase wird die Wirkung der Ionisierung auf Biomoleküle und deren Reparatur betrachtet.
- Die klinische Phase betrachtet die Folgen nicht bzw. falsch reparierter Biomoleküle.

Physikalische Wirkung ionisierender Strahlung

Besitzt Strahlung genug Energie, um Elektronen aus der äußeren Hülle von Atomen zu lösen, spricht man von ionisierender Strahlung. Die dazu benötigte Energie entspricht

in etwa der Bindungsenergie dieser Elektronen. Zu den Photonenstrahlungen mit ionisierenden Eigenschaften gehören die Röntgenstrahlung und Gammastrahlung. Zur ionisierenden Partikelstrahlung gehören z. B. Protonen- und Schwerionenstrahlung [Kri09, Sau09].

Die Energie, die von Gewebe pro Masse absorbiert wird, wird als Energiedosis bezeichnet. Sie wird in Gray ($1 \text{ Gy} = \frac{1 \text{ J}}{\text{kg}}$) angegeben. Charakterisiert werden die Strahlenarten durch den Verlauf der deponierten Energiedosis innerhalb des Zentralstrahls eines einzelnen Strahlenfeldes. Dies wird grafisch als Tiefendosiskurve dargestellt (siehe Abb. 4) [Kri09, Sau09, Dös00].

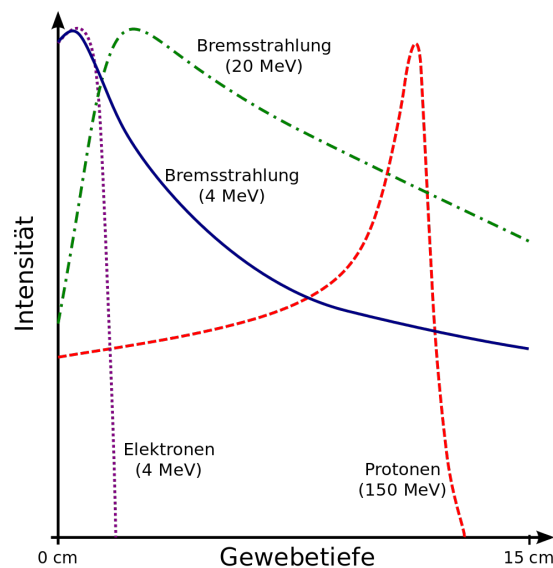


Abbildung 4: Tiefendosiskurven verschiedener Strahlungsarten [MC07] (Creative Commons BY-SA 3.0, creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)

Biologische Wirkung ionisierender Strahlung

Ionisierende Strahlung hat direkte und indirekte Wirkungen auf biologisch aktive Moleküle in Zellen. Die direkte Ionisierung von Biomolekülen dominiert bei Strahlungen mit hohem Energietransfer (z. B. Kohlenstoffionen). Bei Photonen- und Elektronenstrahlung dominiert die indirekte Wirkung: Durch Radiolyse entstehen freie Wasserradikale, die wiederum Biomoleküle schädigen können [Sau09, WW06, MS05].

Die Ionisation eines biologisch aktiven Moleküls verändert es auf biochemischer Ebene. Oft kann die Veränderung wieder behoben werden; v. a. für Bestandteile der DNS existieren effiziente Reparaturmechanismen. Die meisten Zellschäden werden falsch reparierten Veränderungen zugeschrieben [HBD06, Sau09].

Das Ausmaß der schädigenden Wirkung von Strahlung hängt nicht nur von der Menge der deponierten Energie ab, sondern auch von ihrer mikroskopischen Verteilung (siehe Abb. 5). Dicht ionisierende Strahlung erzeugt nahe beieinander liegende Veränderungen (DNS-Doppelstrangbrüche), die schlechter repariert werden können. Die effektive Dosis berücksichtigt diesen Unterschied durch Gewichtungsfaktoren für verschiedene Strahlenarten [Sau09, Dös00].

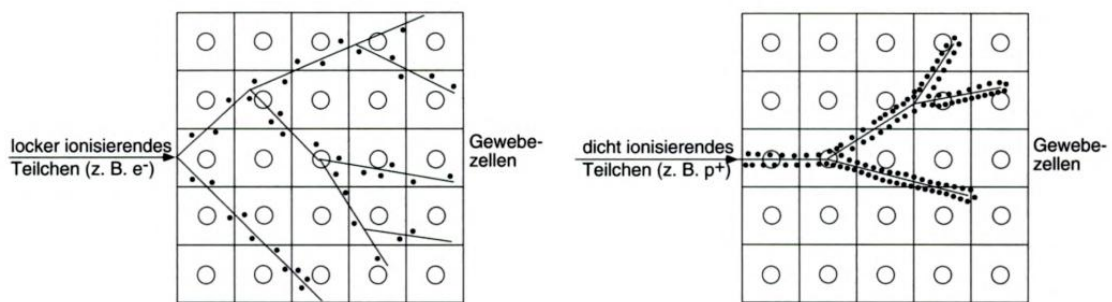


Abbildung 5: Mikroskopische Verteilung der Ionisation verschiedener Strahlenarten [Dös00] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

Klinische Folgen ionisierender Strahlung

Durch falsch reparierte DNS-Schäden kann es neben diversen Folgen wie Genaktivierungen, Zellzyklusverlängerungen oder Mutationen zum Zelltod kommen. Für differenzierte Funktionszellen bezeichnet dies den Verlust ihrer Funktion und wird auch als Zellinaktivierung bezeichnet. Für proliferierende Zellen, deren Funktion die klonale Vermehrung ist, bezeichnet der Zelltod den Verlust ihrer Teilungsfähigkeit, was auch als klonogener Zelltod bezeichnet wird. Eine (Tumor-)Zelle gilt als nicht mehr teilungsfähig, wenn sie weniger als 50 Tochterzellen bilden kann. Dies kann mit einem Kolonietest bestimmt werden [Sau09, WW06, HBD06].

Nicht nur Tumorzellen werden von der Strahlung erfasst, auch gesunde Zellen werden zwangsläufig mit bestrahlt. Man unterscheidet hier deterministische und stochastische Folgen. Deterministische Folgen treten ab einer bestimmten organspezifischen Toleranzdosis auf und verstärken sich bei Erhöhung der Dosis. Zu diesen Folgen gehören z. B. Organschäden und die akute Strahlenkrankheit. Stochastische Folgen sind beispielsweise genetische Defekte der Erbanlagen und die Tumorgenese. Sie können schon bei sehr kleinen Dosen auftreten; dabei vergrößert eine Erhöhung der Dosis die Wahrscheinlichkeit, dass der Effekt auftritt [Sau09, HBD06, Dös00].

Die Reparaturmechanismen in Tumorzellen sind nicht so effizient wie in normalem Gewebe. Dies macht man sich in der Strahlentherapie zunutze: Die Dosis wird in mehrere Dosisfraktionen unterteilt, die mit zeitlichem Abstand appliziert werden. Zwischen den einzelnen Fraktionen kann sich das gesunde Gewebe erholen, während die Tumorzellen diese Pause kaum nutzen können und geschädigt in den nächsten Teilungszyklus gehen. Aufgrund der Schädigungen ergibt die Teilung dann nicht zwei überlebensfähige neue Zellen.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Versorgung mit Sauerstoff. Gut mit Sauerstoff versorgte Zellen sind 2- bis 3-mal so empfindlich gegen Photonenstrahlung wie Zellen, die nur schlecht mit Sauerstoff versorgt werden⁵. Bis zu 50 % der Zellen eines Tumors werden nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Nach einer Dosisfraktion verbessert sich die Sauerstoffversorgung und in der nächsten Fraktion ist der Tumor anfälliger gegen die Strahlung. Die Gründe hierfür sind nicht ausreichend erforscht; ein wichtiger Faktor ist wohl der geringere Sauerstoffverbrauch der zuvor zerstörten Tumorzellen

⁵Photonenstrahlung wirkt v. a. indirekt durch Radiolyse, deren schädigenden Auswirkungen durch Sauerstoff verstärkt werden.

[Sau09, WW06].

2.4.2. Einflüsse auf die Dosisverteilung

Die Verteilung der deponierten Dosis im Gewebe des Patienten ist von zwei Gruppen von Faktoren abhängig: einerseits von der Art, Intensität und Anschaltdauer der verwendeten Strahlenfelder, andererseits von den Wechselwirkungen mit dem Gewebe vor der Zelle und den eigenen Wechselwirkungen. Beispielsweise absorbieren Gewebe mit großem Röntgenschwächungskoeffizient (z. B. Knochen) eine höhere Dosis als Weichgewebe. Strukturen, die sich hinter Gewebe mit hohem Röntgenschwächungskoeffizient befinden, erhalten eine entsprechend reduzierte Dosis [Sau09].

2.4.3. Techniken der Strahlentherapie

Die am häufigsten therapeutisch eingesetzte Strahlungsart ist die Photonenstrahlung. In diesem Abschnitt wird neben Techniken zum Erzeugen und Einstellen eines Strahlenfeldes beschrieben, wie man mehrere Strahlenfelder kombiniert, um die gewünschte Dosisverteilung zu erhalten. Zusätzlich wird ein kurzer Einblick in die Partikeltherapie gegeben.

Bei der Therapie werden ein oder mehrere Strahlenfelder verwendet, deren Intensität moduliert werden kann. Meist wird die gleiche Strahlenquelle für alle Strahlenfelder benutzt. Dafür wird die relative Position der Quelle zum Patienten durch eine Bewegung des Patiententisches oder der Strahlenquelle selbst verändert. So können mehrere Strahlenfelder aus verschiedenen Richtungen auf den Tumor gerichtet werden.

Bestrahlungsgeräte

Die Orthovolttherapie ist die älteste Form der Strahlentherapie. In einer Röntgenröhre treten Elektronen durch den thermoelektrischen Effekt aus einer Kathode aus und werden in Richtung der Anode beschleunigt. Die kinetische Energie der Elektronen wird in der Anode (Wolframtarget) in Photonenstrahlung umgewandelt. Der Energiebereich der mit klassischen Röntgenröhren erzeugten Photonenstrahlung beträgt bis zu 400 keV. Aufgrund der hohen Absorption in der Haut ist diese Behandlung nicht für tief liegende Tumoren geeignet [Sch02, Kar08, Dös00].

Gammastrahlungsgeräte erzeugen Photonenstrahlung mit einer radioaktiven Quelle, z. B. dem Isotop Kobalt-60. Dieses emittiert Gammastrahlung mit einer Energie von 1,17 und 1,33 MeV und ermöglicht die Behandlung von Tumoren unter der Haut [Sch02, Kar08]. Das Strahlentherapiegerät „Gamma Knife“ von Elekta ist ein Bestrahlungsgerät mit 201 einzelnen Kobalt-60-Strahlenquellen, die auf einer Halbkugel angeordnet sind. Die einzelnen Strahlenfelder werden durch Kollimatoren so begrenzt, dass einzelne dünne Strahlenbündel entstehen, die sich in der Mitte der Halbkugel in einem Punkt überlagern, der Isozentrum genannt wird. Mit „Gamma Knife“ werden v. a. Hirntumoren behandelt [Kar08, HS06]. Neue Anwendungsfelder für Kobalt-60 Strahlenquellen ergeben sich in der Kombination mit MRT-Geräten für die MRT-gestützte Strahlentherapie Abschnitt 3.1.

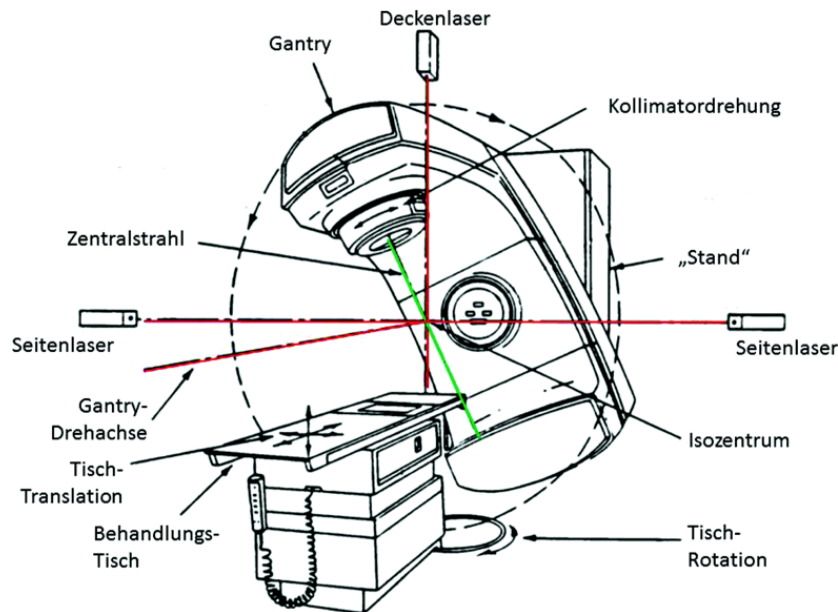


Abbildung 6: Komponenten eines Linearbeschleunigers [STJ⁺18] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

Linearbeschleuniger (Abb. 6) sind heute die wichtigsten und am häufigsten eingesetzten Strahlentherapiegeräte. Elektronen werden beim Durchlaufen einer geraden Beschleunigungsstrecke durch stehende oder mitlaufende elektromagnetische Wellen beschleunigt. Das hochfrequente elektrische Wechselfeld wird durch Mikrowellengeneratoren (z. B. Magnetrons oder Klystrons) erzeugt. Die kinetische Energie der Elektronen wird auf bis zu 25 MeV erhöht. Schon bei 1,2 MeV haben die Elektronen annähernd Lichtgeschwindigkeit erreicht und ihre kinetische Energie wird durch Massenzuwachs erhöht [Sch02, Kar08, Kri05, Kri09, Pod06]. Wird ein Target (oft eine Wolframplatte) für die Elektronen verwendet, kann Photonenstrahlung erzeugt werden. Ein typischer moderner Linearbeschleuniger erzeugt ultraharte Photonenstrahlung mit einer Energie zwischen 4 und maximal 25 MeV. Zusätzliche Komponenten sorgen für eine Homogenisierung und Überwachung der Strahlung (siehe Abb. 7). Mit dem sekundären Kollimator kann die Größe des Strahlenfeldes rechteckig eingestellt werden; mit einer Gantry, die um den Patienten gedreht werden kann, wird die Einstrahlrichtung eingestellt [Kri05, Sch02].

Einstellung des Strahlenfeldes

Zusätzlich zu primären und sekundären Kollimatoren werden „Multileaf“-Kollimatoren verwendet, die Gewebereiche, die nicht bestrahlt werden sollen, abdecken (siehe Abb. 8a). Sie bestehen aus einzelnen Wolfram-Lamellen, die auf- und zugefahren werden können [Kri05].

Standardisierte Filter (z. B. Keilfilter, siehe Abb. 8b) modifizieren die Intensität des Strahlungsfeldes. Noch bessere Anpassungen der Strahlungsintensität an die Form der Zielstruktur sind durch die Fertigung eines individuellen Kompensators aus einem

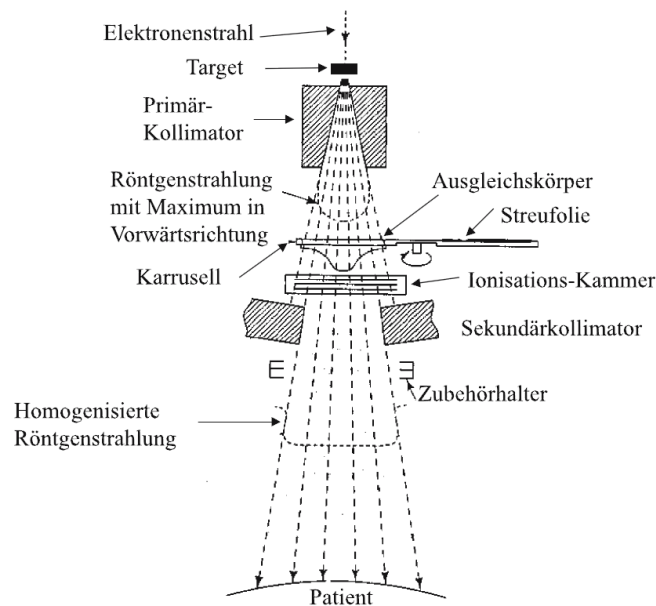


Abbildung 7: Erzeugung von Photonenstrahlung mit einem Linearbeschleuniger [Sch02] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

Zinn-Wachs-Gemisch möglich. Diese Methode ist allerdings sehr aufwendig und wird heute durch andere Verfahren (siehe Abschnitt 2.4.3) ersetzt [Kri05, Sau09, Kar08, GHR07].

Mehrfeldertechnik

Die klassische Bestrahlung mit Photonen durch ein einzelnes Strahlungsfeld eignet sich nur für oberflächliche Tumoren bis max. 3 cm Tiefe. Würde man versuchen, einen tieferen Tumor mit einer ausreichenden Dosis zu versorgen, bekäme das davor liegende Gewebe eine viel höhere Dosis appliziert (siehe Abb. 9).

Um Tumoren, die tiefer im Gewebe sitzen, zu behandeln, können sie aus verschiedenen Richtungen bestrahlt werden. Dies geschieht entweder gleichzeitig durch verschieden stark kollimierte Strahlenquellen, deren Strahlenfelder sich im Isozentrum schneiden, oder nacheinander durch die gleiche Strahlenquelle, die um das Isozentrum rotiert wird. Die Dosen innerhalb des Tumors überlagern sich dabei. Die zwingend notwendige Durchstrahlung von gesundem Gewebe wird verteilt und v. a. die Hautdosis kann verringert werden.

Die Verwendung von zwei exakt gegeneinander gerichteten Einzelstehfeldern wird als Gegenfeldbestrahlung bezeichnet. Werden mehr als zwei Einzelstehfelder auf einen Tumor gerichtet, bezeichnet man die Therapie als Kreuzfeuerbestrahlung. Für diese Therapie ist eine computergestützte 3D-Planung nötig [Kar08, Sau09, Rin05, Sch02]. Neben der Anzahl und Position der Strahlenquellen können zusätzlich die einzelnen Felder durch Kollimatoren begrenzt werden, um die Dosis weiter an den Tumor anzupassen und gesundes Gewebe zu schonen (siehe Abb. 10). Die Anpassungen an den Tumor werden als Konformation bezeichnet, und dies ist namensgebend für die am häufigsten eingesetzte Bestrahlungstechnik: die konformale Strahlentherapie [GHR07].

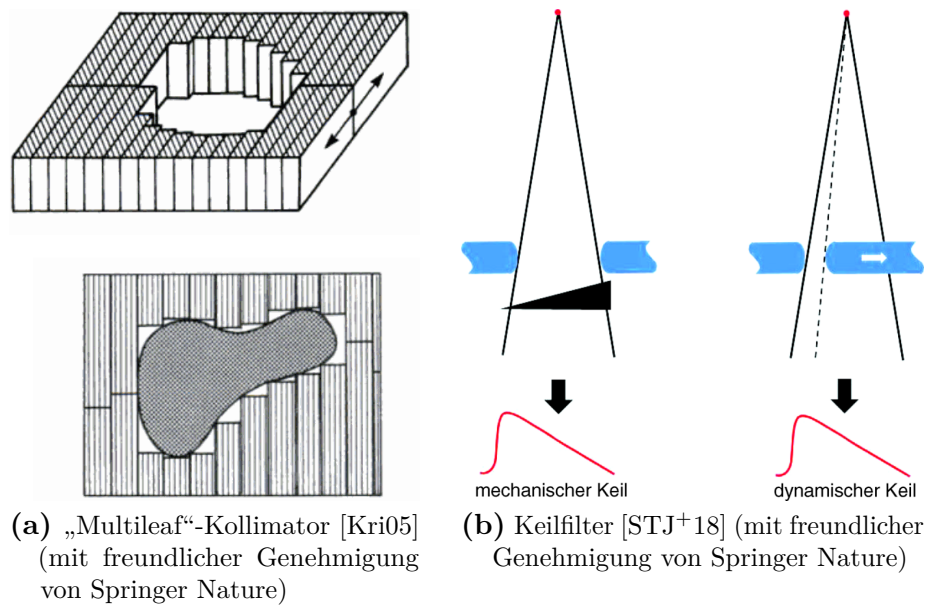


Abbildung 8: Modifikationen des Strahlenfeldes

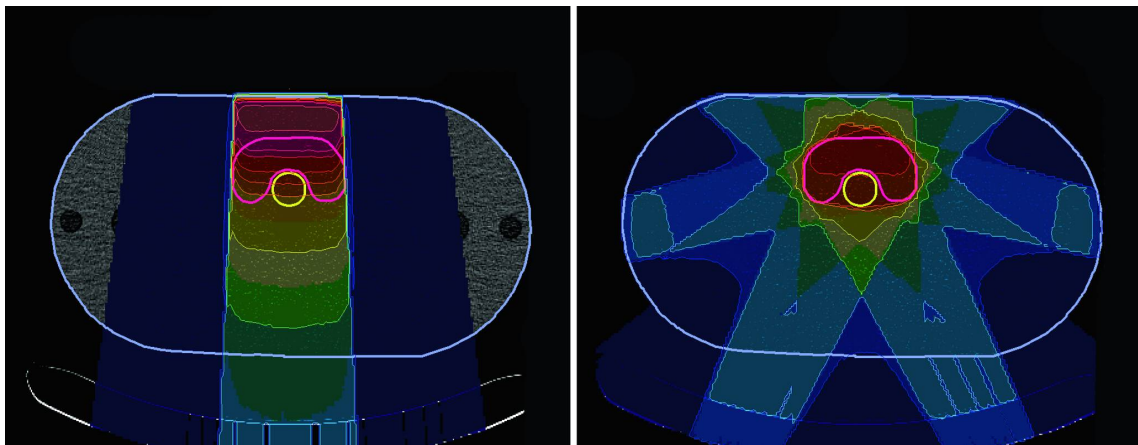


Abbildung 9: Dosisverteilungen im Wasserphantom von einem Photonenfeld (links) und sieben Photonenfeldern (rechts) [BZ18] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

Für besonders geformte Zielstrukturen kann auch eine Bestrahlung bei kontinuierlicher Bewegung der Strahlenquelle gut geeignet sein. Für die Behandlung von rundlich geformten Tumoren im Schädel oder im Bereich der Halswirbelsäule wird beispielsweise eine Rotationsbestrahlung verwendet [Kar08].

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Eine spezielle Variante der konformalen Strahlentherapie ist die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT). Dabei wird die Dosisverteilung noch besser an den Tumor angepasst: Zusätzlich zur Begrenzung der Strahlenfelder wird auch die Verteilung der Intensität innerhalb jedes Strahlenfeldes beeinflusst (siehe Abb. 10). Dies könnte durch die Verwendung von Kompensatoren für jede Richtung erreicht werden, was jedoch

sehr aufwendig wäre und heute durch ein neueres Verfahren ersetzt wird. Während der Bestrahlung werden die Positionen der Lamellen des Kollimators geändert. Je länger ein Punkt im Gewebe aus Sicht der Strahlenquelle zu sehen ist, desto größer ist die dort deponierte Dosis. Dabei wird die diskrete „Step-and-Shoot“-Technik und die dynamische „Sliding-Window“-Technik unterschieden [Ben07].

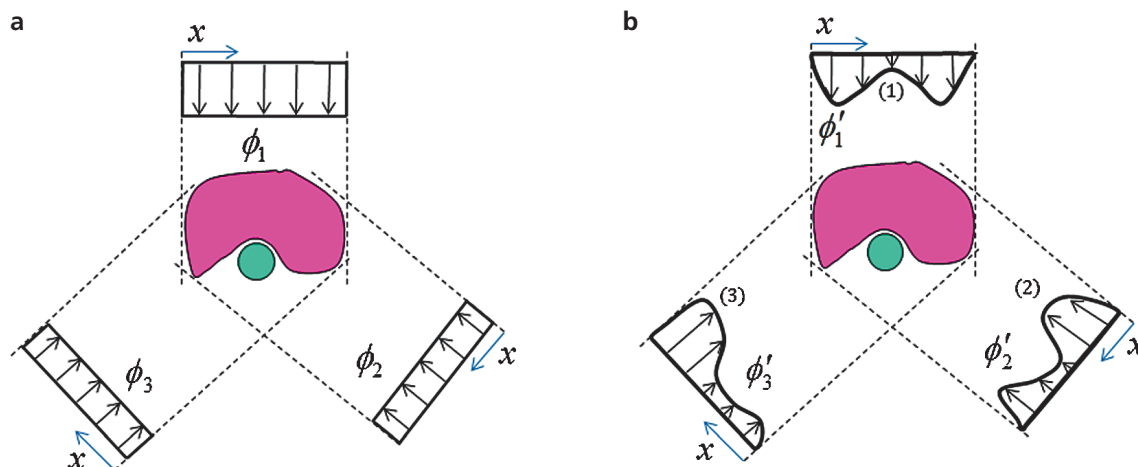


Abbildung 10: Konformale und intensitätsmodulierte Strahlentherapie [BZ18] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

Partikeltherapie

In der Partikeltherapie werden Protonen oder Schwerionen durch ein Zyklotron oder Synchrotron beschleunigt, bis sie eine kinetische Energie von bis zu 400 MeV besitzen. Der technische Aufwand ist im Vergleich zur Therapie mit Photonen sehr hoch (siehe Abb. 11) und die Partikeltherapie steht nur an wenigen spezialisierten Kliniken (z. B. im Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum) zur Verfügung. Allerdings bietet diese Therapie mit Partikelstrahlung durch den Verlauf der Tiefendosis Kurve große Vorteile für die Behandlung von Tumoren, die eng an Risikoorgane grenzen. Außerdem ermöglichen höhere relative biologische Wirksamkeiten (siehe Abschnitt 2.4.1) die Behandlung von strahlenresistenten Tumoren [Rin05, MJD10].

Auch in der Partikeltherapie können Kompensatoren verwendet werden, um die Intensität des Strahlenfeldes zu modifizieren. Eine moderne Methode ist das Raster-Scan-Verfahren: Wie bei einem Röhrenfernseher werden geladene Partikel durch Elektromagneten in eine bestimmte Richtung gelenkt. Durch Einstellen der kinetischen Energie kann die Tiefe der maximalen Dosis festgelegt werden. Dies ermöglicht auch ein rasterförmiges Abtasten einzelner Schichten (siehe Abb. 12). Die Dosis für einzelne Punkte der Schichten kann durch die Verweildauer des Partikelstrahls an diesem Punkt bestimmt werden [Kar07]. Die zugehörigen Parameter werden in dieser Arbeit als Raster-Scan-Parameter bezeichnet.

2.5. Prozesskette der Strahlentherapie

Die Kombination hochkonformer Bestrahlungstechniken mit der „Image Guided Radiation Therapy“ (IGRT) wird als Standard betrachtet [GN12] und hat sich

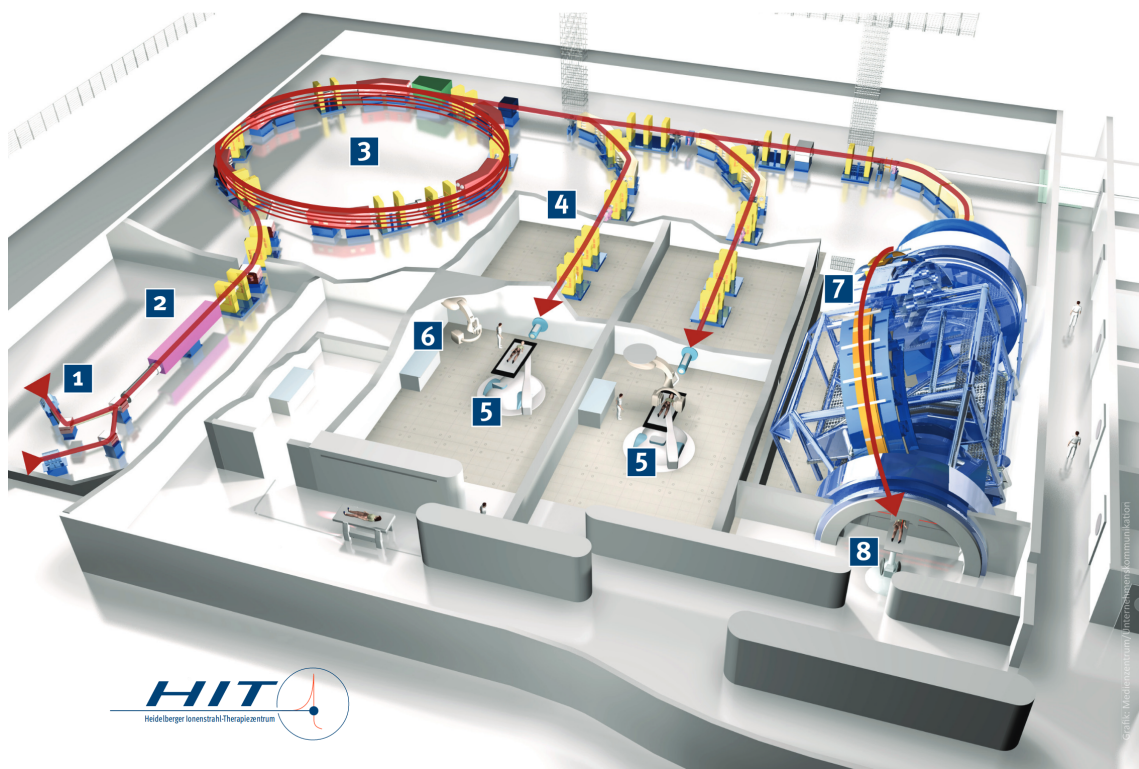


Abbildung 11: Das Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) in Heidelberg mit 1. Ionenquellen; 2. Hochfrequenzstrukturen für die Beschleunigung der Ionen; 3. Synchrotron 4. Therapiestahl; 5. zwei Horizontal-Behandlungsplätzen; 6. Röntgensystem für IGRT; 7. und 8. Behandlungsplatz mit einstellbarer Strahlenrichtung durch die 600 Tonnen schwere Gantry für Schwerionen [HIT17] (mit freundlicher Genehmigung des Universitätsklinikums Heidelberg)

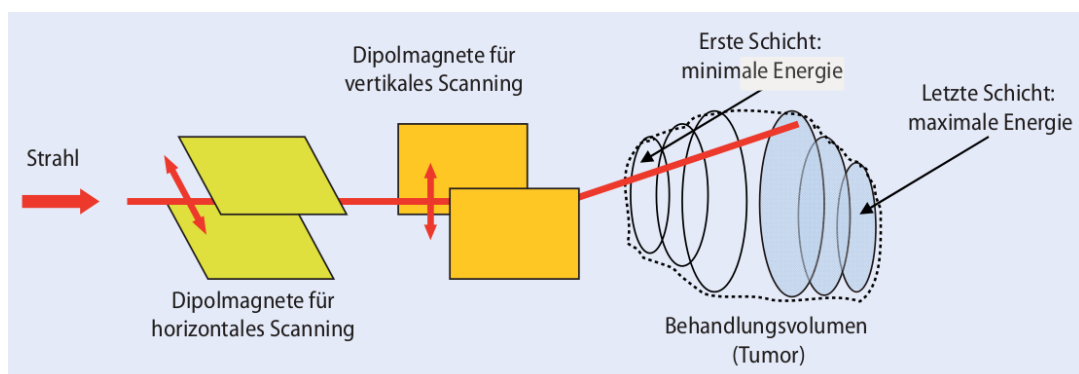


Abbildung 12: Die einzelnen Dosisschichten des Raster-Scan-Verfahrens [CSEH⁺06] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

klinisch breit etabliert. Das Vorgehen lässt sich in zwei Prozessketten unterteilen (Abb. 13): die Therapieplanung, die zu Beginn⁶ der Therapie durchgeführt wird, und die Bestrahlungsfraktionen [Sch07].

Die Therapieplanung besteht aus 4 Schritten (Abb. 13, oben). Jede Bestrahlungsfraktion wird in 6 Schritten (Abb. 13, unten) ausgeführt.

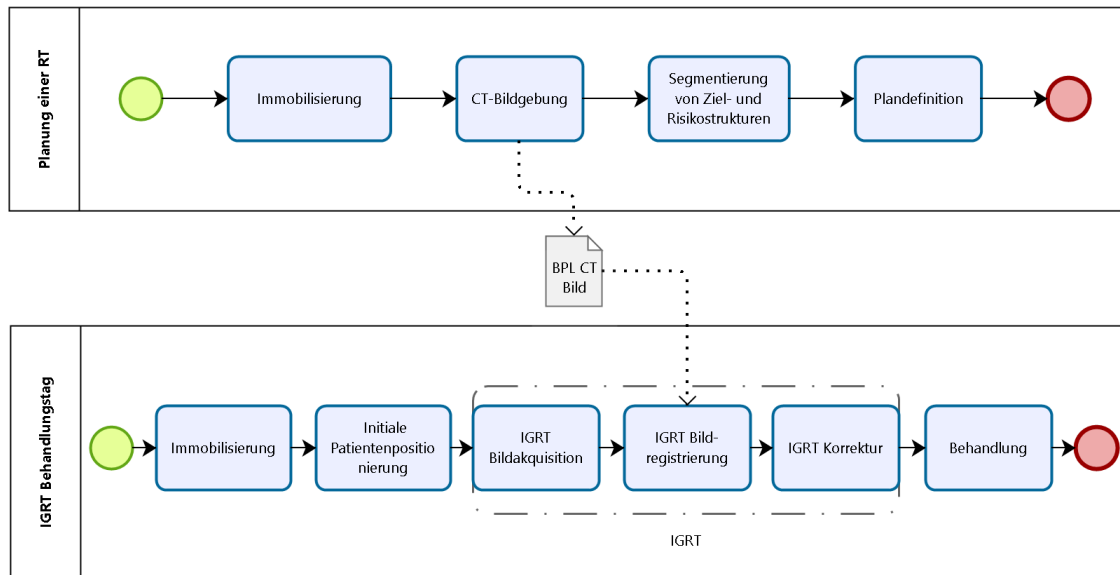


Abbildung 13: Prozessketten der Strahlentherapie

2.5.1. Planung: Immobilisierung

Sowohl während der Aufnahme des Planungs-CT-Bildes als auch der Behandlung wird die Körperregion mit der Zielstruktur immobilisiert. Dazu werden je nach Körperregion verschiedene Fixierungsgeräte verwendet, beispielsweise Gesichtsmasken oder Vakuumkissen. Dies ermöglicht eine Verringerung der Organbewegungen und Deformationen [EP07].

2.5.2. Planung: CT-Bildgebung

Zur Planung wird ein CT-Bild verwendet, da die Röntgenschwächungskoeffizienten für die Berechnung der Dosis benötigt werden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die abgebildete anatomische Situation repräsentativ für die anatomischen Situationen über den Behandlungsverlauf hinweg ist. Das bedeutet, dass z. B. keine ungewöhnlich kleinen oder großen Füllzustände von Hohlraumorganen abgebildet sein sollten [vH07].

Sollen zusätzliche Bildmodalitäten, z. B. MRT oder PET, zur Planung verwendet werden, wird das Planungs-CT als Referenzbild verwendet und eine Transformation der anderen Bilder durch eine Registrierung berechnet [Sch02].

⁶In Abschnitt 3.3.2 werden adaptive Planungstechniken vorgestellt, welche Neuplanungen während des Therapieverlaufes erlauben und zur Zeit erforscht werden.

Es kann auch sinnvoll sein, das CT-Bild mit einem Kontrastmittel aufzunehmen, wenn die Zielstruktur schlecht dargestellt wird, obwohl dies zu Abweichungen zwischen der berechneten Dosis und der später deponierten Dosis führt [vH07].

2.5.3. Planung: Segmentierung von Ziel- und Risikostrukturen

Zuerst wird der sichtbare Tumor segmentiert. Dieses Volumen wird als „Gross Tumor Volume“ (GTV) bezeichnet. Um Unsicherheiten auszugleichen, werden Sicherheitssäume erzeugt, die zusätzlich mit bestrahlt werden, was die robuste Erfassung des gesamten Tumors sicherstellen soll. Die wichtigsten Unsicherheiten und die zugehörigen Sicherheitssäume werden in Abschnitt 2.6 beschrieben.

Organe und andere strahlenempfindliche Strukturen werden ebenfalls segmentiert (Abb. 14); sie werden als Risikostrukturen bezeichnet. Teilweise wird auch bei Risikostrukturen ein zusätzlicher Saum hinzugefügt, wenn es besonders wichtig ist sie zu schonen [MvHM02].

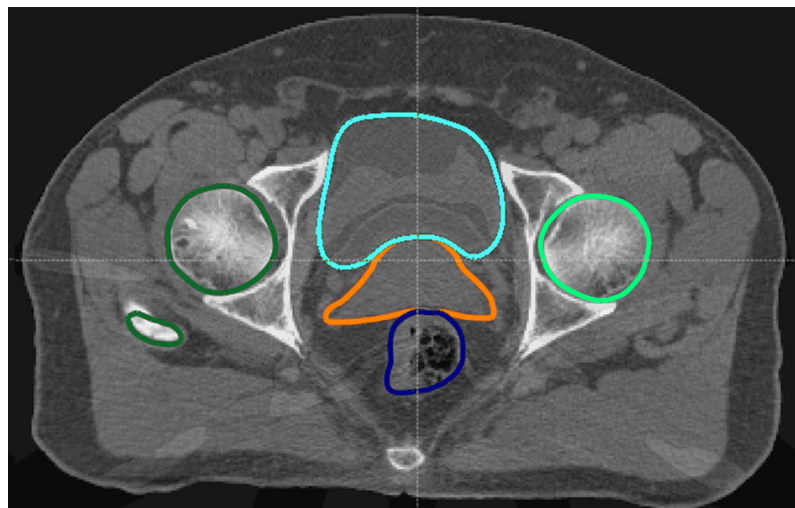


Abbildung 14: Segmentierte Risikostrukturen: Hüftköpfe in grün, Blase in hellblau, Rektum in türkis; segmentiertes GTV in orange (Software: Raystation [Bod18])

Für Zielstrukturen und Risikostrukturen werden Dosisvorgaben festgelegt. Die Dosisvorgaben für verschiedene Tumoren und bestimmte Risikostrukturen können der medizinischen Fachliteratur entnommen werden (siehe beispielsweise [Kar08]). Auch Normalgewebe, das nicht explizit als Risikostruktur segmentiert ist, soll geschont werden.

2.5.4. Planung: Plandefinition

Zunächst werden ein oder mehrere Bestrahlungspläne durch eine inverse Planung erzeugt. Sie werden dann miteinander verglichen und es wird ein Plan für die Behandlung anhand verschiedener Planmetriken ausgewählt.

Inverse Planung

In der Therapieplanung werden die Parameter des Bestrahlungsplans automatisch durch eine Optimierung gefunden, sodass die Dosisvorgaben möglichst gut erreicht werden. Dies wird als inverse Planung bezeichnet. Es werden verschiedene Dosismetriken verwendet, welche der Benutzer zur Beurteilung des Bestrahlungsplans verwenden kann.

Zurzeit wird diese Form der Planung nur verwendet, um die Intensitätsverteilung festzulegen. Der Benutzer muss dementsprechend die Anzahl und Einstrahlrichtung (Abb. 15) der einzelnen Strahlenfelder manuell festlegen⁷. Zur Optimierung können Gradientenverfahren eingesetzt werden, da keine lokalen Optima existieren [Sch02, TO06].

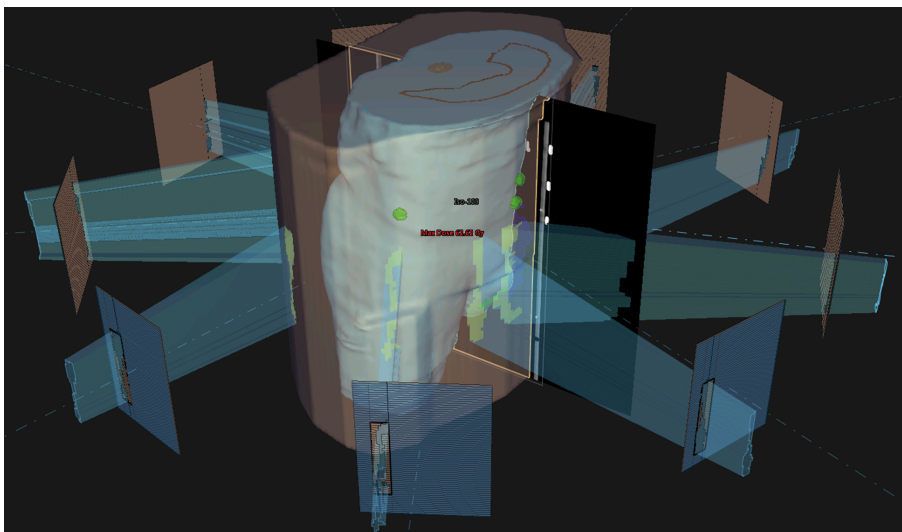


Abbildung 15: Verschiedene Einstrahlrichtungen eines Bestrahlungsplans (Software: Raystation [Bod18])

Während der Optimierung wird die Dosis abhängig von den Hounsfieldwerten eines CT-Bilds berechnet (Abb. 16). Hierbei gibt es verschiedene Berechnungsverfahren. Beispielsweise können phänomenologische Modelle verwendet werden, welche mit Messungen der Dosisverteilung standardisierter Strahlenfelder in Wasserphantomen gebildet werden. Um die Modulation der Intensität miteinzubeziehen, wird das Strahlenfeld durch mehrere „Elementarstrahlen“ dargestellt, deren Dosis aus Experimenten bekannt ist. Um Gewebehomogenitäten auch senkrecht zur Strahlenrichtung miteinzubeziehen, werden besonders dünne Punktstrahlen (sog. „Pencil-Beams“) verwendet [Sch02].

⁷Methoden zur automatischen Optimierung der Einstrahlrichtungen werden erforscht [BO10] und können v. a. für asymmetrische Zielstrukturen, die in der Nähe von Risikostrukturen liegen, die Dosisverteilung verbessern.

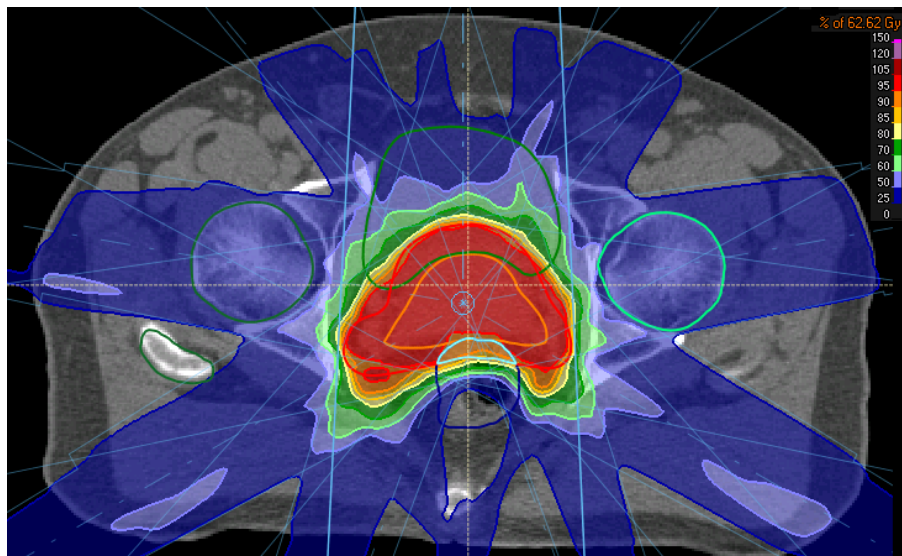


Abbildung 16: Dosisverteilung eines Bestrahlungsplans (Software: Raystation [Bod18])

Genauere Berechnungen können mit Monte-Carlo-Methoden durchgeführt werden. Dazu werden die zufallsbehafteten Teilchengeschichten einzelner Photonen und deren Wechselwirkungen mit dem Gewebe bestimmt. Die deponierte Energie wird für alle Voxel gespeichert, wobei Größenordnungen von 10^8 simulierten Photonen nötig sind [Sch02]. Aktuelle CPU- und GPU-Implementierungen können diese Art der Dosisberechnung in wenigen Sekunden bis 5 Minuten durchführen [WMP⁺17, ZPPO15].

Planauswahl

Eine wichtige Metrik für die Planauswahl ist das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH), das für jeweils eine segmentierte Struktur die relative Häufigkeit von N Dosiswertebereichen angibt. Für die Generierung wird zunächst ein einfaches (nicht kumulatives) Dosis-Histogramm $H(i)$ (mit $i = 1 \dots N$) bestimmt [Jäh13]. Dann werden die Dosiswerte jeder Struktur in N Dosiswertebereiche („Bins“) einsortiert. Jedem „Bin“ werden die Voxel v_i , deren Dosiswerte $D(v_i)$ innerhalb des „Bin“-Intervalls $d_i \leq d \leq d_{i+1}$ (mit $i = 1 \dots N - 1$) liegen, zugeordnet. Für die Bestimmung eines kumulativen Dosis-Histogramms werden die Häufigkeiten aufsummiert. Das inverse kumulative Dosis-Histogramm ist die klinisch übliche Darstellung.

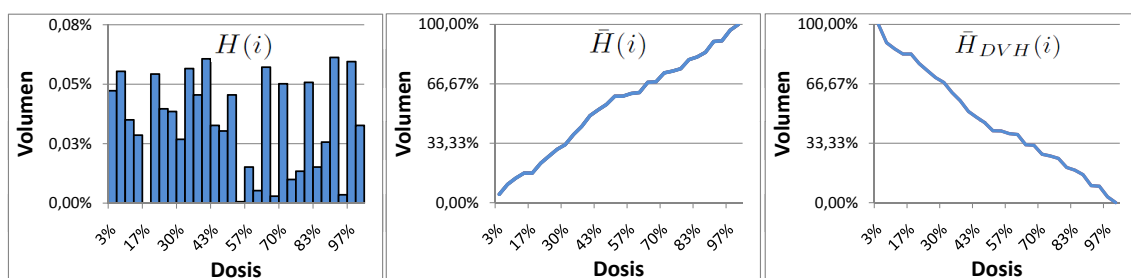


Abbildung 17: Bestimmung des DVHs von links nach rechts: Dosis-Histogramm, kumulatives Dosis-Histogramm, übliche Darstellung des DVHs

2.5.5. Fraktion: Immobilisierung

Vor jeder Fraktion wird die Position und Pose des Patienten auf dem Behandlungstisch durch die Immobilisationsgeräte möglichst gut reproduziert. Dazu müssen an den Geräten die gleichen Einstellungen wie bei der Planungsbildgebung vorgenommen werden. Bei der Verwendung patientenindividueller Immobilisationshilfen, wie z. B. Masken oder Vakuummatratzen, müssen die identischen Hilfen verwendet werden.

2.5.6. Fraktion: Initiale Patientenpositionierung

Um eine gute Übereinstimmung der errechneten Dosisverteilung mit der tatsächlich deponierten Dosis zu erreichen, muss der Patient möglichst genau positioniert werden. Dazu werden beispielsweise stereotaktische Rahmen oder Referenzpunkte (Tattoos) auf der Haut des Patienten verwendet [SEGK07]. Zusammen mit Referenzpunkten im Bestrahlungsraum, die mithilfe von Laserstrahlen angezeigt werden, kann die Position des Patienten aus der Planungsbildgebung reproduziert werden.

2.5.7. Fraktion: IGRT-Bildakquisition

In der bildgeführten Strahlentherapie („Image Guided Radiation Therapy“ – IGRT) werden nach der initialen Positionierung Bilder mit einem bildgebenden Verfahren aufgenommen. Dies erlaubt insbesondere eine Korrektur der Patientenposition und eine Reduktion der damit verbundenen Unsicherheiten.

Die Anforderungen an die Bildakquisition für IGRT sind ein ausreichender Kontrast im Bereich der Zielstruktur, eine Kalibrierung im gleichen Koordinatensystem wie das Bestrahlungsgerät und eine schnelle Bildakquisition [vH07]. Zu den verschiedenen Techniken der Bildgebung für IGRT gehören:

- **2D-Röntgenbilder**

Mit 2D-Röntgenbildern („Portal Imaging“) kann die Patientenposition verifiziert und korrigiert werden. Die aufgenommenen Bilder werden mit Bildern verglichen, die aus dem Planungs-CT-Bild berechnet werden. Für die Bildaufnahme können separate Röntgengeräte am Therapiegerät oder die ultraharte Röntgenstrahlung des Linearbeschleunigers (MV-Imaging) verwendet werden [Dös00].

- **Diagnostischer FBCT-Scanner**

Wenn ein großer Behandlungsraum mit einem diagnostischen („on-rails“) FBCT-Scanner („Fan Beam CT“) zur Verfügung steht, kann auch ein 3D-CT-Bild des Patienten aufgenommen werden. Durch die hohe Bildqualität kann auch Weichgewebe miteinbezogen werden. Da der Patiententisch nach der Bildgebung rotiert werden muss (siehe Abb. 18), werden dabei neue Unsicherheiten verursacht.

- **Integrierter CBCT-Scanner**

Konventionelle CT-Scanner verwenden einen Fächerstrahl. Durch die Verwendung eines Kegelstrahls („Cone Beam CT“, CBCT) kann das CT mit dem



Abbildung 18: Linearbeschleuniger (links) kombiniert mit einem diagnostischen CT-Scanner (rechts) [TMS⁺06] (mit freundlicher Genehmigung des British Journal of Radiology)

Bestrahlungsgerät in ein Gerät integriert werden. Obwohl ein CBCT eine höhere räumliche Auflösung hat, ist die Bildqualität v. a. im Weichgewebe deutlich schlechter [LW16].

- **Markersysteme**

Die Bildakquisition kann durch eine Detektion implantierter Marker ergänzt werden. Diese sind entweder in der Bildgebung gut sichtbar oder lassen sich elektromagnetisch lokalisieren. Die extrahierte Position der Marker wird bei der Korrektur mitverwendet [SNR⁺12, SNR⁺13].

2.5.8. Fraktion: IGRT-Bildregistrierung

Das Kontrollbild wird mit dem Referenzbild aus der Planung verglichen und es wird eine rigide Transformation bestimmt, die das Kontrollbild möglichst gut in Übereinstimmung mit dem Referenzbild bringt. Dies kann mit Methoden der rigiden Bildregistrierung (Abschnitt 2.7) oder manuell durchgeführt werden.

Eine manuelle visuelle Kontrolle ist bei der IGRT immer notwendig und oft wird die Transformation manuell nachkorrigiert. Liegt das Kontrollbild als 2D-Bild vor, ist es sinnvoll, aus dem 3D-Planungsbild ein entsprechendes 2D-Bild zu generieren (DRR, digital rekonstruiertes Röntgenbild).

2.5.9. Fraktion: IGRT-Korrektur

Die bei der Registrierung bestimmte rigide Transformation kann für eine Korrektur der Position und Orientierung des Patienten verwendet werden. Auf Korrekturen des

Roll- und Nickwinkels des Patiententisches wird meist verzichtet, da der Patient mit entgegengesetzten Bewegungen reagieren würde [vH07].

2.5.10. Fraktion: Behandlung

Die Erzeugung der Strahlenfelder erfolgt genau nach Bestrahlungsplan⁸.

2.6. Unsicherheiten

Die Therapie wird durch Unsicherheiten beeinträchtigt. Zu den größten Unsicherheiten gehören Ungenauigkeiten beim Einzeichnen des GTVs, das schwer feststellbare Ausmaß unsichtbarer Tumorausläufer, Veränderungen im Patienten (z. B. Organpositionen) sowie Patienten-Positionierungsungenauigkeiten [vH04].

Ein ausführlicher Überblick über diese und weitere Unsicherheiten in der Strahlentherapie findet sich in [DBB13].

2.6.1. Einzeichnung des GTVs

Für die Konturierung des GTVs werden die Planungsbilder interpretiert. Unter anderem durch die limitierten Auflösungen und Kontraste der Bilder fällt die Interpretation immer etwas anders aus und das GTV ist kaum zu reproduzieren. Es wird sogar vom gleichen Einzeichnenden immer unterschiedlich eingezeichnet. Zusätzlich treten Variationen zwischen verschiedenen Einzeichnenden („Inter-Observer Error“) und in verschiedenen Bildmodalitäten auf, welche durch Protokolle und Richtlinien nicht ausreichend reduziert werden können. Einen Überblick über Studien zur Reproduzierbarkeit von Segmentierungen gibt [SP16]. Das Ausmaß dieser Variationen kann beispielsweise im Kopf-Hals-Bereich zwischen 2 mm und 4 mm betragen, abhängig von den Bildgebungsparametern [GvdVK⁺18].

2.6.2. Ausmaß der mikroskopischen Infiltration

Es sollen auch Regionen mit sehr kleinen Tumoranteilen bestrahlt werden, welche im Planungsbild nicht sichtbar sind. Die Auswahl der Region wird auf Grundlage von Erfahrungswerten aus mikroskopischen Untersuchungen chirurgisch entfernter Tumoren getroffen [Sch02].

Um diese Region auch zu bestrahlen, wird ein neues Volumen definiert, das „Clinical Target Volume“ (CTV). Es enthält das GTV und einen Sicherheitssaum. Zusätzlich werden auch benachbarte Strukturen, die erfahrungsgemäß Metastasen des Tumors enthalten (z. B. Lymphknoten), miteinbezogen [DBB13]. Dazu werden Protokolle und Leitlinien für die Generierung des CTVs verwendet, welche abhängig von der Lokalität und dem Typ des Tumors sind. Patientenspezifische Eigenschaften werden dabei

⁸An Methoden zur Kompensation der intrafraktionellen Bewegung, v. a. bei der Bestrahlung von Tumoren in Weichgewebe, wird geforscht [SEGK07]. Diese können auf Techniken zur Messung der Atembewegung mit mechanischen Sensoren basieren oder durch Bildgebung während der Bestrahlung ermöglicht werden [TMS⁺15].

noch nicht berücksichtigt. Empfehlungen für die Breite des CTV-Sicherheitssaumes betragen z. B. bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen, welche eine ähnliche Infiltrationsweite haben wie Kopf-Hals-Tumoren, 6–8 mm. Für Speiseröhrentumoren wird hingegen ein Sicherheitssaum von über 50 mm empfohlen, um bis zu $18,3 \pm 16,3$ mm entfernte mikroskopische Tumoranteile zu 95 % abzudecken [ARB⁺17].

2.6.3. Veränderungen im Patienten

Die Veränderungen im Patienten werden in intrafraktionelle Bewegungen und interfraktionelle Veränderungen unterteilt.

Intrafraktionelle Bewegungen werden z. B. durch Atmung, Schlucken oder Peristaltik verursacht. Die zugrunde liegende Bewegung kann vor der Therapie mit einer 4D-Bildaufnahme erfasst werden⁹.

Interfraktionelle Veränderungen des Patienten werden durch unterschiedliche Gelenkstellungen (Posen), unterschiedliche Füllzustände von Hohlraumorganen oder Gewichtsunterschiede des Patienten verursacht [vH04]. Diese Deformationen können mit der IGRT zwar vor jeder Fraktion erkannt werden, lassen sich aber nicht durch Tischkorrekturen kompensieren. Interfraktionelle Veränderungen können Organverschiebungen von beispielsweise bis zu 6 mm bei der Prostata beinhalten.

Um trotz der Veränderungen im Patienten eine effektive Behandlung zu erreichen, kann ein weiterer Sicherheitsrand um das CTV hinzugefügt werden. Dazu wird ein „Internal Target Volume“ (ITV) verwendet, welches das CTV erweitert. Das ITV wurde ursprünglich für intrafraktionelle Bewegungen (ICRU Report 71 [GLC⁺04, BDK⁺07]) vorgeschlagen. Es hat sich mittlerweile als Hilfsmittel etabliert, um geometrische Veränderungen im Patienten abzubilden (ICRU Report 83 [Del10], Interpretationen in [GM11]) und kann auch für die Abbildung interfraktioneller Veränderungen verwendet werden.

Das bestrahlte Volumen wird so beispielsweise bei einem kugelförmigen Tumor mit dem Radius $r = 40$ mm (entspricht etwa einer Orange) durch einen homogenen Sicherheitssaum von 5 mm von 268,1 ml auf 381,7 ml erhöht [VRL⁺07].

2.6.4. Positionierung des Patienten

Mit guten Immobilisierungs- und Positionierungsmethoden (Tattoos, Rahmen, Laser) konnte ohne IGRT (Abschnitt 2.5.6) eine Positionierungsgenauigkeit von bis zu 0,5 mm erreicht werden [HRLM01]. Die erreichbare Genauigkeit war jedoch stark von der Körperregion abhängig. Beispielsweise kann am Schädel eine höhere Genauigkeit (0,5 mm) mit Hautmarkern erreicht werden als im Thorax oder Abdomen (Prostata 3 mm), da die Beweglichkeit der Hautmarker am Schädel geringer ist. Mit der IGRT können Bilder des Körperinneren (z. B. von Knochen) als Referenz verwendet werden und die Positionierungsunsicherheit kann stark reduziert werden [CFL⁺11, SGS⁺12, YMSL14, vH07]. Die IGRT wird als klinischer Standard betrachtet. Das

⁹Die Bestimmung von zur Bewegung passenden Behandlungsstrategien ist Gegenstand aktueller Forschungen [RST⁺13]. Zusätzlich können während der Bestrahlung Bewegungen durch Online-Bildgebung oder Marker erfasst und teilweise kompensiert werden [TMS⁺15, FSS⁺14].

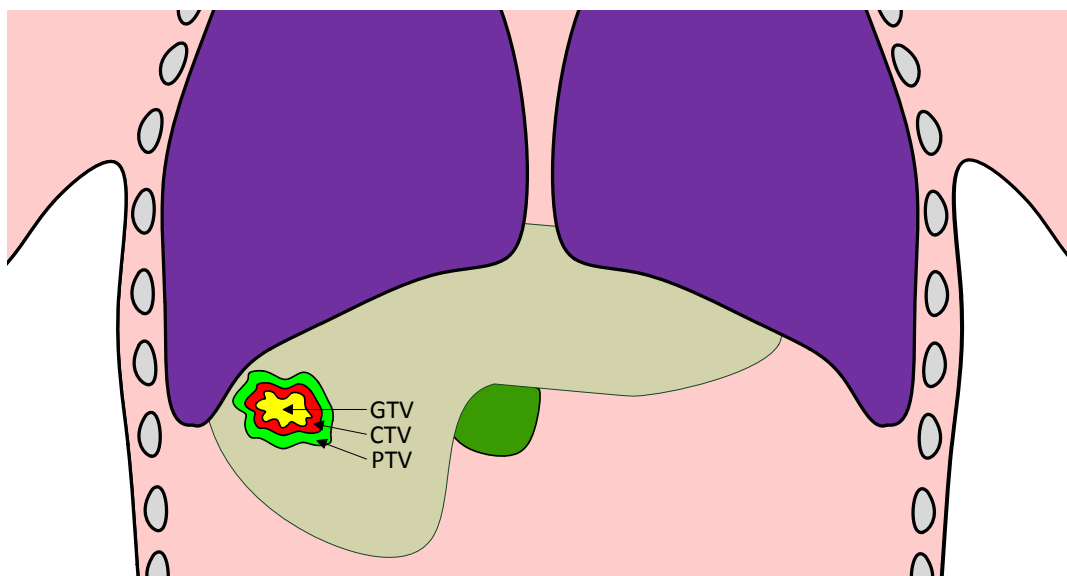


Abbildung 19: Tumor mit GTV (in gelb), CTV (in rot) und PTV (in grün)

finale Zielvolumen ist das „Planning Target Volume“ (PTV), welches das ITV mit einem Sicherheitssaum erweitert.

Ungenauigkeiten durch die Patientenpositionierung und durch Veränderungen im Patienten (Abschnitt 2.6.3) werden bei der Bestimmung der Sicherheitssäume oft kombiniert betrachtet, sodass die Formulierung eines expliziten ITVs entfällt und direkt ein PTV gebildet wird, dessen Sicherheitssaum beide Unsicherheiten kompensieren soll.

2.6.5. Robuste Planung

Alternativ zu einem PTV-Sicherheitssaum können bei der Dosisberechnung Unsicherheiten modelliert und miteinbezogen werden, was als robuste Planung bezeichnet wird. Der Dosiswert jedes Voxels wird als Zufallsvariable interpretiert. Statistische Daten über Patientenbewegungen ermöglichen die Bestimmung der zugehörigen Verteilungsfunktionen¹⁰. Diese probabilistische Dosisverteilung wird in einer Optimierung durch die Veränderungen der Parameter des Bestrahlungsplans angepasst, sodass die Dosisvorgaben für CTV und Risikostrukturen mit großer Wahrscheinlichkeit (meist 95 %) erfüllt werden [CZHS05, GSWS10, MUO06, BHO13].

Robust und deterministisch geplante Dosisverteilungen unterscheiden sich. Die robust geplante Dosis fällt am Rand des CTVs flach ab, wohingegen die deterministisch geplante Dosisverteilung erst am Rand des PTVs steil abfällt [TO06].

¹⁰Aufgrund der Fraktionierung der Dosis kann die summierte Gesamtdosis mehrerer Fraktionen als normalverteilt angesehen werden.

2.7. Bildregistrierung in der Strahlentherapie

In der Strahlentherapie müssen Bilder unterschiedlicher bildgebender Verfahren für die Planung transformiert und fusioniert dargestellt werden. Dies erlaubt z. B. eine genauere Segmentierung von Ziel- und Risikostrukturen oder eine bessere Beurteilung des Therapieverlaufs. Außerdem wird in der IGRT eine Transformation zwischen dem Kontrollbild und dem Planungsbild bestimmt, um die Abweichung durch Verschiebungen (und Drehungen) des Behandlungstisches zu korrigieren. Diese Transformationen können mit Methoden der (rigiden) Bildregistrierung bestimmt werden.

2.7.1. Rigide Bildregistrierung

In der rigiden Bildregistrierung wird eine rigide Transformation

$$t \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} r_{11} & r_{12} & r_{13} \\ r_{21} & r_{22} & r_{23} \\ r_{31} & r_{32} & r_{33} \end{pmatrix}}_{\mathbf{R}} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \underbrace{\begin{pmatrix} s_x \\ s_y \\ s_z \end{pmatrix}}_{\vec{s}} \quad (1)$$

bestimmt, welche ein sekundäres Bild $K(\vec{x}_i)$ so transformieren soll, dass $K(t(\vec{x}_i))$ möglichst gut mit dem primären Referenzbild $R(\vec{x}_i)$ übereinstimmt. $t(\vec{x})$ besteht aus einer Rotationsmatrix \mathbf{R} und einer Translation \vec{s} . Da die Bilder für die Transformation als starre Körper betrachtet werden, muss \mathbf{R} die Bedingungen einer Rotationsmatrix erfüllen [Han09]. Somit kann die rigide Transformation \mathbf{R} durch drei Rotationswinkel $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ und die Translation s_x, s_y, s_z beschrieben werden.

Es ist sinnvoll, die rigide Registrierung auf eine „Region of Interest“ (ROI) zu konzentrieren, um sicherzustellen, dass nach der Transformation der wichtigste Bereich möglichst gut übereinstimmt [vH07].

Landmarkenbasierte Registrierung

In der landmarkenbasierten Registrierung wird die Transformation anhand von ausgewählten Landmarken in den Bildern durchgeführt. Dazu ist es notwendig, korrespondierende Landmarken in den Bildern zu finden. Dies kann algorithmisch oder manuell durch den Benutzer durchgeführt werden. Die landmarkenbasierte Registrierung ist besonders geeignet, wenn künstliche, einfach zu findende Landmarken im Patienten (implantierte Marker) oder externe Referenzpunkte auf dem Positionierungsrahmen zur Verfügung stehen. Die Bildregistrierung mit Landmarken lässt sich als Optimierungsproblem geschlossen lösen. Häufig wird die mittlere quadratische euklidische Distanz

$$\sum_{i=1}^n (\vec{L}_i^R - t(\vec{L}_i^K))^2 \quad (2)$$

zwischen den Landmarken im Referenzbild \vec{L}_i^R und den korrespondierenden Landmarken im sekundären Bild \vec{L}_i^K als Optimierungskriterium verwendet [Han09].

Intensitätsbasierte Registrierung

Intensitätsbasierte Algorithmen der Bildregistrierung verwenden Ähnlichkeitsmaße, welche die Ähnlichkeit des Bildinhaltes charakterisieren. Dazu gehört die quadratische Abweichung [Han09]

$$\sum_{i=1}^n (R(\vec{x}_i) - K(t(\vec{x}_i)))^2, \quad (3)$$

mit der Anzahl n der betrachteten interpolierten Bildwerte und deren Koordinaten \vec{x}_i . Die quadratische Abweichung ist geeignet, wenn Aufnahmen eines Patienten mit dem identischen Gerät und den gleichen Bildparametern registriert werden sollen.

Für monomodale Bildregistrierung ist die Kreuzkorrelation

$$\sum_{i=1}^n (R(\vec{x}_i) - \bar{R})(K(t(\vec{x}_i)) - \bar{K}), \quad (4)$$

mit den Mittelwerten \bar{R} und \bar{K} gut geeignet [Jäh13]. Sie ist unempfindlicher gegen kleine Ausreißer (z. B. Kontrastmittel) als die quadratische Abweichung und lässt sich im Fourierraum schnell berechnen [MTHB06].

Das Konzept der Entropie aus der Informationstheorie erlaubt es, den Informationsgehalt eines Signals zu quantifizieren. So kann die Entropie

$$H_a = \sum_{i=1}^N p(a_i) \log_2(p(a_i))$$

eines Bildes mit den Intensitäten $a_i = a_1, \dots, a_N$ (mit $R(\vec{v}_i) \in a_i$) und der Verteilung $p(a_1), \dots, p(a_1)$ bestimmt werden. Mit der gemeinsamen Entropie

$$H_{a,b} = - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n p(a_i, b_j) \log_2 p(a_i, b_j) \quad (5)$$

des Bildes $R(\vec{x}_i)$ und eines zweiten transformierten Bildes $K(t(\vec{x}_i))$ mit $b = b_1, \dots, b_N$ (mit $K(t(\vec{x}_i)) \in a_i$) sowie der Verteilung $p(b_1), \dots, p(b_N)$ und einem vereinten Histogramm $p(a, b)$, welches die Verteilung des gemeinsamen Auftretens der Werte beschreibt, kann die “Mutual Information” bestimmt werden:

$$I_{R,K} = H_{R(\vec{x})} + H_{K(t(\vec{x}))} - H_{R(\vec{x}), K(t(\vec{x}))} \quad (6)$$

Diese wird größer, je geringer der Informationsgewinn durch das transformierte Bild $K(t(\vec{x}_i))$ ist. Sie ist also genau dann maximal, wenn nach der Überlagerung aus dem Bildinhalt des Referenzbildes leicht auf den Inhalt des sekundären Bildes geschlossen werden kann. Mit der “Mutual Information” können auch multimodale Registrierungen durchgeführt werden, da kein linearer Zusammenhang zwischen den Intensitätswerten der Bilder vorhanden sein muss [WVA⁺96, MCV⁺97, Han09].

Die intensitätsbasierte Bildregistrierung lässt sich als Optimierungsproblem iterativ lösen. Probleme mit lokalen Minima können durch Multi-Resolution-Ansätze verringert werden [Han09].

2.7.2. Deformierbare Bildregistrierung

Die zu registrierenden Bilder unterscheiden sich im Allgemeinen nicht nur durch eine rigide Transformation, sondern es treten auch Deformationen auf. Rigide Registrierungsverfahren können diese Veränderungen nicht abbilden.

Um diese Veränderungen bei der Transformation zwischen den Bildern zu berücksichtigen, werden die Bilder in der deformierbaren Bildregistrierung (DIR) als beliebig deformierbarer Körper angenommen. Transformationen werden durch ein Verschiebungsvektorfeld (DVF) mit den Verschiebungen $\vec{u}(\vec{x}) = (u_x, u_y, u_z)$ für jeden Punkt \vec{x} im sekundären Bild beschrieben. Es gilt ein optimales DVF zu finden, welches einerseits das sekundäre Bild so transformiert, dass es dem Referenzbild möglichst ähnlich ist, und andererseits plausibel ist, also keine unmöglichen oder widersprüchlichen Verschiebungen enthält [Han09]. Als Ähnlichkeitsmaße können die in 2.7.1 vorgestellten Maße verwendet werden. Für die Plausibilität kann ein Strafterm verwendet werden, der z. B. die Glattheit des Verschiebungsvektorfeldes bestimmt. Viele spezialisierte Deformationsmodelle kommen jedoch ohne expliziten Strafterm aus, da sie eine Plausibilität des DVFs erzeugen, welche von der jeweiligen Interpolationsmethode abhängt.

Ansätze für DIR können in verschiedene Bestandteile unterteilt werden [SDP13]:

- **Deformationsmodell**

Deformationsmodelle erzeugen aus Parametern (Kontrollpunkten) vollständige DVFs. Zu den Deformationsmodellen gehören erstens geometrische Transformationen, die aus physikalischen Modellen abgeleitet wurden:

Elastisch In der elastischen Registrierung wird das Bild als linear elastisches Objekt modelliert und ein lineares Elastizitätsmodell verwendet, um das linearisierte elastische Potential

$$\mu \nabla^2 \vec{u} + (\mu + \lambda) \nabla(\nabla \cdot \vec{u}) + \vec{f}_i = 0 \quad (7)$$

mit den Materialparametern μ und λ , dem DVF \vec{u} und den externen Kräften \vec{f}_i zu minimieren [Bro81]. Elastische Deformationsmodelle sind gut geeignet, um homogene, elastische Veränderungen (z. B. einzelner Organe) abzubilden. Für stärkere Deformationen können nicht-lineare Modelle verwendet werden, um elastische Eigenschaften besser abzubilden [RWCM95].

Fluidal In der fluidalen Registrierung wird das Bild als viskose Flüssigkeit modelliert, deren inneren Kräfte minimiert werden.

Diffusiv In der diffusiven Registrierung wird der quadratische Gradientenbetrag der Transformation minimiert.

Die zweite Gruppe bilden geometrische Transformationen, die aus der Interpolationstheorie abgeleitet werden [SPL⁺10]:

Free-Form-Deformation Das Modell der Free-Form-Deformation verwendet ein reguläres Gitter mit frei bewegbaren Punkten, um Vektoren des DVFs tri-linear oder tri-kubisch aus den benachbarten Punkten zu interpolieren.

Thin-Plate-Splines Mit Thin-Plate-Splines (TPS) wird die Interpolation anhand benachbarter irregulär verteilter Kontrollpunkte durchgeführt, die

mit der Distanz gewichtet werden. Die Plausibilität wird durch die Interpolation gewährleistet, sodass DIR-Methoden mit TPS keinen expliziten Strafterm benötigen.

Drittens gibt es modellbasierte Verfahren. Diese Verfahren werden auch als wissensbasiert bezeichnet, da sie Vorwissen über den deformierenden Prozess einbringen [SDP13].

Modellbasierte Deformationsmodelle bilden mechanische oder physiologische Prozesse im Körper ab. Sie sind sehr vielversprechend, jedoch auch sehr aufwendig zu integrieren. Die modellbasierte Bildregistrierung ist dementsprechend ein sehr aktives Forschungsfeld. In Abschnitt 3.2 wird ein Überblick über aktuelle Entwicklungen gegeben.

Statistisch Statistische Deformationsmodelle werden in Abschnitt 3.2.1 beschrieben.

Mechanisch Mechanische Deformationsmodelle werden in Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

- **Anpassungsprozess**

Zwei Klassen von Methoden werden beim Anpassungsprozess unterschieden: geometrische Methoden und ikonische Methoden. Geometrische Methoden¹¹ finden Korrespondenzen zwischen den Bildern, z. B. anhand von Landmarken, und verwenden sie für die Kontrollpunkte des Deformationsmodells. Ein Nachteil dieser Methoden ist, dass die Interpolation zwischen den Landmarken ungenauer wird, je weiter man von den Korrespondenzen entfernt ist. Dafür sind diese Methoden schnell und einfach anzuwenden. Oft ist die Genauigkeit auch für den Anwendungsfall ausreichend. Geeignete Landmarken können anhand verschiedener Kriterien automatisch gefunden [MTHB06, Gos12, FGF⁺16] oder manuell ausgewählt werden. Ikonische Methoden verwenden ein intensitätsbasiertes Ähnlichkeitsmaß (Abschnitt 2.7.1) über das gesamte Bild und benötigen deutlich mehr Zeit [SDP13].

- **Optimierer**

Es werden sowohl diskrete als auch kontinuierliche Optimierer angewandt, um die Parameter der Kontrollpunkte im Deformationsmodell anzupassen. Zu den häufig verwendeten kontinuierlichen Methoden gehören beispielsweise konjugierte Gradienten, das Quasi-Newton-Verfahren und der Levenberg-Marquardt-Algorithmus. In [KSP07] findet sich eine Evaluation der verschiedenen kontinuierlichen Optimierer. Diskrete Methoden wie z. B. graphbasierte Methoden können für Registrierungen mit einem diskreten Deformationsmodell angewandt werden.

Die hohe Anzahl von Freiheitsgraden des DVFs, die geringe Bildqualität und komplexe Deformationen machen die DIR bereits für Bilder, die schnell hintereinander aufgenommen werden, enorm schwierig. Für Bilder von verschiedenen Tagen müssen zusätzlich physiologische Veränderungen des Patienten wie der Füllzustand von Hohlraumorganen, Gewebezuwachs oder die Schrumpfung des Tumors abgebildet werden, was die DIR vor zusätzliche Herausforderungen stellt.

¹¹auch merkmalsbasierte Methoden genannt

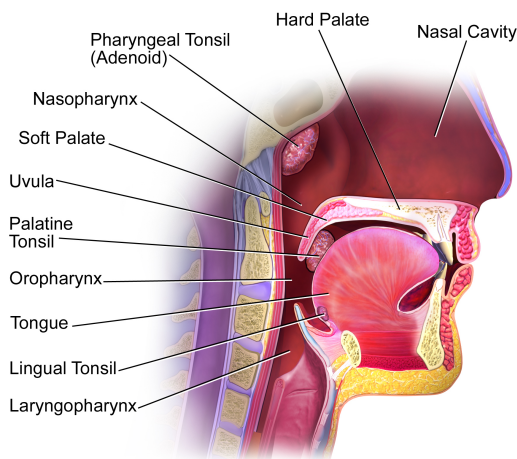
Die modellbasierte DIR kann einige dieser Herausforderungen meistern. In Abschnitt 3.2 wird ein Überblick über die aktuelle Entwicklungen der modellbasierten Bildregistrierung gegeben.

2.8. Kopf-Hals-Patienten

Die Strahlentherapie wird erfolgreich als begleitende oder Haupttherapie bei der kurativen Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt [SGD14a].

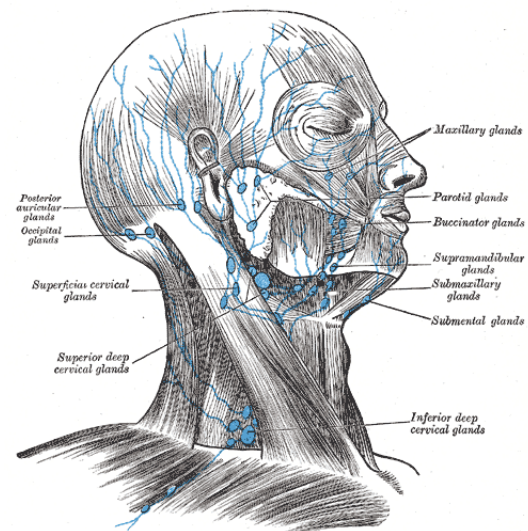
2.8.1. Zielstrukturen und Risikoorgane

Für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (z. B. Oropharynxkarzinome oder Hypopharynxkarzinome in Abb. 20a) wird das CTV (Abb. 21) von primären Tumor, benachbarten Lymphknoten (Halslymphknoten) und Lymphabflussbahnen bis in die Schlüsselbein-grube gebildet (Abb. 20b). Die Dosisvorgabe in der klinischen Bestrahlungsplanung bestimmt beispielsweise eine minimale Dosis von 70,4 Gy im Bereich des primären Tumors bzw. 57,6 Gy in den angrenzenden Lymphknoten und Lymphabflussbahnen. Zu den Risikostrukturen im Kopf-Hals-Bereich gehören das Rückenmark, der Hirnstamm und die Speicheldrüsen. Für das Rückenmark wird beispielsweise eine maximale Dosis von 45 Gy festgelegt. Auch anderes umgebendes Gewebe sollte vor hohen Strahlendosen geschützt werden, da dies die Langzeitmorbidity reduziert [GG15].



Tonsils and Throat

(a) Oropharynxkarzinome sind Krebserkrankungen im Oropharynx (Mundrachen); Hypopharynxkarzinom sind Krebserkrankungen im Laryngopharynx (Mundrachen), der auch als Hypopharynx bezeichnet wird [BS14b] (Creative Commons BY 3.0, creativecommons.org/licenses/by/3.0/)



(b) Benachbarte Lymphknoten [Gra18] (gemeinfreie historische Illustration)

Abbildung 20: Kopf-Hals-Bereich

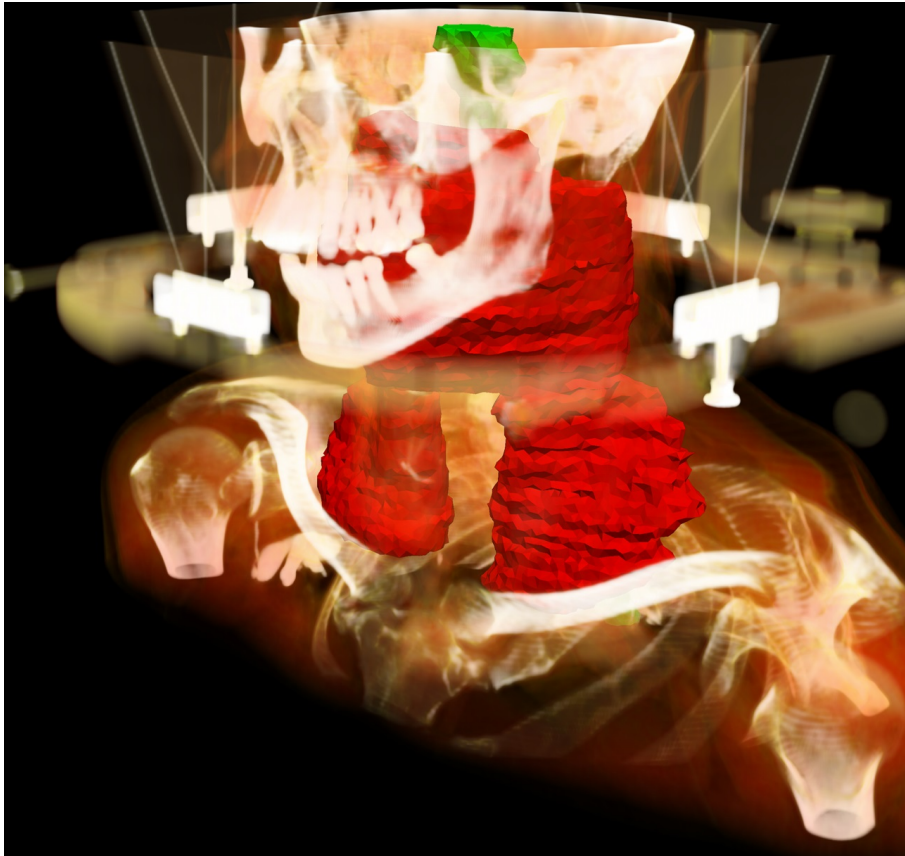


Abbildung 21: Das CTV (rot) von Kopf-Hals-Patienten schließt benachbarte Lymphbahnen mit ein.

Die bessere Konformation des Hochdosisbereichs auf die CTVs mit der IMRT (Abschnitt 2.4.3) reduziert nachweislich Nebeneffekte der Behandlung wie Mundtrockenheit, damit verbundene Probleme beim Sprechen und Schluckbeschwerden. Die Lebensqualität des Patienten nach der Therapie wird erhöht [VDR⁺09].

2.8.2. Beweglichkeit durch Bewegungsapparat

Die Beweglichkeit des Kopf-Hals-Bereiches ist für diese Arbeit von großer Bedeutung, da sie die Grundlage für interfraktionelle Veränderungen durch Posenänderungen bildet. Die Beweglichkeit wird im Wesentlichen durch die Bewegungsmöglichkeiten des Skelettmuskelsystems bestimmt. Dieses besteht aus folgenden Teilen:

- **Knochen, Bänder und Gelenke**

Der Schädel besteht aus zwei Bereichen: Der Hirnschädel (Neurocranium) kapselt das Gehirn und die Sinnesorgane ein und schützt so beides. Der Gesichtsschädel (Viscerocranium) bildet die Grundlage für das Gesicht [FS99]. Das Neurocranium besteht aus dem Stirnbein (Os frontale), den beiden Scheitelbeinen (Ossa parietalia), den beiden Schläfenbeinen (Ossa temporalia), dem Keilbein (Os sphenoidale) und dem obersten Anteil des Hinterhauptbeins (Ossa occipitale). Zum Gesichtsschädel gehören Oberkiefer (Maxilla), Jochbein (Os zygomaticum), Nasenbein (Os nasale), Tränenbein (Os lacrimale), Gaumenbein

(Os palatinum), Pflugscharbein (Vomer) und der Unterkiefer (Mandibula). Der über die Kiefergelenke (Scharniergelenke, *Articulatio temporomandibularis*) verbundene Unterkiefer (Mandibula) ist der einzige bewegliche Knochen des Schädels.

Die Halswirbelsäule ist im Vergleich zum relativ starren unteren Abschnitt der Wirbelsäule sehr beweglich. Im oberen Abschnitt der Wirbelsäule (*Columna vertebralis*) sind die Wirbelkörper (*Corpus vertebrae*) eher klein und beweglich. Im unteren Bereich der Wirbelsäule sind die Wirbelkörper größer, um das Gewicht besser stützen zu können. Die Halswirbelsäule stützt den Kopf und hält ihn gleichzeitig beweglich [RLD96]. Die hohe Beweglichkeit ist einerseits notwendig für die Orientierung und Bewegung im Raum, andererseits für das Ausdrucksvermögen z. B. durch Kopfnicken oder -drehen. Für diese Bewegungen steht ein komplexer Muskel- und Gelenkapparat zur Verfügung.

Die wichtigsten Gelenke liegen zwischen den ersten beiden Halswirbeln (Atlas und Axis, Abb. 22a) und dem Hinterhaupt [KML⁺11]. Sie ermöglichen zusammen eine Beweglichkeit wie bei einem Kugelgelenk. Das obere Kopfgelenk (*Articulatio atlantooccipitalis*) verbindet als zweiachsiges Ellipsoidgelenk den Atlas mit der Schädelbasis und ermöglicht eine Vorwärts- und Rückwärtsneigung des Kopfes von insgesamt 20°–35°. Außerdem sind Seitwärtsneigungen von 10°–15° möglich. Der Atlas hat seinen Wirbelkörper an den Axis abgeben und ist ringförmig. Der Axis hat dadurch einen zahnartigen Vorsatz (*Dens axis*), der an seiner Vorderfläche eine Gelenkfläche besitzt. Atlas und Axis bilden die unteren Kopfgelenke (*Articulatio atlantoaxialis*), die Drehbewegungen von bis zu 30° ermöglichen [FS99].

Zwischenwirbelscheiben (*Discus intervertebralis*) verbinden Wirbel miteinander. Sie agieren als Stoßdämpfer und verteilen auftretenden Druck gleichmäßig [FS99]. Das vordere und das hintere Längsband (*Ligamentum longitudinale anterius et posterius*) verlaufen parallel zur Wirbelsäule und sind fest mit den Wirbelkörpern verbunden. Sie erhöhen die Festigkeit der Wirbelsäule beim Vor- und Rückwärtsneigen. Gelbe Bänder (*Ligamenta flava*) und weitere elastische, kurze Bänder verbinden die Wirbel direkt miteinander und helfen beim Aufrichten der Wirbelsäule [Pla13].

Der Schultergürtel (Abb. 22b) verbindet die Arme mit dem Rumpf und besteht aus Schulterblatt (*Scapula*) und Schlüsselbein (*Clavicula*). Das Schlüsselbein ist durch das Sternoklavikulargelenk (*Articulatio sternoclavicularis*) mit dem Brustbein (*Sternum*) und durch das Akromioklavikulargelenk mit dem Schulterblatt verbunden. Das Schulterblatt ist rein muskulär mit dem Thorax verbunden. Durch das Schultergelenk (*Articulatio humeri*) wird der Oberarmkopf (*Caput humeri*) in der Schulterblattgelenkpfanne (*Cavitas glenoidalis*) gebildet. Die Bewegung in diesem Gelenk ist kaum durch knöcherne Strukturen eingeschränkt. Das Gelenk ist deshalb das beweglichste Kugelgelenk des menschlichen Körpers.

- **Muskeln und Sehnen**

Die Muskeln des Schädels lassen sich in Kaumuskeln und die mimische Muskulatur einteilen [FS99]. Die Kaumuskeln verbinden die Schädelbasis bzw. Seitenwand mit dem Unterkiefer. Dazu gehören die Kaumuskeln selbst (M.

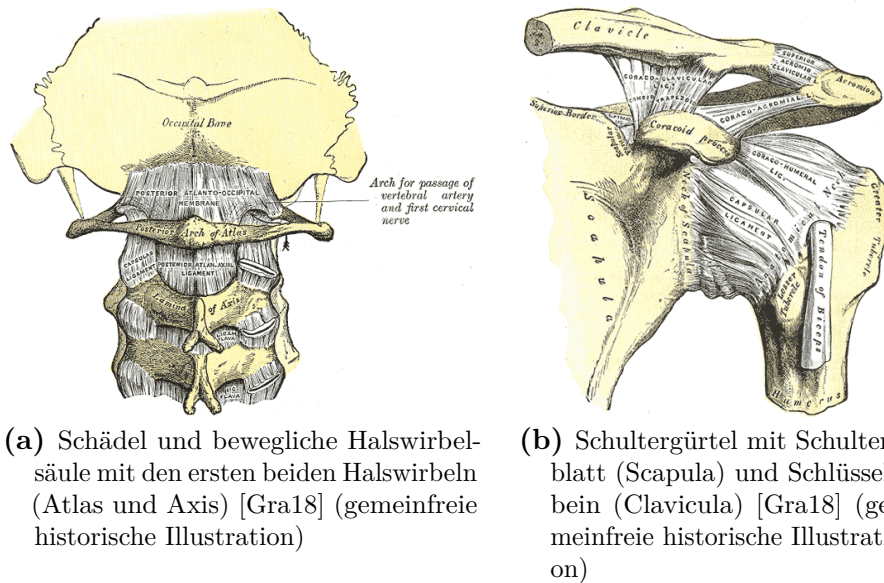


Abbildung 22: Knochen im Kopf-Hals-Bereich

masseter), die inneren und äußeren Flügelmuskeln (M. pterygoideus lateralis und M. pterygoideus medialis) und die Schläfenmuskeln (M. temporalis) [FS99]. Die mimischen Muskeln sind Hautmuskeln für Mimik, Schutzfunktionen und Nahrungsaufnahme. Sie bestehen aus dünnen Muskelfaserplatten direkt unter dem Unterhautfettgewebe und verbinden die Haut mit Knochen, sodass sie die Haut bewegen können. Zu den wichtigsten mimischen Muskeln gehören beispielsweise der Lachmuskel (M. risorius), der Trompetermuskel (M. buccinator) und die Anheber der Mundwinkel (M. levator anguli oris) bzw. ihre Herabzieher (M. depressor anguli oris) [FS99].

Die Bewegung der Kopfgelenke wird von allen zwischen Kopf und Hals verlaufenden Muskeln (Abb. 23a) indirekt beeinflusst [RLD96]. Daneben wird diese Bewegung durch tiefe kurze Nackenmuskeln bestimmt (Abb. 23b). Dazu gehören M. obliquus capitis sup. (Rückwärts- und Seitwärtsneigung), M. obliquus capitis inf. (Drehung des Kopfes), M. rectus capitis post. minor (Rückwärtsbewegung des Kopfes) und M. rectus capitis post. major (Drehung des Kopfes und Rückwärtsneigung). Zusätzlich bestimmen zwei ventrale Muskeln (M. rectus capitis ant. und lat.) die Vorwärts- und Seitwärtsneigung des Kopfes.

Die Schultermuskeln mit Ansatz am Oberarmknochen (Humerus) bewegen die Arme. Sie sind mit Strukturen an der Vorderseite (ventrale Gruppe) bzw. Rückseite (dorsale Gruppe) des Thorax verbunden [Pla13].

Eingewanderte Rumpfmuskeln mit Ansatz am Schultergürtel sind die dorsale Muskelgruppe mit M. rhomboideus major, die das Schulterblatt an den Brustkorb presst und es nach hinten zur Wirbelsäule zieht. Der Schulterblattheber (M. levator scapulae) hebt das Schulterblatt und dreht es gleichzeitig nach innen. Der vordere Sägemuskel (M. serratus anterior) zieht das Schulterblatt nach vorne. Der Unterschlüsselbeinmuskel (M. subclavius) der ventralen Muskelgruppe sichert das Sternoklavikulargelenk [Pla13].

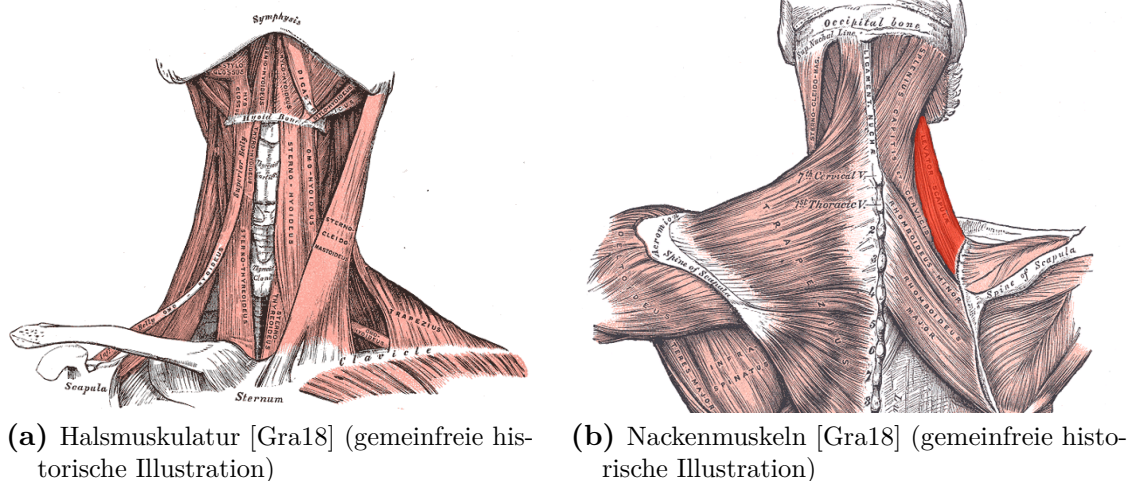


Abbildung 23: Muskeln im Kopf-Hals-Bereich

2.8.3. Organbewegungen

Neben den motorischen Bewegungen sind im Kopf-Hals-Bereich physiologische Bewegungen wie z. B. der Schluckakt möglich. Dieser wird durch anatomische Strukturen der Mundhöhle und die Ringmuskulatur der Speiseröhre (Oesophagus) ermöglicht [SD07b].

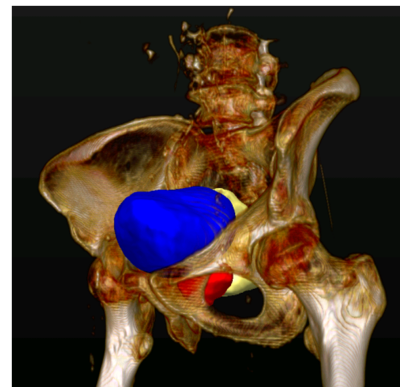
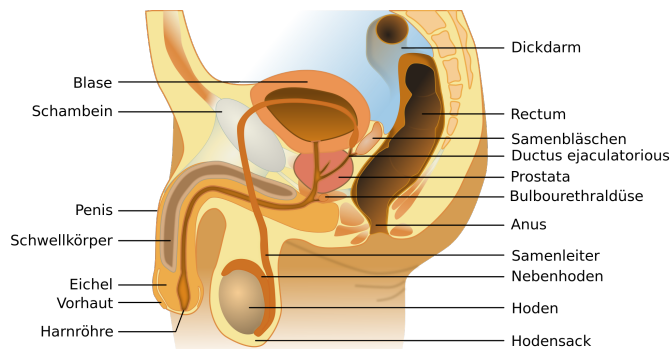
2.9. Prostatapatienten

Prostatakarzinome sind neben Tumorerkrankungen von Lunge und Darm die häufigste Todesursache durch bösartige Tumoren [Zie06]. Die moderne Strahlentherapie hat sich als kurative Haupttherapie etabliert.

2.9.1. Zielstrukturen und Risikoorgane

Das CTV beim Prostatakarzinom wird aus der Prostata und den darüber liegenden Samenblasen gebildet [RSV05]. Zu den Risikostrukturen gehören Dünndarm, Rektum und Harnblase (Abb. 24). Akute Nebenwirkungen während der Therapie sind beispielsweise schmerzhafte Entzündungen der Schleimhäute (Proktitis, Enteritis) oder der Harnblase. Diese Entzündungen klingen in der Regel nach der Behandlung wieder ab. Im strahlenempfindlichen Rektum treten bei ca. 4 % der Patienten ernste Spätfolgen auf (Probleme beim Stuhlgang, chronische Entzündung oder Geschwüre der Schleimhaut). Spätfolgen an der Harnblase treten bei ca. 5 % auf und schließen chronische Entzündungen, eine Schrumpfblass und Harnröhrenstrikturen ein. Am Dünndarm können krankhafte Vermehrungen des Bindegewebes (Fibrosen) auftreten, die zu einer Verengung des Dünndarms führen [PHV⁺05].

Mit einer IMRT (Abschnitt 2.4.3) können die Risikostrukturen besser geschont und die Spätfolgen reduziert werden [ZFH⁺00, CHZ08]. Gegebenenfalls kann damit auch die applizierte Dosis erhöht werden [CHZ08].



(a) Anatomie [Tsa13] (Creative Commons BY-SA 3.0, creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)

(b) Segmentierter Prostatapatient

Abbildung 24: Dünndarm, Rektum und Harnblase liegen in direkter Nachbarschaft der Zielstrukturen Prostata und Samenblasen.

2.9.2. Beweglichkeit durch Bewegungsapparat

Die Beweglichkeit des Pelvis-Bereichs wird teilweise durch die Bewegungsmöglichkeiten des entsprechenden Skelettmuskelsystems bestimmt. Dieses besteht aus:

- **Knochen, Bandscheiben und Bändern**

Der knöcherne Beckenring (Pelvis) setzt sich aus den beiden Hüftbeinen (Ossa coxae mit Schambein (Os pubis), Darmbein (Os ilium), Sitzbein (Os ischii) und Kreuzbein (Os sacrum) zusammen (Abb. 25). Es bildet die knöcherne Grundlage für den unteren Teil der Bauchhöhle. Durch kräftige Bänder (Ligamentum sacrotuberale und sacrospinale) ist die Wirbelsäule an den Hüftbeinen fixiert. Insgesamt ist das Becken als Rahmenkonstruktion zu sehen, die den Beckenhohlraum umschließt [RLD96].

Das Kreuzbein ist über die Kreuz-Darmbein-Gelenke (Articulatio sacroiliaca) mit dem Becken verbunden. Nur geringe, federnde Bewegungen sind im Iliosakralgelenk möglich [RLD96]. Kräftige Bänder (Ligamenta sacrotuberale interossea, Ligamenta sacroiliaca posteriora und anteriora) sichern diese Verbindung und fixieren das keilförmige Kreuzbein im Beckenring [RLD96].

Der Oberschenkelknochen (Femur) ist über das Hüftgelenk (Articulation coxae) mit dem Becken verbunden. Im Gegensatz zum Schultergelenk (Abschnitt 2.8.2) ist das Gelenk in seiner Bewegungsfreiheit stark eingeschränkt [RLD96].

Zu den beteiligten Bändern gehört das Ligamentum iliofemorale, welches mit einer Zugfestigkeit von etwa 350 kg das stärkste Band des menschlichen Körpers ist.

- **Muskeln und Sehnen**

Der große Gesäßmuskel (M. gluteus maximus) ist der kräftigste Strecker der Hüfte (Abb. 26a). Er verbindet die Rückseite von Sacrum und Ilium mit dem oberen Teil des Oberschenkels und verursacht neben der Streckung eine Auswärtsdrehung. Die Beugung der Hüfte wird durch den Darmbeinmuskel (M. iliacus) und den großen Lendenmuskel (M. psoas major) ermöglicht (Abb. 26b).

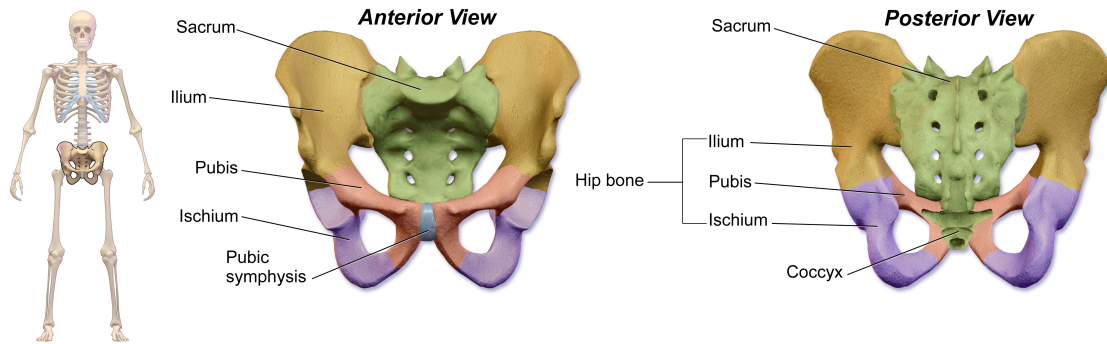


Abbildung 25: Der Beckenring (Pelvis) besteht aus den beiden Hüftbeinen (Ossa coxae) mit Schambein (Os pubis), Darmbein (Os ilium), Sitzbein (Os ischii) und dem Kreuzbein (Os sacrum) [BS14b] (Creative Commons BY 3.0, creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

Die Abspreizung (Abduktion) der Oberschenkel wird durch den M. gluteus medius und den M. gluteus minimus ermöglicht. Das Heranführen (Adduktion) der Oberschenkel wird durch verschiedene Muskeln an der Innenseite des Hüftgelenks durchgeführt [Pla13, Gra18].

2.9.3. Organbewegungen

Im Beckenbereich sind Organbewegungen besonders ausgeprägt. Das Volumen der Harnblase variiert sehr stark. Es beträgt (bei Männern) 350–750 ml und hat eine dementsprechend unterschiedlich stark verdrängende Wirkung auf seine Umgebung. Haworth et al. untersuchen das mittlere Harnblasenvolumen während der Strahlentherapie anhand von täglichen CBCT-IGRT-Bildern und stellen ein Volumen zwischen 50 ml und 350 ml fest [HPH⁺09].

Auch das Rektum besitzt eine ausgeprägte Organbewegung. So finden Crook et al. beispielsweise eine systematische Abnahme des Durchmessers des Rektums von 15 mm (bei einem initialen Durchmesser von ca. 30 mm) über den Zeitraum der Therapie [CRS⁺95]. Dies wird von Beard et al. betätigt, die eine systematische Reduktion des Rektumdurchmessers um 10 mm feststellten [Bea96].

Die Beweglichkeit der Prostata während der Therapie ist entsprechend hoch. Crook et al. finden mittlere Verschiebungen von 5,5 mm (dorsal/ventral¹²) und 5,9 mm (kranial/caudal¹³) [CRS⁺95]. Beard et al. [Bea96] finden mittlere Verschiebungen von 2,5 mm (dorsal/ventral), 1 mm (lateral¹⁴) und 1 mm (kranial/caudal).

2.10. Resümee

Strahlentherapie, Chirurgie und Chemotherapie bilden die drei Säulen der Tumorthherapie. Mit den aktuellen Techniken der intensitätsmodulierten Strahlentherapie

¹²vorwärts/rückwärts

¹³hoch/runter

¹⁴seitwärts

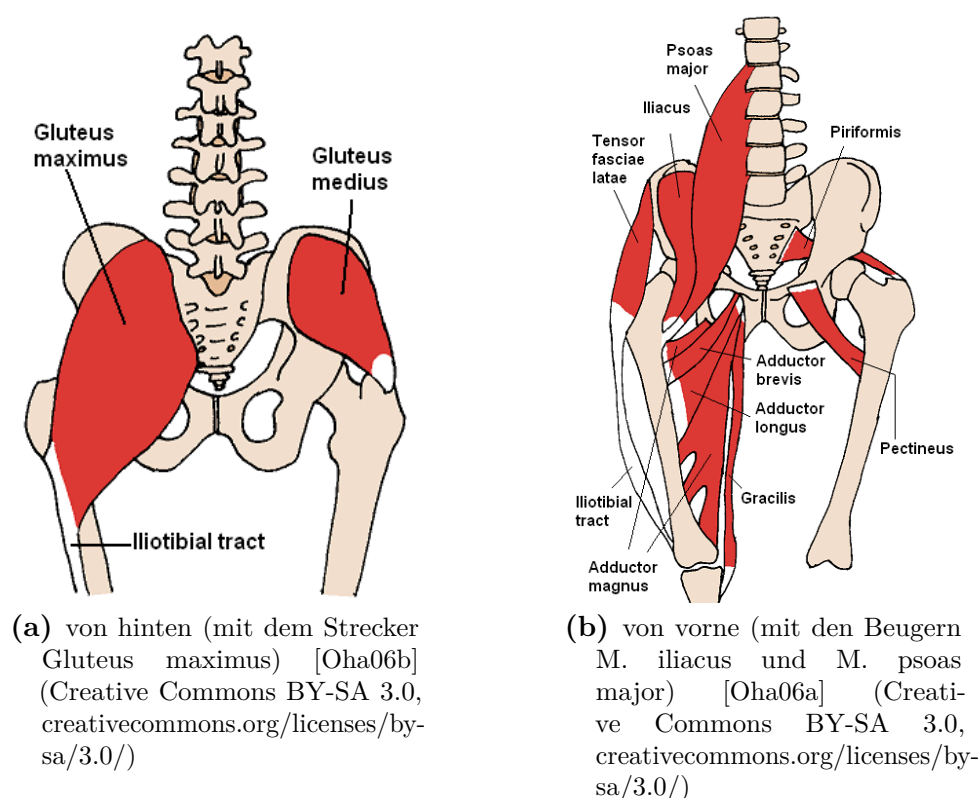


Abbildung 26: Muskeln des Pelvis-Bereichs

und Partikeltherapie wird eine hochpräzise Behandlung ermöglicht.

Die bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) mit einer Bildakquise durch ein integriertes Kegelstrahl-CT (CBCT), einer halbautomatischen rigiden Bildregistrierung und einer Positionskorrektur durch eine Tischverschiebung ist klinisch etabliert. Sie ermöglicht eine gute Überprüfung und Korrektur von interfraktionellen, rein translationalen Veränderungen der Zielregion.

Interfraktionelle Deformationen durch anatomische Veränderungen können mit der IGRT in der klinischen Routine bisher zwar erkannt, aber nur ungenügend berücksichtigt werden. Deshalb muss ein zusätzlicher Sicherheitssaum mitbestrahlt werden (ITV). Dieser wird aufgrund fehlender Informationen über zu erwartende Deformationen überall gleich groß gewählt. Das zu bestrahlende Volumen wächst kubisch mit dem Radius des Zielvolumens, sodass Veränderungen der Breite des Sicherheitssaumes große Auswirkungen auf die Größe des bestrahlten Volumens haben.

Mit der Bildregistrierung können Bilder unterschiedlicher bildgebender Verfahren für die Planung transformiert und fusioniert dargestellt werden. Außerdem kann die rigide Bildregistrierung für die IGRT verwendet werden. Mit der deformierbaren Bildregistrierung (DIR) können auch komplexe Transformationen zwischen den Bildern abgebildet werden. Die Anwendung der DIR ist zurzeit sehr aufwendig und fehlerbehaftet, und sie wird klinisch nur begrenzt eingesetzt.

Der Bewegungsspielraum im Kopf-Hals-Bereich ist im Wesentlichen durch Posenänderungen definiert, welche jedoch durch die Patientenlagerung und Fixierung

erheblich reduziert werden. Der Bewegungsspielraum im Pelvis-Bereich wird durch Organveränderungen (Füllzustände der Hohlorgane) dominiert.

3. Stand der Forschung

Für die Berücksichtigung von Unsicherheiten durch interfraktionelle Deformationen, die durch unterschiedliche Gelenkstellungen (Posen) oder unterschiedliche Füllzustände von Hohlraumorganen verursacht werden, trifft man in der klinischen Routine vereinfachende Annahmen, um sie bei der Planung durch homogene Sicherheitssäume (Abschnitt 2.6.3) zu kompensieren. Diese Säume müssen aufgrund fehlender Informationen über die Deformationen sehr groß gewählt werden und gesundes Gewebe muss mitbestrahlt werden (Abschnitt 2.6.3).

Um Veränderungen durch interfraktionelle Deformationen während der Therapie besser zu berücksichtigen, gibt es in der aktuellen Forschung wichtige Fortschritte. Diese können in drei relevante Bereiche eingeteilt werden: 1) verbesserte IGRT-Bildgebung (Abschnitt 3.1) mit einer Bildqualität, die gut genug ist, um Veränderungen im Weichgewebe darzustellen; 2) Deformationsmodellierung für Methoden der Bildregistrierung (Abschnitt 3.2); 3) die Entwicklung neuer Kompensationsstrategien (Abschnitt 3.3), um den Bestrahlungsplan an interfraktionelle Deformationen anzupassen bzw. dagegen robust zu machen.

3.1. Entwicklungen in der IGRT-Bildgebung

Das klinisch übliche integrierte Kegelstrahl-CT (CBCT, Abschnitt 2.5.7) besitzt nur einen geringen Weichgewebekontrast. Außerdem wird der Patient durch die Akquise eines CT-Bildes vor jeder Fraktion zusätzlich mit einer Strahlendosis belastet. Eine CBCT-Bildgebung der Knochen mit einer Bildgebungs-Dosis von z. B. ca. 28 mGy ist durch die Vorteile der bildgestützten Therapie (kleinere Sicherheitssäume) gerechtfertigt [SACM05]. Auch eine sehr hohe Bildgebungs-Dosis kann für Tumoren im Weichgewebe sinnvoll sein. Nijkamp et al. zeigen [NPN⁺08], dass mit einer adaptiven Prozedur (Abschnitt 3.3.2) für Prostatakarzinome, welche eine sehr hohe Bildgebungs-dosis erfordert, die erforderliche Bestrahlungsdosis um 4 % reduziert werden kann. Die Bildgebungs-dosis macht dabei schon 2 % der Gesamtdosis der Therapie aus. In anderen Bereichen (z. B. Mammakarzinom) besteht jedoch ein großes Risiko für sekundäre Tumorerkrankungen [HP06, vH07].

Neue Ansätze für die Bildakquisition in der IGRT verwenden dementsprechend andere Bildmodalitäten. Zurzeit werden Ultraschall und v. a. MRT untersucht.

Durch eine Bildgebung der Prostata mit Ultraschall kann eine bessere Genauigkeit erreicht werden als mit CBCT [BHKK⁺08]. Diese manuelle Art der Bildgebung ist allerdings sehr aufwendig durchzuführen und stellt hohe Anforderungen an die klinische Implementierung. Außerdem sind die Interobserver-Varianz und Gewebedeformationen durch die Ultraschall-Sonde ein großer Nachteil dieser Methoden [MM07]. Trotzdem können die niedrigen Kosten und die hohe Bild- und Zeitauflösung für bestimmte Anwendungsfälle sehr hilfreich sein. In [OBF⁺16] findet sich eine ausführliche Übersicht über die Verwendung von Ultraschall bei der IGRT.

Die größten Entwicklungen der Bildgebung für IGRT gibt es zurzeit im Bereich der MRT-geführten Strahlentherapie. MRT-Bilder eignen sich durch ihren hohen Weichgewebekontrast ideal zur Bildgebung für die Differenzierung von Tumoren und

ihrer Umgebung. Das Potential kombinierter Geräte ist sehr groß, da Tumoren meist in Weichgewebe auftreten. Neben der morphologischen MRT-Bildgebung mit T1- und T2-Gewichtung kann auch die funktionale MRT-Bildgebung mit Diffusionsbildern in Therapieanpassungen einbezogen werden [JCM⁺14].

Die Kombination eines MRT-Geräts mit einem Bestrahlungsgerät ist herausfordernd, da die Komponenten des Bestrahlungsgeräts das Magnetfeld beeinflussen und das Magnetfeld auch umgekehrt das Bestrahlungsgerät beeinflusst. Auch die Dosisverteilung wird durch das Magnetfeld verändert, das daher schon bei der Berechnung der Dosisverteilung berücksichtigt werden muss. Verschiedene Ansätze wie beispielsweise Abschirmungen, niedrige Magnetfeldstärken, Kobalt als Strahlenquelle und die Berücksichtigung des Magnetfelds bei der Therapieplanung ermöglichen Ansätze für kombinierte Geräte [MvdH14, KBC14, LRvV14, MD14, Fal14, JCM⁺14]. 2014 wurde das MRIdian System (Viewray) mit 0,35 T und drei Kobalt-60-Quellen klinisch erstmals eingesetzt [MD14]. Im selben Jahr wurde das erste kombinierte Gerät Aurora RT (MagnetTx) mit 0,5 T einem 6 MV Linearbeschleuniger klinisch eingesetzt [Fal14]. 2017 wurde das erste Gerät (Abb. 27) mit einer Feldstärke von 1,5 T und einem 6 MV Linearbeschleuniger klinisch eingeführt, das 2018 für den kommerziellen Vertrieb durch Elekta in Europa zugelassen wurde [RJSB⁺17].

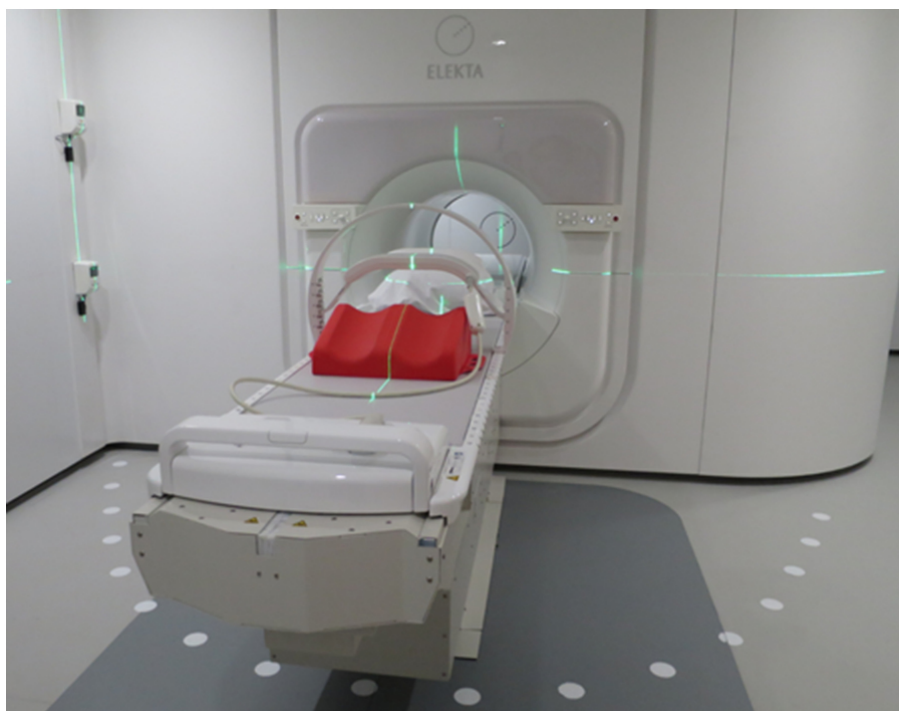


Abbildung 27: Der erste kombinierte MRT-Linac mit einer Feldstärke von 1,5 T [RJSB⁺17] (Creative Commons BY 3.0, creativecommons.org/licenses/by/3.0/)

Die Entwicklungen in der IGRT-Bildgebung führen dazu, dass die Berücksichtigung der Unsicherheiten durch interfraktionelle Deformationen verbessert wird, da durch die steigende Zahl der aufgenommenen IGRT-Kontrollbilder mit gutem Kontrast Veränderungen sofort erkannt werden können und die Therapie ggf. angepasst werden kann. Zusätzlich ermöglichen die gesammelten Kontrollbilder die Generierung und Validierung von Deformationsmodellen von interfraktionellen Veränderungen.

3.2. Deformationsmodellierung für deformierbare Bildregistrierung (DIR)

Um die Bildgebung in der IGRT besser nutzen zu können, müssen die Bilder aufbereitet werden. Dies kann mit einer Registrierung der neuen Bilder mit den Planungsbildern ermöglicht werden. Dadurch können segmentierte Strukturen der Planungsbilder auf neue Bilder transformiert werden und der Einfluss der interfraktionellen Veränderungen kann untersucht werden. Gegebenenfalls kann der Bestrahlungsplan angepasst werden, um Veränderungen des Patienten gegenüber dem Bestrahlungsplan zu kompensieren (Abschnitt 3.3).

Für die interfraktionelle DIR (Abschnitt 2.7.2) sind modellbasierte Methoden sehr gut geeignet, da die Unterschiede zwischen den Bildern sehr gering sind: Es ist immer der gleiche Patient abgebildet und Veränderungen werden durch Fixierungsgeräte stark eingeschränkt. Außerdem sind die zugrunde liegenden Prozesse zwischen den Bildern überschaubar und lassen sich spezifisch modellieren.

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Methoden sollen einen Überblick über die Bandbreite der vorhandenen Deformationsmodelle geben. Eine Bewertung der Eignung der Deformationsmodelle für den Anwendungsfall dieser Arbeit folgt in Abschnitt 4.3.

3.2.1. Statistische Deformationsmodelle

Statistische Deformationsmodelle (SDMs) bilden Vorwissen über den bildverändernden Prozess aus Trainingsdaten statistisch ab [SDP13]. Die Deformationen werden analysiert, statistisch modelliert und ggf. reduziert.

Für SDMs müssen viele Trainingsdaten vorliegen, welche alle potentiellen Veränderungen repräsentieren, da nur so ein ausreichend generalisierendes statistisches Modell generiert werden kann. Da Trainingsdaten v. a. durch DIR erzeugt werden (Abb. 28), werden SDMs hauptsächlich für die Beschleunigung und Verbesserung bestehender Methoden der DIR verwendet.

Mit SDMs können insbesondere die Freiheitsgrade der Verschiebungsvektorfelder (DVF) deutlich reduziert und dadurch der Optimierungsschritt der Registrierung beschleunigt werden. Außerdem wird so die Robustheit und Stabilität der DIR verbessert.

Zu SDMs werden oft auch Modelle für die Inter-Subjekt-Registrierung gezählt. Hier wird ein Referenz-Patient (Atlas) als räumliche Referenz gebildet und die Unterschiede zwischen dem zugehörigen Referenzbild und den Bildern anderer Patienten modelliert. Genau genommen wird jedoch keine physikalisch korrekte Deformation modelliert, sondern auch physikalisch wenig plausible Deformationen (z. B. mit starken Deformationen der Knochen) abgebildet, um Unterschiede zwischen Patienten modellieren zu können. Einige wichtige Ansätze (Tabelle 1) lassen sich gemäß ihrer Integration in die Inter-Subjekt-Registrierung unterscheiden:

- **Statistisch eingeschränkte geometrische Transformation**

Zu den wichtigsten statistischen Ansätzen gehört die statistisch eingeschränkte geometrische Transformation. Dabei wird die Anzahl der Freiheitsgrade einer

geometrischen Transformation (Abschnitt 2.7.2) statistisch verringert, sodass mit wenigen Parametern vollständige DVFs beschrieben werden können. Gee et al. wenden beispielsweise eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) auf DVFs einer elastischen Registrierung an, um schnellere, robustere Registrierungen mit dem reduzierten Modell durchführen zu können [GB98]. Pszczolkowski et al. erweiterten den Ansatz, sodass die Verschiebung von Landmarken (Nutzereingabe) mitberücksichtigt werden kann. Sie evaluieren die Methode mit einer größeren Patientenkohorte mit dem Ergebnis, dass mit dem statistischen Deformationsmodell eine gute Beschleunigung bei ähnlich guter Genauigkeit des statistischen Modells erreicht werden kann [PP12].

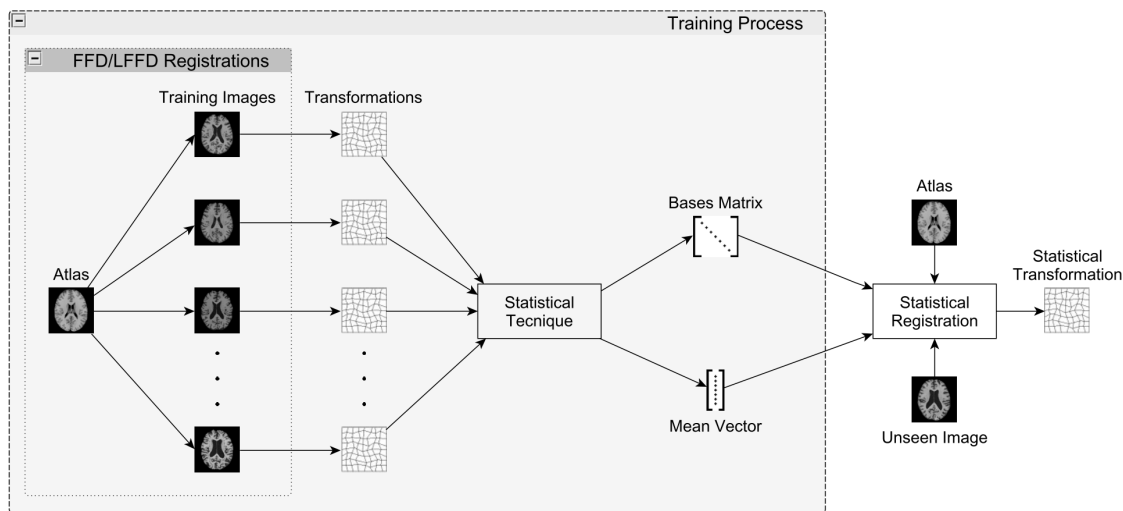


Abbildung 28: Statistische Deformationsmodelle (SDMs) können mit einer aufwendigen DIR trainiert werden, um eine schnelle, robuste statistische Registrierung durchzuführen [PP12] (mit freundlicher Genehmigung von SPIE, the international society for optics and photonics).

- **Zusätzlicher Strafterm**

Glocker et al. erfassen die Verschiebungen der Kontrollpunkte einer geometrischen Transformation und modellieren die Abhängigkeiten der Verschiebungen mit Clustering-Methoden [GKN⁺09]. Dominante Landmarken bilden dabei die Mittelpunkte der Cluster. Der Ansatz ermöglicht die Anwendung von DIR auf Bilder mit sehr schlechter Qualität, was durch einen Strafterm erreicht wird, der die konsistente Veränderung von abhängigen Kontrollpunkten erzwingt.

- **Integration in Deformationsmodell**

Pennec et al. modellieren Metriken der Deformation (Kovarianz und Mittelwert der Verzerrung) statistisch [PSA⁺05]. Damit kann die Plausibilität des DVFs bestimmt werden, was eine direkte Integration des SDMs in einen elastischen Registrierungsprozess ermöglicht.

- **Statistische Modellierung von Deformationsmodellparametern**

Lester et al. [LAJ⁺99] und Commowick et al. [CSF⁺05] schlagen statistische Modelle für Viskosität bzw. Steifigkeitsparameter vor, welche für Deformationsmodelle verwendet werden können. So können beispielsweise die Modellparame-

ter eines elastischen Deformationsmodells (Abschnitt 2.7.2) als Steifigkeitskarte statistisch modelliert werden. Dies erlaubt es, Gewebehomogenitäten (wie die unterschiedliche Steifigkeit in Abb. 29) zu berücksichtigen, ohne die unterschiedlichen Gewebearten segmentieren zu müssen (Abschnitt 3.2.2).

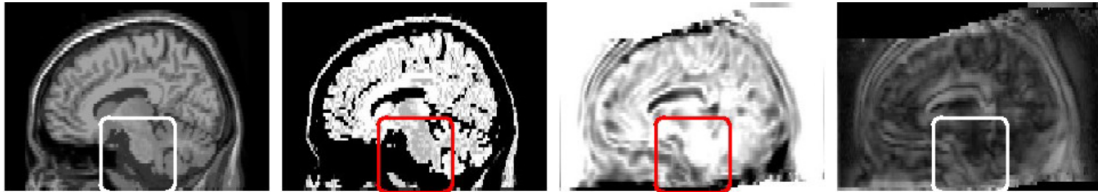


Abbildung 29: Generiertes MRT-Bild des Referenzpatienten (links) und Steifigkeitskarten, welche mit verschiedenen Methoden ermittelt werden [CSF⁺05] (mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

	statistisch modellierte Größe	statistische Methode	Region	Patienten
[GRB93, GB98]	DVF	PCA	Kopf	8
[PP12]	DVF- Kontrollpunkte	PCA	Kopf	820
[GKN ⁺ 09]	Abhängigkeiten im DVF	Clustering	Bein- muskulatur	23
[PSA ⁺ 05]	Elastische Energie	Mahalanobis	Kopf	k. A.
[CSF ⁺ 05]	Steifigkeit (Karte)	Kovarianz	Kopf	36

Tabelle 1: Statistische Modelle für Inter-Subjekt-Registrierungen

Patientenspezifische statistische Modelle der Deformation (SDMs) (Tabelle 2) beschreiben Veränderungen in einzelnen Patienten. Diese Veränderungen lassen sich im Gegensatz zu Inter-Subjekt-Modellen physikalisch plausibel als Deformation beschreiben. Ein wichtiges Intra-Subjekt-Modell ist das SDM von Söhn et al. [SBYA05].

- **Patientenspezifische SDMs**

Söhn et al. verwenden eine PCA (Abb. 30), um statistische Modelle der Deformation direkt aus DVFs zu generieren, welche mit einer DIR zwischen Fraktionskontrollbildern und dem Planungsbild als Referenzbild bestimmt werden [SBYA05]. Das patientenspezifische Modell kann allerdings erst generiert werden, wenn einige Fraktionsbilder (3-5) eines Patienten akquiriert worden sind. Mit dem Modell können Auswirkungen geometrischer Unsicherheiten auf den weiteren Behandlungsverlauf untersucht werden und der Bestrahlungsplan ggf. angepasst werden [SSA12]. Dazu werden aus dem statistischen Modell synthetische DVFs generiert, um damit das segmentierte Planungsbild und die Dosisverteilung zu transformieren.

Die patientenspezifische Bewegungsmodellierung aus wenigen IGRT-Bildern kann ein schlechter Schätzer für die tatsächlich möglichen Veränderungen sein. Deshalb sollten für die Modellierung interfraktioneller Deformationen SDMs verwendet werden, die

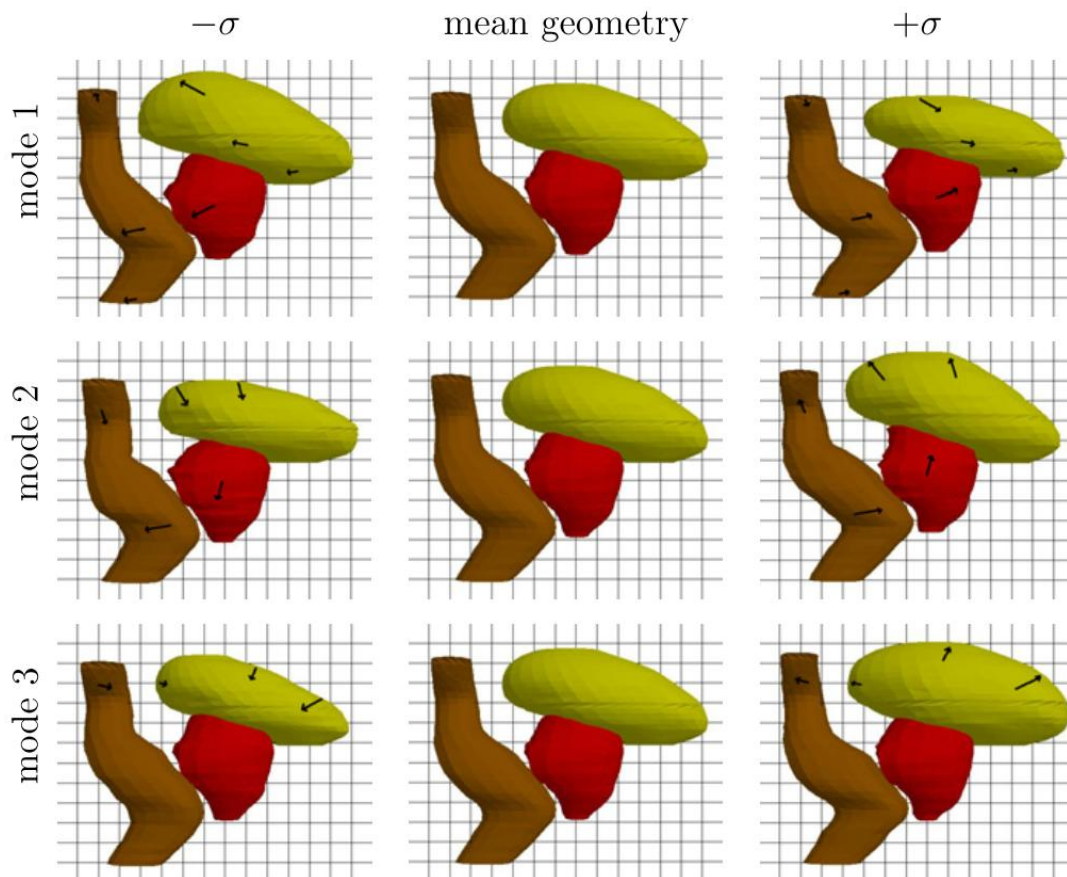


Abbildung 30: Die drei wichtigsten individuellen Hauptkomponenten (Eigenmoden) des DVFs eines Patienten werden von Söhn et al. durch eine PCA bestimmt [SBYA05] (mit freundlicher Genehmigung von IOP, © Institute of Physics and Engineering in Medicine. Reproduced by permission of IOP Publishing. All rights reserved)

sowohl Veränderungen einzelner Patienten als auch Unterschiede zwischen Patienten abbilden [LTL⁺05]. Diese populationsbasierten statistischen Deformationsmodelle können wie folgt eingeteilt werden:

- **Populationsbasierte SDMs (Sonderfall 4D)**

Eine Kombination von Intra-Subjekt- und Inter-Subjekt-Statistiken ist im Allgemeinen sehr herausfordernd. Für Daten, die einen Zyklus durchlaufen (4D-Daten, z. B. 3D+t-Bilder des Herzschlags oder der Atmung), kann eine zeitliche Sortierung der Zustände erreicht werden, was die Komplexität reduziert [KLO10]. Dementsprechend werden hier viele statistische Modelle eingesetzt. So wird z. B. multilineare Analyse für die Modellierung der Herzdeformation verwendet [VT05]. Für die Strahlentherapie wird ein verwandter Ansatz von Preiswerk et al. [PDA⁺14, PAFC12] vorgeschlagen, die eine zeitliche und räumliche Unterteilung von 4D-MRT-Bilder der Leber verwenden, um ein statistisches 4D-Modell zu trainieren, das 3D-Formen aus 2D-Ultraschall-Bildern generieren kann. Gleichzeitig können auch zu erwartende Veränderungen vorhergesagt

werden, sodass die Therapie online angepasst werden kann¹⁵. Es wird eine mittlere Genauigkeit der Vorhersage von 2,4 mm erreicht.

Einen guten Überblick über 4D-Bewegungsmodelle der Atmung findet man in [MHSK13].

- **Populationsbasierte SDMs**

Hu et al. generieren patientenindividuelle Deformationsmodelle, welche mit künstlich erzeugten Bildern trainiert werden [HGA⁺15]. Dazu werden biomechanische Modelle der Prostata auf Grundlage eines segmentierten T2-Bilds generiert und in einer numerischen Simulation deformiert (Details werden in Abschnitt 3.2.2 beschrieben). Für alle Trainingspatienten werden Deformationen erzeugt und mit einer PCA wird ein gemischtes SDM generiert. Für jeden Trainingspatienten wird anschließend ausgehend von einer mittleren Form die statistische Verteilung der Deformationen, die zu diesem Patienten gehören, im gemeinsamen SDM bestimmt und ein Schätzer trainiert, der anhand der initialen Organformen die Parameter der Verteilung abschätzen kann. Hu et al. gelingt so eine sehr gute Vorhersage der synthetischen Veränderungen [HGA⁺15].

Budiarto et al. kombinieren Intra- und Inter-Subjekt-Varianzen durch die Bildung eines patientenspezifischen mittleren Modells [BKS⁺11]. Die Veränderungen werden anhand eines gemeinsamen mittleren Modells erfasst. Dabei wird vereinfachend angenommen, dass Veränderungen unabhängig von der initialen Form gleichermaßen auftreten.

Rios et al. [RDO⁺17] erzeugen ein Modell, das Inter-Subjekt- und Intra-Subjekt-Veränderungen kombiniert abbilden kann. Mit Kugelflächenfunktionen wird ein Modell der Harnblase generiert, das zufällige Szenarien erzeugen kann, sodass die voxelbasierte Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Harnblase bestimmt werden kann. Dabei werden die Inter- und Intra-Subjekt-Deformationen getrennt betrachtet und die Vorhersage gegenüber statistischen Modellen, welche diese Informationen nicht verwenden (wie z. B. [SBYA05]), stark verbessert. Auch gegenüber dem einfachen Modell in [BKS⁺11] kann eine Verbesserung erzielt werden, die jedoch schwach ausgeprägt ist (Abb. 31).

- **Landmarkenbasierte Studien**

Durch die Verbreitung von IGRT gibt es viele Bilder von interfraktionellen Bewegungen. Zahlreiche Studien haben die enthaltenen Informationen untersucht (Abschnitt 2.8.3 und Abschnitt 2.9.3). Die gewonnenen statistischen Daten über Deformationen können ebenfalls als kombiniertes SDM verwendet werden.

3.2.2. Übersicht über mechanische Deformationsmodelle

Im Rahmen der DIR kann Vorwissen über biomechanische Vorgänge als biomechanisches Deformationsmodell in die Registrierung integriert werden und die Anzahl der Freiheitsgrade reduziert werden, was die Optimierung vereinfacht. Außerdem lässt

¹⁵Eine Anpassung einer IMRT wird beispielweise durch Veränderungen an der Strahleneinstellung des Multi-Leaf-Kollimators durchgeführt und kann bis zu 0,5 Sekunden dauern [KNT011].

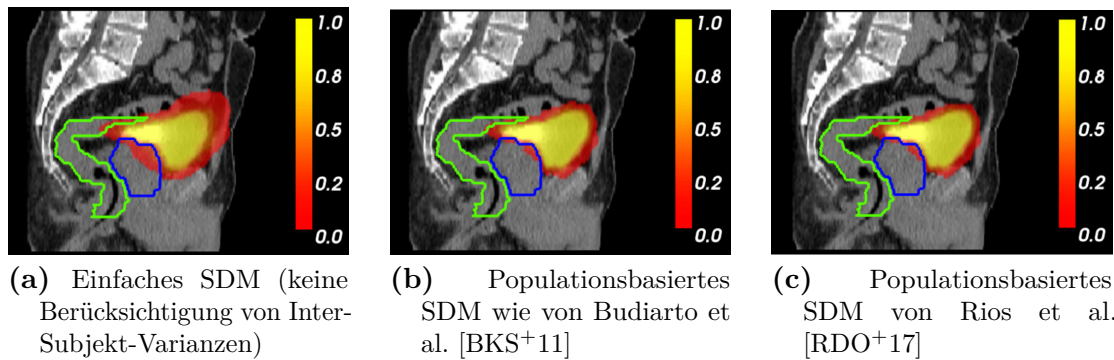


Abbildung 31: Der Unterschied zwischen den beiden populationsbasierten Modellen ist in den Karten der Aufenthaltswahrscheinlichkeit für die Harnblase kaum zu erkennen [RDO⁺17] (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

sich eine bessere Robustheit erreichen und eine mechanisch plausible Interpolation des Verschiebungsvektorfeldes in Bereichen mit schlechtem Bildkontrast wird ermöglicht. Für DIR werden mechanische Deformationsmodelle v. a. für die Intra-Subjekt-Registrierung eingesetzt, da die Modelle besonders gut geeignet sind, physikalisch korrekte Deformationen zu beschreiben. Unterschiede zwischen Patienten können mit biomechanischen Modellen weniger gut abgebildet werden.

Zum ersten Mal wurde biomechanische Deformationsmodellierung 1970 zur Untersuchung der elastischen Eigenschaften der Lunge eingesetzt [MTL70]. Im Jahr 2000 wurden ersten Ansätze zur Modellierung von mehreren Organen als Organverbund eingeführt [BHH⁺01].

Die Anwendungsgebiete von biomechanischen Modellen sind sehr zahlreich und im Folgenden werden nur Modelle für den Kopf-Hals- und den Pelvis-Bereich (Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4) vorgestellt. Außerdem werden in Abschnitt 3.2.5 verschiedene Modelle der Atmung vorgestellt, da die biomechanische Modellierung hier große Fortschritte erzielt hat.

Für einen Vergleich (Tabelle 3) verschiedener mechanischer Deformationsmodelle sind folgende Charakteristiken besonders wichtig:

- **Anzahl der Patienten**

Eine biomechanische Modellierung kann enorm aufwendig sein. Die Anzahl der Patienten, die in einer Veröffentlichung berücksichtigt werden, gibt einen ersten Hinweis auf die Größe des benötigten Aufwands.

- **Diskretisierung(en)**

Die Auswahl der Diskretisierung ist v. a. für die Geschwindigkeit und Genauigkeit des biomechanischen Modells von großer Bedeutung. Neben der Finite-Elemente-Methode (FEM), welche eine sehr genaue Abbildung der Biotechnik ermöglicht und in Abschnitt 6.4 genauer beschrieben wird, werden vereinfachende Modelle verwendet, welche eine bessere Performanz ermöglichen können. Dazu gehören beispielsweise kinematische Modelle aus Mehrkörpersystemen für die Modellierung von Knochen und Gelenken sowie der Chainmail-Algorithmus und Feder-Masse-Dämpfer-Systeme (FMD) für die Modellierung von Weichgewebe.

	statistisch modellierte Größe	statistische Methoden	Region	Patienten	Bilder pro Patient/Proband
[SBYA05] [SSA12]	DVF	PCA	Prostata	4 bzw. 1	5 bzw. 18
[PAFC12] [PDA ⁺ 14]	4D-Form	4D-PCA	Leber	20	ca. 9700 ^a
[HGA ⁺ 15]	DVFs	PCA	Prostata	36	100 generierte
[BKS ⁺ 11]	3D-Form	PCA	Prostata	21	5
[RDO ⁺ 17]	3D-Form	PCA	Harnblase	28	6-39
Landmarken- studien	Landmarken				ca. 30

Tabelle 2: Statistische Deformationsmodelle (SDM) für Intra-Subjekt-Registrierungen

^a4D-MRT-Sequenz mit 2,7 Bildern pro Sekunde bei einer Dauer von 1 h

- **Anzahl Materialien**

Ein wichtiges Merkmal der Ansätze ist die Anzahl der Materialien, die abgebildet werden. Wenn eine heterogene Modellierung möglich ist, sodass beispielsweise Knochen eine höhere Steifigkeit zugewiesen werden kann, ist eine genauere Modellierung möglich.

- **Materialzuweisung**

Die Zuweisung des Materials kann bei kleiner Materialienzahl automatisch (A) durchgeführt werden. Im Allgemeinen müssen einzelne Strukturen jedoch manuell (M) segmentiert werden.

- **Interaktionen zwischen Materialien**

Bei der Art der Interaktion zwischen verschiedenen Materialien eines Modells gibt es sehr große Unterschiede zwischen den verschiedenen Ansätzen. Die Materialien können fest verbunden (F) sein, sodass Deformationen direkt zwischen benachbarten Organen weitergegeben werden. Vor allem bei der Modellierung der Veränderungen von Posen werden Gelenke (G) verwendet. Kontaktmodelle (K) für die akkurate Modellierung von Gleitbewegungen werden vorwiegend bei der Modellierung der Lungen verwendet.

- **Randbedingungen**

Viele Modelle verwenden Verschiebungsrandbedingungen (\vec{u}_i), welche eine Ver-

schiebung für einige Punkte vorgeben. Ein wichtiger Nachteil bei der Definition von Verschiebungsrandbedingungen ist, dass das biomechanische Modell durch inkonsistente Verschiebungen in einen instabilen Zustand deformiert werden kann. Die Definition eines Krafterandes (\vec{f}_i) oder Drucks (p oder p_i) ist deshalb eine wichtige Alternative, da das Modell robuster gegen widersprüchliche Kräfte ist. Die Größe der deformierenden Kräfte ist jedoch i. Allg. nicht bekannt, und es wird ggf. eine Optimierungsschleife benötigt, um die Kräfte so lange anzupassen, bis die Deformation bestimmten Kriterien entspricht.

- **Bildung der Randbedingungen**

Das Erzeugen der Randbedingungen durch den Nutzer ist die einfachste Form, wobei eine Interaktion des Nutzers mit dem Deformationsmodell ermöglicht wird. Beispielsweise kann an einzelnen Punkten gezogen werden.

Einige Modelle verwenden Verschiebungsrandbedingungen, welche mit einer bestimmten, passenden Methode der DIR erzeugt werden. Es ist sehr wichtig, die Korrektheit der Verschiebungen sicherzustellen, da ein mechanisches Modell durch falsche Verschiebungsrandbedingungen in eine unrealistische Form gezwungen werden kann. Die Korrektheit von Verschiebungsrandbedingungen sicherzustellen, ist besonders herausfordernd, wenn die Verschiebungsrandbedingungen Oberflächen betreffen, da hier teilweise nur sehr schwierig echte Punktkorrespondenzen gefunden werden können.

Ein wichtiges Verfahren ist die geführte Projektion (GP). Sie ist in Hypermesh (Altair) als „Hypermorph“-Verfahren für die einfache geometrische Anpassung von FEM-Modellen implementiert und wird von Brock et al. für die Projektion von segmentierten Strukturen verwendet [BSD⁺05]. Dabei werden die Knoten von Organen des FEM-Modells auf die Oberfläche des gleichen Organs in einer anderen Situation projiziert. Bei diesem Morph-Verfahren wird darauf geachtet, dass sich die Oberfläche durch die Projektion möglichst wenig verändert. Außerdem werden Topologieänderungen minimiert. Dies soll sicherstellen, dass die so generierten Verschiebungsrandbedingungen korrekt sind.

- **Implementierung**

Viele der vorgestellten Modelle verwenden die gleichen Berechnungsprogramme. Vor allem das kommerzielle FEM-Programm Abaqus (AQ, Dassault Systems) [Das10] wird sehr häufig verwendet. Daneben werden auch eigene Berechnungsalgorithmen auf CPU oder GPU implementiert (CPU bzw. GPU).

3.2.3. Mechanische Deformationsmodelle für den Kopf-Hals-Bereich

Mechanische Modellierungen für den Kopf-Hals-Bereich wurden zuerst 1943 von [Hol43] für die Analyse von Verletzungen vorgeschlagen. Einen Überblick über dieses klassische Anwendungsfeld bietet [KC76]. Mittlerweile werden v. a. FEM-Modelle verwendet [KV14, YKC⁺06]. Sehr gut untersucht sind Modelle, welche den Schädel alleine abbilden [ZYDO01, GAPC13]. In [SD07a] wird die Halswirbelsäule mit Halswirbeln und Bandscheiben modelliert und eine Operationsplanung ermöglicht, welche die biomechanischen Auswirkungen des Eingriffs vorhersagt und optimiert. Eine Modellierung des gesamten Kopf-Hals-Bereichs wird beispielsweise in Halldin et al. [HBK⁺00] durchgeführt. Mit einem sehr detaillierten, aufwendigen FEM-Modell,

	Anzahl Patienten	Diskretisierung	Materialien	Materialzuweisung	Interaktionen	Randbedingungen	Bildung d. Randbed.	Implementierung
Kopf-Hals								
[HBK ⁺ 00]	1	FEM	23	M ^a	K ^b	Kollision	-	DYNA ^c
[LST09]	1	K ^d /FEM	1	-	G ^e	\vec{f}_i^f	Optim. ^g	CPU ^h
[AMMH ⁺ 10]	4	FEM	2	M	F ⁱ	\vec{u}_i^j	DIR/GP ^k	AQ ^l
[AMMHB15]	5	FEM	2	M	F	\vec{u}_i	DIR/GP	AQ
[KSMB15]	1	FEM	3	M	F	\vec{u}_i, \vec{f}_i	-	AQ
[NQS ⁺ 15]	10	K/FMD ^m	3	M	G	\vec{u}_i	Interak.	GPU ⁿ
[TBS ⁺ 16]	1	K	1	M	G	\vec{u}_i	Interak.	CPU
[BTBG17]	1	Chainm.	99	A ^o	F	u_i , Rot.	[TBS ⁺ 16]	CPU
Pelvis								
[BHH ⁺ 01]	10	FEM	2	M	F	\vec{u}_i	DIR	CPU
[BNM ⁺ 08]	25	FEM	1	M	-	\vec{u}_i	GP	AQ
[CvHvdK ⁺ 11]	10	FEM	7	M	F	p^p	Volumen	AQ
[ZWG ⁺ 15]	10	FEM	3	A	F	\vec{u}_i	DIR	CPU
[MDT02]	1	FEM	4	M	K	Sonde	Winkel/Tiefe	AQ
[HCA ⁺ 11]	5	FEM	4	M	K	Sonde	Winkel/Tiefe	GPU
Lungen								
[BSD ⁺ 05]	5	FEM	7	M	F	\vec{u}_i	GP	AQ
[LMB08]	5	FEM	1	M	-	\vec{u}_i	DIR	CPU
[ZOMP04]	13	FEM	1	M	K	p	Optim.	DYNA
[AMMB08]	14	FEM	3	M	K	\vec{u}_i	GP	AQ
[FMK ⁺ 12]	4	FEM	2	A	K	p_i^q	Optim.	SOFA

Tabelle 3: Mechanische Deformationsmodelle^aM: Manuell^bK: Kontaktmodell^cLS-DYNA (Ansys) [Hal06]^dK: Kinematisches Modell^eG: Gelenke^f \vec{f}_i : Verschiebungsrandbedingungen für einzelne Knoten^gOptim.: Optimierung^hCPU: Eigene CPU-ImplementierungⁱF: Fest verbunden^j \vec{u}_i : Verschiebungsrandbedingungen für einzelne Knoten^kGP: Geführte Projektion^lAQ: Abaqus (AQ, Dassault Systems) [Das10]^mFMD: Feder-Masse-Dämpfer SystemⁿGPU: Eigene GPU-Implementierung^oA: Automatisch^p p : Druckrandbedingungen für Oberflächen^q p_i : Heterogene Druckrandbedingungen für Oberflächen

welches auf Basis eines MRT-Bildes des Probanden erzeugt wird, werden Mechanismen bei Verletzungen durch Unfälle untersucht. Der Kopf-Hals-Bereich wird durch 23 unterschiedliche Materialien für Wirbel, Bandscheiben und Ligamente (modelliert als Federelemente) abgebildet. Die Elemente werden teilweise nicht direkt miteinander verbunden, sondern es wird ein gleitender Kontakt zwischen den Wirbelbogengelenken verwendet. Die Deformation wird durch eine simulierte Kollision des Kopfes mit einer rigiden Oberfläche ausgelöst. Die Berechnung wird mit dem kommerziellen FEM-Berechnungsprogramm LS-DYNA [Hal06] durchgeführt. Der Ansatz erlaubt insbesondere die Bestimmung der notwendigen Kräfte zum Auftreten einer bestimmten, charakteristischen Fraktur des C2-Wirbels. Diese Art der Deformationsmodellierung ist durch den hohen Modellierungsaufwand kaum patientenspezifisch möglich.

Lee et al. verwenden ein detailliertes Modell mit 814 Muskeln und 68 Knochen (147 Freiheitsgrade) des gesamten Oberkörpers [LST09]. Neben dem kinematischen Modell der Knochen, das die Freiheitsgrade der Gelenke berücksichtigt, wird ein FEM-Modell verwendet, das die Deformationen auf ein hochaufgelöstes Oberflächenmodell der Haut überträgt. Die Geometrie für das Modell wird aus dem kommerziell erhältlichen „Ultimate Human“-Modell erzeugt. Eine manuelle Segmentierung ist deshalb nicht notwendig. Die Randbedingungen des Modells bilden die Muskelkräfte. Für eine gegebene Pose werden diese so lange optimiert, bis die Pose eingenommen wurde. Es wird eine eigene GPU-Implementierung verwendet. Das Modell erlaubt die Erzeugung von realistisch aussehenden Deformationen für Animationen und Filme. Für die patientenspezifische Deformationsmodellierung sind solche Modelle schwierig anzuwenden, da der hohe Detailgrad einen großen Aufwand für jeden Patienten erfordert.



Abbildung 32: Mit dem Ansatz von Lee et al. können realistische Deformationen für Animationen erzeugt werden [LST09] (mit freundlicher Genehmigung der ACM - Association for Computing Machinery).

Al-Mayah et al. verwenden eine kommerzielle Software (Abaqus [Das10]), um ein einfacheres FEM-Modell zu erzeugen und zu lösen [AMMH⁺10, AMMHB15]. Es werden 7 Wirbel, der Unterkiefer, die Haut und die Speicheldrüsen, manuell in CT-Bildern segmentiert und in die biomechanische Modellierung einbezogen. Die

Knochen werden mit einem rigiden Material modelliert. Das Modell enthält nur direkt verbundene 3D-Elemente. Auf die Modellierung der Kinematik (Gelenke) und Bänder wird verzichtet. Der Erzeugung der Randbedingungen wird durch eine Registrierung der Wirbel und des Unterkiefers durchgeführt. Zusätzlich werden für die Haut Verschiebungs-Randbedingungen mit einer geführten Projektion gebildet (Abb. 33). Da der Modellierungsaufwand deutlich kleiner ist, kann das Modell für 4 Patienten erzeugt und evaluiert werden. Es wird erfolgreich für eine DIR verwendet, welche die Genauigkeit gegenüber einer einfacheren Methode erhöht. In [AMMHB15] wird dieser Ansatz erweitert und zusätzlich die Tumorschrumpfung durch die Therapie modelliert, wodurch die Genauigkeit der Registrierung bei 5 Patienten weiter verbessert wird. Die Tumorschrumpfung wird in Abaqus durch eine thermische Simulation realisiert. Dazu wird die Temperatur des Tumors verändert, was eine Schrumpfung oder eine Ausdehnung bewirkt. Der Ansatz der Deformationsmodellierung von Al-Mayah et al. wurde gezielt für Anwendungen im Bereich der interfraktionellen Bildregistrierung entwickelt. Diese Modellierung ist deutlich weniger aufwendig als in der Unfallforschung oder der Animation. Dies ermöglicht es für jeden Patienten ein Modell zu erzeugen.

Kim et al. erzeugen ein sehr ähnliches FEM-Modell, das neben den knöchernen Strukturen auch die Bandscheiben abbildet und damit eine genauere Modellierung ermöglicht. Randbedingungen werden hier mit einer Oberfläche-zu-Oberfläche-Registrierung der knöchernen Strukturen in Fraktionsbildern und dem Planungs-CT-Bild gebildet [KSMB15]. Die dafür notwendige Segmentierung wird manuell durchgeführt. Das DVF wird mit Abaqus berechnet.

Neylon et al. stellen ein Kopf-Hals-Modell zur Validierung von Methoden für DIR vor [NQS⁺15]. Knochen werden als rigide Körper und Weichgewebe voxelbasiert als Masse-Feder-Dämpfer-Modell abgebildet. Durch interaktives Verändern der Gelenkpositionen der Knochen im kinematischen Modell wird eine Bewegung ausgelöst, die das Masse-Feder-Dämpfer-Modell des Weichgewebes deformiert. Mit dem berechneten DVF können CT-Bilder generiert werden, die zur Validierung der DIR-Methoden verwendet werden können. Das Modell ermöglicht auch sehr große Veränderungen, die üblicherweise nicht als interfraktionelle Deformationen auftreten, beispielsweise eine Kopfdrehung um 45°. Durch eine eigene GPU-Implementierung wird eine schnelle Berechnung ermöglicht. Der Ansatz lässt sich patientenindividuell durch eine Segmentierung des Patientenbildes anpassen und wurde an 10 Patienten erfolgreich evaluiert.

Teske et al. verwenden die segmentierten Knochen eines Kopf-Hals-Patienten, um ein kinematisches Modell mit bis zu 38 Verbindungen als Kugelgelenk zu modellieren [TBS⁺16, TBM⁺17]¹⁶. Inverse kinematische Methoden werden verwendet, um aus vorgegebenen Gelenkwinkeln oder Punktverschiebungen alle Gelenkwinkel zu bestimmen [SSD11]. Mit dem von Bartelheimer et al. entwickelten Weichgewebemodell [BTBG17] kann ein vollständiges Verschiebungsvektorfeld erzeugt werden [TBM⁺17]. Dafür werden neben den Verschiebungen auch Rotationen, welche mit dem kinematischen Modell bestimmt werden, für die leichte Kopplung beider Modelle verwendet. Außerdem wird die Steifigkeit des Weichgewebes durch die HU-Werte des CT-Bildes

¹⁶Der Autor der vorliegenden Arbeit ist Koautor.

bestimmt, sodass eine heterogene Materialmodellierung ermöglicht wird, ohne eine manuelle Segmentierung zu benötigen. Mit diesem gekoppelten Modell können auch größere Veränderungen des Patienten gut abgebildet werden.

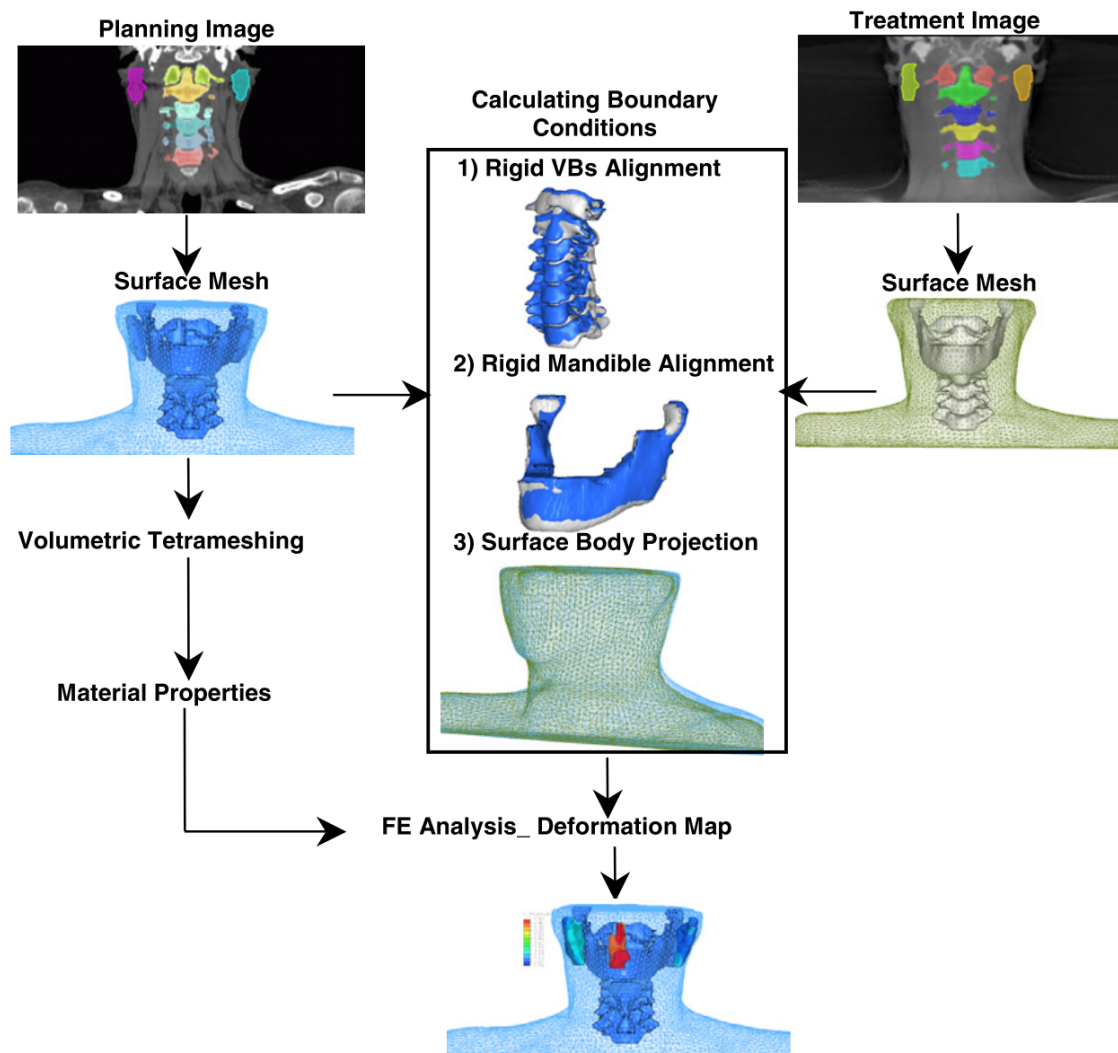


Abbildung 33: Im Ansatz von Al-Mayah et al. [AMMH⁺10] werden 1) die Wirbel und 2) der Unterkiefer rigide oberflächenbasiert registriert, um Verschiebungs-Randbedingungen im Inneren des Körpers zu bilden. Dann werden in 3) durch eine geführte Projektion Verschiebungs-Randbedingungen für die Oberfläche des Körpers gebildet. (mit freundlicher Genehmigung von IOP, © Institute of Physics and Engineering in Medicine. Reproduced by permission of IOP Publishing. All rights reserved)

3.2.4. Mechanische Deformationsmodelle für den Beckenbereich

Um segmentierte präoperative MRT-Bilder der Prostata mit segmentierten MRT-Bildern niedrigerer Qualität zu registrieren, verwenden Bharatha et al. [BHH⁺01] das erste FEM-Modell der Prostata. Zentrale und periphere Organzonen der Prostata werden segmentiert, um verschiedene Materialparameter definieren zu können. Da die Materialparameter hier sehr ähnlich sind, ist ihre genaue Definition besonders wichtig.

Die Materialparameter werden daher durch eine Optimierung mit Referenzdeformationen festgelegt. Das FEM-Modell wird durch Verschiebungsrandbedingungen deformiert. Die Randbedingungen werden durch eine zweite Simulation erzeugt, welche die Deformation der Oberfläche als elastische Membran in einer vorgegebenen Form bildet. Das Modell erlaubt eine erfolgreiche DIR der Prostata zwischen zwei Bildern. Dafür muss jedoch die Prostata in beiden Bildern segmentiert werden.

Brock et al. [BSD⁺05, BNM⁺08] führen eine MRT-MRT-Registrierung durch. Die Prostata wird dabei in beiden Bildern segmentiert. Es wird ein FEM-Modell mit einem linearen Materialmodell für die Prostata verwendet. Punktkorrespondenzen an der Oberfläche der Prostata werden durch eine „geführte Projektion“ geometrisch hergestellt und als Verschiebungsrandbedingungen definiert. Wie bei Bharatha et al. wird auch hier die Prostata alleine abgebildet und die Deformation des umliegenden Gewebes nicht abgebildet. Die Berechnung wird mit dem FEM-Berechnungsprogramm Abaqus durchgeführt.

Chai et al. [CvHvdK⁺11] verwenden ein FEM-Modell, um Veränderungen zu untersuchen, die durch den Füllprozess der Harnblase verursacht werden. Auf Grundlage von segmentierten MRT-Bildern von 10 Probanden wird ein heterogenes Modell mit 6 verschiedenen linearen Materialmodellen für Harnblase, Knochen, Prostata/Uterus, Rektum, Dünndarm und das umgebende Weichgewebe generiert. Die Organe sind im Modell fest verbunden, sodass keine Gleitbewegungen möglich sind. Das Auffüllen der Harnblase wird durch einen homogenen Druck von innen gegen die Blasenwand modelliert. Der Druck wird so lange erhöht, bis ein gewähltes Harnblasenvolumen erreicht wird. Mit zusätzlichen sequentiellen MRT-Bildern der Probanden nach dem Trinken von 300 ml Wasser werden Referenzdaten generiert, die eine Volumenerhöhung von ca. 50 ml enthalten. Durch die Einbeziehung der umliegenden Organe und v. a. der Knochen wird eine realistische Deformation der Harnblase erreicht. Die berechneten Harnblasenformen erreichen trotz der eher kleinen Volumenänderung nur eine Genauigkeit von 2 mm. Die Autoren erhoffen sich aber durch detailliertere Modelle (mehr Materialklassen) und Kontaktmodellierungen die Genauigkeit in Zukunft verbessern zu können. Alternativ schlagen sie vor, ein statistisches Formmodell der Harnblase [LvHB⁺05] zu verwenden. Die Modellierung der Blasenfüllung durch einen homogenen Druckrand bei gleichzeitiger sehr einfacher Modellierung der Interaktion mit umliegendem Gewebe muss dementsprechend als weniger zielführend angesehen werden.

Zhong et al. verwenden ein FEM-Modell, um das Ergebnis eines kommerziellen Werkzeugs für DIR (VelocityAI) bei der CT-MRT-Registrierung zu verbessern [ZWG⁺15]. Das FEM-Modell verwendet drei unterschiedliche Materialien (Luft, Weichgewebe, Knochen) und wird automatisch aus dem CT-Bild erzeugt. Für die Netzgenerierung und die FEM-Berechnung werden eigene Implementierungen verwendet. Mit VelocityAI wird ein DVF bestimmt und Verschiebungen auf der Oberfläche einer manuell ausgewählten „Bounding Box“ werden extrahiert, um sie als Verschiebungsrandbedingungen auf das FEM-Modell zu übertragen. Mit diesem hybriden Ansatz kann die intensitätsbasierte Methode verbessert werden, sodass die Volumenänderung der Prostata von 10 % auf 1,5 % reduziert werden kann¹⁷.

¹⁷Das Volumen der Prostata erscheint im MRT-Bild um ca. 20 % kleiner als im CT-Bild, da nicht

Mohamed et al. verwendeten als erste ein FEM-Modell, um ein patientenspezifisches, statistisches Deformationsmodell der Prostata zu erzeugen [MDT02]. Das Modell wird für einen Ultraschall-gestützten Prostataeingriff vorgeschlagen, um die Deformationen durch die Ultraschall-Sonde abzuschätzen und dadurch eine DIR der Ultraschall-Bilder mit präparativen 3D-Bildern zu ermöglichen. Für das Modell wird eine manuelle Segmentierung von Prostata, umgebendem Gewebe, Rektum und Knochen (Sakrum und unteres Becken) benötigt. Es wird ein homogenes nichtlineares Materialmodell angewandt. Die Materialeigenschaften der Prostata werden dabei weniger steif als das umgebende Gewebe modelliert, was diese Arbeit von anderen unterscheidet. Es wurden 225 Simulationen mit unterschiedlichen Einführungswinkeln und Einführungstiefen der Sonde durchgeführt. Wie zuerst in [DDM⁺01] für verschiedene Organe vorgeschlagen, wird durch eine PCA die Form der Prostata aus allen Simulationen statistisch modelliert. Bei der Verifikation mit 5 Simulationen, die nicht in den Trainingsdaten enthalten sind, fällt allerdings auf, dass der Fehler zwischen der Form aus der FEM-Simulation und dem statistischen Modell recht groß ist. 225 Simulationen für jeden Patienten erscheinen Mohamed et al. daher zu wenig für die statistische Modellierung.

Der patientenspezifische Ansatz von Mohamed et al. wird von Hu et al. weiterentwickelt (Abb. 34) [HvdBC⁺10, HCA⁺11, HGA⁺15]. Sie verwenden mehr Simulationen und simulieren zusätzliche Variationen der Gewebeeigenschaften [HCA⁺11]. In einer Analyse wird gezeigt, dass es für diese Art der Modellierung wichtiger ist, die Randbedingungen repräsentativ zu bilden, als eine hohe Modellierungsgenauigkeit mit dem FEM-Modell zu erreichen. Die Arbeiten münden schließlich in ein populationsbasiertes statistisches Deformationsmodell, das die Inter- und Intra-Subjekt-Variationen getrennt abbilden kann (Abschnitt 3.2.1), sodass das statistische Modell für verschiedene Patienten verwendet werden kann und nicht für jeden individuell trainiert werden muss [HGA⁺15].

3.2.5. Mechanische Deformationsmodelle der Atmung

In diesem Abschnitt werden Deformationsmodelle der Atmung beschrieben. Die Atmung ist einer der am meisten untersuchten biomechanischen Vorgänge. Viele Methoden wurden zuerst für die Modellierung der Atmung verwendet, bevor sie auf andere Körperregionen angewendet wurden. Dementsprechend werden an dieser Stelle die wichtigsten Forschungen in diesem Bereich vorgestellt, obwohl die vorliegende Arbeit keine Modelle für die Atmung verwendet.

Brock et al. betrachten eine Finite-Elemente-Modellierung für mehrere Organe in einem Organverbund [BSD⁺05]. Es wird der Einfluss der Atmung auf die umliegenden Organe modelliert, wobei die Deformation innerhalb der Lunge nicht betrachtet wird. Es werden MRT-Bilder von 5 weiblichen Probanden in ein- und ausgeatmetem Zustand aufgenommen. Lungen, Brustgewebe, Leber, Milz, Magen, Nieren und das umgebende Gewebe werden manuell segmentiert und in einem fest verbundenen Finite-Elemente-Netz abgebildet. Verschiebungsrandbedingungen werden mit der

zur Prostata gehörende Strukturen in den Randbereichen im CT-Bild nicht von der Prostata unterschieden werden können. Dadurch wird es bei einer MRT-CT-Registrierung typischerweise vergrößert.

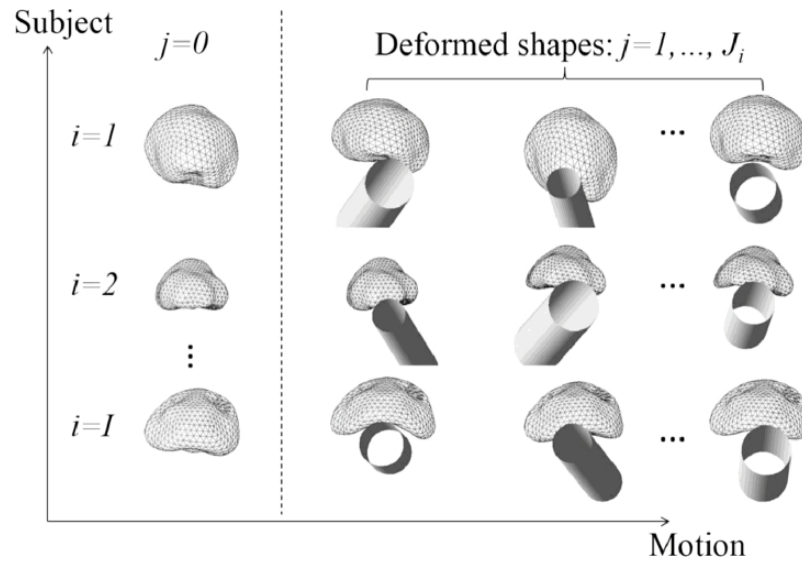


Abbildung 34: Mit patientenspezifischen mechanischen Modellen können verschiedene Deformationen der Prostata durch eine Ultraschallsonde bei einem medizinischen Eingriff simuliert werden. Die simulierten Deformationen können die Datenbasis für ein patientenspezifisches statistisches Deformationsmodell bilden [HGA⁺15] (Creative Commons BY 3.0, creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

geführten Projektion der Knoten der Lungenoberfläche vom eingeatmeten Zustand auf die Lungenoberfläche im ausgeatmeten Zustand gebildet. Die FEM-Berechnung wird mit Abaqus durchgeführt. Die Genauigkeit dieses Verfahrens ist gut genug für eine Anwendung in der DIR in Bereichen mit schlechtem Kontrast.

Li et al. verwenden ein FEM-Modell, um ein valides DVF im Inneren der Lungen zu erzeugen [LMB08]. Für das Lungengewebe wird ein homogenes nichtlineares Material verwendet. Die Segmentierung der Lungen kann automatisch mit einem Schwellwertverfahren durchgeführt werden. Verschiebungsrandbedingungen für die gesamte Oberfläche der Lungen werden mit einer Fluid-basierten DIR gebildet, die für das gesamte Bild durchgeführt wird. Mit einer eigenen CPU-Implementierung zur FEM-Berechnung kann dann das DVF innerhalb der Lungen bestimmt werden. Es lassen sich deutliche Verbesserungen beobachten, wobei z. B. unphysikalisches Verhalten entfernt wird. Die Genauigkeit kann jedoch nicht signifikant verbessert werden. Der Grund könnte das homogene Materialmodell sein.

Die Interaktion als reibungsfreier Kontakt wird von Zhang et al. in [ZOMP04] eingeführt. Basierend auf einem CT-Bild (vollständig ausgeatmet) werden die Lungen segmentiert, um ein homogenes FEM-Modell zu generieren (blau in Abb. 35). Mit einem zweiten segmentierten CT-Bild (vollständig eingeatmet) wird eine Kontaktoberfläche für das FEM-Modell gebildet (weiß in Abb. 35). Das FEM-Modell wird dann in der Simulation durch einen homogenen Druck vergrößert, bis das FEM-Modell das gesamte Volumen abdeckt, welches durch die Kontaktoberfläche umschlossen wird. Dabei interagiert das FEM-Modell mit der Kontaktoberfläche und gleitet an ihr entlang. Bei dieser Methode ist es nicht notwendig, fehleranfällig detaillierte Verschiebungsrandbedingungen zu bilden. Werner et al. evaluieren den Ansatz von Zhang mit 12 Patienten anhand von Landmarken, die von Experten manuell in 4D-

Bildern gesetzt werden. Sie ermitteln eine gute Genauigkeit von 2-3 mm (mittlerer Abstand) [WESH09]. Außerdem stellen sie fest, dass die Wahl der Materialparameter eher unwichtig ist und sich die Ergebnisse bei einer um den Faktor 78 veränderten Steifigkeit¹⁸ kaum unterscheiden. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass der notwendige Druck, bis die Überlappungsbedingung erfüllt ist, sich stark unterscheidet. Die Ergebnisse sind nur geometrisch betrachtet gleich, da der notwendige Druck auf eine Überlappung von 95 % kalibriert wird.

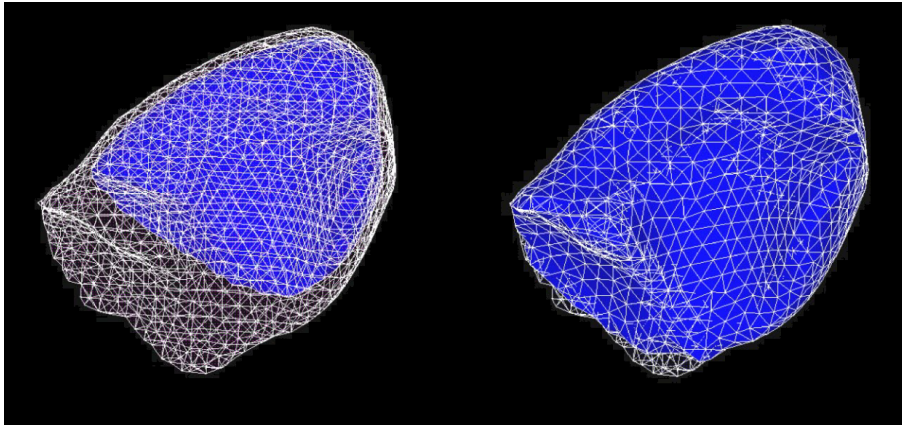


Abbildung 35: Links: Im ausgeatmeten Zustand hat das FEM-Modell der Lunge (blau) keinen Kontakt mit der Interaktionsoberfläche (weiß). Rechts: Im eingeatmeten Zustand tritt das FEM-Modell in Kontakt mit der Interaktionsoberfläche und gleitet an ihr entlang [ZOMP04] (mit freundlicher Genehmigung von John Wiley & Sons).

Al-Mayah erweitern den Ansatz von Brock et al. (geführte Projektion[BSD⁺05]) mit einem Kontaktmodell [AMMB08]. Heterogene FEM-Modelle mit drei Materialien (Tumor, Lungen und Körper) werden basierend auf segmentierten 4D-CT-Bildern von 14 Patienten generiert. Es werden sowohl lineare als auch nichtlineare Materialmodelle evaluiert. Verschiebungsrandbedingungen werden durch die geführte Projektion für die Haut des Patienten und für die Pleura bestimmt. Die Deformation wird durch das Kontaktmodell des Pleuraspalts auf das Innere der Lunge übertragen. Der initiale Zustand ist der eingeatmete Zustand, sodass die Ausatmung durch Kollisionen am Pleuraspalt modelliert werden kann. Die Genauigkeit des Modells wird landmarkenbasiert evaluiert und erreicht einen guten Wert von 2,8 mm sowohl mit dem linearen als auch mit dem nichtlinearen Materialmodell.

Von Fuerst et al. wird ein Kontaktmodell vorgestellt, das die Saugwirkung der Pleura an der Lunge über den flüssigkeitsgefüllten Pleuraspalt modelliert [FMK⁺12, FBN⁺14]. Basierend auf automatisch segmentierten 4D-CT-Bildern werden FEM-Modelle generiert, welche lineare Materialmodelle für Lungen und Thorax verwenden. Das spezielle Kontaktmodell wird über das Open-Source-Projekt „Simulation Open Framework Architecture“ (SOFA) [ACF⁺07] implementiert. Als Randbedingungen werden Druckrandbedingungen an der Thoraxwand verwendet, um so die Atemmuskulatur abzubilden. Dafür wird die Thoraxwand in 5 Bereiche eingeteilt, denen jeweils ein eigener Druckwert zugewiesen werden kann (Abb. 36). Für die Bildregistrierung

¹⁸ E-Modul von 0,1 kPa bis 7,8 kPa

werden alle 5 Druckwerte durch eine Optimierung ermittelt. Die Zielfunktion wird mit verschiedenen Abstandsmaßen zwischen dem deformierten Modell und der Oberfläche der Lunge im eingeatmeten Zustand bestimmt.

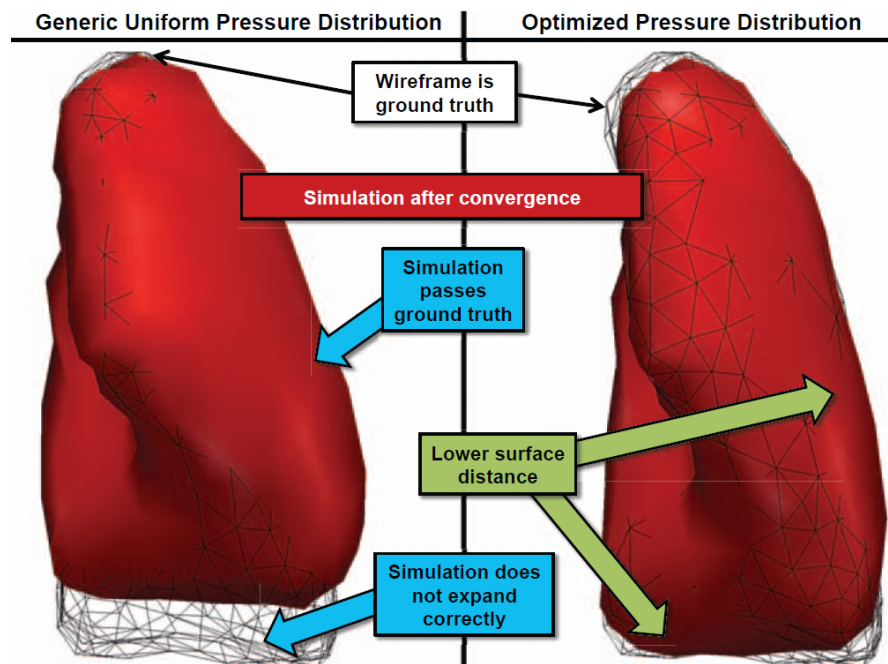


Abbildung 36: Mit einer heterogenen Druckverteilung und einem Kontaktmodell kann die Deformation der Lunge mit nur fünf Parametern beschrieben werden (rechts) [FMK⁺12] (mit freundlicher Genehmigung von IEEE, © 2012 IEEE).

3.3. Kompensationsstrategie

Durch die Fortschritte in der IGRT-Bildgebung (Abschnitt 3.1) können Bilder in hoher Qualität direkt vor der Therapie akquiriert werden. Mit den Verbesserungen durch (modellbasierte) deformierbare Bildregistrierungen (Abschnitt 3.2) können Deformationen und andere Veränderungen zwischen der anatomischen Situation in der Planung und der Situation an den verschiedenen Behandlungstagen bestimmt werden.

In diesem Abschnitt werden Ansätze zur Verwendung dieser Informationen für Kompensationsstrategien vorgestellt. Diese stellen eine Verbesserung der klinisch üblichen Positionskorrektur durch eine Tischverschiebung dar (Abschnitt 2.5.9).

3.3.1. Online: Verbesserte Tischkorrektur

Mit der Anwendung einer DIR statt einer rigiden Bildregistrierung kann der Einfluss von Deformationen durch geschickte Tischkorrekturen reduziert werden. In [SSD⁺14] wird eine Methode vorgestellt, welche die transformierten Ziel- und Risikostrukturen mit der Planungssituation abgleicht, um eine Tischkorrektur zu bestimmen. Da Deformationen im Allgemeinen mehr Freiheitsgrade haben, als für die Korrektur verwendet werden können, muss hier ein Kompromiss gefunden werden [vH07].

3.3.2. Online-Verfahren der adaptiven Strahlentherapie (ART)

Der Begriff adaptive Strahlentherapie (ART) bezeichnet Korrekturstrategien, die nicht nur die Position des Patienten verändern, sondern Änderungen am Bestrahlungsplan vornehmen. Nachdem ein Bild für die IGRT aufgenommen wurde, könnte eigentlich ein Bestrahlungsplan für den Patienten erzeugt werden, der genau zu dessen anatomischer Situation an diesem Tag passt. In der Praxis dauert dies jedoch in der Regel sehr lange. Beispielsweise benötigen die Schritte für eine adaptive Therapie mit einem MRT-IGRT-Gerät (Segmentierung, Dosisberechnung, Nachoptimierung und Validierung) 25 Minuten [AFVK⁺16]. Durch eine eingeschränkte Nachoptimierung, die den ursprünglichen Plan nur minimal verändert, kann die benötigte Zeit dieses Ansatzes auf ca. 10 Minuten reduziert werden [APH⁺10, PAH⁺10]. Allerdings wird dabei auch die erreichbare Qualität gegenüber einer vollständigen Nachoptimierung reduziert.

3.3.3. Semi-Online-Verfahren der adaptiven Strahlentherapie (ART)

Um den hohen Zeitdruck bei der adaptiven Strahlentherapie zu reduzieren, werden Methoden entwickelt, welche die weitere Therapie des Patienten anpassen, nachdem er seine tägliche Fraktion mit IGRT bekommen hat. So kann beispielsweise der Sicherheitssaum nach einer Woche an die spezifischen Bewegungen des Patienten angepasst werden [YLB⁺00, GN12].

Nuever et al. verwenden die ersten 4 IGRT-CT-Bilder, um die mittlere Verschiebung und Rotation der Prostata zu bestimmen [NHR⁺07]. Zusätzlich wird die mittlere Form des Rektums bestimmt und ein neuer Bestrahlungsplan auf Grundlage der mittleren Geometrien von Prostata und Rektum erzeugt. Mit einer retrospektiven Evaluation auf den verbleibenden IGRT-CT-Bilder kann gezeigt werden, dass der benötigte Sicherheitssaum mit dieser Methode von 10 mm auf 7 mm reduziert werden kann.

Insbesondere bei der Protonen- oder Schwerionentherapie (Abschnitt 2.4.3) eignen sich Offline-Methoden, da hier Planung und Optimierung komplexer und zeitaufwendiger sind als bei einer Bestrahlung mit Photonen. In [KNR⁺16] wird ein Konzept vorgeschlagen, das den Bestrahlungsplan wöchentlich adaptiert und damit v. a. die CTV-Abdeckung verbessert.

Söhn et al. verwenden ein patientenspezifisches Deformationsmodell, das auf Grundlage von 3 bis 7 IGRT-Bildern patientenspezifisch generiert wird (vorgestellt in Abschnitt 3.2.1) [SBYA05, SSA12]. Mit dem statistischen Deformationsmodell werden synthetische Geometrien zufällig generiert, um damit Bestrahlungspläne zu evaluieren und ggf. anzupassen.

3.3.4. Offline: bessere Planung mit einfachen Deformationsmodellen

Deformationsmodelle können neben der Verwendung für DIR (Abschnitt 3.2) in der Bestrahlungsplanung genutzt werden. Beispielsweise können Sicherheitssäume generiert werden, welche die Bewegungen der gemessenen Kohorte besser kompensieren können als die klinisch üblichen homogenen Sicherheitssäume (Abschnitt 2.6.3). Yock

et al. untersuchten das Potential heterogener Sicherheitssäume durch retrospektives geometrisches Ausprobieren verschiedener Breiten von Sicherheitssäumen [YGC⁺13]. Für Kopf-Hals-Patienten kann ein Muster in den auftretenden Deformationen festgestellt werden, sodass je nach Richtung eine unterschiedliche Breite von 1 bis 5 mm empfohlen wird.

Van de Schoot et al. [vdSdBC⁺16] schlagen vor, mehrere Bestrahlungspläne zu erstellen und am Tag der Behandlung den besten auszuwählen¹⁹. Für dieses „Plan-of-the-Day“-Konzept werden zwei Planungsbilder des Patienten aufgenommen: je ein Bild mit voller und leerer Harnblase [HLQ⁺14]. Beide werden konturiert und durch ein statistisches Formmodell werden mögliche Zwischenformen der Konturierung interpoliert.

Yang et al. stellten ein Konzept vor, das heterogene Sicherheitssäume generiert [YGZ⁺12]. Gemessene Deformationen bei benachbarten Landmarken werden gewichtet kombiniert. Für die Wichtung wird die Distanz zwischen der ROI und dem CTV verwendet.

3.4. Resümee

Bei Verbesserungen der Berücksichtigung von Unsicherheiten durch interfraktionelle Deformationen sind Fortschritte in den Bereichen IGRT-Bildgebung, modellbasierte deformierbare Bildregistrierung und Kompensationsstrategien besonders relevant.

Im Bereich der Entwicklungen in der IGRT-Bildgebung ist insbesondere die Kombination eines MRT-Geräts mit einem Bestrahlungsgerät relevant, die seit 2018 kommerziell erhältlich ist. Durch den hohen Weichgewebekontrast der IGRT-Kontrollbilder können interfraktionelle Deformationen zunehmend erkannt werden. Zusätzlich ermöglichen die gesammelten Kontrollbilder die Erzeugung von Deformationsmodellen interfraktioneller Veränderungen.

Im Bereich der modellbasierten deformierbare Bildregistrierung werden Modelle entwickelt, die einerseits deutlich schnellere, robustere und stabilere Registrierungen ermöglichen und andererseits auch geeignet sein können, interfraktionelle Veränderungen vorherzusagen. Die wichtigsten Kategorien von Deformationsmodellen sind:

- **Statistische Inter-Subjekt-Modelle**

In statistischen Inter-Subjekt-Modellen werden die Unterschiede zwischen Patienten als Deformation abgebildet. Ein mittleres Patientenmodell (Atlas) wird als räumliche Referenz verwendet. Die Deformationen müssen die Unterschiede zwischen Patienten abbilden und sind dementsprechend nicht physikalisch konsistent.

- **Patientenspezifische statistische Deformationsmodelle**

Patientenspezifische statistische Intra-Subjekt-Modelle beschreiben Veränderungen in einzelnen Patienten. Diese Veränderungen lassen sich im Gegensatz zu Inter-Subjekt-Modellen physikalisch plausibel als Deformation beschreiben. Allerdings sind mehrere Bilder (ca. 5) eines Patienten notwendig, um das Modell zu generieren.

¹⁹Der adaptierende Schritt ist hier die Auswahl des Plans.

- **Populationsbasierte statistische Deformationsmodelle**

Populationsbasierte Intra-Subjekt-Modelle schätzen Veränderungen einzelner Patienten anhand von Veränderungen anderer Patienten ab. Dazu wird nur ein einzelnes segmentiertes Bild des neuen Patienten benötigt. Die Abschätzung der Veränderungen ist sehr herausfordernd. Dabei ist eine sehr große Datenbasis notwendig, sodass oft synthetische Daten durch biomechanische Modelle generiert werden müssen. Es ist jedoch besonders schwierig, repräsentative Randbedingungen zu finden.

- **Biomechanische Modelle**

Biomechanische Modelle werden patientenspezifisch generiert. Neben der Finite-Elemente-Methode werden stärker vereinfachende Methoden für eine schnellere Durchführung der Simulationen verwendet. Die erreichbare Genauigkeit der Modelle ist sehr hoch. Gleichzeitig werden sehr wenige Parameter benötigt, um das biomechanische Modell in eine spezifische Deformation zu deformieren. Ein großes Problem bei den Modellen ist jedoch der große notwendige Aufwand (z. B. für die Segmentierung von Knochen). Außerdem sind je nach Lokalisation sehr unterschiedliche Modelle geeignet. So eignen sich beispielsweise gekoppelte Modelle mit einem kinematischen Modell und einem Weichgewebemodell für den Kopf-Hals-Bereich, wohingegen im Becken-Bereich eher ein reines FEM-Modell geeignet ist, um interfraktionelle Veränderungen abzubilden.

Im Bereich der Kompensationsstrategien werden Online- und Offline-Methoden unterschieden. Bei Online-Methoden wird direkt nach der IGRT-Bildgebung eine Adaption des Bestrahlungsplans anhand des (registrierten) IGRT-Bilds durchgeführt. Dabei sind nur sehr eingeschränkte Adaptionen möglich, und für eine vollständige Planung ist nicht genug Zeit. Mit Semi-Online-Verfahren kann der Bestrahlungsplan nach der Bestrahlungsfraction ohne Zeitdruck für die nächste Fraktion angepasst und ggf. vollständig überarbeitet werden. Dies ist jedoch sehr aufwendig. Mit einfachen patientenspezifischen Deformationsmodellen werden schon bei der Planung Bewegungsspielräume abgeschätzt, um mehrere Bestrahlungspläne zu generieren, von denen am Tag der Behandlung der beste ausgewählt werden kann. Außerdem können heterogene Sicherheitssäume erzeugt werden, welche den Bewegungsspielraum der Ziel- und Risikostruktur berücksichtigen. Die dafür verwendeten Deformationsmodelle sind noch stark limitiert.

4. Lösungsansatz

Interfraktionelle Deformationen von Strahlentherapiepatienten werden in der klinischen Routine nur unter stark vereinfachenden Annahmen berücksichtigt (Abschnitt 2.6).

Das Ziel dieser Arbeit (Abschnitt 1.2) ist die Entwicklung eines Systems, das ein Modell plausibler, repräsentativer Deformationen generiert, sodass zu erwartende Veränderungen abgeschätzt und im Bestrahlungsplan berücksichtigt werden können, um z. B. weniger gesundes Gewebe in der Nähe der Zielstruktur mitbestrahlen zu müssen.

In diesem Kapitel wird zunächst in Abschnitt 4.1 kurz die Grundidee des Lösungsansatzes vorgestellt, um daraus in Abschnitt 4.2 die Anforderungen an das Deformationsmodell abzuleiten. In Abschnitt 4.3 wird die Eignung der existierenden Deformationsmodelle aus Abschnitt 3.2 eingeschätzt, bevor in Abschnitt 4.4 ein Überblick über den neuen Lösungsansatz gegeben wird. Anforderungen an die einzelnen Teilprozesse werden in den Abschnitten 4.5, 4.6 und 4.7 analysiert. Die Evaluation wird in den Abschnitten 4.8.1 und 4.8.2 skizziert.

Die Implementierung der Prozesse und die angewandten Methoden werden in den folgenden Kapiteln 5, 6 und 7 genauer beschrieben und evaluiert.

Eine überprüfende Bewertung des neuen Lösungsansatzes anhand der Anforderungen (Abschnitt 4.2) wird in Abschnitt 8.5.2 durchgeführt.

4.1. Grundidee

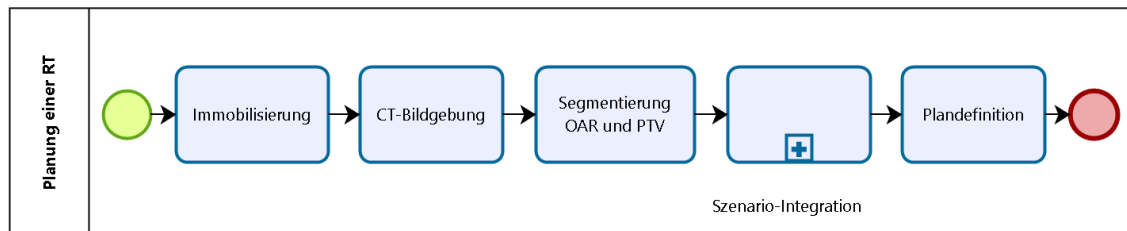


Abbildung 37: Die Generierung von Patienten-Szenarien ergänzt die Prozesskette der Strahlentherapieplanung.

Die Grundidee dieser Arbeit ist es, Patienten-Szenarien zu erzeugen, die bei der Planung einer Strahlentherapie verwendet werden. Patienten-Szenarien enthalten synthetisch generierte segmentierte CT- oder MRT-Bilder eines Patienten. Alle Szenarien basieren auf der gleichen CT- oder MRT-Aufnahme des Patienten und unterschiedlichen generierten Deformationen. Mit Patienten-Szenarien kann die Prozesskette der Strahlentherapieplanung (siehe Abb. 37) ergänzt werden.

Die zusätzlichen Patienten-Szenarien sollen möglichst genau die Veränderungen der anatomischen Situation durch Deformationen des Patienten zwischen der Therapieplanung und der fraktionierten Therapie abschätzen. Durch die Berücksichtigung der Patienten-Szenarien in der Planung können Therapiepläne erzeugt werden, die robust

gegenüber den zu erwartenden interfraktionellen Veränderungen sind. Im Vergleich zu einfachen Methoden zur Kompensation von Veränderungen (z. B. das Hinzufügen eines breiten homogenen Sicherheitssaums, Abschnitt 2.6) kann der Therapieplan mit dieser Methode genauer an zu erwartende Veränderungen angepasst werden.

4.2. Anforderungen

Um eine genaue Abschätzung von zu erwartenden Deformationen zu ermöglichen, sollen folgende Anforderungen durch das Deformationsmodell der Szenariogenerierung möglichst gut erfüllt werden:

- **Systemanforderung 1: Repräsentativität**

Es sollen Informationen aus Patientenkohorten extrahiert und in das Deformationsmodell integriert werden. Zu diesen Informationen gehören beispielsweise Statistiken über Formänderungen von Organen. Die Repräsentativität gibt an, wie gut Informationen über Deformationen aus Patientenkohorten verwendet werden. Bei einer hohen Repräsentativität des Modells sollten Statistiken über damit generierte Deformationen denen der echten Patientenkohorte sehr ähnlich sein.

- **Systemanforderung 2: Spezifität**

Es sollen patientenspezifische Informationen extrahiert und in das Deformationsmodell integriert werden. Zu diesen Informationen gehören beispielsweise die Position und Form von veränderlichen Hohlraumorganen oder Deformationseinschränkende Strukturen (z. B. Knochen). Die Spezifität gibt an, wie gut geometrische Eigenschaften des neuen Patienten berücksichtigt werden.

- **Systemanforderung 3: Plausibilität**

Es sollen mechanische Zusammenhänge modelliert und in das Deformationsmodell integriert werden. Zu diesen Zusammenhängen gehört beispielsweise die geringe Deformierbarkeit von Knochen. Die Plausibilität gibt an, wie mechanisch plausibel die mit dem Deformationsmodell erzeugten Deformationen sind.

Außerdem soll sich das Deformationsmodell gut in die Bestrahlungsplanung integrieren lassen:

- **Systemanforderung 4: Integrierbarkeit**

Die Abschätzungen der zu erwartenden Deformationen sollen möglichst einfach in die Bestrahlungsplanung integriert werden können. Das bedeutet, dass sie einerseits im Zeitrahmen der Bestrahlungsplanung generiert werden müssen und andererseits in einer Form vorliegen müssen, welche leicht in bestehende Planungsverfahren integrierbar ist.

4.3. Einschätzung existierender Ansätze

In Tabelle 4 werden die Stärken und Schwächen der statistischen und mechanischen Deformationsmodelle nach dem Stand der Forschung (Abschnitt 3.2) aufgeführt.

	Repräsentativität	Spezifität	Plausibilität	Integrierbarkeit
Abschnitt 3.2.1: Patientenspezifische statistische Deformationsmodelle [SBYA05, SSA12]	+	+	o	-
Abschnitt 3.2.1: Populationsbasierte statistische Deformationsmodelle [HCA ⁺ 11, HGA ⁺ 15, RDO ⁺ 17, BKS ⁺ 11]	+	-	-	+
Abschnitt 3.2.2: Patientenspezifische mechanische Deformationsmodelle [AMMB08, ZWG ⁺ 15, TBS ⁺ 16]	-	+	+	+

Tabelle 4: Einschätzung der Eignung der Deformationsmodell-Kategorien nach dem Stand der Forschung für die Abschätzung der zu erwartenden interfraktionellen Deformationen (anhand eines einzigen Planungsbilds)

Patientenspezifische statistische Deformationsmodelle (Abschnitt 3.2.1, [SBYA05]) erreichen eine hohe Spezifität (+), da durch die Verwendung von mehr als einem CT-Bild nicht nur geometrische Eigenschaften des Patienten, sondern darüber hinaus die individuellen Deformationen modelliert werden können. Die mechanische Plausibilität kann als gut eingeschätzt werden (o), da die mechanischen Eigenschaften zwar nicht direkt berücksichtigt werden, jedoch durch die Reduktion auf einen einzelnen Patienten im statistischen Modell implizit berücksichtigt werden (z. B. werden dauerhafte patientenspezifische mechanische Einschränkungen korrekt berücksichtigt). Die Repräsentativität des Deformationsmodells für den Patienten kann sehr gut (+) sein, wenn viele Fraktionsbilder des Patienten vorliegen. Die Integrierbarkeit des Modells ist dagegen nicht gut (-). Es kann erst nach mehreren IGRT-Bildaufnahmen erstellt werden, sodass es lediglich zur Anpassung während der Therapie genutzt und nicht bereits bei der Therapieplanung eingesetzt werden kann.

Populationsbasierte statistische Deformationsmodelle (Abschnitt 3.2.1, [HCA⁺11, HGA⁺15, RDO⁺17, BKS⁺11]), die Inter-Subjekt- und Intra-Subjekt-Deformationen kombinieren, sind sehr gut zu integrieren (Integrierbarkeit: +). Sie können auch angewendet werden, wenn nur ein einziges Bild des zu modellierenden Patienten vorliegt und eignen sich somit auch für die Anwendung bei der Therapieplanung. Die Repräsentativität ist sehr gut (+); die zu erwartenden Veränderungen werden durch die beobachteten Veränderungen vergleichbarer anderer Patienten abgeschätzt. Dazu sind allerdings sehr viele Trainingsdaten nötig, wobei zur Repräsentation des neuen Patienten üblicherweise nur sehr wenige Informationen verwendet werden, beispielsweise nur die Form von Hohlraumorganen. Die Abschätzung von Deformationen ist entsprechend eingeschränkt, da die patientenspezifische Umgebung nicht berücksichtigt wird und die Spezifität muss als eher gering angesehen werden (-). Die

mechanische Plausibilität ist ebenfalls geringer (-), da die mechanischen Eigenschaften nicht direkt berücksichtigt werden und in den Inter-Subjekt-Statistiken schwierig abgebildet werden können. Beispielsweise werden patientenspezifische dauerhafte mechanische Einschränkungen nur gemittelt über alle Patienten berücksichtigt.

Biomechanische Deformationsmodelle (Abschnitt 3.2.2) können patientenspezifische mechanische Einschränkungen und sogar komplexe Prozesse wie das Gleiten von Kontaktoberflächen genau abbilden (Plausibilität: +) und dabei die patientenspezifische Geometrie berücksichtigen (Spezifität: +), auch wenn nur ein einziges Bild des Patienten vorhanden ist (Integrierbarkeit: +). Für verschiedene Körperregionen werden sehr aufwendige regionenspezifische Modelle entwickelt, welche sich stark unterscheiden können [AMMB08, ZWG⁺15, TBS⁺16]. Der Aufwand, um ein Modell für einen Patienten zu erzeugen, ist sehr groß, da eine (manuelle) Segmentierung aller mechanisch relevanten Strukturen der zu modellierenden Körperregion notwendig ist. Einfache Konzepte für die Generierung (zufälliger) repräsentativer Deformationen, wie es sie bei statistischen Modellen gibt, existieren bei den mechanischen Modellen nur wenige. Bisherige Methoden, um Randbedingungen zu wählen, sind jedoch wenig geeignet, um repräsentative Deformationen zu erzeugen (Repräsentativität: -). Allerdings ist bereits bekannt, dass für eine repräsentative Generierung die Wahl der Randbedingungen wichtiger sein kann als die Genauigkeit des mechanischen Modells [HCA⁺11].

4.4. Lösungsansatz

Der Lösungsansatz dieser Arbeit ist die Kombination eines statistischen populationsbasierten Deformationsmodells mit patientenspezifischen biomechanischen Modellen. Dieser Ansatz hat das Potential, die Vorteile des populationsbasierten statistischen Deformationsmodells (hohe Repräsentativität) und der patientenspezifischen mechanischen Deformationsmodelle (hohe Spezifität, hohe Plausibilität) zu kombinieren.

Dazu werden mit dem statistischen Deformationsmodell zufällige Teildeformationen (Deformationsmerkmale) gebildet, welche die Verteilung der interfraktionellen Deformationen einer großen Patientenkohorte repräsentativ abbilden. Daraus werden Randbedingungen für ein mechanisches Modell des neuen Patienten gebildet. Mit dem mechanischen Modell können unplausible Deformationen korrigiert werden. Zudem können patientenspezifische, geometrische Informationen berücksichtigt und so die Spezifität des Modells verbessert werden.

Für die Generierung der Patienten-Szenarien und ihre Integration in die Therapieplanung werden drei neue Prozesse verwendet (Abb. 38):

- DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG
- BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG
- SZENARIO-INTEGRATION

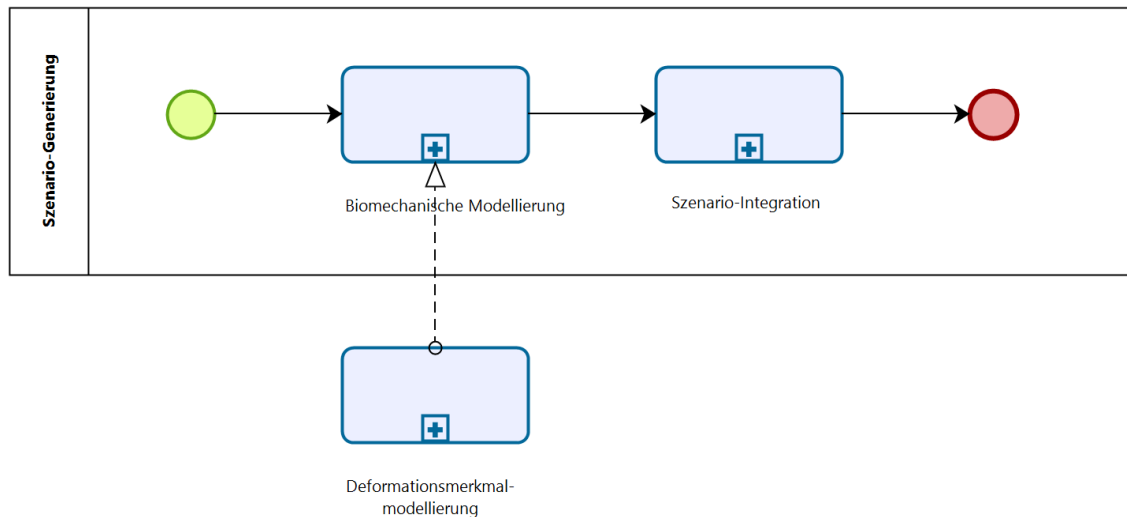


Abbildung 38: Die Prozesskette für die Generierung von Patienten-Szenarien besteht aus drei Prozessen, welche die Therapieplanung (vgl. Abb. 37) ergänzen.

4.5. Deformationsmerkmalmodellierung

Durch die tägliche Bildgebung der IGRT (Abschnitt 2.5.6) steht ein großes Archiv von 3D-CT-, CBCT- oder auch zukünftig MRT-Kontrollbildern zur Verfügung. Im Prozess DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG sollen aus diesen Bildern Merkmale der Deformationen extrahiert werden. Deformationen sollen anhand ihrer Merkmale reproduzierbar sein. Diese Deformationsmerkmale sollen, ähnlich wie bei statistischen Deformationsmodellen (Abschnitt 3.2.1), statistisch modelliert werden. Mit dem statistischen Modell soll das zufällige Generieren von Szenarien der Merkmale ermöglicht werden.

Die Ein- und Ausgaben für den Prozess DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG sind:

IGRT-Kontrollbilder (Eingabe): Als Eingabe werden Kontrollbilder der klinischen IGRT verwendet, die an verschiedenen Behandlungstagen aufgenommen wurden. Dazu werden Bilder sowohl von unterschiedlichen Tagen als auch von unterschiedlichen Patienten benötigt. Die Patienten müssen mit identischer oder ähnlicher Positionierung und Fixierung behandelt worden sein.

Deformationsmerkmals-Szenarien (Ausgabe): zufällige, patientenunabhängige Szenarien der Deformationsmerkmale

Folgende Anforderungen sollen in diesem Prozess erfüllt werden:

- **Fundierte Auswahl der Deformationsmerkmale**

Für die Auswahl der Deformationsmerkmale ist es notwendig, die Deformationen zu verstehen. Durch eine geeignete Darstellung der Kontrollbilder soll eine fundierte Auswahl der zu extrahierenden Deformationsmerkmale ermöglicht werden.

- **Extraktion der Deformationsmerkmale**

Aus den Kontrollbildern sollen Deformationsmerkmale extrahiert werden, welche die Deformation möglichst gut charakterisieren.

- **Statistische Modellierung der Deformationsmerkmale**

Mit den Deformationsmerkmalen der Bilddaten sollen statistische Modelle erzeugt werden, die zufällige Szenarien der Deformationsmerkmale erzeugen können.

- **Generisch**

Die Modellierung der Deformationsmerkmale soll möglichst allgemein gehalten werden, sodass eine Anwendung für verschiedene Arten von Deformation (durch unterschiedliche Lokalität oder unterschiedliche Lagerung) möglich ist.

- **Automatisch**

Die Extraktion und die statistische Modellierung der Deformationsmerkmale sollen automatisiert ablaufen, um eine klinische Implementierung zu ermöglichen.

- **Schnell**

Die Extraktion und die statistische Modellierung sollen möglichst schnell durchgeführt werden können.

Details der Implementierung werden in Kapitel 5 ausführlich vorgestellt. Die Erfüllung der Anforderungen wird in der Zusammenfassung des Prozesses DEFORMATIONS-MERKMALMODELLIERUNG (Abschnitt 5.9) systematisch überprüft.

4.6. Biomechanische Modellierung

Für die Bestimmung der vollständigen Deformation (in Form einer Beschreibung des Verschiebungsvektorfelds) basierend auf den Deformationsmerkmals-Szenarien soll ein Modell verwendet werden. Dieses Modell soll einerseits physikalische Zusammenhänge abbilden und andererseits geometrische Informationen über den Patienten verwenden und damit das statistische Modell (Abschnitt 4.5) ergänzen.

Patientenspezifische biomechanische Modelle (Abschnitt 3.2.2) integrieren Vorwissen über biomechanische Vorgänge wie Kinematik oder Kontinuumsmechanik in ein geometrisches Modell (z. B. ein Volumennetz), das patientenspezifisch aus Bilddaten generiert wird. Im medizinischen Kontext werden sie v. a. im Bereich einer sehr genauen modellbasierten Registrierung erfolgreich eingesetzt.

Die Ein- und Ausgaben für den Prozess BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG sind:

Deformationsmerkmals-Szenarien (Eingabe): Szenarien mit Parametern der Deformationsmerkmale aus dem Prozess DEFORMATIONS-MERKMALMODELLIERUNG

CT-Bild (Eingabe): Als Basis für die Geometrie des patientenspezifischen Modells wird ein CT-Bild des neuen Strahlentherapiepatienten verwendet.

Deformations-Szenarien (Ausgabe): Verschiedene Verschiebungsvektorfelder bilden die Deformations-Szenarien, welche für die Aufbereitung des Strahlentherapie-Patientenmodells verwendet werden.

Folgende Anforderungen sollen vom biomechanischen Modell und dem Prozess BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG erfüllt werden:

- **Deformierbar durch Deformationsmerkmale**

Das Modell soll basierend auf Deformationsmerkmalen deformiert werden können.

- **Physikalisches Vorwissen**

Das Modell soll biomechanische Zusammenhänge wie Kinematik oder Kontinuumsmechanik abbilden, sodass physikalische Inkonsistenzen in Deformationsmerkmals-Szenarien korrigiert werden, die durch ungenaue Trennung der Intra- und Inter-Subjekt-Varianz auftreten können, und ein vollständiges, physikalisch konsistentes Verschiebungsvektorfeld erzeugt werden wird.

- **Robuste Integration von patientenspezifischem Vorwissen**

Es sollen patientenindividuelle Eigenschaften abgebildet werden, sodass unterschiedliche Geometrien der individuellen Anatomie berücksichtigt werden. Widersprüche zwischen den Deformationsmerkmals-Szenarien und der patientenindividuellen Geometrie sollen dabei so gelöst werden, dass für den Patienten plausible Deformationen gebildet werden.

- **Generisch**

Die biomechanische Modellierung soll generisch gehalten werden, sodass eine Anwendung des Prozesses auf verschiedene Arten der Deformation (durch unterschiedliche Lokalität oder unterschiedliche Lagerung) möglich ist.

- **Automatisch**

Der Prozess der biomechanischen Modellierung, insbesondere die aufwendige Modellgenerierung, soll automatisiert ablaufen, um eine klinische Implementierung zu ermöglichen.

- **Schnell**

Der Prozess BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG, insbesondere die rechenintensive Simulation, soll möglichst schnell durchgeführt werden können.

Alle Details der Implementierung werden in Kapitel 6 ausführlich vorgestellt. Die Erfüllung dieser Anforderungen wird in der Zusammenfassung des Prozesses BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG (Abschnitt 6.8) systematisch überprüft.

4.7. Szenario-Integration

Im Prozess SZENARIO-INTEGRATION sollen aus Deformations-Szenarien Patienten-Szenarien generiert werden, die in der Strahlentherapieplanung verwendet werden können. Diese Integration der Szenarien in die bestehende Prozesskette der Planung (Abschnitt 2.5) erfolgt durch anwendungsspezifische Nachbereitungen der Deformations-Szenarien. Die Ein- und Ausgaben für den Prozess SZENARIO-INTEGRATION sind:

Deformations-Szenarien (Eingabe): Verschiebungsvektorfelder von verschiedenen Deformations-Szenarien werden für die Aufbereitung des Strahlentherapie-Patientenmodells verwendet.

Planungs-Bild (Eingabe): Es wird ein segmentiertes Bild des neuen Strahlentherapiepatienten benötigt, das anhand der Szenarien deformiert werden soll. Es bietet sich an das gleiche CT-Bild zu verwenden, welches auch für die biomechanische Modellierung verwendet wird.

Patienten-Szenarien (Ausgabe): Die deformierten Strahlentherapie-Patientenmodelle mit deformierten Bildern, Konturen und interpolierten Verschiebungsvektorfeldern bilden Patienten-Szenarien.

Folgende Anforderungen sollen erfüllt werden:

- **Bestehende Verfahren wiederverwenden**
Bestehende Verfahren aus dem Bereich der adaptiven Strahlentherapie (Abschnitt 3.3.2) sollen mit den generierten Patienten-Szenarien verwendet werden können.
- **Realistische Patienten-Szenarien**
Um eine transparente Integration in bestehende Verfahren der Therapieplanung zu ermöglichen, sollen sich Qualität und Detailgrad der einzelnen, künstlich generierten Bestandteile der Patienten-Szenarien nicht von realen Daten unterscheiden.
- **Generisch**
Die Integration soll generisch gehalten werden, sodass sie auf verschiedene Arten der Deformation und verschiedene Kompensationsstrategien anwendbar ist.
- **Automatisch**
Der Integrationsprozess soll automatisiert ablaufen, um eine klinische Implementierung zu ermöglichen.
- **Schnell**
Die rechenintensiven Datenaufbereitungen des Integrationsprozesses sollen möglichst schnell durchgeführt werden können.

Alle Details der Implementierung werden in Kapitel 7 ausführlich vorgestellt. Die Erfüllung dieser Anforderungen wird in der Zusammenfassung des Prozesses SZENARIO-INTEGRATION (Abschnitt 7.6) systematisch überprüft.

4.8. Patientenkohorten für die Evaluationen

Für die Evaluation des Systems für die einzelnen Teilprozesse stehen Daten aus zwei Patientenkohorten zur Verfügung. Die Kopf-Hals-Patientenkohorte (Abschnitt 4.8.1) enthält CT-Bilder von Kopf-Hals-Patienten, welche sich durch interfraktionelle Posenänderungen unterscheiden. Die Pelvis-Patientenkohorte (Abschnitt 4.8.2) enthält MRT-Bilder, welche in einer Studie mit täglicher MRT-Bildgebung akquiriert werden und sich durch die Füllzustände der Hohlraumorgane unterscheiden.

4.8.1. Kopf-Hals-Patientenkohorte

Die für diese Arbeit verwendete Patientenkohorte umfasst 30 Kopf-Hals-Patienten aus den Jahren 2008 bis 2010 mit Tumoren direkt im Mundrachen (Oropharynxkarzinom) oder Schlundrachen (Hypopharynxkarzinom).

Bei Kopf-Hals-Tumoren müssen oft auch Lymphabflussbahnen tief in der Schlüsselbeingrube bestrahlt werden (Abschnitt 2.8.1). Dieser Bereich wird durch unterschiedliche Gelenkstellungen des Patienten besonders stark deformiert (Abschnitt 2.8.2). Die Posenänderungen sind in CT-Kontrollbildern aus der klinischen Routine am DKFZ gut zu erkennen, sodass eine große Patientenkohorte mit über 500 Bildern täglicher CT-Bildgebung für die Evaluation zur Verfügung steht.

Fixierung der Patienten

Zur Fixierung werden Masken aus synthetischem Stützverband (Scotchcast) und eine Vakuummatratze verwendet (Abb. 39). Die Positionierung für die Aufnahme des Kontrollbildes wird mit einem Kopfrahmen und einem integrierten Lasersystem durchgeführt.

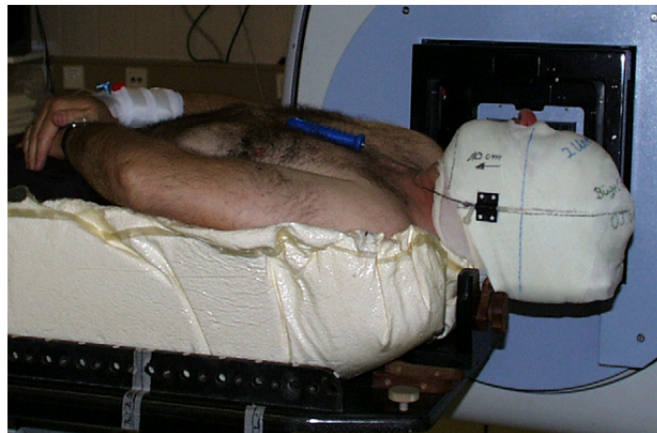


Abbildung 39: Scotchcast-Maske und Vakuummatratze werden an den Kopf-Hals-Patienten angepasst [GSS⁺11] (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

Die große Beweglichkeit des Kopfes (Abschnitt 2.8.2) wird durch die Fixierung stark eingeschränkt, sodass Kopfdrehungen und -neigungen stark eingeschränkt sind. Trotzdem auftretende Deformationen werden klinisch bei der Planung durch entsprechende CTV-PTV-Sicherheitssäume (Abschnitt 2.6.3) kompensiert. Üblich ist für Kopf-Hals-Patienten ein homogener Sicherheitssaum von 3 mm [CFL⁺11, YMSL14, SGS⁺12].

Bildgebung

Die Positionen der Patienten werden bildgestützt mit der IGRT erfasst und korrigiert. Es wurde ein im Behandlungsraum integrierter CT-Scanner verwendet, der Kontrollbilder mit fast diagnostischer Qualität liefert. Die Auflösung der Bilder ist 0,98 x 0,98 x 3 mm oder 0,98 x 0,98 x 2 mm. Der CT-Scanner wurde zur täglichen IGRT verwendet, als noch kein schnelles CBCT-Gerät (Abschnitt 2.5.7) zur Verfügung stand.

Alle Patienten dieser Kohorte wurde mit einer IMRT (Artiste, Siemens OCS, Erlangen) behandelt.

Durch ihre hohe Qualität eignen sich diese Bilder besonders gut für die retrospektive Analyse von interfractionellen Deformationen durch kleine Posenänderungen (Abb. 40) oder für das Ausprobieren verbesserter Kompensationsstrategien.

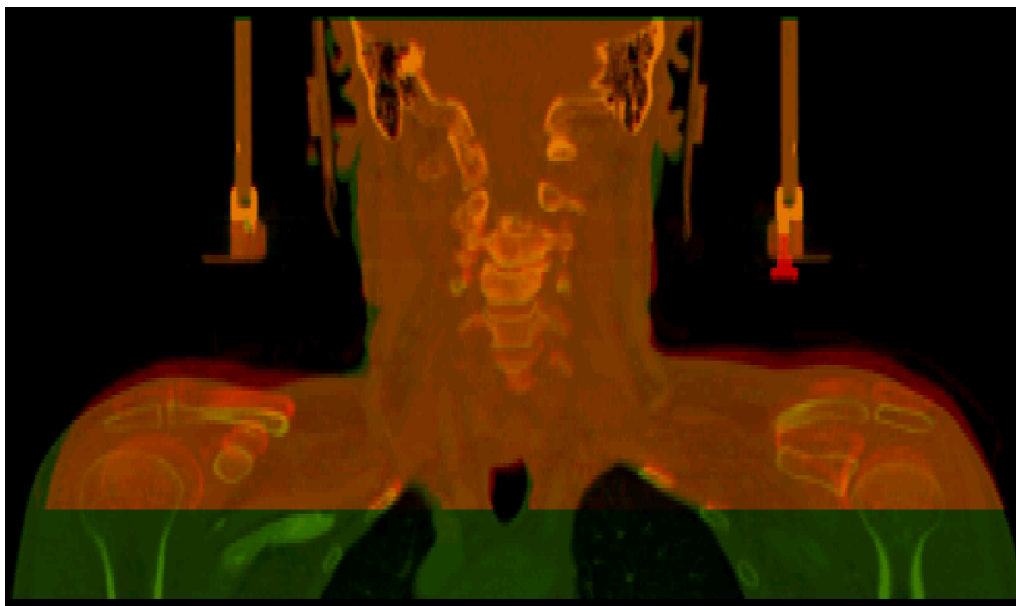


Abbildung 40: In der fusionierten Darstellung zweier koronarer Schichten eines Patienten an verschiedenen Behandlungstagen sind die Posenänderungen zu erkennen. Umfangreiche Visualisierungen werden in Kapitel 5 vorgestellt.

4.8.2. Pelvis-Patientenkohorte

Die tägliche CT-Bildgebung für die IGRT hat einen zu geringen Weichgewebekontrast, als dass Veränderungen der Prostata gut abgebildet werden könnten. Die MRT-gestützte IGRT könnte dies in Zukunft verbessern. Am DKFZ wird deshalb eine Studie zur Untersuchung der Möglichkeiten der MRT-geführten Strahlentherapie (MRgRT) durchgeführt [BNG⁺14]. In dieser interdisziplinären Studie wird ein Transfersystem für den Patiententransport zwischen MRT- und Bestrahlungsgerät verwendet. Dabei werden täglich MRT-Kontrollbilder aufgenommen und es wird darauf geachtet, neben den Veränderungen im Zielbereich auch umliegende Organe abzubilden, die diese Veränderung verursachen (Rektum, Harnblase) und als Deformationsmerkmale benötigt werden.

Abb. 41 zeigt den Ablauf eines Behandlungstages. Die Patienten werden bei jeder Bestrahlungsfraction mit einem speziellen kommerziellen Patiententisch (Zephyr System, Diacor, USA) vom MRT-Gerät zum Bestrahlungsgerät transportiert. Dieser Tisch erlaubt es, den Patienten erschütterungsarm und in Behandlungsposition in der Vakuummatratze vom MRT-Gerät zum Therapiegerät zu transportieren. Das dort aufgenommene CBCT für die klinische IGRT kann so mit den MRT-Bildern rigide registriert und fusioniert werden.

Die MRgRT-Studie umfasst Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten. Dazu gehören Analkarzinome, Rektumkarzinome, Zervixkarzinome und Prostatakarzinome. Für die Evaluation in dieser Arbeit wird vereinfachend für alle männlichen Patienten die Behandlung eines Prostatakarzinoms angenommen.

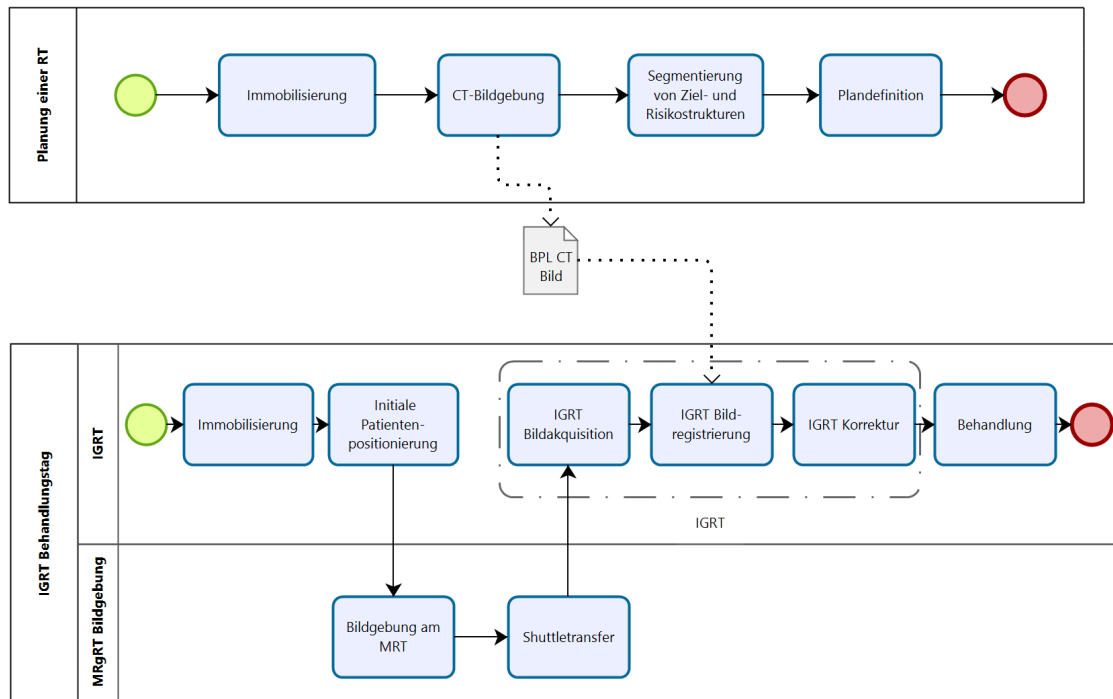


Abbildung 41: Prozesskette der MRT-geführten Strahlentherapie (MRgRT)

Fixierung der Patienten

Die Immobilisierung der Patienten der Studie erfolgt mit einer Vakuummatratze (Abb. 42). Hautmarker und ein stereotaktischer Rahmen (mit Gadolinium-Schläuchen) erlauben es, die Bilder automatisch zu registrieren [MG⁺14, MP⁺15].



(a) Vakuummatratze mit dem Autor der Arbeit als Proband



(b) Vakuummatratze

Abbildung 42: Vakuummatratze für die Immobilisierung von Pelvis-Patienten

Durch die Vakuummatratze wird die Beweglichkeit der Hüfte eingeschränkt (Abschnitt 2.9.2). Andere Unsicherheiten wie die auftretenden Deformationen durch unterschiedliche Füllstände der Hohlraumorgane (Abb. 43) werden durch CTV-PTV-Sicherheitssäume (Abschnitt 2.6.3) kompensiert. Diese sind bei Prostatapatienten üblicherweise zwischen 5 mm und 10 mm breit [CMG⁺12].

Bildgebung

Die Bilder der Studie erlauben es retrospektiv zu analysieren, ob und wie man die Therapie durch den Einsatz von MRgRT hätte verbessern können. Es werden u. a. täglich T2-gewichtete MRT-Bilder aufgenommen, die Änderungen der Füllzustände aller Hohlraum-Organen besonders gut darstellen (Abb. 43). In der vorliegenden Arbeit werden Deformationen aus fast 200 T2-gewichteten, segmentierten MRT-Kontrollbildern von 9 verschiedenen männlichen Patienten retrospektiv analysiert.

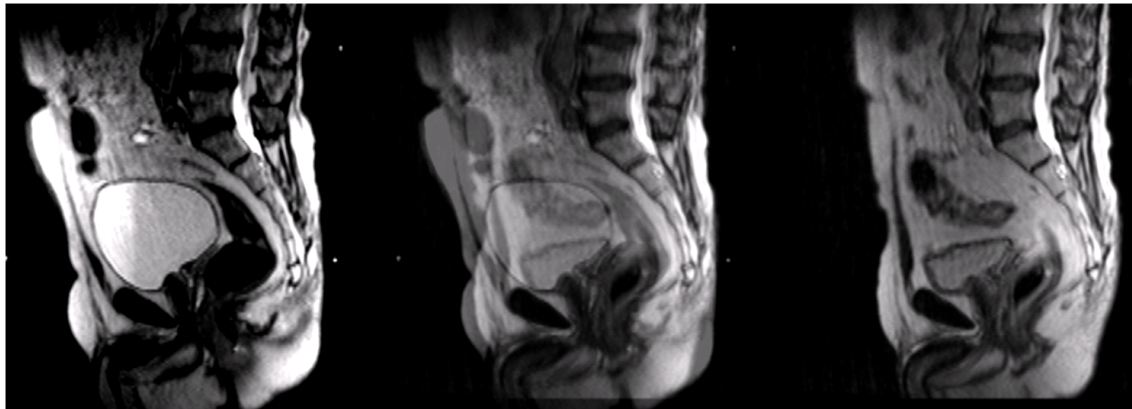


Abbildung 43: Unterschiedliche Füllzustände der Harnblase

4.9. Resümee

Die Grundidee dieser Arbeit ist es, mit einem Deformationsmodell Patienten-Szenarien zu erzeugen und damit das Strahlentherapie-Patientenmodell (CT-Bild und eingezeichnete Strukturen) zu deformieren, sodass statt einem einzigen segmentierten Bild mehrere Bilder für die Planung verwendet werden können. Dies soll es ermöglichen interfraktionelle Veränderungen (Deformationen) des Patienten zu berücksichtigen, welche durch unterschiedliche Gelenkstellungen (Posen) oder unterschiedliche Füllzustände von Hohlraumorganen des Patienten verursacht werden.

Die implementierte Prozesskette zur Deformationsmodellierung besteht aus drei Prozessen:

- **Deformationsmerkmalmodellierung**

Das statistische Modell soll Informationen über die Verteilung möglicher Veränderungen in das Deformationsmodell dieser Arbeit integrieren. Im Prozess DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG (Kapitel 5) sollen Merkmale von Deformationen mit Methoden der Bildverarbeitung aus IGRT-Bildern extrahiert werden. Die Deformationen sollen anhand dieser Merkmale reproduzierbar sein. Sie sollen statistisch modelliert werden, um das Generieren von Szenarien der Merkmale zu ermöglichen.

- **Biomechanische Modellierung**

Dieses Modell soll physikalische Zusammenhänge und geometrische Informationen über den neuen Patienten in das Deformationsmodell dieser Arbeit integrieren. Im Prozess BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG (Kapitel 6) werden mit

patientenspezifischen biomechanischen Modellen vollständige Verschiebungsvektorfelder (Deformations-Szenarien) aus den Szenarien der Deformations-Merkmale bestimmt.

- **Szenario-Integration**

Im Prozess SZENARIO-INTEGRATION (Kapitel 7) werden die Deformations-Szenarien anwendungsspezifisch aufbereitet und in die Strahlentherapieplanung integriert.

Diese Kombination hat das Potential, die Schwächen der statistischen Deformationsmodellierung, namentlich die geringe Berücksichtigung der patientenspezifischen Geometrie und die Erzeugung von unphysikalischen Deformationen durch biomechanische Modelle zu ergänzen. Diese besitzen ihre Stärken genau im Bereich der patientenspezifischen Modellierung der Geometrie und der mechanischen Eigenschaften für neue Patienten.

Zwei wichtige Anknüpfungspunkte zum Stand der Forschung sind:

- **Fortschritte in der Bildgebung für IGRT**

Bilder von interfractionellen Veränderungen stehen durch die tägliche Bildgebung der klinisch üblichen IGRT zahlreich zur Verfügung. Aktuelle Entwicklungen und Verbesserungen (Abschnitt 3.1) erlauben einen hohen Kontrast in Bereichen des Weichgewebes und ermöglichen die Lokalisation von Tumoren, die vorher kaum zu differenzieren waren. Das sorgt dafür, dass bereits jetzt viele geeignete Bilder für die statistische Modellierung in guter Qualität zur Verfügung stehen.

- **Fortschritte bei Kompensationsstrategien**

Neue Kompensationsstrategien (Abschnitt 3.3.2) zur Planung auf Patientendaten, welche Veränderungen abbilden, werden zurzeit erforscht. Ein großer Nachteil dieser Verfahren ist, dass die benötigten Daten erst im Laufe der Therapie gesammelt werden können. Dies führt dazu, dass sie erst spät im Therapieverlauf angewendet werden können. Die vorliegende Arbeit soll es ermöglichen, Methoden aus dem Bereich der adaptiven Strahlentherapie bereits zu Beginn der Therapie zu nutzen.

Zwei sehr unterschiedliche Patientenkohorten stehen für die Evaluation zur Verfügung. Die erste enthält über 500 CT-Bilder von Kopf-Hals-Patienten aus der klinischen Routine mit ausgeprägten Deformationen durch Posenänderungen. Die zweite Kohorte enthält fast 200 MRgRT-Bilder von Pelvis-Patienten mit ausgeprägten Deformationen durch unterschiedliche Füllzustände der Hohlraumorgane.

5. Extraktion und statistische Modellierung von Deformationsmerkmalen

In diesem Kapitel wird der Prozess DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG zur Extraktion und statistischen Modellierung von interfraktionellen Deformationsmerkmalen für Patientenkohorten beschrieben.

Diese Merkmale sollen aus 3D-IGRT-Bildern extrahiert werden, die Patienten vor ihren verschiedenen Bestrahlungsfraktionen (an verschiedenen Tagen) darstellen. Anschließend sollen die Merkmale statistisch modelliert werden, sodass patientenunabhängige zufällige Deformationsmerkmals-Szenarien generiert werden können. Diese werden im nächsten Prozess (Kapitel 6) benötigt, um Randbedingungen für ein mechanisches Modell zu bilden. Mit dem mechanischen Modell sollen die Deformationen anhand der Deformationsmerkmale reproduzierbar sein.

Zunächst wird in Abschnitt 5.1 ein Überblick über den Prozess gegeben. In den Kapiteln 5.2 bis 5.6 werden die einzelnen Teilprozesse und die verwendeten Methoden beschrieben. Der Prozess wird in Abschnitt 5.7 und Abschnitt 5.8 anhand der beiden Beispielkohorten evaluiert. Zur Quantifizierung der Vorhersagequalität wird dabei der Unterschied zwischen den tatsächlichen Deformationen eines Patienten und den Deformationsmerkmals-Szenarien untersucht.

5.1. Übersicht und Prozesskette

Die Eingaben für den Prozess DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG sind Bilder verschiedener Patienten, jeweils an unterschiedlichen Tagen. Das Ergebnis sind Deformationsmerkmals-Szenarien, welche zufällig generierte Merkmale einer Deformation enthalten, die im nächsten Prozess (Kapitel 6) zur Bildung eines Deformations-Szenario verwendet werden.

Der Prozess DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG besteht aus 5 Schritten (Abb. 44). Im ersten Schritt werden geeignete Bilder ausgewählt. Diese Bilder werden dann in der Vorverarbeitung rigide mit einem patientenspezifischen Referenzbild (z. B. dem Planungs-Bild) registriert, um Rotation und Translation zu eliminieren und Deformationen zu isolieren. Die Bilder werden dann mit verschiedenen Visualisierungstechniken dargestellt, um die Veränderungen qualitativ zu beurteilen und geeignete Deformationsmerkmale für die Extraktion auszuwählen. Aus diesen Merkmalen werden statistische Modelle erzeugt. Im letzten Schritt (Szenario-Generierung) werden mithilfe des statistischen Modells Deformationsmerkmals-Szenarien für neue Patienten generiert.

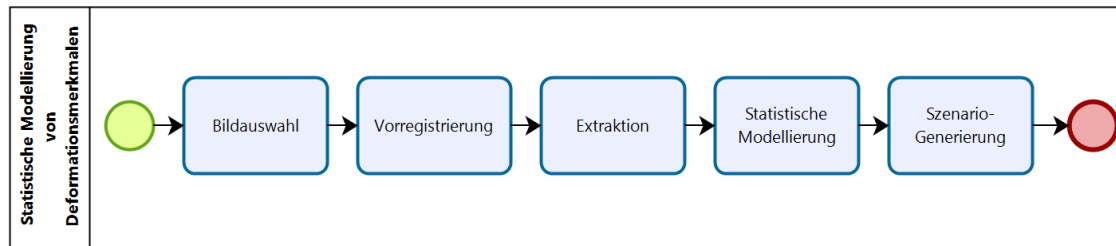


Abbildung 44: Prozesskette der Extraktion und statistischen Modellierung von Deformationsmerkmalen

5.2. Bildauswahl

Damit der Bilddatensatz einer Patientenkohorte für die Deformationsmodellierung verwendet werden kann, sollen folgende Kriterien erfüllt sein:

- **Patientenfixierung**
Da die Fixierung der Patienten direkten Einfluss auf ihre Bewegungsspielräume und die dadurch auftretenden interfraktionellen Veränderungen hat, müssen alle Patienten der Kohorte mit der gleichen Methode fixiert werden, um ihre Deformationen in einem einzigen Modell zusammenfassen zu können.
- **Reproduzierte Patientenfixierung**
Ein Patient muss in den verwendeten Bildern auf die gleiche Art und Weise (mit der gleichen Maske/Vakuummatratze) fixiert sein.
- **Bildbereich**
Der Bildbereich sollte möglichst alle Strukturen vollständig erfassen, die für die Deformation relevant sein können.
- **Bildkontrast**
Relevante Strukturen müssen mit ausreichendem Bildkontrast und in ausreichender Qualität abgebildet sein, um eine robuste Extraktion der Deformationsmerkmale zu erlauben.
- **Bildparameter**
Die Bildparameter der Bildgebung müssen in allen Bildern gleich sein, um deren Vergleichbarkeit zu verbessern. Dies ist besonders für automatische Methoden der Merkmalsextraktion relevant.

CBCT- und CT-Bilder von Patienten, die für die IGRT (Abschnitt 2.5.6) täglich vor jeder Bestrahlungsfraction aufgenommen werden, können diese Anforderungen erfüllen. Sie stehen in großer Zahl zur Verfügung.

Veränderungen im Weichgewebe können in CT-/CBCT-Kontrollbildern meist nur schlecht bestimmt werden. Durch aktuelle Weiterentwicklungen im Bereich der Bildgebung der IGRT (Abschnitt 3.1) stehen jedoch zunehmend tägliche MRT-Bilder zur Verfügung, die durch einen hohen Weichteilkontrast auch die Anforderungen zum Weichgewebe erfüllen können.

5.3. Rigide Vorregistrierung (simulierte IGRT)

Systematische Veränderungen (Rotation und Translation) des Patienten zwischen Planungsbild und Kontrollbild werden in der IGRT (Abschnitt 2.5.6) mit einer Tischkorrektur erfasst und kompensiert. Das Deformationsmodell soll systematische Unterschiede deshalb nicht abbilden, sondern nur residuale lokale Veränderungen (Deformationen) modellieren. In den Bildern müssen systematische Veränderungen deshalb durch eine simulierte IGRT-Korrektur entfernt werden. Die Kontrollbilder $K(\vec{v}_{i,j,k})$ jedes Patienten werden dafür zunächst rigide mit einem Referenzbild $R(\vec{v}_{i,j,k})$ registriert. Als Referenzbild kann ein Planungsbild verwendet werden oder auch das erste Kontrollbild, falls kein Planungsbild zur Verfügung steht. Die gefundene Transformation wird dann auf das Kontrollbild angewendet. Übrig bleiben residuale lokale Veränderungen durch Deformationen.

Da die gefundene Transformation abhängig von der Registrierungsmethode und deren Parametern ist²⁰, sollte die Registrierung passend zur IGRT-Methode ausgewählt werden, welche später zusammen mit dem Deformationsmodell angewendet werden soll.

Verschiedene rigide Registrierungsmethoden kommen für die simulierte IGRT infrage. Dazu gehören:

- **Automatische intensitätsbasierte Registrierung**

Zur Simulation der IGRT kann eine Methode der intensitätsbasierten automatischen rigiden Bildregistrierung verwendet werden (mit einem Ähnlichkeitsmaß wie etwa der Kreuzkorrelation, siehe Abschnitt 2.5.8).

- **Manuelle intensitätsbasierte Registrierung**

Auch eine manuelle Bildregistrierung durch Verschieben und Vergleichen in einer fusionierten Darstellung ist möglich. Der Aufwand dieser Methode ist groß, sie entspricht aber am ehesten der klinischen Praxis. Zur Vereinfachung ist eine automatische Vorregistrierung möglich.

- **Automatische landmarkenbasierte Registrierung**

Wenn im Referenzbild $R(\vec{v}_{i,j,k})$ und im Kontrollbild $K(\vec{v}_{i,j,k})$ N korrespondierende Landmarken (Abschnitt 5.4.4) mit den Positionen $\vec{l}_{R,i}$ und $\vec{l}_{K,i}$ ($i = 1 \dots N$) zur Verfügung stehen, können sie für die Registrierung verwendet werden. Es bietet sich beispielsweise eine Prokrustes-Analyse [Ken89] an, mit der eine aus Rotation und Translation bestehende Transformation t bestimmt wird²¹, welche die Summe der quadrierten Abweichungen zwischen $\vec{l}_{R,i}$ und $t(\vec{l}_{K,i})$ minimiert (Abb. 45) und eine Transformation des Kontrollbilds erlaubt.

²⁰Zu den Parametern gehört auch das Zielgebiet, da die Registrierung meist auf dieses Gebiet fokussiert wird, um hier eine hohe Genauigkeit zu erreichen.

²¹Im Allgemeinen bestimmt man mit der Prokrustesanalyse eine Transformation, die aus Translation, Rotation und Skalierung besteht. Die Skalierung wird hier bereits während der Minimierung ausgeschlossen, da sie Teil der zu modellierenden Deformation ist.

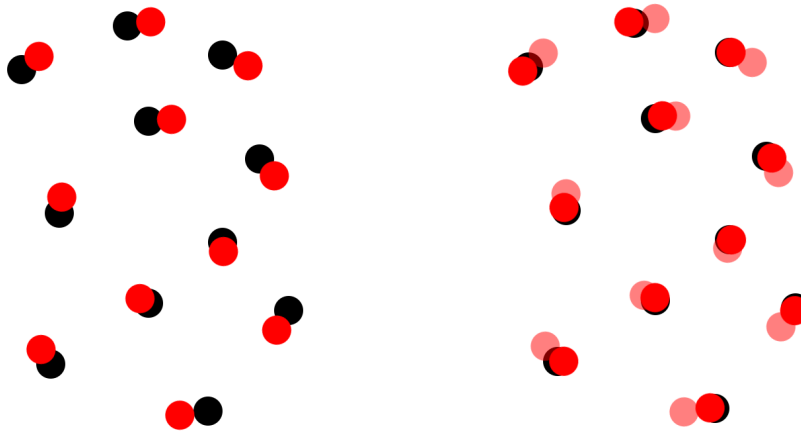


Abbildung 45: Die Prokrustes-Analyse (schematisch) mit den Landmarken $\vec{l}_{R,i}$ des Referenzbildes (schwarz) und den Landmarken $\vec{l}_{K,i}$ des Kontrollbildes (rot) vor der Transformation (links) und danach ($t(\vec{l}_{K,i})$, rechts); das Kontrollbild unterscheidet sich vom Referenzbild durch eine Rotation und eine Deformation.

5.4. Merkmalsextraktion

5.4.1. Übersicht über interfraktionelle Veränderungen

Interfraktionelle Veränderungen lassen sich anhand ihrer Ursachen unterscheiden:

- Geringe Reproduzierbarkeit der Immobilisierung**
 Obwohl der Patient durch die aufwendige Immobilisierung (Abschnitt 2.5.1) möglichst reproduzierbar in der Matratze gelagert wird, kommt es hier zu Unterschieden. So unterscheiden sich die Gelenkwinkel von Tag zu Tag. Auch das Weichgewebe und innere Organe werden von diesen Posenänderungen beeinflusst [ZGL⁺06, vBvKM⁺10, GSS⁺11].
 Da die Haut direkten Kontakt mit der Matratze hat, können zusätzlich Unterschiede durch verschobene Hautfalten auftreten. Der Einfluss dieser oberflächlichen Veränderung auf innere Organe kann jedoch als eher gering eingeschätzt werden.
- Lokale anatomische Veränderungen**
 Unterschiedliche Füllzustände von Hohlorganen wie Rektum oder Harnblase vergrößern oder verkleinern das Volumen dieser Organe, was auch ihre Form verändert [CRS⁺95, HPH⁺09, SvLvdV⁺06]. Da diese Organe in direkter Nachbarschaft der Zielstruktur liegen können oder gar zur Zielstruktur gehören, kann der Einfluss dieser Änderungen sehr groß sein. Auch andere Strukturen können wachsen oder schrumpfen; so kann sich beispielsweise der Tumor durch die Therapie verkleinern.
- Globale anatomische Veränderungen**
 Während der Therapie nehmen die Patienten häufig an Gewicht ab, was v. a. Veränderungen am Depotfett im Bauchbereich auslöst. Zudem passt dann

die individuell angefertigte Patientenlagerung (Abschnitt 2.5.1) nicht mehr [GSS⁺11, CRL⁺15, KNR⁺16, TDI⁺17].

5.4.2. Visualisierung

Um geeignete Merkmale interfraktioneller Deformationen zu finden, müssen die vorhandenen Deformationen in der Patientenkohorte analysiert und ihre Ursachen identifiziert werden.

Durch die Vorregistrierung wird eine fusionierte Darstellung der Bilder möglich. Die Deformationen können nun mit passenden Visualisierungstechniken qualitativ untersucht werden. Es bieten sich verschiedene Möglichkeiten der Visualisierung an (alle Darstellungen sind mit Paraview [Aya15] erzeugt und visualisieren dieselben zwei vorregistrierten CT-Bilder):

- **2D-Schichtdarstellung**

Interfraktionelle Veränderungen können durch die Schichtdarstellung visualisiert werden. Veränderungen auf anderen Schichten werden dabei nicht sichtbar. Mit einer fusionierten Darstellung können unterschiedliche Bilder gleichzeitig dargestellt werden. Abb. 46 zeigt die Fusion eines CT-Planungsbilds mit einem Kontrollbild. Der Aufwand der Visualisierung ist sehr klein, und es können problemlos alle Fraktionsbilder eines Patienten in einer 2D+t Sequenz angezeigt werden, die eine Interaktion mit der animierten Darstellung erlaubt.



Abbildung 46: Die Darstellung einer koronaren Schicht zeigt nur einen kleinen Ausschnitt des Patienten, der erst in den relevanten Bereich geschoben werden muss. Diese Art der Visualisierung ist einfach zu realisieren.

- **3D-Volumengrafiken**

Mit Volumengrafiken können 3D-Bilder direkt aus den Skalarwerten der Schichtbilder gerendert werden. Mit entsprechend unterschiedlichen Transferfunktionen können auch mehrere Bilder fusioniert dargestellt werden (Abb. 47). Die 3D-Visualisierung ermöglicht einen größeren, wenn auch gröberen Überblick über interfraktionelle Veränderungen. Volumengrafiken eignen sich besonders gut für die Darstellung von Knochen aus CT-Bildern. Diese Art der Visualisierung ist aufwendiger, sodass die Bilder für eine 3D+t Sequenz vorgerendert werden müssen und die Interaktion mit der animierten Darstellung limitiert ist.

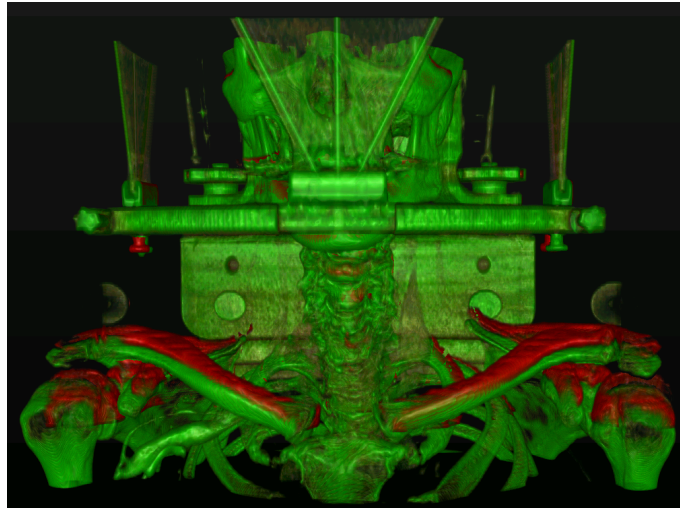


Abbildung 47: Die Darstellung mit einer Volumengrafik ermöglicht es dem Betrachter, sich schnell einen Überblick zu verschaffen und das Anheben der Schultern als wichtige Veränderung zu erkennen. Die Visualisierung kann vollautomatisch generiert werden, benötigt aber Rechenaufwand.

- **3D-Oberflächennetze**

Intensitätsbasierte Volumengrafiken sind nur geeignet, um Strukturen mit eindeutigen Skalarwerten im 3D-Bild zu visualisieren (z. B. Knochen mit 500 bis 1500 HU in CT-Bildern). Andere Strukturen können (manuell) segmentiert und anschließend als Oberflächennetz in 3D+t dargestellt werden. Durch die notwendige Segmentierung ist diese Visualisierung sehr aufwendig.

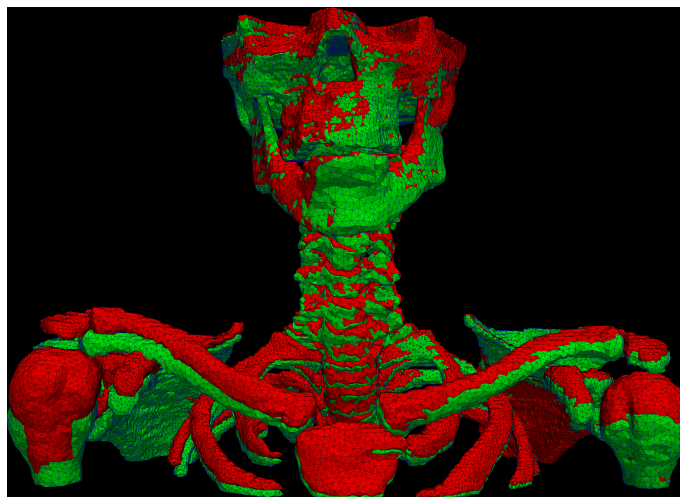


Abbildung 48: Die Darstellung mit Oberflächennetzen ermöglicht es dem Betrachter, sich schnell einen Überblick zu verschaffen und die rechte Schulter als größte Veränderung zu identifizieren. Die Darstellung mit einem Oberflächennetz der segmentierten Strukturen erfordert deren (manuelle) Segmentierung.

5.4.3. Auswahl der Deformationsmerkmale

Folgende Kriterien sollen für Deformationsmerkmale gelten:

- **Rekonstruktion einer Deformation**

Die Merkmale sollen die Rekonstruktion einer Deformation erlauben. Dafür sollen sie entweder die Ursache oder die Wirkung der Deformation so charakterisieren, dass sie in einem anderen Kontext (bei einem anderen Patienten) reproduziert werden kann.

- **Automatische Extraktion**

Die Merkmale sollen weitgehend automatisch extrahiert werden können, sodass große Datenmengen mit minimalem Aufwand analysiert werden können.

- **Zuverlässige Extraktion**

Die Extraktion der Merkmale soll möglichst einfach und reproduzierbar erfolgen können. Gegebenenfalls soll eine Ausreißer-Erkennung integriert werden.

- **Einfache Repräsentation**

Die Merkmale sollen möglichst einfach (niedrig-dimensional) repräsentiert werden können.

- **Generalisierbarkeit**

Die Merkmale sollen nicht patientenspezifisch sein, sodass Statistiken der Merkmale verschiedener Patienten einfach kombiniert werden können.

Es bieten sich zwei Kategorien von Merkmalen an, die diese Kriterien erfüllen. Erstens kann die Deformation durch lokale Verschiebungen von Kontrollpunkten beschrieben werden, welche sich an eindeutig wiedererkennbaren anatomischen Landmarken befinden. Zweitens kann die Deformation durch lokale Verschiebungen von Kontrollpunkten einer Oberfläche beschrieben werden, welche anhand ihrer Lage auf einem parametrisierten Modell der (Organ-)Oberfläche identifizierbar sind.

Tabelle 5 bildet die Ursachen von Veränderungen (Abschnitt 5.4.1) auf die beiden vorgeschlagenen Merkmalskategorien ab.

Um Deformationen durch veränderte Gelenkstellungen zu erfassen, sind die Verschiebungen von Landmarken auf Knochen geeignet. Diese Landmarken sollten so gewählt werden, dass ihre Anzahl und Verteilung eine Repräsentation der Pose erlaubt.

Um lokale anatomische Formänderungen von Organen oder Deformationen durch eine Organbewegung zu erfassen, ist die Modellierung durch Punkte der veränderten Oberfläche geeignet. Durch den Vergleich der Oberflächen der Strukturen vor und nach der Deformation wird die Formänderung ermittelt.

Globale anatomische Veränderungen (z. B. des Patientengewichts) können mit diesen beiden Merkmalsgruppen jedoch nicht abgebildet werden.

Ursache	Landmarkenbasierte Merkmale	Oberflächenbasierte Merkmale
Geringe Reproduzierbarkeit der Immobilisierung	X	-
Lokale anatomische Veränderungen	-	X
Globale anatomische Veränderungen	-	-

Tabelle 5: Deformationsursachen und geeignete Deformationsmerkmale

5.4.4. Extraktion von Verschiebungen anatomischer Landmarken

Für die Extraktion der Verschiebungen an anatomischen Landmarken muss die jeweilige Landmarke in beiden (vorregistrierten) Bildern gefunden werden.

Intensitätsbasierte Landmarken Korrespondenzfindung

Für jede Landmarke mit der Position $\vec{l}_{R,i}$ ($i = 1 \dots N$) wird die zugehörige lokale Umgebung des Referenzbildes $R(\vec{v}_{i,j,k})$ als Schablone („Template“) verwendet, um durch Ähnlichkeitsmaße (Abschnitt 2.5.8) die korrespondierende Umgebung im Kontrollbild $K_f(\vec{v}_{i,j,k})$ der Therapiefraktion (Index $f = 1 \dots F$) zu finden. Die Schablone wird durch das Bild „geschoben“ und mithilfe eines Optimierers (bzw. durch Ausprobieren) wird die Position $\vec{l}_i(f)$ mit der maximalen Ähnlichkeit nach der ausgewählten Metrik gefunden [MTHB06].

Das passende Ähnlichkeitsmaß muss gemäß den Bildauswahlkriterien (Abschnitt 5.2) gewählt werden. Die quadratische Abweichung ist z. B. nur bei konstanten Bildparametern geeignet, da schon kleine Abweichungen der Bildintensitäten (z. B. durch Kontrastmittel) dieses Ähnlichkeitsmaß stören. Die Kreuzkorrelation ist für eine monomodale Korrespondenzfindung geeignet. Für eine multimodale Korrespondenzfindung würde sich dagegen die Transinformation eignen.

Da die Bilder der IGRT meist monomodal sind, bietet sich hier v. a. die Kreuzkorrelation an. Durch eine Normalisierung der Kreuzkorrelation kann die Verlässlichkeit des Verfahrens anhand der gefunden, maximalen Ähnlichkeit abgeschätzt werden. So können zweifelhafte Korrespondenzen erkannt werden, die z. B. auftreten, wenn eine Landmarke aus dem Bildbereich verschoben wird.

Geometrisches Modell gegen das Blendenproblem

Die Größe der Schablone ist von großer Bedeutung. Wird diese zu klein gewählt, identifiziert sie die Umgebung der Landmarke nicht eindeutig; dies wird als Blendenproblem bezeichnet [Jäh13]. Eine zu große Schablone ist wiederum nicht in der Lage, lokale Deformationen in der Nähe der Landmarke genau genug zu erfassen. Es muss also ein Kompromiss gefunden werden.

Um die Größe der Schablone klein genug wählen zu können, wird eine Ausreißerdetektion verwendet. Punktkorrespondenzen, deren lokale Umgebung zwar sehr ähnlich ist, die sich aber im falschen Bereich des Bildes befinden, sollen als Ausreißer erkannt werden. Zu diesen Ausreißern können z. B. falsch erkannte Korrespondenzen zwischen unterschiedlichen Wirbeln gehören (Abb. 49). Die Ausreißerdetektion wird mit einem geometrischen Modell umgesetzt.

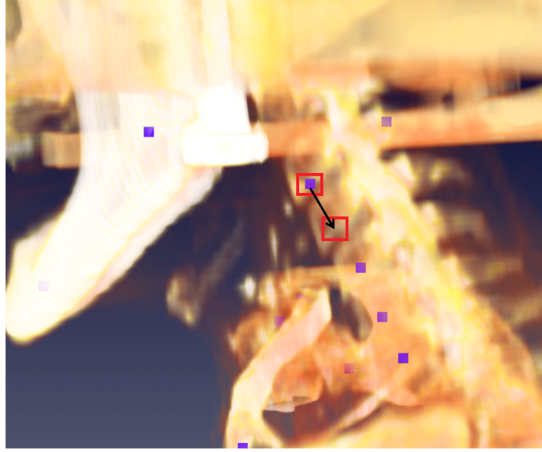


Abbildung 49: Die lokale Umgebung beider Wirbel ist sehr ähnlich und eine Landmarke wird einen Wirbel zu weit oben gefunden.

Das geometrische Modell wird ähnlich wie in [DBS⁺10] implementiert (Abschnitt 3.2). Der jeweilige euklidische Abstand

$$d(\vec{l}_i(f), \vec{l}_j(f)) = \|\vec{l}_i(f) - \vec{l}_j(f)\| \quad (8)$$

zwischen den Positionen der Landmarken \vec{l}_i und \vec{l}_j eines Bildes mit dem Index $f = 1 \dots F$ wird bestimmt und für jede Landmarke in einem Abstand-Spaltenvektor

$$\vec{d}_i(f) = \begin{pmatrix} d(\vec{l}_i(f), \vec{l}_1(f)) \\ \vdots \\ d(\vec{l}_i(f), \vec{l}_N(f)) \end{pmatrix} \quad (9)$$

erfasst. Die Kovarianzmatrix \mathbf{C}_i des euklidischen Abstands der Landmarke \vec{l}_i von anderen Landmarken über alle Fraktionen

$$\mathbf{C}_i = \text{Cov} \begin{pmatrix} \vec{d}_i(1) & \dots & \vec{d}_i(F) \end{pmatrix} \quad (10)$$

wird gebildet. Mit der Mahalanobis-Distanz [Bis06]

$$m(\vec{p}_1, \vec{p}_2) = \sqrt{(\vec{p}_1 - \vec{p}_2)^T \mathbf{C}_i^{-1} (\vec{p}_1 - \vec{p}_2)}, \quad (11)$$

einem Maß für die Distanz zwischen zwei beliebigen Punkten \vec{p}_1 und \vec{p}_2 in einem mehrdimensionalen Vektorraum, kann der Unterschied zwischen dem Abstandsvektor $\vec{p}_1 = \vec{d}_i(f)$ einer Landmarke und dem mittleren Abstandsvektor $\vec{p}_2 = \overline{\vec{d}_i}$ der Landmarke über alle Fraktionen bestimmt werden. Die Skaleninvarianz der Mahalanobis-Distanz ermöglicht dabei, dass die unterschiedlichen Variabilitäten des Abstands zu den verschiedenen Vergleichslandmarken berücksichtigt werden.

Eine geringer Wert für die Distanz $m(\vec{p}_1, \vec{p}_2)$ bedeutet, dass der Abstandsvektor \vec{p}_1 dem mittleren Abstandsvektor \vec{p}_2 ähnlich ist und die Position der Landmarke sich in Relation zu den Positionen anderer Landmarken kaum verändert hat. So kann die

Konsistenz der Landmarkenverschiebung überprüft werden. Ausreißer werden durch eine große Distanz

$$m(\vec{d}_i(f), \overline{\vec{d}_i(f)}) = \sqrt{(\vec{d}_i(f) - \overline{\vec{d}_i(f)})^T \mathbf{S}^{-1} (\vec{d}_i(f) - \overline{\vec{d}_i(f)})} \quad (12)$$

erkannt, was einer unwahrscheinlichen Landmarkenverschiebung entspricht. Dazu gehören anatomisch unmögliche Verschiebungen. Zum Beispiel kann das Verwechseln von Wirbeln erkannt werden, da Landmarken, die zwischen den Wirbeln wechseln, sich inkonsistent zu Landmarken auf anderen Wirbeln verschieben.

Zusätzlich wird ein Schwellwert für das normalisierte Ähnlichkeitsmaß verwendet, um weitere Ausreißer zu identifizieren. Beispielsweise könnten sich einzelne Landmarken außerhalb des Bildbereiches befinden.

5.4.5. Extraktion von Veränderungen von Organoberflächen

Um die Analyse der Veränderungen von Organoberflächen zu vereinfachen, werden diese Oberflächen zunächst in eine Struktur überführt, die Vergleiche und Statistiken vereinfacht. In dieser Arbeit wird dazu ein einfaches Formmodell verwendet, welches Organoberflächen auf eine triangulierte Kugeloberfläche projiziert.

Dazu wird zunächst aus den segmentierten Strukturen, die als schichtweise Konturkurven oder als binäres 3D-Bild vorliegen, mit einem „Marching Cubes“-Algorithmus [LC87] ein hochauflöstes Oberflächennetz aus Dreiecken erzeugt.

Eine Kugel mit N gleichverteilten Punkten²² \vec{s}_i (mit $i = 1 \dots N$) auf ihrer triangulierten Oberfläche wird innerhalb des Oberflächennetzes des zu modellierenden Organs positioniert (bspw. im Massenmittelpunkt) und für jeden Punkt \vec{s}_i auf der Oberfläche der Kugel wird ein Strahl aus dem Mittelpunkt \vec{o} der Kugel in seine Richtung gebildet (schematisch in 2D in Abb. 50 dargestellt).

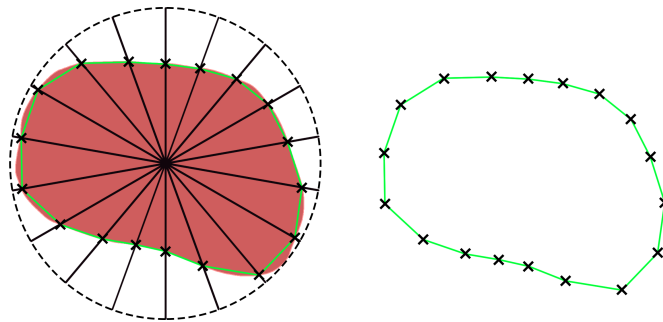
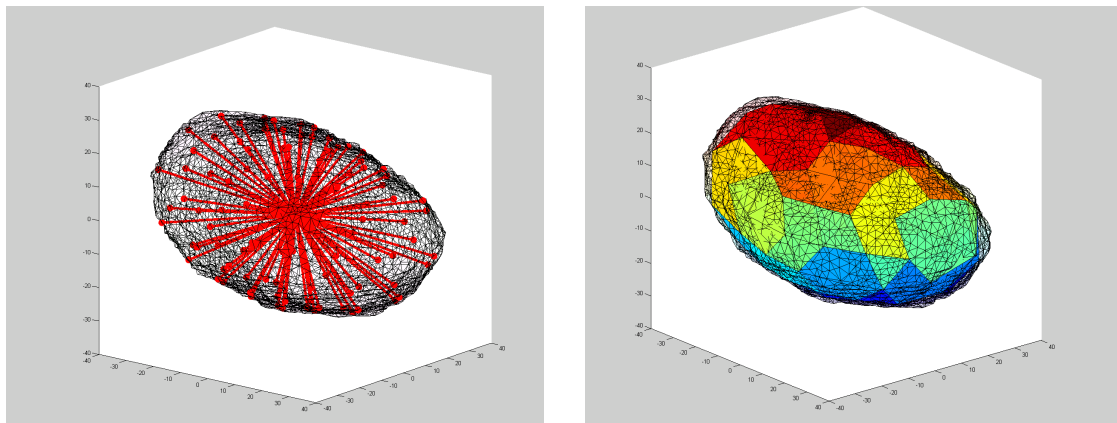


Abbildung 50: Für jeden Punkt auf der Oberfläche der Kugel (Kreis) wird ein Strahl aus dem Mittelpunkt gebildet und mit der Oberfläche des zu modellierenden Organs geschnitten.

Der Schnitt des Strahls mit dem Oberflächennetz des Organs wird mit dem Möller-Trumbore-Schnitttest [MT05] bestimmt, der eine besonders schnelle Berechnung von

²²Die Generierung eines Kugeloberflächennetzes mit gleichmäßig verteilten Punkten wird im Anhang in A.1 beschrieben.

Schnittpunkten zwischen einem Strahl und Dreiecken ermöglicht (Abb. 51a). Aus den Schnittpunkten wird für jedes Bild (mit dem Index $f = 1 \dots F$) ein reduziertes Oberflächennetz (Abb. 51b) aus den Punkten $\vec{v}_i(f)$ mit $i = 1 \dots N$ erzeugt. Die Topologie der Dreiecke der Kugel wird übernommen, um eine geschlossene Oberfläche zu bilden.



(a) Der Schnitt von 100 Strahlen (rot) aus dem Schwerpunkt der Struktur mit der hochauflösenden Oberfläche (schwarz) wird bestimmt.

(b) Die Schnittpunkte bilden Knoten für Dreiecke der reduzierten Oberfläche.

Abbildung 51: Reduktion eines Dreiecknetzes mit einem Formmodell.

Die Organformen werden so auf sehr einfache Weise in Bezug zueinander gebracht und durch die Punktkorrespondenzen wird eine statistische Auswertung der Organform ermöglicht. Aufwendigere Methoden, die auch die Modellierungen komplexer Oberflächen erlauben würden, finden sich z. B. in [HM09].

5.5. Statistische Modellierung der Merkmale

Aus den Verschiebungen von Landmarken bzw. von Oberflächenknoten werden statistische Modelle erzeugt, die diese Deformationsmerkmale abbilden.

5.5.1. Punktkorrespondenzen für Landmarken

Mit einem zusätzlichen Index $p = 1 \dots P$ können verschiedene Patienten unterschieden werden: Aus den Punkten $\vec{v}_i(f)$ wird die Landmarkenposition $\vec{l}_{p,i}(f)$ mit dem Landmarken-Index i und dem Bild-Index f bestimmt. Die Landmarkenpositionen in einem Bild können in einem Merkmalsvektor

$$\vec{q}_p(f) = (\vec{l}_{p,1}(f) \dots \vec{l}_{p,N}(f)) \in \mathbb{R}^{3N} \quad (13)$$

zusammengefasst werden.

5.5.2. Punktkorrespondenzen für Oberflächen

Mit dem Patientenindex $p = 1 \dots P$ werden aus den Punktkorrespondenzen $\vec{v}_i(f)$ die Punktkorrespondenzen $\vec{v}_{p,i}(f)$. Der Merkmalsvektor ist in diesem Fall

$$\vec{q}_p(f) = (\vec{v}_{p,1}(f) \dots \vec{v}_{p,N}(f)) \in \mathbb{R}^{3N}. \quad (14)$$

5.5.3. Zentrierung

Um die Veränderungen verschiedener Patienten zusammenzufassen, werden die Punktkorrespondenzen $\vec{q}_p(f)$ jedes Patienten anhand der mittleren Positionen $\overline{\vec{q}}_p$ zentriert und als Verschiebungen

$$\vec{u}_p(f) = \vec{q}_p(f) - \overline{\vec{q}}_p \quad (15)$$

beschrieben. Diese Verschiebungen können nun zeilenweise als Deformationsmerkmale zu einer gemeinsamen Deformationsmerkmalsmatrix

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} \vec{u}_1(1) \\ \vdots \\ \vec{u}_1(F_1) \\ \vec{u}_2(1) \\ \vdots \\ \vec{u}_2(F_2) \\ \vdots \\ \vdots \\ \vec{u}_P(F_P) \end{bmatrix} \quad (16)$$

kombiniert werden, die dann die Verschiebungen aller Kontrollpunkte für alle Patienten (Index $p = 1..P$) und deren jeweilige Fraktionen (Index $f = 1..F_p$) enthält.

5.5.4. Statistisches Modell

Durch eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) werden Korrelationen in den einzelnen Komponenten der Merkmalsvektoren in \mathbf{M} ausgenutzt, um eine niedrig-dimensionale Repräsentation zu finden und Überanpassungen mit einer möglichst geringen Anzahl an Parametern zu vermeiden.

Zunächst werden der Mittelwert $\overline{\vec{u}}$ und die Kovarianzmatrix $\mathbf{C} = \text{Cov}(\mathbf{M})$ der zentrierten Punkte bestimmt. Sortiert man die Eigenwerte $\lambda_1 \dots \lambda_d$ der Kovarianzmatrix \mathbf{C} , kann man aus den zugehörigen Eigenvektoren $\vec{b}_1 \dots \vec{b}_d$ eine Basis für einen d -dimensionalen Unterraum bilden, welcher eine Verschiebung

$$\vec{u} = \begin{pmatrix} \vec{b}_1 \\ \vdots \\ \vec{b}_d \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} c_1 & \dots & c_d \end{pmatrix} + \overline{\vec{u}} = \sum_{i=1}^d \vec{b}_i c_i + \overline{\vec{u}} \quad (17)$$

durch wenige Koeffizienten $c_1 \dots c_d$ annähert und auch für $d \ll 3N$ möglichst viele Informationen enthält. Eine ausführliche Herleitung der PCA findet sich z. B. in [Bis06]. Die Eigenvektoren $\vec{b}_1 \dots \vec{b}_d$ bilden das statistische Modell.

Durch eine probabilistische PCA (PPCA) [TB99] können die Eigenvektoren $\vec{b}_1 \dots \vec{b}_d$ numerisch mit einem „Estimation Maximization“-Algorithmus bestimmt werden. Dies ermöglicht es, auch Merkmalsvektoren zu verwenden, die fehlende Merkmale (Ausreißer) aufweisen, die beispielsweise durch die geometrische Ausreißerkennung eliminiert werden.

5.6. Szenario-Generierung

Mit D Quasizufallszahlen ²³ aus $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$ mit $\mu = 0$ und $\sigma = 1$ für die Koeffizienten aus Gl. 17 $c_1 \dots c_d$ kann das statistische Modell mit Gl. 17 ein zufälliges Szenario für die Deformationsmerkmale \vec{u}_{SZ} erzeugen.

Um aus den Verschiebungen \vec{u}_{SZ} Positionen der Kontrollpunkte \vec{q}_{SZ} für Organoberflächen oder Landmarken zu generieren, werden die mittlere Positionen \vec{q}_0 der Kontrollpunkte benötigt. Diese können annäherungsweise mit

$$\vec{q}_0 \approx \vec{q}_{\text{neu}}(1) \quad (18)$$

anhand der Positionen \vec{q}_{neu} eines einzelnen Planungs-Bilds des neuen Patienten geschätzt werden. Danach können mit

$$\vec{q}_{SZ} = \vec{q}_0 + \vec{u}_{SZ} \quad (19)$$

Szenarien für die Position von Landmarken oder von Kontrollpunkten erzeugt werden. Je nach Anwendungsfall sind bessere Schätzer für \vec{q}_0 denkbar (Abschnitt 5.8.5).

Für die Evaluation des statistischen Modells wird eine feste Anzahl von zufälligen Deformations-Szenarien erzeugt. Die Qualität der verschiedenen statistischen Modelle kann dann mit der mittleren Ähnlichkeit

$$q = \overline{\min_j ||\vec{q}_{\text{ref}(f)} - \vec{q}_{SZ}(j)||} \quad (20)$$

zwischen Referenz-Szenarien $\vec{q}_{\text{ref}(f)}$ und dem ähnlichsten Szenario $\vec{q}_{SZ}(j)$ quantifiziert werden.

Um Szenarien für verschiedene, unabhängige Organe zu generieren, können mehrere statistische Modelle verwendet werden. Die Deformations-Szenarien können dann im nächsten Schritt in ein gemeinsames Deformations-Szenario kombiniert werden.

5.7. Evaluation Kopf-Hals

Für die Evaluation der DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG werden Deformationen durch Veränderungen der Pose von Kopf-Hals-Patienten (Abschnitt 4.8.1) an

²³Mit quasi-zufälligen Zufallszahlen aus Folgen mit geringer Diskrepanz werden weniger Szenarien benötigt als mit pseudo-zufälligen Zufallszahlen. Die Diskrepanz beschreibt die Abweichung einer endlichen Punktmenge von der Gleichverteilung. Es bietet sich also beispielsweise eine d-dimensionale Sobol-Folge als Quasi-Zufallsgenerator für $q_1 \dots q_d$ an [Sob83].

unterschiedlichen Tagen der Behandlung erfasst und modelliert. Abb. 52 zeigt die zugehörige Prozesskette. Die mit dem Modell generierten Deformations-Szenarien (Posenänderungen) können mit den tatsächlichen Veränderungen verglichen werden, um die Vorhersagequalität des Modells zu bestimmen.

Für jeden Patienten wird ein eigenes statistisches Modell der Pose erzeugt, wobei nur CT-Bilddaten der anderen Patienten verwendet werden (Kreuzvalidierung).

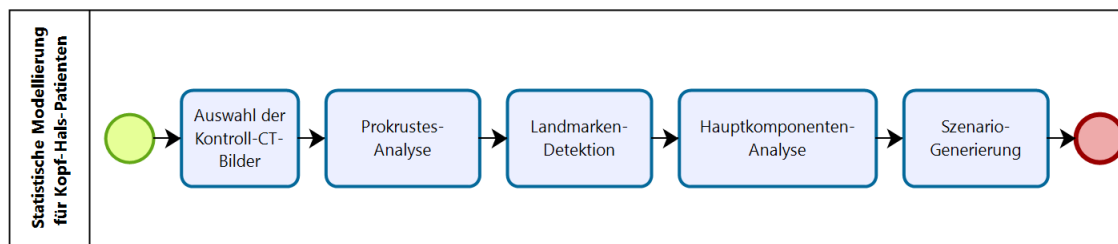


Abbildung 52: Prozesskette der statistischen Modellierung von Patientenposen für Kopf-Hals-Patienten

5.7.1. Bildauswahl

Die Bilder für diese Evaluation wurden mit einem CT-Scanner im Behandlungsraum des DKFZ (Abschnitt 4.8.1) im Rahmen der IGRT erzeugt. Um Bilder mit einem Bildbereich auszuwählen, der genug Informationen über die Posenänderung enthält, werden nur Bilder verwendet, die die untere Hälfte des Schädels und das obere Ende des Brustbeins abbilden. Es werden nur Patienten ausgewählt von denen mindestens 5 entsprechende Kontrollbilder vorhanden sind.

5.7.2. Rigide Vorregistrierung

Die IGRT wird durch eine Prokrustes-Analyse von Landmarken im Schädel der Patienten simuliert. Alle Bilder eines Patienten werden mit dem Planungs-CT registriert und entsprechend transformiert. Die berechnete Transformation wird auf alle Landmarken angewendet, sodass bei den folgenden Schritten deren gemeinsame Rotation und Translation entfernt ist.

Dafür werden 10 anatomische Landmarken $\vec{l}_i \in \mathbb{R}^3$ ($i = 1..10$) im Schädel definiert (Abb. 53). Die Landmarken befinden sich an Positionen, die eindeutig und einfach zu finden sind.

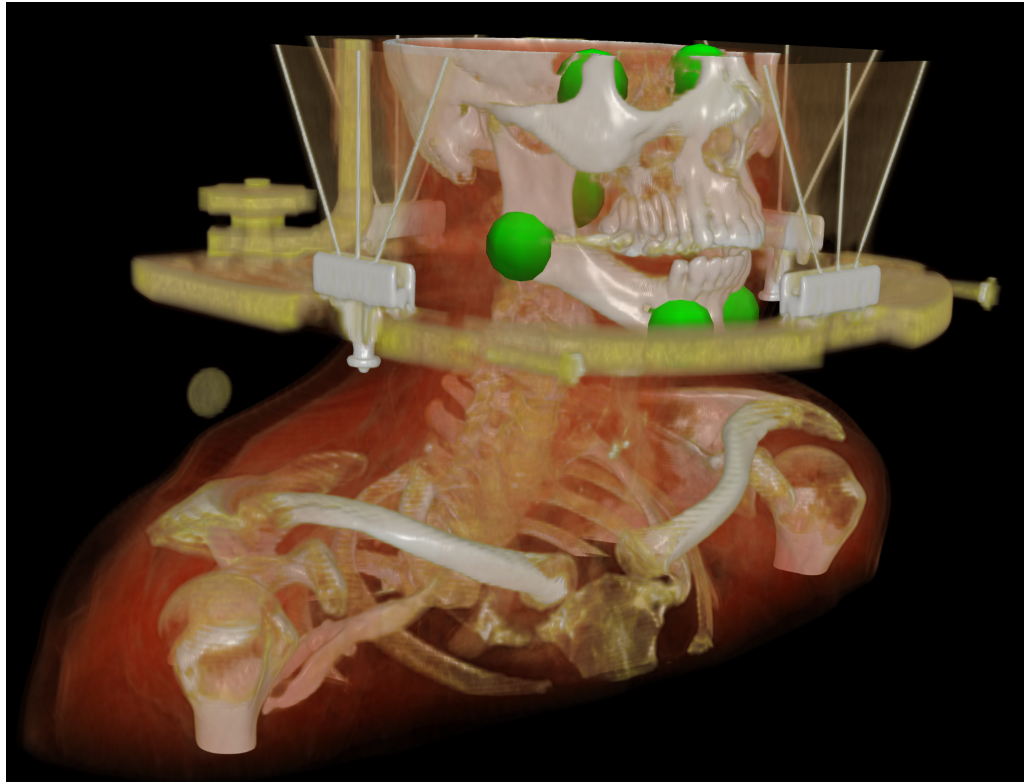


Abbildung 53: Die für die rigide Vorregistrierung der Kopf-Hals-Patienten verwendeten anatomischen Landmarken (grün) sind in einer Volumengrafik des CT-Planungsbildes dargestellt.

Die Position $\vec{q}_{p,i}(f)$ jeder Landmarke kann mit der „Template Matching“-Methode [MTHB06] (Abschnitt 5.4.4) und der Kreuzkorrelation als Metrik in einem Kontrollbild $K(f)$ der Fraktion f des gleichen Patienten p automatisch gefunden werden. Landmarken mit einem Kreuzkorrelations-Koeffizienten kleiner als 0,7 werden entfernt, da bei so geringer Ähnlichkeit die Landmarke wahrscheinlich nicht im Bild enthalten ist.

5.7.3. Merkmalsextraktion

Zur Visualisierung der Posen werden Volumengrafiken (Abb. 54) gewählt. Die Veränderungen der Pose werden durch die gut sichtbaren Knochen dargestellt. Die Bilder können als Video in einer 3D+t Sequenz angezeigt werden, um einen schnelleren Überblick über die Veränderungen eines Patienten über alle Fraktionen zu ermöglichen.

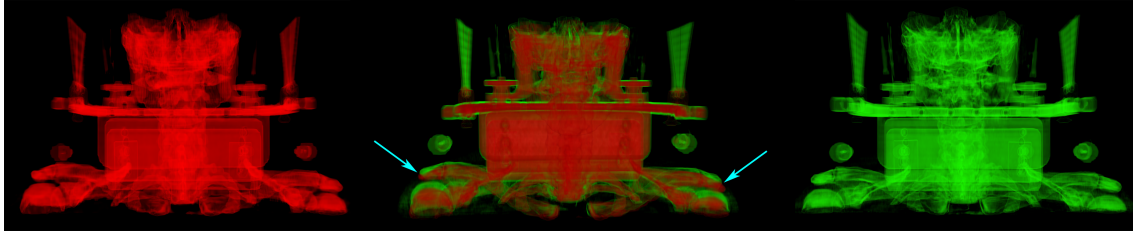


Abbildung 54: Die interfraktionellen Veränderungen der Pose des Patienten an verschiedenen Tagen der Therapie (links bzw. rechts) können in der fusionierten Volumengrafik (Mitte) als das Anheben beider Schultern erkannt werden.

Für die Extraktion der Deformation werden zusätzlich zu den Landmarken im Schädel weitere Landmarken im Nacken- und Schulterbereich definiert (Abb. 55). Die Positionen dieser Landmarken sind so gewählt, dass sie die Pose des Patienten gut repräsentieren können. Insgesamt werden 24 Landmarkenpositionen $q_p(f)$ verwendet, deren Verschiebungen

$$\vec{u}_p(f) = \vec{q}_p(f) - \vec{\bar{q}}_p \quad (21)$$

gegenüber der patientenspezifischen mittleren Position $\vec{\bar{q}}_p$ als Deformationsmerkmale verwendet werden.

Mit dem geometrischen Modell der Verbindungen der Landmarken können Ausreißer anhand der Abstandsänderung zwischen verbundenen Landmarken erkannt werden. Der Abstand zwischen Landmarken, die sich auf dem gleichen Knochen befinden, bleibt eher konstant. Abschnitt 5.5.3 zeigt auch das verwendete geometrische Modell. Landmarkenverschiebungen in der Kopfregion werden als Ausreißer entfernt, wenn die Mahalanobis-Distanz zwischen der Abstandsänderung und der mittleren Abstandsänderung einen Schwellwert übersteigt. Für die 3 Landmarken im Schulterbereich wird ein Schwellwert von 60 durch Ausprobieren und visuelle Überprüfung der Ausreißer festgelegt. Für alle anderen Landmarken wird auf die gleiche Weise ein Schwellwert von 15 ermittelt.

5.7.4. Statistische Modellierung der Deformationsmerkmale

Mit der PCA werden die ersten 10 Eigenvektoren $\vec{b}_1 \dots \vec{b}_{10}$ der residualen Verschiebungen $\vec{u}_i(f, p)$ mit $i = 1..24$ der Landmarken bestimmt. Da einige der Landmarken-Verschiebungen durch das geometrische Modell oder den Schwellwert für die Ähnlichkeit als Ausreißer erkannt und dementsprechend entfernt werden, wird eine probabilistische PCA [TB99, Jac05] verwendet, welche auch unvollständige Merkmalsvektoren modellieren kann.

5.7.5. Szenario-Generierung

Durch zufälliges Auswählen von $c_1 \dots c_d$ für $d = 1..10$ werden mit dem statistischen Modell für jeden Patienten $N = 400$ Szenarien mit Deformationsmerkmalen \vec{u}_{SZ}

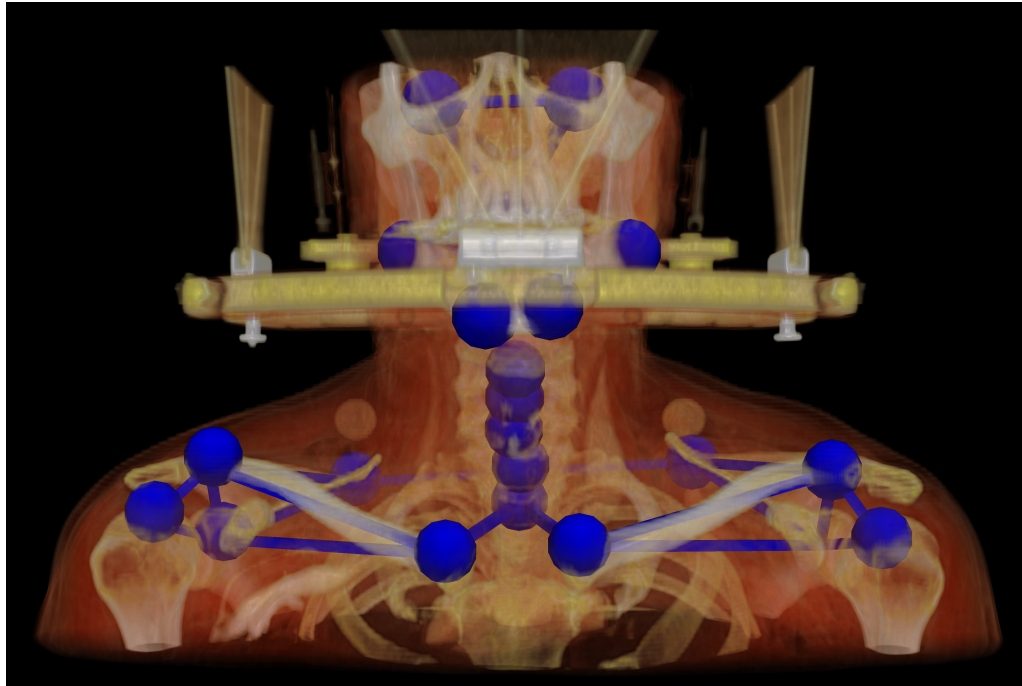


Abbildung 55: Die Verschiebungen von $\vec{u}_p(f, i)$ bei 24 Landmarken werden als Deformationsmerkmale für Posenänderungen verwendet.

erzeugt. Die mittlere Position $\vec{q}_0 \approx \vec{q}_{\text{neu}}(1)$ der Landmarken im neuen Patienten wird anhand ihrer Positionen $\vec{q}_{\text{neu}}(1)$ im Planungs-Bild geschätzt (Gl. 18), um für jedes Szenario eine Pose zu generieren:

$$\vec{q}_{\text{sz}} = \vec{q}_0 + \vec{u}_{\text{sz}} \quad (22)$$

Zur Evaluation wird für jeden Patienten ein eigenes statistisches Modell erzeugt, wobei die Bilder des zu evaluierenden Patienten nicht verwendet werden.

5.7.6. Ergebnisse

Bildauswahl

Viele Kontrollbilder hatten einen zu kleinen Bildbereich und konnten nicht verwendet werden. Mit den festgelegten Kriterien wurden 19 von 30 Patienten ausgewählt. Von diesen wurden insgesamt 503 Bild-Datensätze verwendet.

Vorregistrierung

Die mit der Prokrustes-Analyse bestimmte Transformation $t_p(f)$ zwischen dem Referenzbild des Patienten und dem Kontrollbild der Fraktion f brachte die Landmarken $\vec{l}_i^p(f)$ ($i = 1..10$) im Schädel in Übereinstimmung mit einem mittleren Fehler von weniger als 1 mm. Mittelwert und Standardabweichung des Betrags der Verschiebungen in $t_p(f)$ in den Richtungen links-rechts, dorsal-ventral und kranial-kaudal betrugen: $(0,73 \pm 0,64)$ mm, $(1,08 \pm 0,98)$ mm bzw. $(1,76 \pm 1,70)$ mm. Der mittlere Betrag der Rotation in $t_p(f)$ um die Transversal-, Sagittal- und Longitudinalachse betrug: $(1,06 \pm 0,92)^\circ$, $(0,70 \pm 0,65)^\circ$ bzw. $(0,92 \pm 1,00)^\circ$.

Merkmalsextraktion

Die Veränderungen der Pose werden durch die gut sichtbaren Knochen der Volumengrafiken (Abb. 56) visualisiert. In den fusionierten Volumendarstellungen konnte erkannt werden, dass die größten Deformationen durch unterschiedliche Positionen der Schultern verursacht werden.

Von insgesamt 12.702 gefundenen Landmarkenpositionen wurde 2.004 als unzuverlässig erkannt und als Ausreißer verworfen.

Die größten Deformationen befanden sich an den Schultern mit einer mittleren Deformation von $9,2 \pm 4$ mm. Abb. 57 zeigt die Landmarkenverschiebungen in allen Kontroll-Bildern aller Patienten.

Statistische Modellierung

Die PPCA erlaubt eine Reduktion des Deformationsmerkmalsvektor $\vec{u}_p(f)$ aus Gl. 15 von 72 Freiheitsgraden auf ein Modell mit wenigen Freiheitsgraden. Der mittlere Fehler und die Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme (RMSE) zwischen den aus dem reduzierten Modell rekonstruierten Daten und den originalen Daten ist für 1 bis 10 Eigenvektoren in Tabelle 6 aufgeführt.

#Eigenvektoren	RMSE	Mittlerer Fehler
1	2,19	1,37
2	1,93	1,23
3	1,68	1,11
4	1,48	0,98
5	1,35	0,91
6	1,24	0,86
7	1,14	0,81
8	1,05	0,75
9	0,96	0,71
10	0,88	0,65

Tabelle 6: Genauigkeit der Rekonstruktion der Posenänderung aus den ersten maximal 10 Eigenvektoren (in mm).

Szenario-Generierung

Die Zeilen in Tabelle 7 zeigen den mittleren Abstand (Gl. 20) zwischen den Referenzposen $\vec{q}_{\text{ref}(j)}$ für alle Fraktionen eines Patienten und dem ähnlichsten Szenario $\vec{q}_{\text{SZ}}(j)$ von $j = 1..400$ erzeugten Szenarien. Die einzelnen Spalten wurden mit statistischen Modellen erzeugt, welche sich in der Anzahl der Freiheitsgrade d unterscheiden. Bei 400 generierten Szenarien beträgt die mittlere Abweichung zwischen 5–30 Referenzposen und dem ähnlichsten Szenario im Mittel 2,5 mm. Im Vergleich dazu beträgt die Abweichung im Mittel 4,57 mm, wenn 400 Szenarien ohne das statistische Modell generiert werden und stattdessen für alle Landmarken unabhängige, normalverteilte

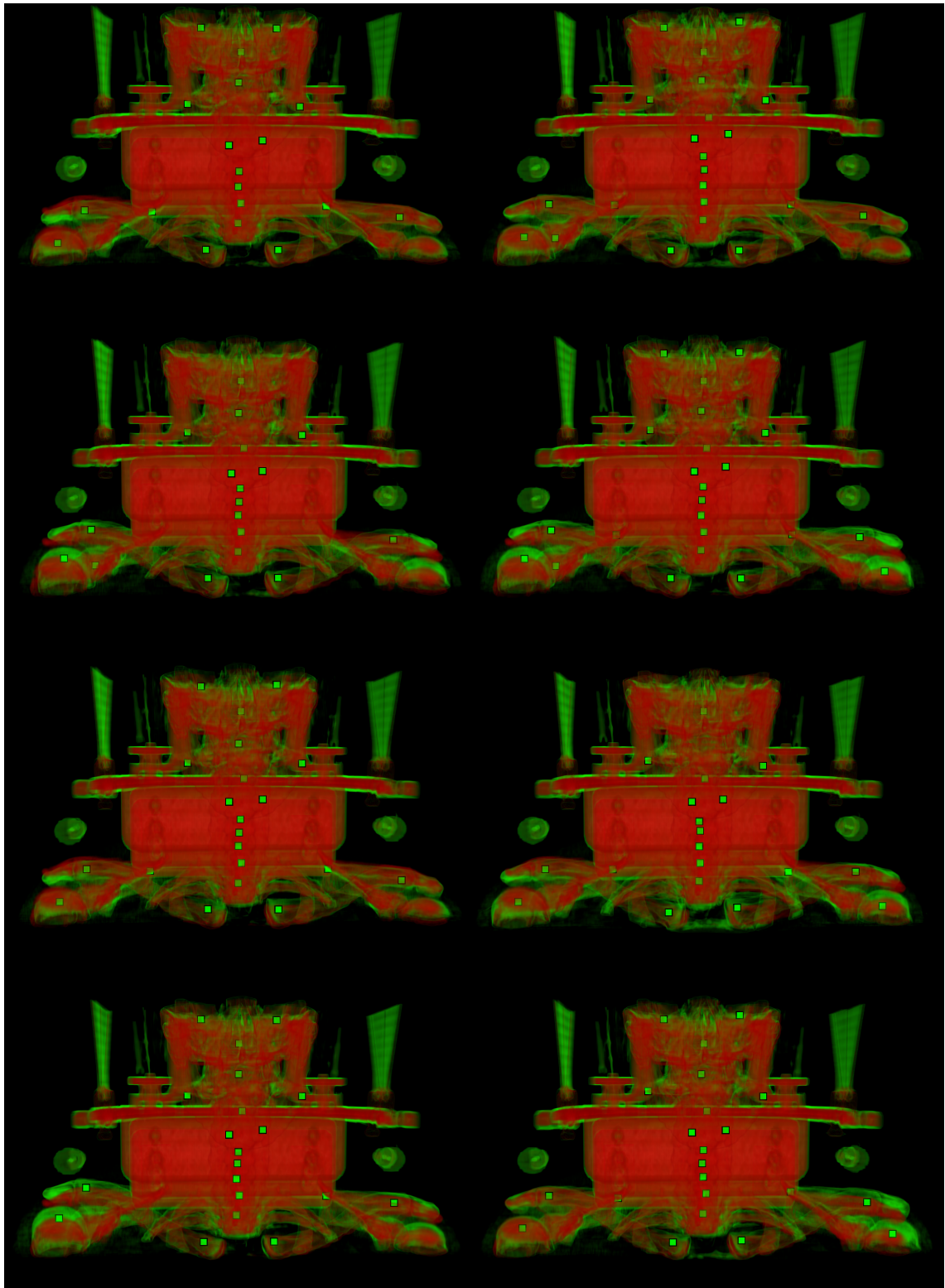


Abbildung 56: Fusion der Volumengrafik eines Referenz-CT-Bildes (rot) und verschiedener Kontroll-CT-Bilder (grün) mit den gefundenen Landmarken (grüne Quadrate) eines Kopf-Hals-Patienten

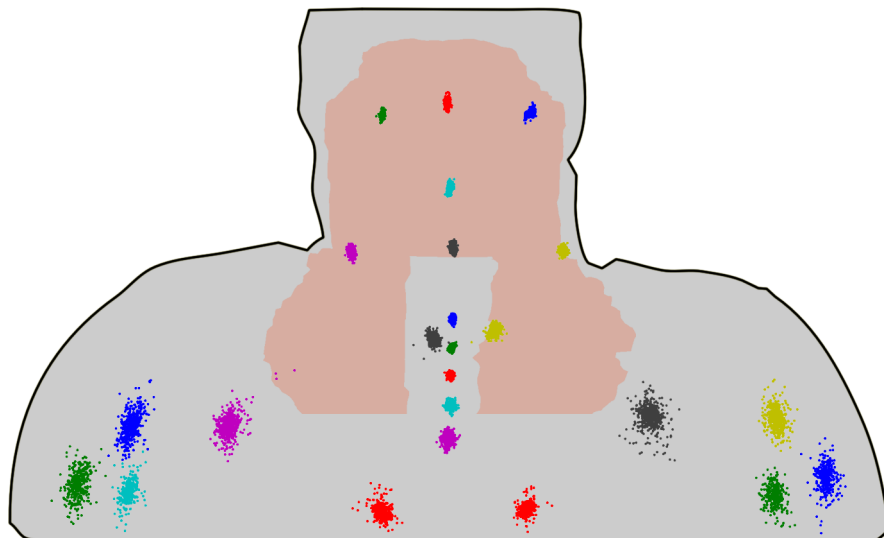


Abbildung 57: Die Landmarkenpositionen (Punkte) für alle Patienten nach der Prokrustes-Transformation; zur Visualisierung werden alle Landmarken in eine gemeinsame Patientenrepräsentation mit CTV (rot) projiziert (vorab veröffentlicht in [SSG⁺16]).

Verschiebungen ($\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$ mit $\mu = 0$ und $\sigma = 6,6$) mit einer mittleren Verschiebung von ca. 9 mm verwendet werden.

5.7.7. Diskussion

Bildauswahl

Bei der Bildauswahl müssen viele Kontrollbilder ausgeschlossen werden, weil der Bildbereich zu klein ist. Da jedoch sehr viele Bilder vorhanden sind, können trotzdem über 500 geeignete Kontrollbilder ausgewählt werden.

Vorregistrierung

Die für die rigide Registrierung gewählten Landmarken sind mit einer residualen Abweichung von weniger als 1 mm gut geeignet, um die Registrierung mit der Prokrustes-Analyse durchzuführen.

Merkmalsextraktion

Die Visualisierungen zeigen, dass trotz Lagerung mit Maske und Vakuummatratze große Veränderungen der Pose v. a. im Schulterbereich der Patienten auftreten.

Mit einer mittleren Deformation von 9 mm an den Schultern sind die Ergebnisse im Einklang mit der Literatur. Beispielsweise stellten Neubauer et al. [NDF⁺12] Deformationen an den Schultern von Kopf-Hals-Patienten von 3–5 mm in jede Raumrichtung fest.

Eine hohe Anzahl von falsch registrierten Landmarken konnte durch das geometrische Modell entfernt werden.

Patient	Anzahl Freiheitsgrade d								ohne Modell
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1	2,31	2,16	2,16	2,11	2,11	2,10	2,15	2,21	4,70
2	2,14	2,12	1,96	1,91	1,88	1,97	1,98	1,97	3,91
3	2,37	2,35	2,33	2,27	2,17	2,22	2,27	2,28	4,52
4	3,26	3,24	3,12	3,12	3,08	3,13	3,14	2,94	4,39
5	1,80	1,77	1,80	1,82	1,91	1,95	2,02	2,05	4,57
6	3,03	2,98	2,93	2,57	2,63	2,59	2,66	2,68	4,24
7	1,78	1,74	1,74	1,73	1,78	1,74	1,83	1,89	4,36
8	3,01	2,95	2,81	2,72	2,66	2,66	2,78	2,73	5,44
9	2,45	2,39	2,33	2,24	2,32	2,11	2,21	2,21	4,13
10	4,95	4,79	4,72	4,68	4,64	4,62	4,64	4,37	5,40
11	1,85	1,81	1,79	1,81	1,80	1,88	1,86	1,84	3,78
12	1,23	1,22	1,21	1,29	1,33	1,42	1,42	1,45	3,77
13	2,54	2,52	2,52	2,23	2,21	2,23	2,26	2,33	5,27
14	2,50	2,47	2,37	2,22	2,27	2,30	2,39	2,26	4,39
15	2,47	2,45	2,39	2,35	2,24	2,19	2,25	2,19	4,55
16	2,48	2,40	2,24	2,26	2,23	2,31	2,29	2,31	4,41
17	3,95	3,77	3,77	3,60	3,56	3,49	3,46	3,52	5,52
18	3,35	3,32	3,30	3,31	3,26	3,31	3,27	3,21	4,82
19	2,74	2,71	2,59	2,46	2,41	2,44	2,45	2,44	4,72
Mittel	2,64	2,59	2,53	2,46	2,45	2,46	2,49	2,47	4,57

Tabelle 7: Mittlere Abstände (in mm) zwischen Referenzposen $\vec{q}_{\text{ref}(j)}$ und dem ähnlichsten Szenario $\vec{q}_{\text{Sz}(j)}$ von 400 generierten Szenarien

Statistische Modellierung

Mit einer PPCA kann trotz der eliminierten Ausreißer ein statistisches Modell generiert werden. Dabei kann eine hohe Genauigkeit (unter 1 mm) mit vier Eigenvektoren erreicht werden.

Szenario-Generierung

Beim zufälligen Generieren von Posenänderungen ist die Wahl der Anzahl der Freiheitsgrade d des statistischen Modells wenig entscheidend. Für fast alle Patienten passen die zufällig generierten Posen mit $d = 5$ am besten zu ihren Referenzposen. Allerdings ist die Qualität der Szenarien bei den Patienten 4, 10, 17 und 18 gering: Der mittlere Abstand zwischen Referenzposen $\vec{q}_{\text{ref}(j)}$ und dem ähnlichsten Szenario $\vec{q}_{\text{Sz}(j)}$ ist größer als 3 mm. Das bedeutet, dass die Veränderungen dieser Patienten weniger gut anhand der Veränderungen der anderen Patienten vorhergesagt werden können.

5.8. Evaluation mit Pelvis-Patienten

Für die Evaluation der DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG werden Veränderungen des Füllzustandes von Harnblase und Rektum von Pelvispatienten modelliert. Dazu werden MRT-Bilder aus der MRgRT-Studie des DKFZ (Abschnitt 4.8.2) verwendet. Die mit dem Modell generierten Deformations-Szenarien (Formänderungen) können mit den tatsächlichen Veränderungen verglichen werden, um die Vorhersagequalität des Modells zu bestimmen.

In einer Kreuzvalidierung werden dabei für jeden Patienten statistische Modelle von Harnblase und Rektum erzeugt, wobei nur MRT-Bilder der anderen Patienten verwendet werden.

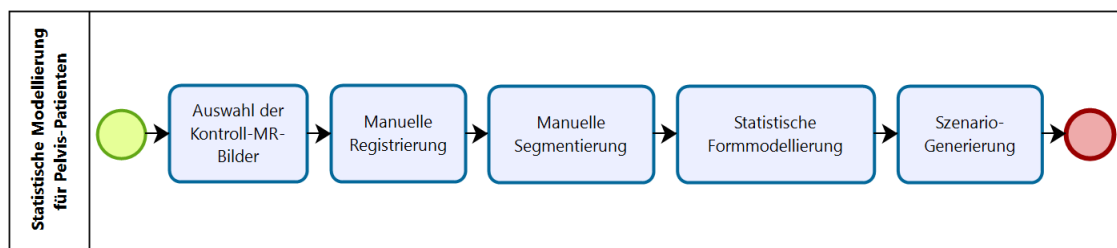


Abbildung 58: Prozesskette der statistischen Modellierung von Organformen für Pelvis-Patienten

5.8.1. Bildauswahl

Die T2-gewichteten MRT-Kontrollbilder werden in der MRgRT-Studie akquiriert, welche in Abschnitt 4.8.2 beschrieben wird. Bildqualität und Bildbereich der Studie werden mit dem Projekt der vorliegenden Arbeit abgestimmt.

5.8.2. Rigide Vorregistrierung

Die Kontrollbilder werden manuell mit einem MRT-Referenzbild²⁴ registriert, um eine IGRT zu simulieren. Die Bilder werden anhand der Knochen ausgerichtet, dabei wird die Schambeinfuge als Referenz gewählt, da sie als zentraler Bestandteil des Beckens gut geeignet ist, die Knochen auszurichten. Außerdem sind Verschiebungen zwischen den Bildern hier in einer fusionierten Darstellung besonders gut zu erkennen. Es wird nur eine Verschiebung verwendet; Rotationen werden vernachlässigt, um den Aufwand der manuellen Registrierung zu reduzieren.

²⁴Als Referenzbild wird ein MRT-Bild verwendet, welches am gleichen Tag wie das Bestrahlungsplanungs-CT-Bild aufgenommen wird und durch den erschütterungsarmen Shuttletransport des Patienten zwischen CT- und MRT-Gerät gut mit dem CT-Bild registriert werden kann.

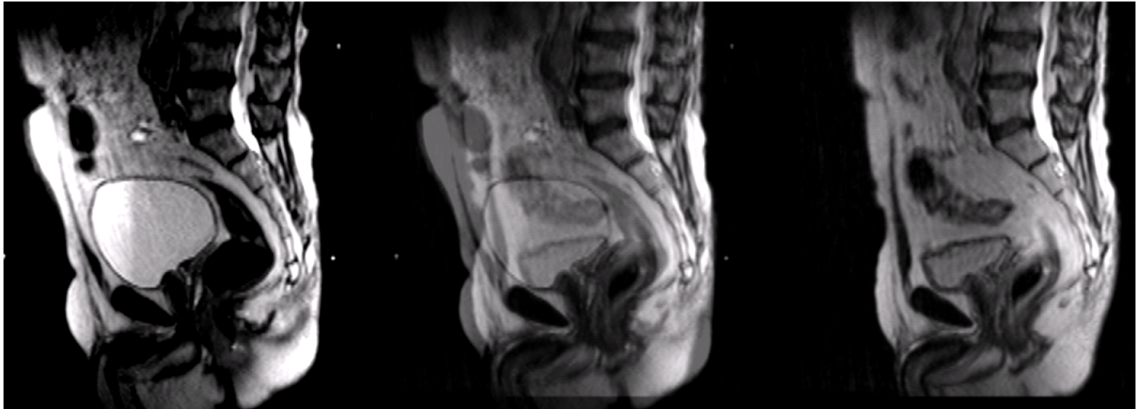


Abbildung 59: MRT-Kontrollbilder eines Pelvis-Patienten (links und rechts) und eine fusionierte Darstellung (Mitte) während der manuellen Registrierung

5.8.3. Merkmalsextraktion

Visualisierung

Zur Visualisierung der Deformationen werden 2D-Schnittbilder der MRT-Kontrollbilder und der 3D-Oberflächen der segmentierten Organe (Abb. 60) verwendet. Die Bilder können animiert in einer 2D+t Sequenz angezeigt werden, was einen schnelleren Überblick über die Veränderungen eines Patienten über alle Fraktionen ermöglicht.

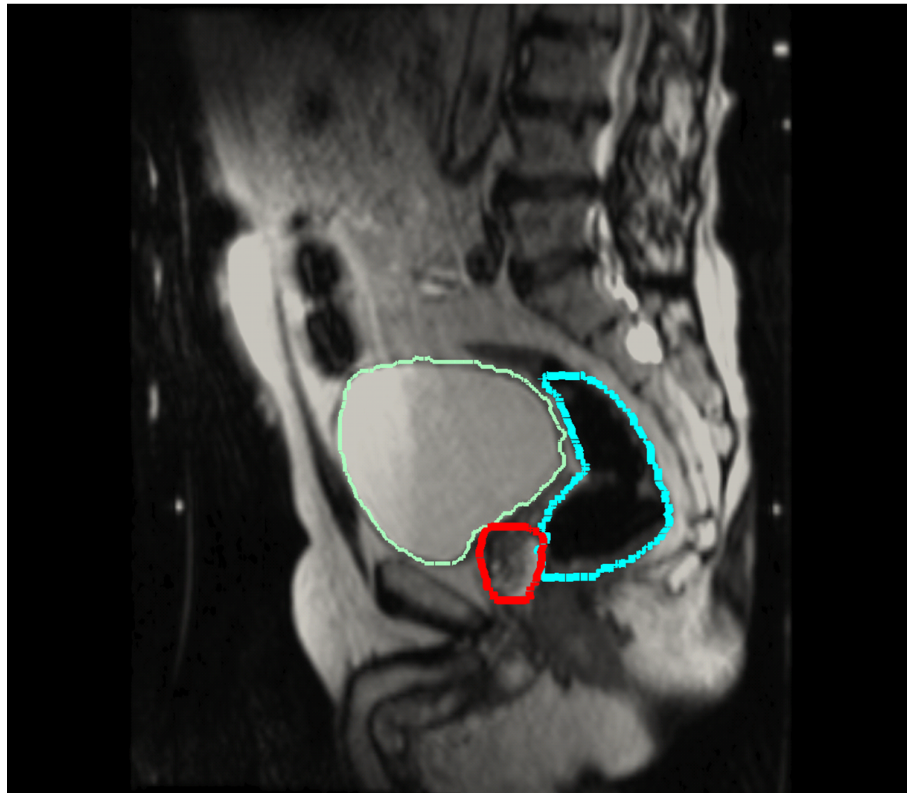


Abbildung 60: Segmentierte Organe (Harnblase in grün, Prostata in rot, Rektum in hellblau) in einem MRT-Kontrollbild

Auswahl der Deformationsmerkmale

Die Deformationsmerkmale werden auf Grundlage der Oberfläche der segmentierten Harnblase und des segmentierten Rektums gebildet. Die Segmentierung wird mit der Software RayStation® (RaySearch Laboratories AB, Stockholm, Schweden) durch medizinisch-technische Assistent/innen durchgeführt. Die generierten Konturen werden zu binären Masken konvertiert, die mit einem Marching-Cubes-Algorithmus [LC87, SML96] in ein Oberflächennetz aus Dreiecken konvertiert werden. Mit dem Formmodell aus Abschnitt 5.4.5 werden Punktkorrespondenzen für die Harnblase $\vec{v}_{B,p,i}(f)$ und das Rektum $\vec{v}_{R,p,i}(f)$ erzeugt und für alle Patienten ($p = 1..9$), alle Fraktionen ($f = 1..9$) und alle Punkte ($i = 1..100$) in den Merkmalsvektoren $\vec{q}_{B,p}(f)$ und $\vec{q}_{R,p}(f)$ zusammengefasst.

Die Ausdehnung des Rektums unterliegt einer starken Interobserver-Variabilität, da der Übergang vom Rektum in das Sigmoid anatomisch nicht genau definiert ist und zusätzlich schwer im Bild zu erkennen ist. Deshalb wird die Ausdehnung des Formmodells durch einen Schwellwert begrenzt (Abb. 61).

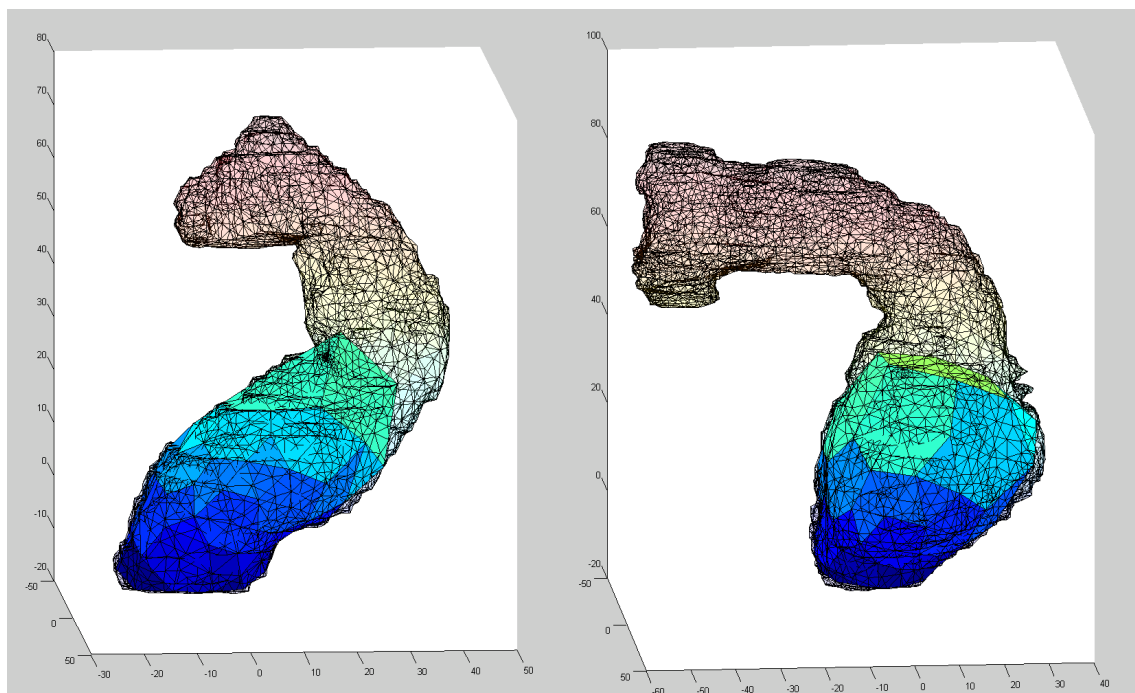


Abbildung 61: Das segmentierte Rektum eines Patienten an verschiedenen Tagen; nur der untere Teil des Rektums wird mit dem Formmodell erfasst.

Als Deformationsmerkmale für die Harnblase werden die Verschiebungen

$$\vec{u}_p(f) = \vec{q}_{B,p}(f) - \overline{\vec{q}_{B,p}} \quad (23)$$

der Kontrollpunkte $\vec{q}_{B,p}(f)$ gegenüber ihren patientenspezifischen mittleren Positionen $\overline{\vec{q}_{B,p}}$ verwendet. Für die Deformationsmerkmale des Rektums wird analog vorgegangen.

5.8.4. Statistische Modellierung der Deformationsmerkmale

Mit einer PCA werden jeweils Eigenvektoren $\vec{b}_1 \dots \vec{b}_D$ der Verschiebungen $\vec{u}_p(f)$ für Harnblase und Rektum für $d = 1..100$ bestimmt. Dafür werden Verschiebungen $\vec{u}_p(f)$ aller Patienten p in allen Bildern f verwendet. Die große Anzahl von Eigenvektoren wird im Folgenden im Ansatz 2 der Szenario-Generierung benötigt.

5.8.5. Szenario-Generierung

Für die Szenario-Generierung werden zwei Ansätze verwendet:

- **Ansatz 1**

Für Ansatz 1 werden durch zufälliges Auswählen von $c_1 \dots c_d$ ($d = 1..10$) mithilfe des statistischen Modells (mit $\vec{b}_1 \dots \vec{b}_D$ für Harnblase oder Rektum) für jeden Patienten jeweils $N = 400$ Organformänderungen \vec{u}_{SZ} für Harnblase und Rektum erzeugt. Als mittlere Organform $\vec{q}_0 \approx \vec{q}_{neu}(1)$ wird die Organform \vec{q}_{neu} aus dem Planungs-Bild des neuen Patienten übernommen und ein Szenario für die Organform

$$\vec{q}_{SZ} = \vec{q}_0 + \vec{u}_{SZ} = \vec{q}_0 + \begin{pmatrix} \vec{b}_1 \\ \vdots \\ \vec{b}_d \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} c_1 & \dots & c_d \end{pmatrix} \quad (24)$$

bestimmt. Die gemittelten Szenarien entsprechen damit der Situation des Planungs-Bildes. Dieser Ansatz ist vergleichbar mit dem von Budiarto et al. [BKS⁺11] (Abschnitt 3.2.1).

- **Ansatz 2**

Für Ansatz 2 wird die mittlere Organform $\vec{q}_0 \approx \vec{q}_p$ ($p = 1..P$ über alle Patienten der Kohorte) als Grundform angenommen. Dann werden Verschiebungen \vec{u}_{match} bestimmt, welche die Grundform \vec{q}_0 in die Organform $\vec{q}_{neu}(1)$ aus dem Planungs-Bild deformieren. Die Verschiebungen \vec{u}_{match} werden auf die Eigenvektoren \vec{b}_k ($k = 1..100$) projiziert, um die Koeffizienten $c_1 \dots c_{100}$ zu bestimmen. Danach kann durch zufälliges Verändern von $c_1 \dots c_d$ ($d = 1..10$) die Organform mit

$$\vec{q}_{SZ} = \vec{q}_0 + \vec{u}_{SZ} = \vec{q}_0 + \begin{pmatrix} \vec{b}_1 \\ \vdots \\ \vec{b}_d \\ \vdots \\ \vec{b}_{100} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} c_1 & \dots & c_d & \dots & c_{100} \end{pmatrix} \quad (25)$$

verändert werden, wobei die Koeffizienten für $c_{d+1} \dots c_{100}$ nicht verändert werden, sondern nur die von interfraktionellen Deformationen dominierten Koeffizienten $c_1 \dots c_d$ zufällig neu generiert werden. Ansatz 2 könnte für Patienten mit einer ungewöhnlichen Organform im Planungsbild (z. B. vollständig gefüllte Blase) besonders geeignet sein. Die gemittelten Szenarien entsprechen damit eher der mittleren Anatomie des statistischen Modells. Ausreißer im Planungsbild (beispielsweise eine sehr volle Blase) können so kompensiert werden. Dieser

Ansatz ist vergleichbar mit den Ansätzen von Hu et al. und Rios et al. [HGA⁺15, RDO⁺17] (Abschnitt 3.2.1).

5.8.6. Ergebnisse

Bildauswahl

Es werden alle T2-gewichteten MRT-Kontrollbilder der männlichen Patienten der Studie ausgewählt und insgesamt 180 MRT-Bilder von 9 Patienten verwendet.

Vorregistrierung

Die manuelle Registrierung in der Vorregistrierung benötigte ca. 1 Minute für jedes Bild.

Das eingesetzte MRT-Gerät verwendet kein reproduzierbares Koordinatensystem, sondern die $z = 0$ Schicht ist jeden Tag auf einer anderen Höhe im Patienten. Die mit der manuellen Registrierung in der Vorregistrierung gefundenen Transformationen sind entsprechend groß und enthalten Verschiebungen von bis zu 50 cm. Eine Analyse der Korrekturen ist deshalb nicht möglich.

Da der Patient durch Lasermarkierungen reproduzierbar in einem Rahmen positioniert wird, kann dies die Erfassung von multimodalen Referenzmarkierungen am Rahmen in Zukunft ermöglichen [MPS⁺15, BPS⁺18].

Merkmalsextraktion

Die Visualisierungen in Abb. 62 zeigt, wie groß der Unterschied des Füllzustandes der Harnblase sein kann. Mit den Videos konnten die unterschiedlichen Füllzustände von Harnblase und Rektum als wichtigste Ursachen für Veränderungen identifiziert werden.

Abb. 63a zeigt die Verteilung des Volumens der segmentierten Harnblase an unterschiedlichen Tagen. Der Mittelwert des Harnblasenvolumens liegt je nach Patient zwischen 63 ml (Patient 9) und 266 ml (Patient 5). Die maximale Veränderung des Harnblasenvolumens eines Patienten beträgt 800 ml; die Standardabweichung des Harnblasenvolumens beträgt zwischen 27 ml (Patient 9) und 214 ml (Patient 5).

Abb. 63b zeigt die Verteilung des Durchmessers des Rektums auf Höhe des Prostata-schwerpunktes. Der Mittelwert des Rektumdurchmessers beträgt je nach Patient zwischen 23 mm (Patient 4) und 38 mm (Patient 8). Der Verlauf der Veränderungen des Rektumdurchmessers (Abb. 64) zeigt bei 5 von 6 Patienten eine Verkleinerung des Durchmessers im zeitlichen Verlauf der Therapie. Dieser Trend ist jedoch nur minimal ausgeprägt.

Statistische Modellierung

Mit dem Formmodell wurden $N = 100$ Punktkorrespondenzen $\vec{q}_B(f, i)$ für die Harnblase und $\vec{q}_R(f, i)$ für das Rektum erzeugt. Diese wurden durch eine PCA analysiert und reduziert. Abb. 65 zeigt die erste Hauptkomponente der interfraktionellen Veränderungen der Harnblase.

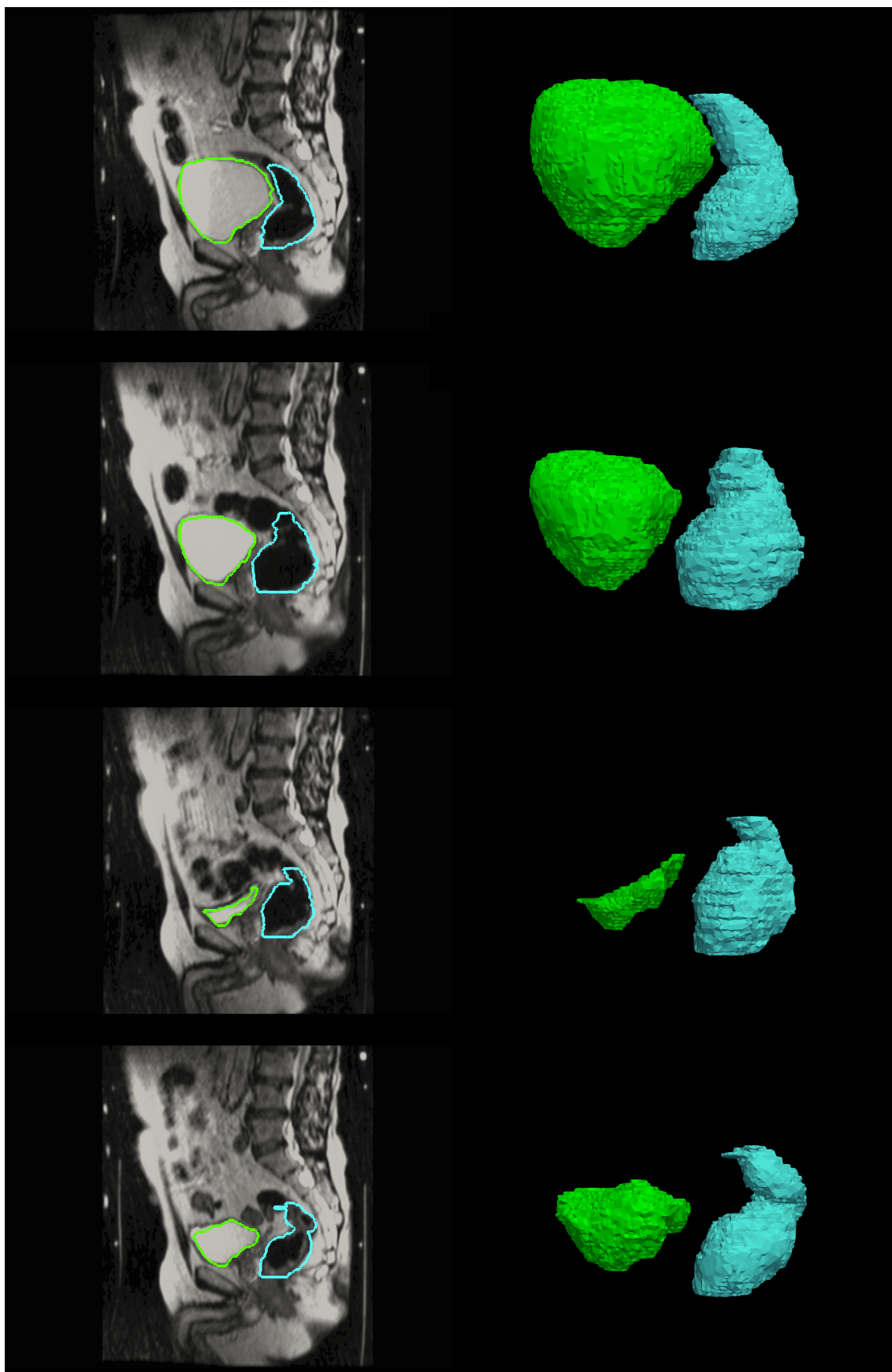
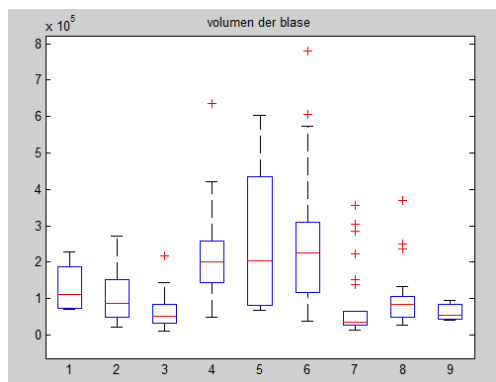
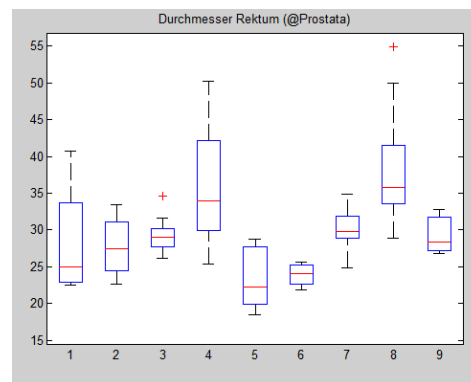


Abbildung 62: Segmentierte Kontroll-MRT-Bilder eines Pelvis-Patienten.



(a) Boxplot des Harnblasenvolumens (in ml)



(b) Boxplot des Rektumdurchmessers (in mm) auf Höhe der Prostata

Abbildung 63: Kastengrafiken zeigen die Variabilität von Rektum und Harnblase. Die „Whiskers“ sind das 1,5-fache des Interquartilsabstands lang.

Das Modell erlaubt die Reduktion der Deformationsmerkmale von 300 auf 1–10 Freiheitsgrade (Eigenvektoren EV). Der mittlere Fehler und die Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme (RMSE) sind für verschiedene Anzahlen von Freiheitsgraden in Tabelle 8 angegeben.

Anz. EV	RMSE	Mittlerer Fehler
1	3,37	2,26
2	2,37	1,63
3	1,96	1,33
4	1,66	1,09
5	1,45	0,96
6	1,32	0,87
7	1,23	0,81
8	1,16	0,76
9	1,10	0,72
10	1,04	0,68

(a) Rekonstruktion der Harnblase für verschiedene Tage

Anz. EV	RMSE	Mittlerer Fehler
1	2,40	1,59
2	2,06	1,33
3	1,78	1,08
4	1,59	0,98
5	1,47	0,91
6	1,36	0,84
7	1,28	0,79
8	1,22	0,75
9	1,15	0,71
10	1,10	0,68

(b) Rekonstruktion des Rektums für verschiedene Tage

Tabelle 8: Genauigkeit (in mm) der Rekonstruktion der Oberflächen der Harnblase bzw. des Rektums aus den ersten max. 10 Eigenvektoren (EV)

Szenario-Generierung

Die Tabellen 9 und 10 zeigen den mittleren Abstand (Gl. 20) zwischen Referenzformen und dem ähnlichsten Szenario der 400 erzeugten Szenarien. Die Vorhersagen mit Ansatz 1 (gemittelte Szenarien entsprechen Planungsbild) ähneln den Referenzformen

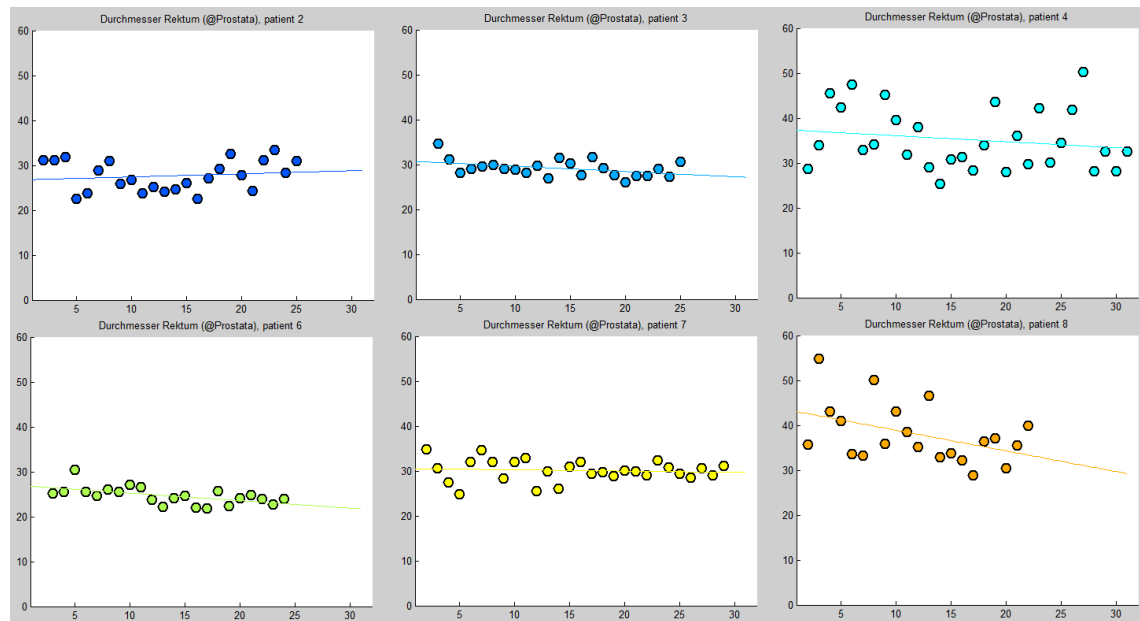


Abbildung 64: Zeitliche Veränderung des Rektumdurchmessers (in mm) über die Therapie (nur für Patienten mit mindestens 10 Kontrollbildern)

deutlich mehr als die mit Ansatz 2 (mittlere Szenarien entsprechen mittlerer Anatomie des statistischen Modells).

5.8.7. Diskussion

Bildauswahl

Durch die Abstimmung der Anforderungen der vorliegenden Arbeit mit der MRgRT-Studie können alle T2-gewichteten MRT-Kontrollbilder der männlichen Patienten der Studie ausgewählt werden.

Vorregistrierung

Die Beschränkung der simulierten IGRT auf eine Translation reduziert den Aufwand für die manuelle Registrierung und erlaubt deren Durchführung für alle 180 MRT-Bilder in überschaubarer Zeit.

Modellierungen der residualen Deformation für aufwendigere IGRT-Ansätze könnten mit der gleichen Prozesskette erzeugt werden. Die Vorregistrierung müsste dazu jedoch entsprechend angepasst werden und könnte deutlich länger als eine Minute dauern.

Merkmalsextraktion

In den Visualisierungen sind starke Deformationen im Zielbereich zu erkennen. Diese werden v. a. durch große Unterschiede der Füllzustände von Harnblase und Rektum verursacht. Deshalb wird die Formänderung dieser Organe als Deformationsmerkmal ausgewählt.

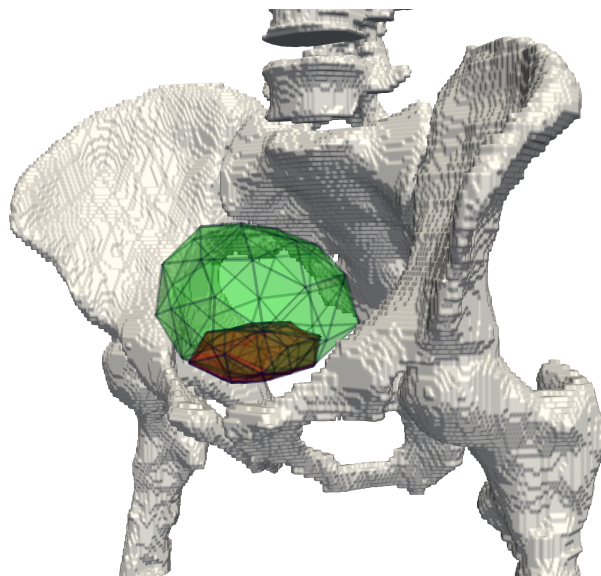


Abbildung 65: Erste Hauptkomponente der Deformationsmerkmale der Harnblase (verschiedene Behandlungstage); maximale negative Deformation in rot (zwei Standardabweichungen); maximale positive Deformation in grün (zwei Standardabweichungen)

Die dafür notwendige manuelle Segmentierung eines Kontrollbildes dauert sehr lange (bis zu einer Stunde). Für eine klinische Anwendung kann das zu aufwendig sein. In Zukunft werden automatische Methoden (z. B. mit statistischen Formmodellen [NEH⁺16]) die Segmentierung beschleunigen können [SFP⁺14], sodass eine klinische Anwendung einfacher möglich sein wird.

Das mittlere Volumen der Harnblase der verschiedenen Patienten von 63 ml und 266 ml ist vergleichbar mit Messergebnissen aus der Literatur. Haworth et al. stellten mittlere Harnblasenvolumina zwischen 50 ml und 350 ml fest [HPH⁺09]. Der maximale Unterschied des Füllzustands der Harnblase ist mit bis zu 800 ml verhältnismäßig groß. Im Gegensatz dazu stellten beispielsweise [HPH⁺09] eine Differenz von nur maximal 300 ml fest. Die patientenspezifische Standardabweichung des Füllzustands liegt je nach Patient zwischen 27 ml und 214 ml und ist damit vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien. Beispielsweise ermittelten Stam et al. eine Standardabweichung von 47,2 % des mittleren Harnblasenvolumens [SvLvdV⁺06]. Durch Anwendung eines Trinkprotokolls kann die Veränderung auf lediglich 40,1 % gesenkt werden. Weitere Studien kommen mit Veränderungen zwischen 30 % und 50 % zu ähnlichen Ergebnissen [SvLvdV⁺06].

Die patientenspezifische Standardabweichung des Füllzustandes des Rektums liegt zwischen 1,9 mm und 8,0 mm und somit in der gleichen Größenordnung wie in anderen Studien. So fanden Crook et al. beispielsweise eine systematische Abnahme des Durchmessers des Rektums von 15 mm über den Zeitraum der Therapie [CRS⁺95]. Dies wird von Beard et al. betätigt, welche eine systematische Reduktion des Rektumdurchmessers um 10 mm feststellten [Bea96]. Ein Zeittrend ist in der MRgRT-Kohorte jedoch kaum zu erkennen.

Pat.	Anzahl Freiheitsgrade d					
	1	2	3	4	5	6
1	1,8	1,3	1,4	1,3	1,5	1,4
2	5,7	5,0	3,7	4,0	4,0	3,9
3	1,8	1,5	1,5	1,5	1,4	1,5
4	2,4	2,0	1,6	1,7	1,8	1,7
5	3,3	2,7	2,4	2,7	2,7	2,8
6	6,5	4,9	5,0	4,6	4,7	4,8
7	4,1	3,6	3,3	3,5	3,6	3,5
8	3,2	2,6	2,6	2,6	2,6	2,5
9	3,0	1,6	1,7	1,4	2,0	1,9
Mittel	3,5	2,8	2,6	2,6	2,7	2,7

(a) Harnblase

Pat.	Anzahl Freiheitsgrade d					
	1	2	3	4	5	6
1	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2
2	2,4	1,9	1,7	1,8	1,7	1,7
3	4,5	3,7	3,8	3,8	3,4	3,5
4	3,3	2,9	2,4	2,4	2,3	2,5
5	1,7	1,3	1,3	1,2	1,2	1,3
6	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
7	4,5	3,6	4,0	4,2	3,8	4,1
8	2,5	2,3	2,1	2,0	2,0	1,9
9	3,3	2,7	2,6	2,6	2,4	2,5
Mittel	2,7	2,3	2,2	2,2	2,1	2,2

(b) Rektum

Tabelle 9: Mittlerer Abstand (in mm) zwischen Referenzformen und dem ähnlichsten Szenario gebildet mit Ansatz 1

Statistische Modellierung

Mit dem Formmodell können die Oberflächen von Harnblase bzw. Rektum durch $N = 100$ Kontrollpunkte $\vec{v}_{p,i}(f)$ repräsentiert werden. Die Verschiebungen $\vec{u}_p(f)$ dieser Kontrollpunkte können mit 5 bzw. 4 Eigenvektoren \vec{b}_i für Harnblase bzw. Rektum bei einer mittleren Genauigkeit von 1 mm rekonstruiert werden.

Szenario-Generierung

Die mit Ansatz 1 (gemittelte Szenarien entsprechen Planungsbild) zufällig generierten Szenarien der Veränderungen der Harnblase (bzw. des Rektums) ähneln für alle Patienten stärker den tatsächlichen Veränderungen als bei Ansatz 2 (mittlere Szenarien entsprechen mittlerer Anatomie des statistischen Modells). Ein Grund dafür könnte sein, dass das Modell der interfraktionellen Veränderungen $\vec{b}_1 \dots \vec{b}_D$ auch Unterschiede zwischen Patienten gut abbilden kann. Das würde dazu führen, dass der Interpatienten-Anteil von \vec{u}_{match} schlecht durch $\vec{b}_{D+1} \dots \vec{b}_{100}$ abgebildet wird und die zufällig erzeugten Koeffizienten $\vec{c}_1 \dots \vec{c}_D$ Szenarien bilden, die nicht mehr zum Patienten passen.

Die Wahl der Anzahl der Freiheitsgrade d ist weniger entscheidend. Für fast alle Patienten passen die zufällig generierten Formen der Harnblase mit einer Dimensionalität von $d = 4$ des statistischen Modells am besten zu deren Referenzformen. Für die Generierung der Form des Rektums ist eine Dimensionalität von $d = 5$ am besten geeignet. Bei 400 generierten Szenarien beträgt der mittlere Abstand zwischen 5–20 Referenzformen $\vec{q}_{\text{ref}(j)}$ und dem ähnlichsten Szenario $\vec{q}_{\text{SZ}(j)}$ 2,6 mm bzw. 2,2 mm.

Pat.	Anzahl Freiheitsgrade d					
	1	2	3	4	5	6
1	1,9	4,2	4,5	5,4	5,1	5,0
2	5,7	6,3	4,8	4,7	4,7	5,1
3	1,8	1,5	1,5	2,2	2,5	2,7
4	2,5	2,0	1,8	2,0	1,7	1,8
5	3,3	3,7	3,7	3,8	4,0	4,6
6	6,4	4,1	3,2	3,4	3,4	3,2
7	4,0	4,5	4,1	5,0	4,5	4,7
8	3,2	2,8	3,1	3,0	2,8	2,9
9	3,0	1,6	2,0	1,9	1,9	1,8
Mittel	3,5	3,4	3,2	3,5	3,4	3,5

(a) Harnblase

Pat.	Anzahl Freiheitsgrade d					
	1	2	3	4	5	6
1	3,5	3,4	3,6	3,5	3,8	3,8
2	2,4	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2
3	5,7	5,0	4,5	3,9	4,3	4,5
4	4,1	4,5	4,3	4,7	4,5	4,8
5	1,8	1,8	2,0	1,6	2,2	2,4
6	1,5	1,8	2,3	1,8	2,8	2,3
7	4,2	4,0	4,3	3,8	3,9	3,9
8	3,1	2,9	2,8	2,5	2,5	2,5
9	3,5	3,1	2,8	2,7	2,6	2,6
Mittel	3,3	3,2	3,2	3,0	3,2	3,2

(b) Rektum

Tabelle 10: Mittlerer Abstand Genauigkeit (in mm) zwischen Referenzformen und dem ähnlichsten Szenario gebildet mit Ansatz 2

5.9. Resümee

Die DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG besteht aus Bildauswahl, Vorregistrierung, Merkmalsextraktion, statistischer Modellierung und Szenario-Generierung:

- **Bildauswahl**

In der Bildauswahl erfüllen routinemäßig aufgenommene Bilder der IGRT, welche aktuell für einfache Tischkorrekturen verwendet werden, die notwendigen Kriterien. Dazu gehören Bilder des Kopf-Hals-Bereichs mit einer guten Darstellung der Knochen. Je nach Körperregion sind jedoch Bilder neuer Methoden der Bildgebung (z. B. MRgRT) notwendig, da sie einen besseren Bildkontrast oder größere Bildbereiche bieten.

- **Rigide Vorregistrierung**

Mit der rigiden Vorregistrierung wird eine IGRT simuliert und die Translation und Rotation zwischen den Kontrollbildern und einem Referenzbild eliminiert, sodass nur Deformationen übrig bleiben. Zu den möglichen IGRT-Methoden gehören die automatische intensitätsbasierte Registrierung, die manuelle intensitätsbasierte Registrierung und die automatische landmarkenbasierte Registrierung. Die Transformation ist abhängig von der Wahl der IGRT-Methode und deren Parameter. Die Registrierungsmethode der IGRT-Simulation muss deshalb an die der später angewendeten IGRT-Methode angepasst sein und deren Parameter (z. B. Fokussierung auf einen bestimmten Zielbereich) übernehmen. Wenn das statistische Modell der DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG später für verschiedene IGRT-Methoden verwendet werden soll, bietet es sich an, verschiedene statistische Modelle zu erzeugen.

- **Merkmalsextraktion**

Für die Merkmalsextraktion können mit verschiedenen Visualisierungstechniken, die interfraktionelle Veränderungen darstellen, geeignete Deformationsmerkmale

ausgewählt werden. Diese beschreiben die zugehörige Deformation, sodass eine Rekonstruktion der Deformation (z. B. in einem anderen Patienten) möglich wird. Die Deformationsmerkmale können eingeteilt werden in Verschiebungen anatomischer Landmarken und Verschiebungen von Kontrollpunkten von Organoberflächen.

- **Statistische Modellierung**

In der statistischen Modellierung der Merkmale werden mit einem probabilistischen Ansatz zur Hauptkomponentenanalyse (PPCA) aus den Deformationsmerkmalen niedrig-dimensionale statistische Modelle gebildet.

- **Szenario-Generierung**

Mit einem Quasi-Monte-Carlo-Verfahren werden in der Szenario-Generierung aus den statistischen Modellen der Deformation zufällige Szenarien generiert.

Bei der Evaluation der DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG mit der Kopfhals-Patientenkohorte konnte festgestellt werden, dass große Veränderungen der Pose mit den Visualisierungstechniken erkannt und durch Verschiebungen anatomischer Landmarken auf den Knochen modelliert werden können. Eine Ausreißer-Erkennung ist zum Erkennen von Landmarken notwendig, die nicht mehr im Bildbereich vorhanden sind oder an einer falschen Position (beispielsweise vertauschter Wirbel) erkannt werden. Die Verschiebungen der gewählten anatomischen Landmarken können durch eine PPCA mit fünf Koeffizienten bei einer Genauigkeit von 1 mm beschrieben werden. Bei 400 zufällig generierten Szenarien beträgt die mittlere Abweichung zwischen 5–30 Referenzposen und dem ähnlichsten Szenario 2,5 mm. Damit können für einen individuellen Patienten prätherapeutisch Deformationsmerkmale zur Modellierung potentieller Posenänderungen meist ausreichend gut erzeugt werden. Ausnahmen bilden die Patienten 4, 10, 17 und 18. Hier ist Abweichung zwischen Referenzposen und ähnlichstem Szenario größer als 3 mm.

Die Evaluation der DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG mit der Pelvis-Patientenkohorte zeigt, dass große Unterschiede der Füllzustände von Harnblase und Rektum starke Deformationen im Zielbereich verursachen. Deshalb werden diese Strukturen in allen Bildern manuell segmentiert, sodass ihre Formänderungen als Deformationsmerkmale ausgewählt werden. Dazu wird ein Formmodell verwendet. Die Verschiebungen der Kontrollpunkte an den Organoberflächen können durch eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) mit 4 bzw. 5 Koeffizienten bei einer Genauigkeit von 1 mm beschrieben werden. Bei 400 generierten Szenarien beträgt die mittlere Abweichung bei 5–20 Referenzformen und dem ähnlichsten Szenario 2,6 mm bzw. 2,2 mm. Damit können für einen individuellen Patienten prätherapeutisch Deformationsmerkmale zur Modellierung potentieller Organformänderung der Harnblase und des Rektums ausreichend gut erzeugt werden.

Die in Abschnitt 4.5 aufgestellten Anforderungen werden wie folgt durch die DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG erfüllt:

- **Fundierte Auswahl der Deformationsmerkmale**

Für die Visualisierung der Kontrollbilder können diese als Videos von 2D-Schichtbildern, 3D-Volumengrafiken oder 3D-Oberflächennetzen dargestellt werden. Dies ermöglicht es, einen Überblick über vorhandene Deformationen zu erhalten und geeignete Deformationsmerkmale auszuwählen.

- **Extraktion der Deformationsmerkmale**

Für die Extraktion der Deformationsmerkmale werden anatomische Landmarken für punktbasierte Veränderungen oder Formmodelle für Veränderungen von Organoberflächen verwendet.

- **Statistische Modellierung der Deformationsmerkmale**

Mit einer Hauptkomponentenanalyse (PCA) wird aus extrahierten Deformationsmerkmalen ein statistisches Modell generiert, das mit wenigen Parametern einen vollständigen Merkmalsvektor für Deformationsmerkmale mit einer mittleren Genauigkeit von weniger als 1 mm rekonstruieren kann und gleichzeitig Überanpassungen verhindert. Mit Quasi-Zufallszahlen-Generatoren für die Parameter können dann Deformationsmerkmals-Szenarien generiert werden.

- **Generisch**

Der Unterschied in der Implementierung der Methoden für die Extraktion der Deformationsmerkmale ist zwischen den beiden Patientenkohorten sehr groß. Für Patientenkohorten mit anderen Tumorentitäten als Kopf-Hals- oder Beckenbereich muss mit größeren Anpassungen gerechnet werden. Die Methoden der statistischen Modellierung und die Szenario-Generierung sind bei beiden Patientenkohorten sehr ähnlich, sodass man hier mit einer besseren Generalisierbarkeit rechnen kann.

- **Automatisch**

Die Extraktion von Verschiebungen an anatomischen Landmarken kann durch Ausreißer-Erkennung und gute Bildqualität vollautomatisch durchgeführt werden.

Für die Extraktion der Veränderungen von Organoberflächen müssen die Organe segmentiert werden. Zurzeit wird zwar immer noch hauptsächlich manuell segmentiert, es stehen aber für viele Bilder aus der Strahlentherapie bereits segmentierte Strukturen zur Verfügung. Zusätzlich steigt die Zahl automatischer Segmentierungswerkzeuge (siehe z. B. [NEH⁺16]), sodass in Zukunft eine noch größere Verfügbarkeit von (reproduzierbar) segmentierten Bilddaten zu erwarten ist.

- **Schnell**

Die automatische Findung anatomischer Landmarken dauert bis zu eine Minute pro Kontrollbild (eine CPU). Dies könnte bei Bedarf sehr einfach auf mehreren CPUs oder der GPU parallel ausgeführt werden. Alle anderen Schritte sind kaum berechnungsintensiv.

Eine wichtige Einschränkung der statistischen Modellierung ist, dass das statistische Modell spezifisch für eine IGRT-Methode gebildet wird. Es muss bekannt sein, welche IGRT-Methode mit welchen Parametern beim neuen Patienten angewandt wird, sodass diese Methode auch in der rigiden Vorregistrierung (Abschnitt 5.3) verwendet werden kann. Das bedeutet auch, dass in der Praxis nur automatische bzw. reproduzierbare IGRT-Methoden verwendet werden können.

Eine zweite Einschränkung ist, dass das Modell kohortenspezifisch gebildet wird und nur Veränderungen bei Patienten abbilden kann, die mit den gleichen Methoden wie Patienten der Kohorte fixiert und gelagert werden.

6. Patientenspezifische biomechanische Modellierung

In diesem Kapitel wird der Prozess BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG zur Erzeugung des biomechanischen Patientenmodells und dessen numerische Untersuchung mit der Finite-Elemente-Methode (FEM) vorgestellt.

Es soll ein mechanisches Patienten-Modell erzeugt werden, das anhand von Deformationsmerkmals-Szenarien (Kapitel 5) verformbar ist und eine vollständige Beschreibung der Deformation generiert. Das mechanische Modell soll dazu mechanische Zusammenhänge und patientenspezifische anatomische Informationen aus dem CT-Bild des zu modellierenden Patienten verwenden. Die Deformation soll sehr robust berechnet werden können. Beispielsweise sollen Inkonsistenzen in den Deformationsmerkmals-Szenarien korrigiert werden können. Die Beschreibung der Deformationen als Deformations-Szenarien wird im nächsten Prozess (Kapitel 7) in die Strahlentherapieplanung integriert.

Die in dieser Arbeit gewählten Methoden für die mechanische Modellierung sind die Kontinuumsmechanik und die Finite-Elemente-Methode (FEM), da mit diesen Methoden sowohl der Kopf-Hals-Bereich als auch der Pelvis-Bereich abgebildet werden kann. Dies vereinfacht die Integration in ein gemeinsames System und soll die Generalisierbarkeit verbessern, sodass das System auch für andere Körperregionen einfach erweitert werden kann.

Da mit dem biomechanischen Modell sehr viele Szenarien erzeugt werden müssen, sollen die zugehörigen Simulationen möglichst schnell durchführbar und möglichst gut automatisierbar sein. Deshalb werden verschiedene Modellkomplexitäten mit unterschiedlicher Berechnungsdauer und notwendiger Nutzerinteraktion evaluiert.

Zunächst wird in Abschnitt 6.1 ein Überblick über den Prozess der biomechanischen Modellierung gegeben. In den Abschnitten 6.2 bis 6.5 werden die einzelnen Teilprozesse und die verwendeten Methoden beschrieben. Die Prozesskette wird in Abschnitt 6.6 und Abschnitt 6.7 anhand der beiden Beispielkohorten evaluiert.

6.1. Übersicht und Prozesskette

Die Eingaben für den Prozess BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG sind einerseits Deformationsmerkmals-Szenarien, und andererseits das CT-Bild des zu modellierenden Patienten aus der Strahlentherapieplanung. Das Ergebnis des Prozesses sind Deformations-Szenarien, die aus dem initialen und dem deformierten Volumennetz bestehen.

Der Prozess zum Erzeugen und Verwenden des biomechanischen Modells für die FEM umfasst vier Schritte (Abb. 66). Zuerst wird eine Segmentierung (1) der mechanisch relevanten Strukturen (z. B. Organe) in einem CT- oder MRT-Bild durchgeführt. Die Netzgenerierung (2) füllt die segmentierten Strukturen mit einzelnen primitiven 3D-Elementen (z. B. Tetraeder oder Hexaeder) auf, welche den zu modellierenden Bereich überlappungsfrei und vollständig auffüllen. Für die physikalische Modellierung (3) werden Materialmodelle für die einzelnen Strukturen definiert und Randbedingungen festgelegt, welche die Kräfte bzw. Verschiebungen für die Deformation des Modells abbilden. Die Randbedingungen werden in dieser Arbeit anhand von De-

formationsmerkmalen (Kapitel 5) gebildet. Gegebenenfalls werden Materialmodelle und Randbedingungen mit Referenzdeformationen kalibriert, bevor Simulationen (4) ausgeführt werden.

Üblicherweise wird eine Nachbereitung der Simulationsergebnisse für den jeweiligen Anwendungsfall zur biomechanischen Modellierung gezählt. Die Nachbereitung wird in dieser Arbeit bei der Integration in den Planungsprozess der Strahlentherapie in Kapitel 7 beschrieben.

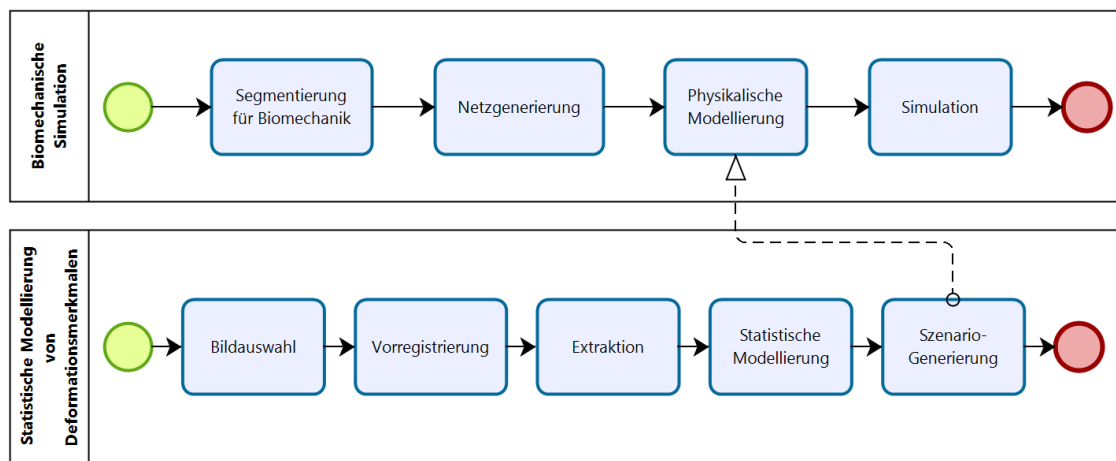


Abbildung 66: Der Prozess der biomechanischen Modellierung wird zum Gesamtsystem hinzugefügt.

Der biomechanische Prozess wird in dieser Arbeit mithilfe der *Medical Simulation Markup Language* (MSML [SSS⁺14]) modelliert. Die MSML ermöglicht die generische Beschreibung der Simulation und der zugehörigen Prozesskette. Sie wurde im Rahmen der Kooperationen im SFB „Cognition-Guided Surgery“ (Abschnitt 1.4) weiterentwickelt.

Die MSML bietet Anbindungen an externe Anwendungen. Verschiedene Simulationsplattformen wie Abaqus [Das10], FEBio [MEAW12] oder SOFA [FDD⁺12] können durch die MSML angesprochen werden und als Operatoren verwendet werden. Operatoren können zu Prozessketten kombiniert werden, sodass die MSML alle Schritte der modellierten Prozessketten automatisch ablaufen lassen kann.

Die Schnittstellen der MSML nach dem CLI-Standard [KPV14] ermöglichen eine einfache Einbindung von weiteren Werkzeugen in die MSML sowie umgekehrt eine einfache Integration der mit der MSML formulierten Prozessketten in CLI-kompatible medizinische Anwendungen.

6.2. Segmentierung

In ingenieurtechnischen Disziplinen (z. B. der Computergestützten Produktentwicklung – CAE) sind physikalische Modellierungen durch die FEM fest etabliert. Durch rechnerunterstütztes Konstruieren (CAD) stehen exakte geometrische Beschreibungen der Produkte zur Verfügung, welche für Finite-Elemente-Modelle verwendet werden können.

Für medizinische Anwendungen muss zunächst die geometrische Beschreibung generiert werden. Dies geschieht durch eine Segmentierung der mechanisch relevanten Strukturen in tomographischen Bilddaten des zu modellierenden Patienten. Einerseits wird eine Segmentierung für die geometrische Abgrenzung verschiedener Gewebetypen benötigt, die sich durch unterschiedliche Materialeigenschaften auszeichnen. Andererseits werden weitere mechanisch relevante Strukturen des Patienten erfasst, welche beispielsweise für Kraft- oder Verschiebungsrandbedingungen benötigt werden oder eine Kontaktfläche bilden.

Dafür werden diese Strukturen in einem tomographischen 3D-Bild schichtweise eingezeichnet. In der Strahlentherapie kann dafür das Planungsbild (CT-Bild) verwendet werden, in das bereits strahlentherapeutisch relevante Strukturen eingezeichnet sind. Das Ergebnis einer Segmentierung können sowohl voxelbasierte Masken (z. B. mit dem „Medical Imaging Interaction Toolkit“ oder „3D Slicer“ [PHK04, KPV14]) als auch Konturen sein, die schichtweise gezeichnet werden [BPH⁺94]. Mit einer automatischen Segmentierung (z. B. durch ein einfaches Schwellwertverfahren) wird zusätzlich der gesamte Patient als Patientenvolumen segmentiert.

Nach der Segmentierung wird ein Voxelgitter generiert, das jedem Voxel im Patienten eine Struktur zuweist (Abb. 67). Ist ein Voxel in verschiedenen überlappenden Strukturen enthalten, kann mit einer Prioritätenliste über seine Zugehörigkeit entschieden werden. Das Patientenvolumen hat dabei die niedrigste Priorität.

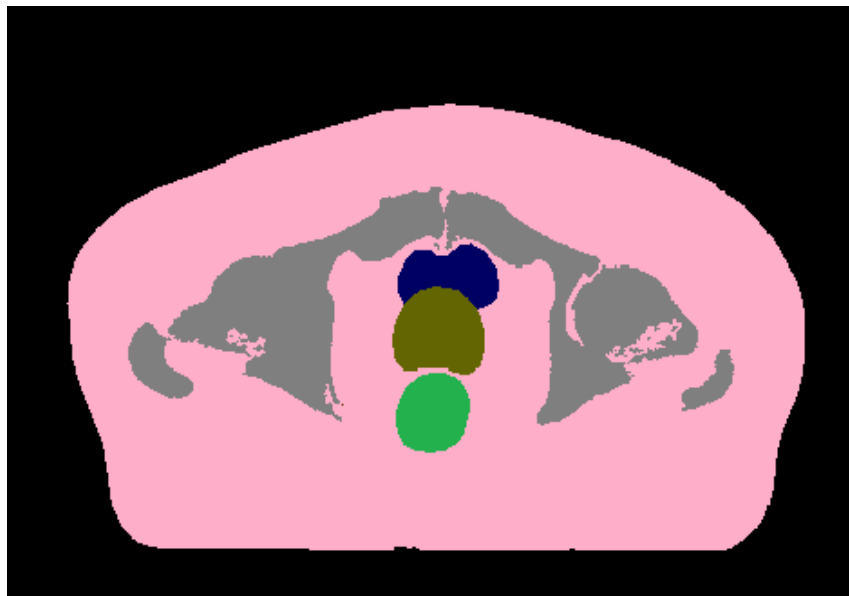


Abbildung 67: Segmentiertes Bild im Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK [WVW⁺04]): Eine Schicht des Voxelgitters; die Bildwerte weisen den Voxeln genau eine Struktur zu (Patientenvolumen in rosa, Knochen in grau, Rektum in grün, Harnblase in blau, Prostata in braun).

Halbautomatische Werkzeuge vereinfachen die aufwendige Segmentierungsarbeit. Vollautomatische Segmentierungsmethoden, die bereits in kommerziellen Werkzeu-

gen angeboten werden, sind noch zu ungenau für den klinischen Einsatz [YBC15] und meist sind Korrekturen notwendig. Neue Ansätze verbessern die Genauigkeit [SFP⁺14]. Eine Methode mit statistischen Formmodellen und einer verteilten Erscheinungsmodellierung auf Grundlage von randomisierten Regressionswäldern [NEH⁺16] wird in dieser Arbeit für große Knochenstrukturen eingesetzt (Abschnitt 6.7.4). Sie wurde in dieser Arbeit im Rahmen der Kooperationen im SFB „Cognition-Guided Surgery“ (Abschnitt 1.4) weiterentwickelt.

Die MSML bildet den Segmentierungsschritt nicht ab. Stattdessen können segmentierte 3D-Bilder aus Softwaresystemen für die Strahlentherapieplanung (in den Formaten DICOM, .vdx und .ctx [BPH⁺94]) oder aus anderen Systemen für die medizinische Bildverarbeitung importiert werden (z. B. „The medical imaging interaction toolkit“ - MITK [WVW⁺04]). Für die vorliegende Arbeit werden Segmentierungsmethoden aus Virtuos [BPH⁺94], Raystation [Bod18] und MITK verwendet.

6.3. Netzgenerierung

Für die FEM wird der zu modellierende Bereich des Patienten in einfache Elemente wie Tetraeder oder Hexaeder unterteilt, die das mechanische Kontinuum modellieren. Das mechanische Verhalten der Elemente ist einfach und gut berechenbar. Die Elemente dieses Volumennetzes (Abb. 68) füllen das Kontinuum überlappungsfrei und lückenlos aus. Üblicherweise werden isoparametrische Elemente verwendet: Die Ecken der Elemente bilden gemeinsame geometrische Knoten des Netzes und dienen gleichzeitig als Interpolationspunkte zur Approximation des Verschiebungsvektorfeldes (Abschnitt A.3).

Es ergeben sich folgende Anforderungen an das Volumennetz:

- **Hohe geometrische Genauigkeit**
Das Volumennetz soll die Patientengeometrie mit hoher geometrischer Genauigkeit abbilden, sodass lokale Unterschiede des Materials erfasst und Randbedingungen exakt abgebildet werden können.
- **Genaue Approximation des Verschiebungsvektorfeldes**
Das Verschiebungsvektorfeld sollt genau genug approximiert werden können. Bereiche mit hohem Deformationsgradienten müssen ggf. feiner aufgelöst sein, damit lokale Unterschiede in diesem Vektorfeld abgebildet werden können.
- **Gute Netzqualität**
Die Qualität des Volumennetzes beeinflusst die numerische Stabilität der Simulation: Die Kondition der Steifigkeitsmatrix (Abschnitt A.3) wird durch Elemente mit sehr kleinen Winkeln verschlechtert. Durch Glätten kann die Netzqualität verbessert werden, jedoch wird dabei auch die geometrische Genauigkeit reduziert, wenn die zugrundeliegende Geometrie beim Glätten nicht berücksichtigt wird.
- **Möglichst wenig Elemente**
Mit steigender Anzahl der Elemente steigt auch der numerische Berechnungsaufwand während der Simulation, deshalb sollte das Volumennetz möglichst wenige Elemente besitzen, um die Simulation möglichst schnell durchführen zu können.

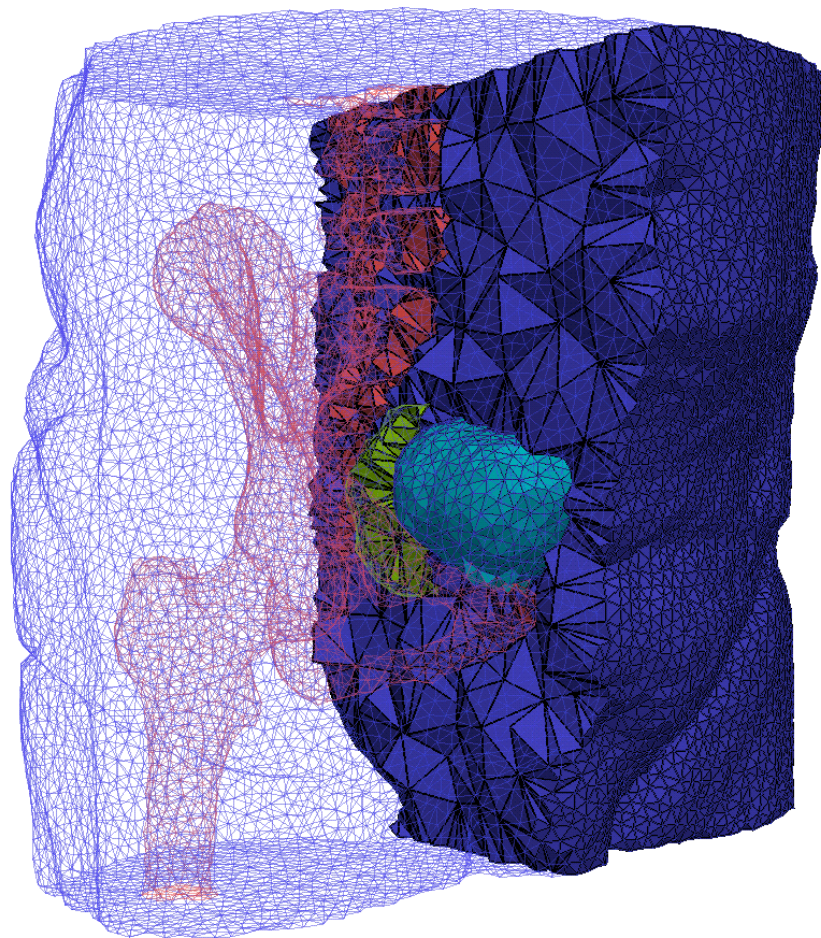


Abbildung 68: Beispiel für ein Volumennetz für den Beckenbereich eines Patienten mit Knochen (rot), Harnblase (hellblau), Rektum (gelb) und umliegendem Gewebe (blau)

6.3.1. Methoden zur Netzgenerierung

Automatische Methoden zur Netzgenerierung von aufwendigen Geometrien verwenden v. a. Tetraeder als Volumelemente. Komplexere Elemente (z. B. Hexaeder) können Simulationsergebnisse zwar (bei gleicher Anzahl der Elemente) genauer abbilden oder die Berechnung beschleunigen [SRD⁺12], jedoch ist die Netzgenerierung deutlich schwieriger und oft nicht mehr automatisch durchführbar. Der „Volume Locking“-Effekt, der bei Tetraedern aus fast inkompressiblem Material allgemein dazu führen kann, dass die berechnete Bewegung zu klein geschätzt wird, darf in der Praxis bei der Weichgewebemodellierung vernachlässigt werden [AMMVB11, CSC⁺05]. In dieser Arbeit werden Tetraeder als Volumelemente verwendet, um die Netzgenerierung möglichst robust durchführen zu können.

Methoden für das Erzeugen von Tetraedernetzen können in die „Advancing Front“-Methode und die Delaunay-Triangulierung eingeteilt werden [Sch97]. Für die Delaunay-Triangulierung können zwei Ansätze unterschieden werden:

- **Sequentielle Netzgenerierung**

Bei der sequentiellen Netzgenerierung werden zuerst Oberflächennetze aus

Dreiecken für die Ränder aller segmentierten Strukturen erzeugt. Danach werden die Strukturen und ihre Zwischenräume mit Tetraedern aufgefüllt, wobei die Oberflächennetze nicht mehr verändert werden. Zahlreiche Open-Source-Implementierungen bieten passende Methoden an. Zum Beispiel kann mit einem „Marching Cubes“-Algorithmus die Dreiecksfläche generiert werden, mit der sich dann beispielsweise durch eine Delaunay-Triangulation ein Tetraedernetz generieren lässt. Die MSML bietet dafür einen Operator für den „Marching Cubes“-Algorithmus aus dem „Visualization Toolkit“ VTK [SML96] und einen Operator für die Erzeugung der Tetraeder aus dem Netzgenerator „TetGen“ [Si13].

- **Direkte Netzgenerierung**

Ein anderer Ansatz ist die direkte Netzgenerierung, z. B. das „Restricted Delaunay Refinement“ aus der CGAL („Computational Geometry Algorithms Library“) [JAYB15]. Dabei werden Tetraeder direkt aus der voxelbasierten Segmentierung generiert, was in der Praxis deutlich robuster ist als die sequenzielle Netzgenerierung. Die MSML bietet Operatoren für die Netzgenerierung mit CGAL. Durch die Parameter für Größe und geometrische Genauigkeit der Oberflächen bzw. Tetraeder können Genauigkeit und Auflösung eingestellt werden.

Einen ausführlichen Überblick über diese und weitere Ansätze zur Netzgenerierung findet man in [She12, FG08].

6.3.2. Qualitätsmetriken

In den Elementen sollten sehr kleine und sehr große Winkel vermieden werden, um die numerische Stabilität der Simulation zu gewährleisten. Die Qualität der Elemente wird deshalb üblicherweise mit verschiedenen Qualitätsmetriken überprüft. Oft wird das Radius-Kanten-Verhältnis

$$R = \frac{r}{d} \quad (26)$$

zwischen dem Radius r der umschreibenden Kugel und der kürzesten Kante d einzelner Tetraeder verwendet [SEK07]. Es sollte für alle Elemente $R > 2$ gelten. Eine Übersicht über die Qualitätsmetriken bei der Netzgenerierung findet man in [Si13, FCC14].

6.3.3. Analyse der Netzabhängigkeit

Die Anforderungen an die Netzgenerierung müssen gegeneinander abgewogen werden. Welche Anforderungen für konkrete Anwendungen tatsächlich wichtig sind, ist Gegenstand aktueller Forschung. Für die deformierbare Registrierung ist die Netzqualität besonders wichtig: Die Genauigkeit von Registrierungen wird v. a. durch sie beeinflusst, die geometrische Genauigkeit der segmentierten Strukturen ist weniger wichtig [CFL⁺13].

Es empfiehlt sich, die Auflösung der Vernetzung iterativ zu erhöhen und Testsimulationen durchzuführen, bis die Simulationsergebnisse sich kaum verändern und somit unabhängig vom Aufbau des Volumennetzes sind.

6.4. Physikalische Modellierung

Der Patient wird in dieser Arbeit als elastischer Körper modelliert. Elastische Körper zeichnet aus, dass sie bei einer Verformung durch äußere Kräfte wieder in die Ausgangsform zurückkehren, wenn die Kräfte nicht mehr wirken – die Verformung ist vollständig reversibel.

Das Verhalten eines beliebig geformten, dreidimensionalen, elastischen Körpers während seiner Deformation wird durch die Kontinuumsmechanik beschrieben. Diese vereinfacht den mikroskopisch ungleichmäßigen Aufbau des Materials und nimmt einen kontinuierlichen Verlauf aller Stoffeigenschaften an. Das Kontinuum des Körpers besteht demgemäß aus infinitesimalen Elementen (beliebig kleinen Teilkörpern), die alle das gleiche Materialverhalten zeigen, das an einer makroskopischen Probe des Körpers gemessen werden kann [Par13].

Die mechanischen und mathematischen Grundlagen der Kontinuumsmechanik (Kinetik, Spannungstensoren, Materialmodell, Erhaltungsgleichungen, Randwertproblem) werden im Anhang in Abschnitt A.2 beschrieben. Ausführliche Einführungen findet man in [Sch99, KM00].

6.4.1. Materialmodell

Für biomechanische Modelle wird das Materialverhalten anhand makroskopischer Gewebeproben gemessen und durch Materialmodelle abgebildet. Die Materialeigenschaften von Gewebe (insbesondere Weichgewebe) sind dazu in zahlreichen Studien untersucht worden und werden z. B. durch einfache linear-elastische Materialmodelle (Abschnitt A.2.3) abgebildet. Diese Modelle bestehen aus dem Elastizitätsmodul E_{Modul} , welcher den Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung beschreibt, und der Querkontraktionszahl ν , welche die Durchmesseränderung bei einer Längenänderung beschreibt.

Die gemessenen Materialparameter unterscheiden sich teilweise stark voneinander. So liegen die Werte für den Elastizitätsmodul (ermittelt durch Zugversuche) von Leber- und Nierengewebe beispielsweise zwischen 1 MPa und 19 MPa [MLRM11]. Für Muskeln und Sehnen werden sogar Elastizitätsmoduln zwischen 500 MPa und 35.000 MPa angegeben. Die Gründe für die großen Unterschiede sind einerseits die Abhängigkeit der Messwerte von der Messmethode und andererseits die stark ausgeprägte Heterogenität des Gewebes, welche dazu führt, dass von Messungen an einer kleineren Probe im Allgemeinen nicht auf die Eigenschaften großer Organe geschlossen werden kann. Besonders groß ist der Unterschied zwischen Messungen durch Zugversuche und durch Eindringen des Materials mit einer Sonde. Wird der Modulus durch Eindringen des Materials gemessen, wird ein bis zu 20-fach kleinerer Wert gemessen [MLRM11].

Weichgewebe kann auch als nichtlinear-elastisches Material beschrieben werden, um z. B. die Versteifung des Gewebes bei zunehmender Dehnung zu beschreiben [HO03,

Hol00, GOH06]. Dazu ist ein hyperelastisches Materialmodell geeignet. Ob und wann ein solches Materialmodell verwendet werden sollte, hängt von der Problemstellung ab. Für die Bildregistrierung sind die Unterschiede eher klein [CSC⁺05], jedoch je nach Problemstellung nicht vernachlässigbar [MWJ⁺10]. Zusätzlich ist das Ausmaß der Unterschiede stark davon abhängig, welche anderen vereinfachenden Annahmen bei der Modellierung getroffen werden. So kann bei einer aufwendigen Modellierung der Gleitbewegung der Lungen am Pleuraspalt das Lungengewebe linear-elastisch modelliert werden, wohingegen ein hyperelastisches Materialmodell deutlich besser geeignet ist, wenn die Gleitbewegung nicht abgebildet wird [AMMVB11].

In der vorliegenden Arbeit werden linear-elastische Materialmodelle verwendet, um den Modellierungsaufwand zu reduzieren und Simulationen möglichst einfach und performant durchführen zu können. Die notwendigen Materialparameter Elastizitätsmodul E_{Modul} und Querkontraktionszahl ν werden auf Grundlage von publizierten Untersuchungen gewählt.

Die MSML erlaubt die Definition verschiedener Eigenschaften der Materialien in der Simulationsbeschreibung:

- **Linear-elastisch**
Für linear-elastisches Material wird der Elastizitätsmodul E_{Modul} und die Querkontraktionszahl ν angegeben (Abschnitt A.2.3).
- **Dichte**
Für jedes Material wird eine Dichte festgelegt. Sie beeinflusst den Beschleunigung und andere Trägheitskräfte in dynamischen Simulationen.
- **Unterstützungs-Volumennetz**
Das mechanische Verhalten vieler Bereiche des menschlichen Körpers wird durch eine Kombination verschiedener Strukturen bestimmt. Üblicherweise werden diese geometrisch getrennt in einzelnen finiten Elementen mit unterschiedlichen Materialeigenschaften abgebildet. Das kann bei sehr feinen Strukturen zu Problemen führen, da die Elemente gleichzeitig überlappungsfrei und lückenlos das Kontinuum bilden müssen. Eine Alternative ist es, stützende Strukturen wie Knochen, Gefäße (z. B. Katheter in [DCLN06] oder Blutgefäße in der Leber [PDC⁺12]) separat zu modellieren und mit einem überlappenden Volumennetz des gestützten Umgebungsgewebes zu koppeln, was in der MSML durch die Definition eines Unterstützungs-Volumennetzes möglich ist.

6.4.2. Randbedingungen und Lasten

Mit Randbedingungen können Kräfte bzw. Verschiebungen im Patientenmodell vorgegeben werden. In der MSML können folgende Randbedingungen festgelegt werden:

- **Verschiebungsrandbedingung**
Für Punkte auf dem Rand des Kontinuums, aber auch für Punkte innerhalb des Kontinuums kann eine Verschiebung \vec{u} definiert werden.
- **Kraftrandbedingung**
Für Punkte auf dem Rand des Kontinuums, aber auch für Punkte innerhalb des Kontinuums kann eine externe Kraft \vec{f} definiert werden.

- **Druckrand**

Für Flächen A auf dem Rand des Kontinuums, aber auch für Flächen A innerhalb des Kontinuums kann ein externer Druck $\frac{f}{A}$ definiert werden.

- **Distanzabhängige Kraft**

Für Punkte im bewegten Kontinuum kann eine Kraft definiert werden, die in Richtung eines festen Punktes im Raum wirkt. Die Größe der Kraft kann in Abhängigkeit von der Distanz festgelegt werden. Physikalisch entspricht das einer Feder der Länge 0 zwischen einem Punkt des bewegten Kontinuums und einem festen Punkt im Raum.

Die mechanischen und mathematischen Grundlagen der Randbedingungen werden im Anhang in Abschnitt A.2.5 beschrieben. Weitere Details findet man in [Sch99, Wri01, WK03].

Um Deformationen anhand von Deformationsmerkmalen (Abschnitt 5.4.3) zu reproduzieren, eignen sich distanzabhängige Kräfte ideal, da sie das Modell in die durch die Deformationsmerkmale gegebene Deformation ziehen können, ohne dabei eine exakte Verschiebung zu erzwingen. Sie sind dadurch sehr robust gegen Inkonsistenzen in den Deformationsmerkmalen.

Da Deformationsmerkmale die lokale Verschiebung einzelner Punkte beschreiben, müssen diese Punkte zunächst im Patientenmodell gefunden werden. Dafür werden Methoden aus Abschnitt 5.4.4 verwendet, z. B. die Methode der intensitätsbasierten Landmarken-Korrespondenzfindung für landmarkenbasierte Deformationsmerkmale oder die Parametrisierung von Organformen durch Formmodelle. Diese Methoden sind nicht in der MSML implementiert und werden ggf. als Vorverarbeitungsschritt noch vor der Segmentierung durchgeführt.

6.4.3. Kalibrierung

Die Parameter der physikalischen Modellierung sind unsicherheitsbehaftet. Die Parameter des Materialmodells sind schwierig zu messen und werden durch viele Faktoren beeinflusst. Diese Parameter können durch Simulationen mit Referenzergebnissen kalibriert werden.

Die Parameter für die in dieser Arbeit verwendeten distanzabhängigen Kräfte müssen grundsätzlich durch eine Kalibrierung gefunden werden, da sie physikalisch nicht messbar sind. Es gilt in der Kalibrierung eine Federkonstante k der distanzabhängigen Kräfte zu finden, die einerseits eine Deformation des mechanischen Modells verursacht, dabei aber keine unphysikalischen Deformationen erzwingt. Die Federkonstante k wird so gewählt, dass eine mittlere Genauigkeit von 0,5 mm an den Deformationsmerkmalen erreicht wird.

6.5. Simulation

Mit der Finite-Elemente-Methode (FEM) kann die Deformation des Modells numerisch untersucht werden, was als Simulation bezeichnet wird. Im Anhang in Abschnitt A.3 wird die Methode der Finiten Elemente (schwache Formulierung, Approximation, Lösungsverfahren) genauer beschrieben. Weitere Details findet man in [Bat02].

Das Ergebnis der Simulation ist ein Verschiebungsvektorfeld, das jedem Knoten im Volumennetz des Modells eine Verschiebung zuordnet.

6.5.1. Simulationsplattformen

Für die Durchführung der Simulation mit der MSML können verschiedene Simulationsplattformen verwendet werden. Das Austauschen der Simulationsplattform ist prinzipiell möglich, jedoch unterstützen die einzelnen Umgebungen nur eine Teilmenge der beschreibbaren Modellierungen der MSML (Abschnitt 6.4.1). Es muss also darauf geachtet werden, dass die gewählte Plattform alle notwendigen Modellierungen unterstützt. Folgende Plattformen sind verfügbar:

- **FEBio**

FEBio ist ein Open-Source-Softwarepaket, das für die Erforschung des Muskel-Skelett-Systems entwickelt wurde. Es ist auf die genaue Simulation großer Bewegungen mit nichtlinearen Materialien und Kontaktmodellierungen für die Biomechanik spezialisiert [MEAW12]. Der Fokus von FEBio liegt auf der möglichst genauen Berechnung die Performanz spielt eine untergeordnete Rolle.

- **Abaqus**

Abaqus [Das10] ist eine kommerzielle Simulationsumgebung, die v. a. im Bereich des CAE zu den meistverwendeten Simulationswerkzeugen gehört. Auch im medizinischen Bereich wird sie vielfach für die Weichgewebemodellierung eingesetzt [EXDS10, CvHvdK⁺11, SD07a, BSD⁺05, AMMVB11, HSS⁺10] (Abschnitt 3.2 gibt eine Übersicht).

- **SOFA**

Die „Simulation Open Framework Architecture“ (SOFA) [ACF⁺07] wird für die Simulation von Weichgewebe entwickelt. Der Fokus liegt auf einer möglichst schnellen Berechnung mit einem Multi-Modell-Ansatz. Eine ausführliche Beschreibung findet sich in [FDD⁺12].

6.6. Evaluation mit Kopf-Hals-Patienten

In diesem Anwendungsfall werden Deformationen modelliert, die zwischen unterschiedlichen Tagen der Behandlung der 19 Kopf-Hals-Patienten (Abschnitt 4.8.1) auftreten. Die Deformationen werden durch Posenänderungen verursacht. Aus Verschiebungen von 24 Landmarken auf Knochen (Deformationsmerkmale, Abschnitt 5.7) soll mit einem biomechanischen Modell ein vollständiges Verschiebungsvektorfeld bestimmt werden, welches die Deformation im gesamten Patientenmodell beschreibt. So können aus zufällig generierten Verschiebungen von Landmarken (Deformationsmerkmals-Szenarien) vollständige Beschreibungen der Deformation (Deformations-Szenarien) gebildet werden.

Für die Evaluation werden verschiedene biomechanische Modelle der Kopf-Hals-Patienten erzeugt und ihre Simulationsergebnisse verglichen, um die notwendige Modellkomplexität (z. B. Netzauflösung oder Materialmodelle) zu ermitteln. Außerdem werden die Ergebnisse mit den Ergebnissen ähnlicher Simulationen oder Messungen aus der Literatur verglichen.

6.6.1. Segmentierung

Im klinischen CT-Planungsbild aller Patienten ist bereits die Oberfläche der Haut segmentiert, welche als Patientenvolumen für ein homogenes, biomechanisches Modell übernommen wird. Segmentierte Risikostrukturen (Hirnstamm und Spinalkanal) sowie die Zielstruktur (Abb. 69) werden nicht für die biomechanische Modellierung verwendet.

Mit einer vollständigen Segmentierung aller Knochen kann ein heterogenes Modell mit einer höheren Steifigkeit der Knochen erzeugt werden. Der Aufwand der dafür notwendigen exakten Segmentierung feiner Knochenstrukturen im Kopf-Hals-Bereich ist jedoch sehr hoch und wird nur für einen Patienten durchgeführt [GSS⁺11].

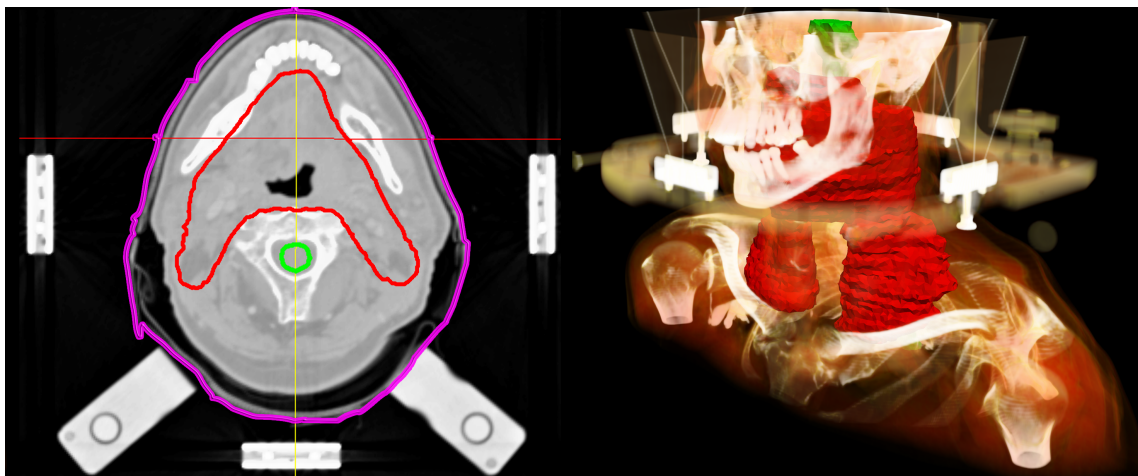


Abbildung 69: Klinisches segmentiertes CT-Bild eines Kopf-Hals-Patienten. Links: Eine transversale Sicht des Planungsbildes; das segmentierte CTV wird in rot dargestellt, eine Risikostruktur (das Rückenmark) in grün und das Patientenvolumen in rosa. Rechts: Eine Volumenvisualisierung des CT-Bildes und Oberflächendarstellungen von CTV und Risikostruktur bieten einen 3D-Überblick über den Patienten.

6.6.2. Netzgenerierung

Für homogene biomechanische Modelle wird das segmentierte Patientenvolumen mit der MSML zunächst in ein binäres Voxelgitter umgewandelt. Mit dem CGAL „Mesh Triangulation Refinement“-Algorithmus (Abschnitt 6.3.1) wird dann daraus ein aus Tetraedern bestehendes Volumennetz generiert. Tabelle 11 enthält die verwendeten Parameter.

Um die Netzunabhängigkeit der Simulation zu untersuchen, werden Simulationen mit einem Modell eines exemplarischen Patienten und exemplarischen Verschiebungen durchgeführt. Dabei werden Dreiecksgrößen r_{tri} von $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$ und $r_{\text{tri}} = 20 \text{ mm}$ festgelegt und die Ergebnisse der Simulationen verglichen.

Für das heterogene Modell wird ein Voxelgitter $V(x, y, z) \in [0, 1, 2]$ verwendet. Um feine Knochenstrukturen abbilden zu können, werden die verwendeten Parameter angepasst (Tabelle 11, rechte Spalte).

Parameter	Materialmodell	
	Homogen	Heterogen
Dreieckswinkel α^a	20°	20°
Dreiecksgröße r_{tri}^b	10 mm	4 mm
Dreiecksabstand d^c	3 mm	2 mm
Radius-Kanten-Verhältnis t^d	3	3
Tetraedergröße r_{tet}^e	10 mm	6 mm

Tabelle 11: Werte für die Parameter bei der Netzgenerierung mit CGAL. Die Dreiecksgröße r_{tri} wird variiert, um die Netzunabhängigkeit der Simulation zu untersuchen.

^aDie untere Schranke für den erlaubten Winkel zwischen zwei Dreiecken.

^bDie obere Schranke für die erlaubte Größe der Dreiecke (Radius eines aus den Ecken gebildeten Kreises).

^cDie untere Schranke der Genauigkeit, mit der das gegebene Voxelgitter repräsentiert wird.

^dDie untere Schranke des erlaubten Verhältnisses zwischen der kürzesten Kante und dem Radius des Tetraeders.

^eDie obere Schranke für die erlaubte Größe der Tetraeder (Radius einer Kugel, welche die Ecken enthält).

6.6.3. Physikalische Modellierung und Kalibrierung

Materialmodell

Viele vergleichbare Modellierungen für den Kopf-Hals-Bereich aus der Literatur verwenden linear-elastische Materialmodelle. Für die Materialeigenschaften werden dabei Elastizitätsmoduln zwischen 500 MPa und 35.000 MPa für knöcherne Strukturen und zwischen 1 MPa und 3,4 MPa für Weichgewebe eingesetzt. Die Querkontraktionszahlen liegen zwischen 0,29 und 0,49 [WLY10, LST09, KSMB15].

Für diese Arbeit wird für das homogenen Modell ein Materialmodell mit $E = 10 \text{ MPa}$ und der Querkontraktionszahl $\nu = 0,4$ gewählt. Der Elastizitätsmodul E liegt damit zwischen den beiden Materialklassen Knochen und Weichgewebe. Als Dichte wird die Dichte von Wasser $\rho = 0,000001 \frac{\text{kg}}{\text{mm}^3}$ gewählt.

Für das Patientenmodell mit vollständiger Knochensegmentierung wird ein heterogenes, linear-elastisches Material mit einem Elastizitätsmodul von $E = 1 \text{ 000 MPa}$ für die Knochen und einer Querkontraktionszahl $\nu = 0,4$ verwendet.

Randbedingungen

Für die Deformation des Modells durch Posenänderungen werden Randbedingungen aus Deformationsmerkmalen gebildet. Diese entsprechen bei den Kopf-Hals-Patienten Landmarken-Verschiebungen (Abschnitt 5.7.3).

Dazu muss vor Beginn der Simulation die Position $\vec{l}_i(0)$ (mit $i = 1..24$) für jede der 24 in Abschnitt 5.7.3 definierten Landmarken im CT-Bild gefunden werden. Dies wird mit den Methoden zur intensitätsbasierten Landmarken-Korrespondenzenfindung automatisch durchgeführt. Dann kann während der dynamischen Simulation zum

Zeitpunkt t der paarweise Abstand

$$\vec{d}_i(t) = \vec{l}_i(t) - (\vec{l}_i(0) + \vec{u}_i) \quad (27)$$

zwischen der aktuellen Position der Landmarke im Finite-Elemente-Modell $\vec{l}_i(t)$ (rot in Abb. 70) und der durch das Deformationsmerkmals-Szenario vorgegebenen Position $\vec{l}_i(0) + \vec{u}_i$ (grün in Abb. 70) gemessen werden.

Distanzabhängige Kräfte

$$\vec{f}_i(t) = k \cdot \vec{d}_i(t) \in \mathbb{R}^3 \quad (28)$$

mit der Federkonstante k verursachen Beschleunigungen im Modell und bewirken dadurch eine Posenänderung. Das Patientenmodell wird an den Landmarken in die gegebene Pose gezogen. Im Endzustand zum Zeitpunkt t_{end} sind die Kräfte $\vec{f}_i(t)$ mit Spannungen im Modell im Gleichgewicht.

Für die Evaluation werden die Deformationsmerkmale aller Kontrollbilder, welche in Abschnitt 5.7.6 für das statistische Modell bestimmt wurden, als Referenz-Deformationsmerkmale verwendet, um Randbedingungen zu bilden. Die Ergebnisse können mit Simulationsergebnissen und Messungen aus der Literatur verglichen werden. Da aufgrund des enormen Segmentierungsaufwands keine Referenzkonturen in den IGRT-CT-Bildern vorhanden sind, können die Ergebnisse nur qualitativ analysiert werden. Dafür wird das CT-Planungsbild anhand der Simulationsergebnisse transformiert und mit dem zugehörigen IGRT-Kontrollbild verglichen.

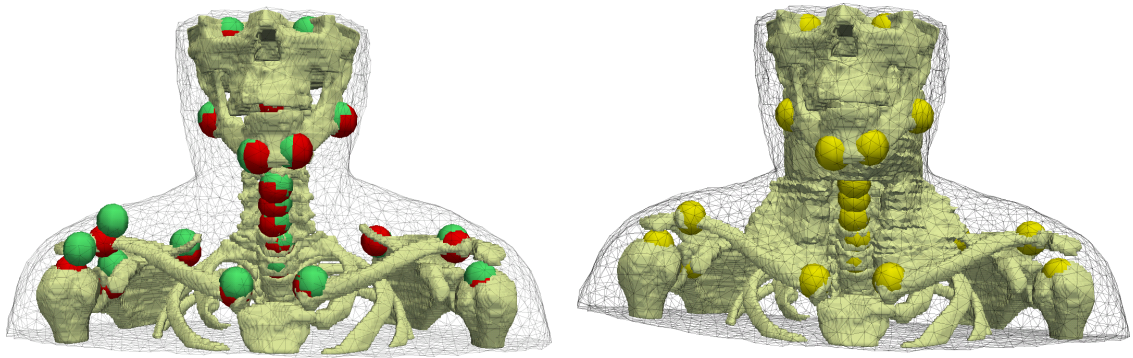


Abbildung 70: Links: Das Finite-Elemente-Modell mit den zugehörigen beweglichen Landmarken (rot) in der Referenzkonfiguration und den raumfesten Landmarken (grün); rechts: Das Finite-Elemente-Modell in der deformierten Konfiguration mit Überlappung der beweglichen und raumfesten Landmarken.

Kalibrierung

Bei der Kalibrierung wird die Federkonstante k angepasst, die hier bestimmt, wie groß die Kräfte sind, die das Patientenmodell in eine gegebene Pose ziehen. Ein kleiner Wert für k bewirkt, dass nur eine minimale Deformation auftritt und das Modell seine Pose kaum verändert. Ein sehr hoher Wert für k führt dazu, dass das Modell die Pose punktweise (bei den Landmarken) präzise einnimmt, dabei jedoch insgesamt unrealistisch stark deformiert werden kann.

Dies würde beispielsweise auftreten, wenn einzelne Szenarien der zufällig generierten Deformationsmerkmals-Szenarien physikalisch Widersprüchliches, etwa entgegengesetzte Verschiebungen benachbarter Landmarken, enthalten. Dies ist zwar statistisch wenig wahrscheinlich, aber nicht unmöglich.

Um einen geeigneten Wert für die Federkonstante k zu finden, wird der mittlere Abstand aller Landmarken

$$\overline{\vec{d}(k)} = \vec{l}_i(t_{\text{end}}) - (\vec{l}_i(0) + \vec{u}_i) \quad (29)$$

am Ende der Simulation (Zeitpunkt t_{end}) für Simulationen mit einem exemplarischen Patienten und exemplarischen Deformationsmerkmalen gemessen. Als Kompromiss zwischen hoher lokaler Genauigkeit und realistischer Deformation wird für $\vec{d}(k)$ ein mittlerer Abstand von 0,5 mm vorgegeben.

Simulation

Die Simulation wird mit der MSML in SOFA ausgeführt. Durch mitrotierende („co-rotational“) Elemente kann eine effiziente Berechnung von großen (geometrisch nicht-linearen, Abschnitt A.2.1) Deformationen linearisiert durchgeführt werden [NPF05]. Es wird eine dynamische Simulation mit Zeitschritten der Größe $dt = 0,05$ Sekunden verwendet, da diese Kombination sich als numerisch stabil erwiesen hat. Insgesamt werden 200 Schritte durchgeführt, da es bis zu 10 Simulations-Sekunden dauern kann, bis das Modell nach dem Aufbringen der Kräfte einen stabilen Endzustand erreicht hat. Für die Zeitintegration wird ein implizites Euler-Verfahren als Lösungsverfahren (Abschnitt A.3.1) eingesetzt. SOFA bietet durch eine GPU-Implementierung einen weiteren Geschwindigkeitsvorteil.

6.6.4. Ergebnisse

Segmentierung und Netzgenerierung

Aus der klinischen segmentierten Haut wurde für alle 19 Patienten ein binäres Voxelgitter erzeugt und daraus wurden mit CGAL Volumennetze generiert.

Simulationsergebnisse mit der gleichen physikalischen Modellierung, aber unterschiedlichen Volumennetzen wurden verglichen, um die Netzabhängigkeit zu untersuchen. Abb. 71 zeigt den Vergleich zwischen einem Simulationsergebnis mit feinem Volumennetz (Dreiecksgröße $r_{\text{tri}} = 5$ mm) und einem Ergebnis mit grobem Volumennetz ($r_{\text{tri}} = 20$ mm). Außen auf der Haut des Patienten ist kein Unterschied in der Deformation zu erkennen. Die Überlappungen des groben Volumennetzes (gelb) und des feinen Volumennetzes (blau) unterscheiden sich vor und nach deren simulierten Deformationen kaum.

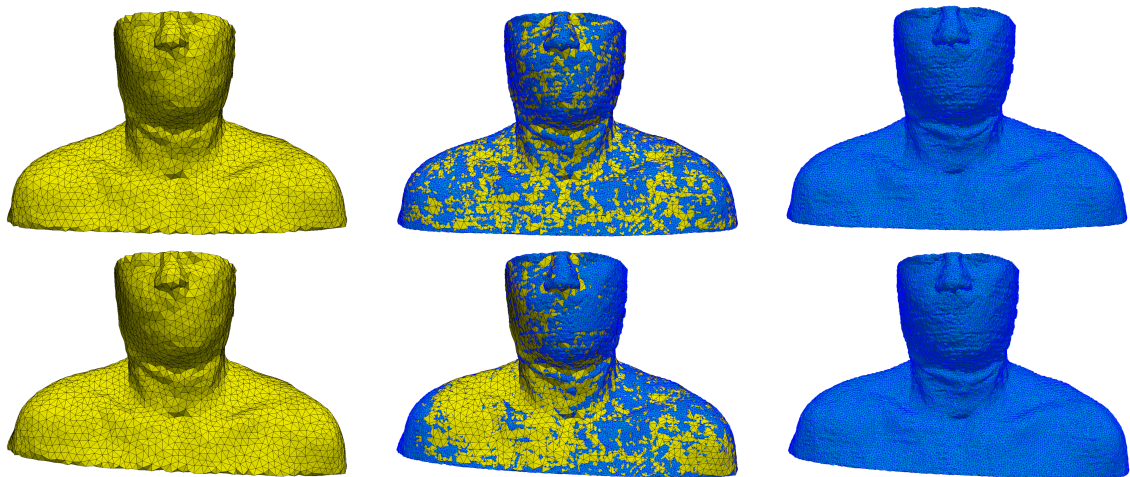


Abbildung 71: Die Oberflächen des groben Volumennetzes (links, gelb) und des feinen Volumennetzes (rechts, blau) vor (oben) und nach (unten) der Deformation unterscheiden sich nicht erkennbar.

Die Genauigkeit des Ergebnisses in der Nähe der zu transformierenden Risiko- und Zielstrukturen ist besonders wichtig. Deshalb wurde der Einfluss der Netzauflösung auf die Deformation einer großen Zielstruktur untersucht. Verwendet man die Simulationsergebnisse, um das segmentierte CTV zu transformieren, unterscheidet sich das Ergebnis für $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$ und $r_{\text{tri}} = 20 \text{ mm}$ ebenfalls nur minimal (Abb. 72).

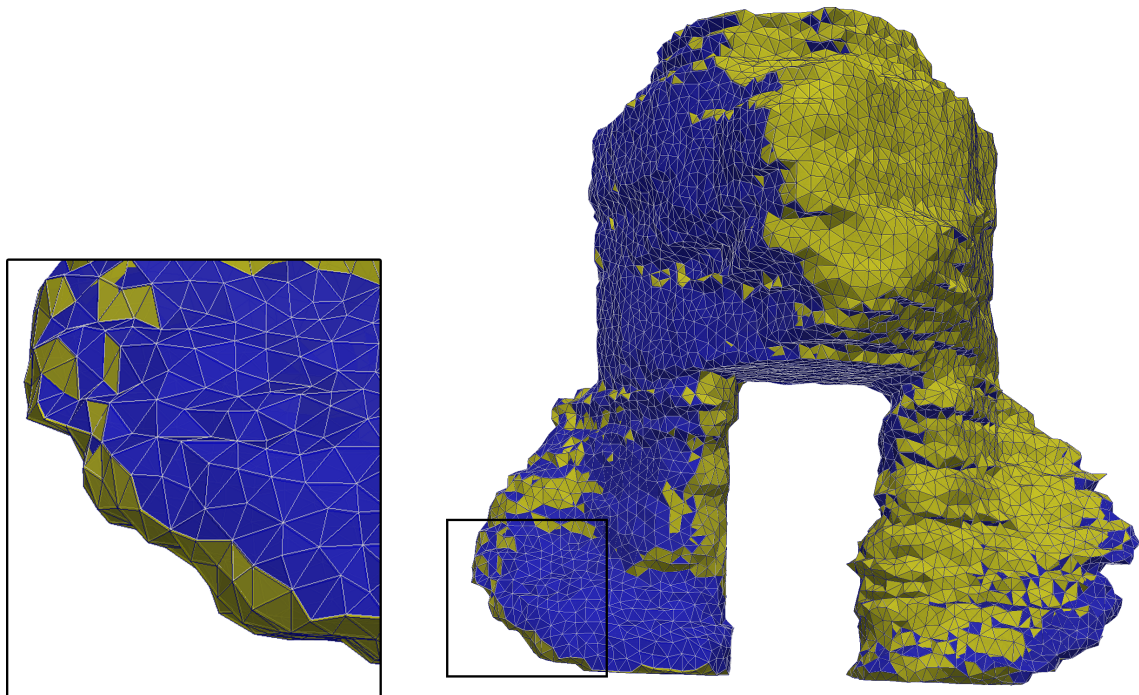


Abbildung 72: Der Effekt der unterschiedlichen Volumennetze auf die Deformation des CTVs ist nicht zu erkennen.

Für die folgenden Schritte wird dementsprechend $r_{\text{tri}} = 10 \text{ mm}$ gewählt, um eine ausreichende Genauigkeit zu erreichen. Die so erzeugten Volumennetze enthalten im

Mittel ca. 60.000 Tetraeder. Abb. 73 zeigt die Oberflächen der Volumennetze aller 19 Patienten. Für das Patientenmodell mit dem heterogenen Materialmodell wurde zusätzlich ein Volumennetz mit Knochen erzeugt (Abb. 74).

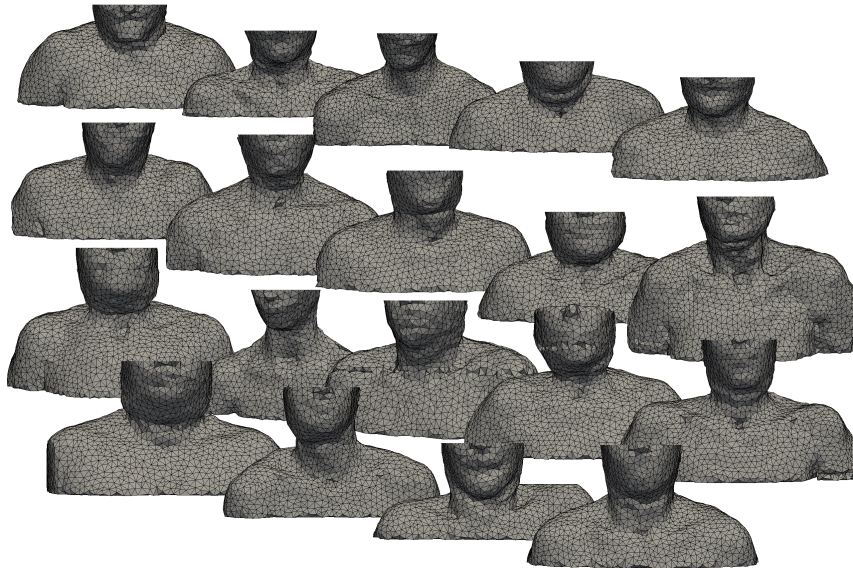


Abbildung 73: Die Oberfläche der Volumennetze der Patienten wurde aus der segmentierten Haut erstellt.

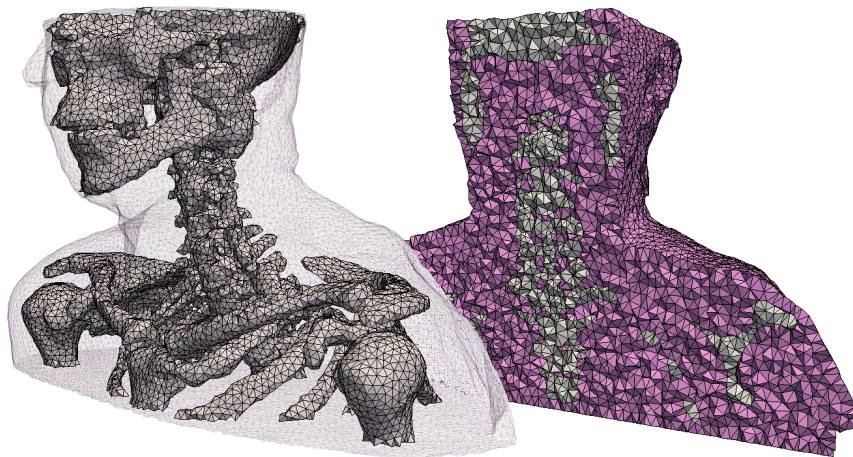


Abbildung 74: Volumennetz mit Knochenmodellierung

Physikalische Modellierung und Simulation

Für das gewählte homogene Materialmodell wurde in der Kalibrierung eine Federkonstante von $k = 1000 \text{ N/mm}$ gefunden, welche den angestrebten mittleren Abstand von $\bar{d}_i(k) = 0,5 \text{ mm}$ zwischen den Landmarken nach der Simulation und dem durch die Randbedingungen vorgegebenen Deformationsmerkmals-Szenario erreicht.

Es wurde für jedes IGRT-Kontrollbild eine Simulation mit dem homogenen Materialmodell durchgeführt (insgesamt also mehr als 500), die Kopf-Hals-Patienten anhand

ihrer Referenz-Deformationsmerkmalen deformiert und ein Verschiebungsvektorfeld generiert. Im CTV konnte ein Betrag von 1,8 mm für die mittlere Deformation²⁵ festgestellt werden. Abb. 75 zeigt die qualitative Registrierungsqualität von zwei Simulationsergebnissen, welche mit einer Transformation des CT-Bildes erzeugt wurden. Alle 500 Ergebnisse wurden auf diese Weise qualitativ überprüft. Dabei wurden 4D-Videos verwendet, um die Überprüfung zu beschleunigen. Eine quantitative Überprüfung wurde nicht durchgeführt, da die IGRT-Kontrollbilder der Kopf-Hals-Patienten nur sehr aufwendig hätten segmentiert werden können.

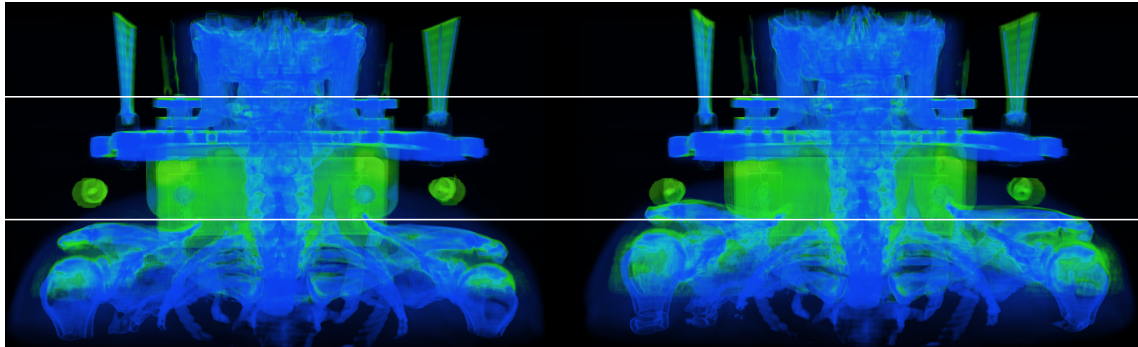


Abbildung 75: Zwei exemplarische Simulationsergebnisse, welche anhand von Referenz-Deformationsmerkmalen bestimmt wurden und sich besonders durch die Position der rechten Schulter unterscheiden. Die Deformation wird durch das mit dem Modell transformierte CT-Bild (grün) gegenüber dem original IGRT-Kontrollbild (blau) dargestellt. In beiden Bildern ist eine gute Übereinstimmung des transformierten Modells mit dem Kontrollbild zu erkennen.

Die Durchführungen aller Simulationen in SOFA dauerten für einen Patienten mit 30 Fraktionen ca. 10 Minuten. Für die Simulationen wurde eine Workstation (Prozessoren: 2x Xeon E5-2640, Grafikkarten: 4x Nvidia Tesla C2075) verwendet, welche durch Parallelisierungen der MSML nahezu vollständig ausgelastet wurde.

Für das Patientenmodell mit dem heterogenen Materialmodell wurden zusätzlich Simulationen mit einer Knochenmodellierung durchgeführt. Die für einen mittleren Abstand von $\overline{d_i}(k) = 0,5 \text{ mm}$ kalibrierte Federkonstante ist in diesem Fall $k = 3300 \text{ N/mm}$. Die Dauer der Simulation steigt durch die Komplexität der Geometrie und der damit verbundenen größeren Anzahl der Tetraeder stark an. Die Durchführung von 30 Simulationen für den Patienten dauerte ca. 2 Stunden, da die Anzahl der benötigten Zeitschritte deutlich höher ist. Abb. 76 zeigt einen Vergleich zwischen den Ergebnissen mit und ohne Knochenmodellierung. Der Unterschied beträgt im Mittel 0,87 mm. Die Auswirkungen dieses Unterschieds auf die Transformation des CTVs werden in Abb. 77 dargestellt. Um sicherzustellen, dass die Unterschiede nur durch das Materialmodell verursacht werden und nicht von der deutlich höheren Tetraederanzahl in der Nähe der Knochen beeinflusst sind, wurden zusätzliche einige Simulationen mit homogenen Materialparametern mit dem

²⁵Da die verwendeten Landmarkenpositionen bereits durch eine simulierte IGRT anhand von Landmarken im Schädel korrigiert wurden, beschreibt die mittlere Verschiebung von 1,8 mm im Bereich der Zielstruktur deren Deformation relativ zum Schädel.

Finite-Elemente-Netz der heterogenen Modellierung durchgeführt. Die Ergebnisse unterscheiden sich nur vernachlässigbar von den Ergebnissen, die mit dem Finite-Elemente-Netz der homogenen Modellierung berechnet wurden.

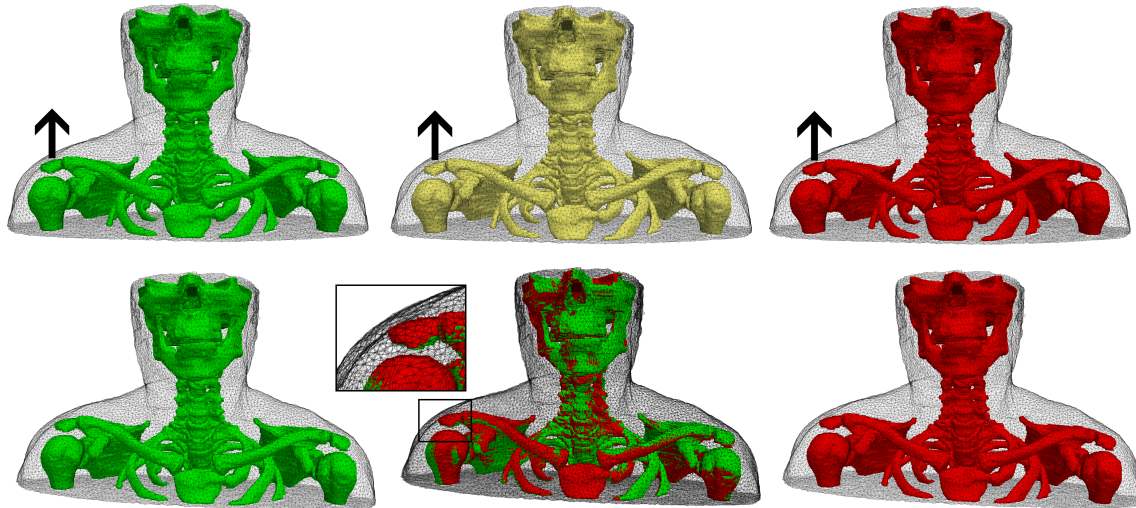


Abbildung 76: Die Deformation im homogenen Modell (links, grün) und die Deformation im heterogenen Modell (rechts, rot) nach der Simulation (unten) unterscheiden sich leicht (Mitte).

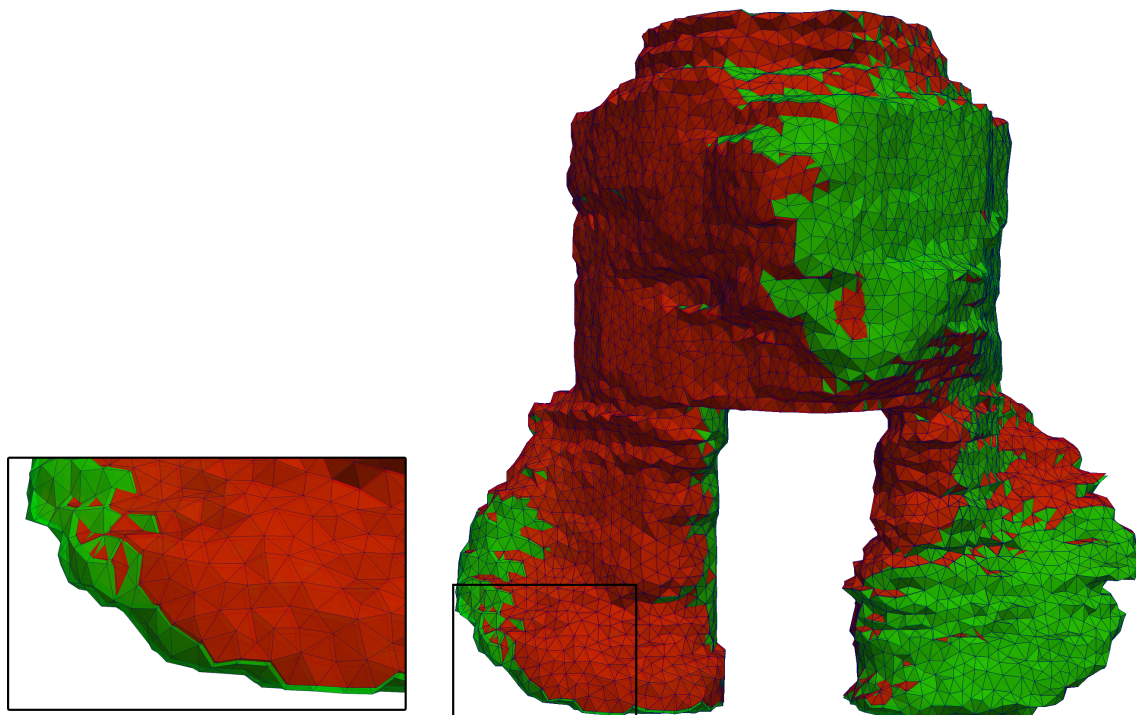


Abbildung 77: Der Effekt der zusätzlichen Knochenmodellierung auf die Deformation des CTV ist nicht groß, aber erkennbar.

Fraktion	Unterschied
0	0,02
1	0,71
2	0,76
3	1,20
4	0,68
5	0,92
	...
25	1,19
26	0,93
27	0,91
28	0,82

Tabelle 12: Da die IGRT-Bilder nicht segmentiert sind, können die Fehler der Modellierungen nicht quantitativ bestimmt werden; stattdessen werden die Modellierungen miteinander verglichen. Hier sind die mittleren vektorweisen Unterschiede der Deformation im CTV zwischen dem homogenen und dem heterogenen Modell für die Deformationsmerkmale aller Kontrollbilder des exemplarischen Patienten aufgeführt.

6.6.5. Diskussion

Segmentierung

Die manuelle Segmentierung der einzelnen, feinen Knochenstrukturen im Kopf-Hals-Bereich erfordert einen sehr großen Aufwand (mehrere Tage). Der Grund dafür ist einerseits die feine Struktur der Knochen, welche eine sehr präzise Segmentierung notwendig macht, und andererseits eng benachbarte Strukturen mit ähnlichen Grauwerten, was den Einsatz von semi-automatischen Schwellwert-basierten Segmentierungsmethoden erschwert.

Die Knochensegmentierung wurde nur für ein Patientenmodell durchgeführt, um das Verbesserungspotential durch eine heterogene Modellierung abschätzen zu können. Für alle anderen Modelle wurde ein homogenes Materialmodell verwendet.

Netzgenerierung

Es kann angenommen werden, dass die Netzgenerierung auch mit einfachen Methoden aus der sequentiellen Netzgenerierung robust möglich gewesen wäre. Mit der verwendeten Methode „Restricted Delaunay Refinement“ aus dem Bereich der Delaunay-Triangulierung ist der Prozess jedoch einfacher auf mehr Materialien zu erweitern. Alle Volumennetze konnten vollautomatisch erzeugt werden, ohne dass Nachbesserungen oder Korrekturen der Volumennetze notwendig wurden.

Zur Untersuchung der Netzunabhängigkeit des homogenen Modells wurden Simulationsergebnisse auf Grundlage eines feinen Volumennetzes (Dreiecksgröße $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$) mit Ergebnissen auf Grundlage eines sehr groben Volumennetzes ($r_{\text{tri}} = 20 \text{ mm}$) verglichen. Dabei wurden sehr kleine, vernachlässigbare Unterschiede im Bereich der Zielstruktur festgestellt. Es wurde eine Dreiecksgröße von $r_{\text{tri}} = 10 \text{ mm}$ für wei-

tere Simulationen gewählt. Für das heterogene Modell wurde ein deutlich feineres Volumennetz verwendet, um feine Knochenstrukturen abbilden zu können.

Physikalische Modellierung

Die aus Landmarken-Verschiebungen bestehenden Deformationsmerkmale der Posenänderungen (Abschnitt 5.7.3) können durch distanzabhängige Kräfte zwischen der aktuellen Landmarkenposition im deformierenden Modell und der durch die Landmarken-Verschiebungen vorgegebenen Position abgebildet werden. Diese Kräfte ziehen das biomechanische Modell aus der initialen Pose in die gegebene Pose, ohne dabei das Modell unrealistisch stark zu deformieren. Die zum Finden der Landmarken notwendigen Methoden werden aus Abschnitt 5.7.3 wiederverwendet.

Die zugehörigen Federkonstanten k werden so kalibriert, dass das biomechanische Modell Posenänderungen mit einem mittleren Abstand von $\bar{d}_i(k) = 0,5$ mm (Landmarke $i = 1..24$) einnimmt. Für das homogene biomechanische Modell wurde so ein Wert von $k = 1000$ N/mm bestimmt. Für das heterogene Modell wurde ein deutlich höherer Wert ($k = 3300$ N/mm) gefunden, da das Materialmodell durch die Knochen eine höhere Steifigkeit hat und größere Kräfte für die Deformation notwendig sind.

Simulation und Simulationsergebnisse

Die Performanz der Simulation ist mit 8 Minuten für 30 Simulationen schnell genug, um eine große Anzahl von Simulationen z. B. über Nacht durchzuführen. Wie viele Simulationen für das Deformationsmodell nötig sind, hängt vom Anwendungsfall ab. Für den exemplarischen Anwendungsfall der Generierung eines Sicherheitssaumes werden 400 Simulationen verwendet (Abschnitt 7.4.2), die sich durch die anhand der Deformationsmerkmals-Szenarios generierten Randbedingungen unterscheiden.

Das Ausmaß der Deformation im CTV entspricht mit 1,8 mm ähnlichen Simulationen und Studien zu gemessenen Deformationen von typischen Zielstrukturen bei Kopfhals-Patienten: Zhang et al. ermittelten etwa Deformationen von 2 mm bis 6 mm [ZGL⁺06], Ove et al. fanden Deformationen von ca. 3 mm [OCNR12].

Das Ausmaß der Deformation der heterogenen Modellierung ist durch die jeweilige Kalibrierung der Modelle auf eine Genauigkeit von 0,5 mm sehr ähnlich. Die Ergebnisse unterscheiden sich trotzdem im Mittel um 0,87 mm. Der Grund dafür sind unterschiedlich starke Deformationen in unmittelbarer Umgebung der Landmarken. Da die Landmarken auf Knochen lokalisiert sind, wird im heterogenen Fall die direkte Umgebung fast gar nicht deformiert. Im homogenen Modell kann die direkte Umgebung der Landmarken deformiert werden.

Fazit

Der Unterschied zwischen der homogenen und heterogenen Modellierung von im Mittel 0,87 mm kann für eine akkurate Bildregistrierung relevant sein. Für die Vorhersage zum Eingrenzen von Bewegungsspielräumen, wie sie in dieser Arbeit angestrebt wird, wird er jedoch zunächst vernachlässigt, um den manuellen Segmentierungsaufwand und die lange Berechnungsdauer zu vermeiden. Das dadurch entstehende Verbesserungspotential bleibt bestehen.

6.7. Evaluation mit Pelvis-Patienten

In diesem Anwendungsfall werden Deformationen modelliert, die zwischen unterschiedlichen Tagen der Behandlung der 9 Pelvis-Patienten (Abschnitt 4.8.2) auftreten. Die Deformationen werden durch Formänderungen der Harnblase und des Rektums verursacht. Aus den modellierten Formänderungen (Deformationsmerkmalen, Abschnitt 5.8) soll mit einem biomechanischen Modell ein vollständiges Verschiebungsvektorfeld bestimmt werden, welches die Deformation im gesamten Patientenmodell beschreibt. So können aus zufällig generierten Formänderungen für Harnblase und Rektum (Deformationsmerkmals-Szenarien) vollständige Beschreibungen der Deformation (Deformations-Szenarien) gebildet werden.

Für die Evaluation werden verschiedene biomechanische Modelle der Pelvis-Patienten erzeugt und ihre Genauigkeit untersucht, um die notwendige Modellkomplexität zu ermitteln. Außerdem werden die Simulationsergebnisse mit ähnlichen Simulationen oder Messungen aus der Literatur verglichen.

6.7.1. Segmentierung

Das biomechanische Modell wird aufbauend auf dem CT-Planungsbild generiert. Aus der strahlentherapeutischen Segmentierung des Planungsbildes werden die segmentierten Strukturen von Haut, Harnblase, Rektum, Sigma und Prostata übernommen und in die biomechanische Modellierung miteinbezogen (Abb. 78).

Zusätzlich werden bei allen Patienten die Knochen mit semi-automatischen Werkzeugen in Planungssystem Virtuos und in MITK segmentiert [BPH⁺94, WVV⁺04]. Für einige Wirbel und das Kreuzbein wird eine vollautomatische Segmentierungsmethode angewandt [NEH⁺16], die dafür im Rahmen einer Kooperation innerhalb des Sonderforschungsbereiches SFB „Cognition-Guided Surgery“ (Abschnitt 1.4) weiterentwickelt wird.

6.7.2. Netzgenerierung

Die segmentierten Strukturen (Abb. 78) werden mit der MSML in ein gemeinsames Voxelgitter übertragen, wobei für jede Struktur ein individueller Wert verwendet wird. Da jedem Voxel genau ein Material zugewiesen werden muss, sorgt eine Prioritätenliste der Strukturen im Falle von Überlappungen für eine reproduzierbare Zuweisung. Der CGAL „Mesh Triangulation Refinement“-Algorithmus (Abschnitt 6.3.1) erzeugt aus dem Voxelgitter ein aus Tetraedern bestehendes Volumennetz. Die verwendeten Parameter sind in Tabelle 13 aufgeführt. Jedem Tetraeder wird genau ein Materialmodell zugewiesen.

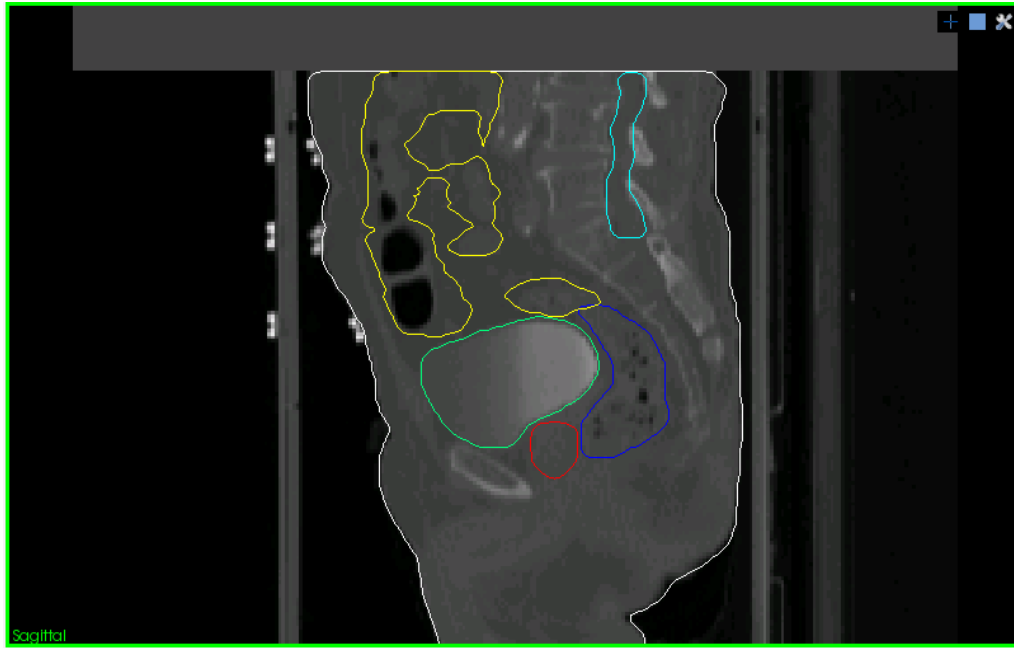


Abbildung 78: Eine sagittale Schicht des Bestrahlungsplanungs-CTs eines Pelvis-Patienten mit einer IGRT-Behandlung, dargestellt in MITK [WVW⁺04]; verschiedene Risikostrukturen wie Harnblase (grün), Rektum (blau), Darm (gelb) oder Rückenmark (hellblau) sowie eine Zielstruktur in der Prostata (rot) sind segmentiert.

Parameter	Heterogen
Dreieckswinkel α^a	20°
Dreiecksgröße r_{tri}^b	5 mm
Dreiecksabstand d^c	3 mm
Radius-Kanten-Verhältnis t^d	3
Tetraedergröße r_{tet}^e	10 mm

Tabelle 13: Werte für die Parameter bei der Netzgenerierung mit CGAL. Die Dreiecksgröße r_{tri} wird variiert, um die Netzunabhängigkeit der Simulation zu untersuchen.

^adie untere Schranke für den erlaubten Winkel zwischen zwei Dreiecken

^bdie obere Schranke für die erlaubte Größe der Dreiecke (Radius eines Kreises der die Ecken enthält)

^cdie untere Schranke der Genauigkeit mit der das gegebene Voxelgitter repräsentiert wird

^ddie untere Schranke des erlaubten Verhältnisses zwischen der kürzesten Kante und dem Radius des Tetraeders

^edie obere Schranke für die erlaubte Größe der Tetraeder (Radius einer Kugel, welche die Ecken enthält)

Die Tetraeder innerhalb der Harnblase werden entfernt, um ihr eine uneingeschränkte Deformation zu erlauben.

Um die Netzunabhängigkeit der Simulation zu untersuchen, werden Simulationen mit einem Modell eines exemplarischen Patienten und exemplarischen Formänderungen durchgeführt. Dabei werden Dreiecksgrößen r_{tri} zwischen $r_{\text{tri}} = 2,5 \text{ mm}$ und $r_{\text{tri}} =$

7,5 mm verwendet und die Ergebnisse der Simulationen verglichen.

6.7.3. Physikalische Modellierung und Kalibrierung

Materialmodell

Die Auswahl der Materialparameter (Tabelle 14) orientiert sich an vergleichbaren Modellierungen aus der Literatur [HMC⁺07, BHH⁺01, CvHvdK⁺11, AKI⁺10]. Es wird ein heterogenes Materialmodell mit Elastizitätsmoduln zwischen 3 kPa und 21 kPa für die einzelnen Organe verwendet (Tabelle 14). Die Querkontraktionszahl wird für alle Strukturen auf $\nu = 0,4$ festgelegt. Als Dichte wird die Dichte von Wasser $\rho = 0,000001 \frac{kg}{mm^3}$ gewählt.

Die Steifigkeit der Knochen wird in vergleichbaren Modellierungen des Beckenbereichs aus der Literatur mit $E_{\text{Knochen}} = 1\,000\text{ kPa}$ sehr niedrig gewählt [HMC⁺07, BHH⁺01, CvHvdK⁺11, AKI⁺10]. Messungen ergeben üblicherweise Werte im Bereich zwischen 500 MPa und 35.000 MPa [ECK02, RBF74, WLY10, LST09, KSMB15].

In der Modellierung der Pelvis-Patienten werden in dieser Arbeit Posenänderungen durch unterschiedliche Gelenkstellungen im Becken vernachlässigt. Es wird angenommen, dass die Knochen mit der Kontrollbildgebung der IGRT gut ausgerichtet werden können und die Deformationen von Weichteilveränderungen dominiert werden. Deshalb werden die Knochen in der biomechanischen Modellierung durch eine Verschiebungsrandbedingung vollständig fixiert, sodass kein Materialmodell definiert werden muss.

Material	Hier	Hensel [HMC ⁺ 07]	Bharatha [BHH ⁺ 01]	Chai [CvHvdK ⁺ 11]	Ahn [AKI ⁺ 10]
Rektum	10 kPa	10 kPa		10 kPa	
Darm	3 kPa	-		3 kPa	
Knochen	fixiert ^a	1000 kPa		1000 kPa	
Prostata	21 kPa	21 kPa	3-30 kPa	21 kPa	17-25 kPa
Harnblase	- ^b	10 kPa		10 kPa	
Umliegendes Gewebe	15 kPa	15 kPa		15 kPa	

Tabelle 14: Materialparameter (Elastizitätsmodul) für verschiedene Organe

^aDie Knochen sind durch eine Verschiebungsrandbedingung vollständig fixiert

^bTetraeder innerhalb der Harnblase werden entfernt, um dieser eine uneingeschränkte Deformation zu erlauben

Randbedingungen

Für die Deformation des Modells durch Formänderungen der Harnblase bzw. des Rektums werden Randbedingungen aus den Deformationsmerkmalen gebildet, welche bei den Pelvis-Patienten Verschiebungen von Kontrollpunkten auf Organoberflächen entsprechen (Abschnitt 5.8.3).

Dazu muss vor dem Beginn der Simulation die Position jedes Kontrollpunkts $\vec{p}_i(0)$ im CT-Bild gefunden werden. Dies wird mit dem Formmodell aus 5.4.5 auf Grundlage des segmentierten Organs automatisch durchgeführt. Dann kann während der dynamischen Simulation zum Zeitpunkt t der paarweise Abstand

$$\vec{d}_i(t) = \vec{p}_i(t) - (\vec{p}_i(0) + \vec{u}_i) \quad (30)$$

zwischen der aktuellen Position von Kontrollpunkten im Finite-Elemente-Modell $\vec{l}_i(t)$ (rot in Abb. 79) und dem durch das Deformationsmerkmals-Szenario vorgegebenen Punkt $\vec{p}_i(0) + \vec{u}_i$ (grün in Abb. 79) gemessen werden.

Distanzabhängige Kräfte

$$\vec{f}_i(t) = k \cdot \vec{p}_i(t) \in \mathbb{R}^3 \quad (31)$$

mit der Federkonstante k verursachen Beschleunigungen im Modell und bewirken dadurch eine Formänderung der Organe sowie eine Deformation der Umgebung der Organe. Im Endzustand zum Zeitpunkt t_{end} sind die Kräfte $\vec{f}_i(t)$ mit Spannungen im Modell im Gleichgewicht.

Für die Evaluation werden die Deformationsmerkmale aller Kontrollbilder, welche in Abschnitt 5.8.6 für das statistische Modell bestimmt wurden, verwendet, um Randbedingungen zu bilden. Die Ergebnisse können mit den Referenzkonturen der Prostata verglichen werden, welche durch die vollständige Segmentierung aller IGRT-MRT-Bildern vorhanden sind. Zusätzlich können die Ergebnisse mit Simulationsergebnissen und Messungen aus der Literatur verglichen werden.

Kalibrierung

Die Federkonstante k wird durch eine Kalibrierung angepasst, wobei k hier bestimmt, wie groß die Kräfte sind, die die Organe in gegebenen Formen deformieren. Ein kleiner Wert von k bewirkt, dass nur eine minimale Deformation auftritt und die Organe ihre Form kaum verändern. Ein sehr hoher Wert von k führt dazu, dass die Organe die vorgegebene Form präzise einnehmen, wobei das Patientenmodell jedoch unrealistisch deformiert werden kann.

Dies kann beispielsweise auftreten, wenn die zufällig generierten Deformationsmerkmals-Szenarien Veränderungen repräsentieren, die durch die patientenspezifische Geometrie nicht möglich sind, oder wenn sich die Szenarien von Harnblase und Rektum widersprechen.

Da bei dieser Patientenkohorte die Zielstruktur in allen Bildern eingezeichnet ist, kann der mittlere Abstand

$$\overline{d}_i(k) = \overline{\vec{p}_i - \vec{p}_i^{\text{Ref}}} \quad (32)$$

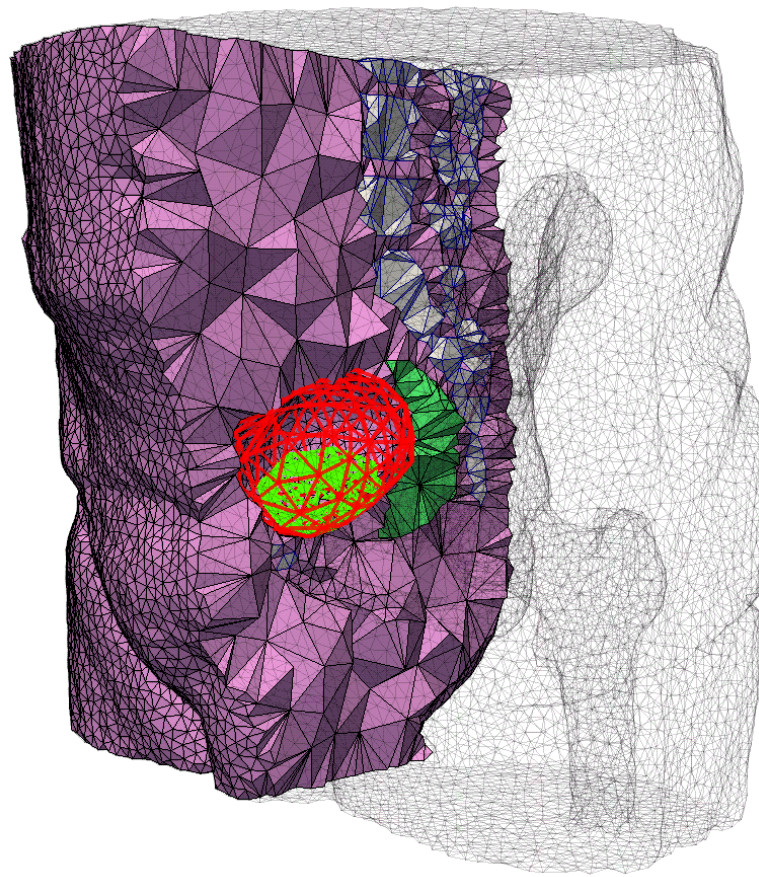


Abbildung 79: Distanzabhängige Kräfte zwischen Punktkorrespondenzen der Harnblasenoberfläche im Planungs-CT (rot) und im Kontroll-MRT (grün) deformieren das Modell.

zwischen der Oberfläche der Prostata im deformierenden FEM-Modell und der Oberfläche der Referenz-Prostata berechnet werden²⁶.

Um einen geeigneten Wert für die Federkonstante k zu finden, werden Deformationsmerkmale aus den MRT-Kontrollbildern verwendet, sodass die zugehörige segmentierte Prostata als Referenz-Prostata verwendet werden kann. Als Kompromiss zwischen hoher lokaler Genauigkeit und realistischer Deformation wird ein möglichst kleiner mittlerer Abstand $\bar{d}(k)$ angestrebt. Für die Kalibrierung wird ein einzelnes ausgewähltes IGRT-Kontrollbild mit einer großen Deformation verwendet.

Simulation

Die Simulation wird geometrisch-nichtlinear (Abschnitt A.2.1) im „Simulation Open Framework Architecture“ (SOFA) [FDD⁺12, ACF⁺07] durchgeführt, und zwar mit mit-rotierenden Elementen [NPF05] und implizitem Euler-Verfahren (Abschnitt A.3.1). Im Vergleich zum Kopf-Hals-Anwendungsfall (Abschnitt 6.6.3) sind die

²⁶Von der Prostata ist kein Formmodell vorhanden und es gibt keine Punktkorrespondenzen. Es wird stattdessen die Distanz zwischen jedem Punkt der Prostata im FEM-Modell und dem nächstgelegenen Punkt der Referenz-Prostata bestimmt.

Deformationen größer. Die Anzahl der Zeitschritte muss entsprechend vergrößert werden. Es kann bis zu 12,5 Simulations-Sekunden dauern, bis das Modell nach dem Aufbringen der Kräfte einen stabilen Endzustand erreicht hat.

6.7.4. Ergebnisse

Segmentierung und Netzgenerierung

Die klinisch segmentierten Strukturen Haut, Harnblase, Rektum, Sigma und Prostata wurden durch eine manuelle Segmentierung der Knochen ergänzt. Für einige Wirbel und das Kreuzbein konnte eine vollautomatische Segmentierungsmethode angewandt werden [NEH⁺16]; andere Knochen wurden halbautomatisch segmentiert. Es wurde ein Voxelgitter mit unterschiedlichen Werten für alle Knochen und Strukturen erzeugt und daraus mit CGAL Volumennetze generiert.

Simulationsergebnisse mit der gleichen physikalischen Modellierung, aber unterschiedlichen Volumennetzen wurden verglichen, um die Netzabhängigkeit zu untersuchen. In Abb. 80 wird die Simulation mit einem feinen Volumennetz (Dreiecksgröße $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$, Tetraedergröße $r_{\text{tet}} = 10 \text{ mm}$) und die Simulation mit einem groben Volumennetz ($r_{\text{tri}} = 20 \text{ mm}$, $r_{\text{tet}} = 40 \text{ mm}$) dargestellt. Auf der Oberfläche der Haut und der Knochen ist kaum ein Unterschied zu erkennen.

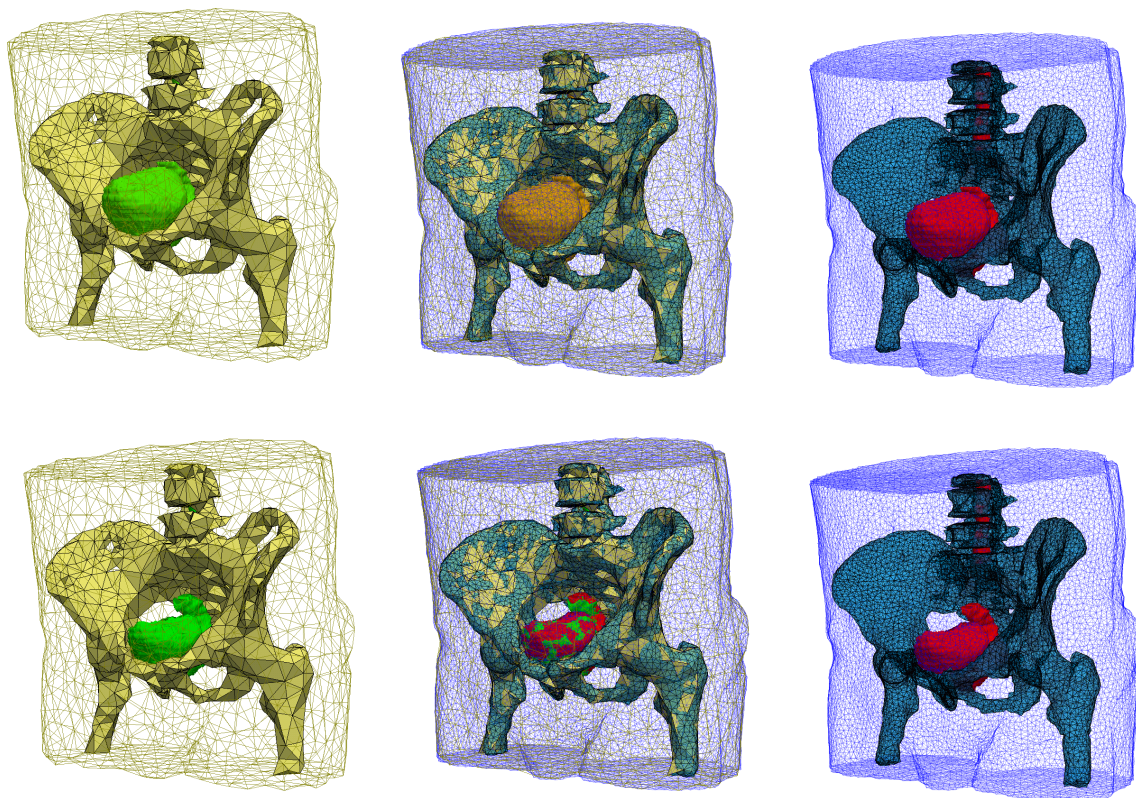


Abbildung 80: Simulation einer Formänderung der Harnblase; oben: Konfiguration vor der Simulation; unten: Konfiguration nach der Simulation; links: grobes Volumennetz; rechts: feines Volumennetz

Betrachtet man die transformierten Risiko- und Zielstrukturen genauer (Abb. 81),

erkennt man dagegen Unterschiede (z. B. am oberen Ende des Rektums). In einer Versuchsreihe (Tabelle 15) wurden die Unterschiede zwischen der Modellierung mit einem Volumennetz (Dreiecksgröße $r_{\text{tri}} = 2,5 \text{ mm}$) mit anderen Modellierungen verglichen. Um eine mittlere Abweichung von $0,25 \text{ mm}$ zu erreichen, ist eine Dreiecksgröße $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$ notwendig. Abb. 82 zeigt minimale Unterschiede zwischen $r_{\text{tri}} = 2,5 \text{ mm}$ und $r_{\text{tri}} = 5,0 \text{ mm}$.

Für die Kalibrierung und die folgenden Schritte wird dementsprechend $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$ und $r_{\text{tet}} = 10 \text{ mm}$ gewählt, um eine ausreichende Genauigkeit zu erreichen. Die so erzeugten Volumennetze enthalten im Mittel ca. 132.000 Tetraeder.

Physikalische Modellierung und Simulation

Bei der Kalibrierung mit einer starken Deformation wurde eine maximale Genauigkeit von $2,0 \text{ mm}$ mit einer Federkonstanten von $k = 2,1 \text{ N/mm}$ gefunden. Um eine physikalische Plausibilität sicherzustellen, wird $k = 0,6 \text{ N/mm}$ gewählt, was einer Genauigkeit von $2,2 \text{ mm}$ entspricht.

Es wurden mehr als 180 Simulationen durchgeführt, die Pelvis-Patienten anhand der Referenz-Deformationsmerkmale eines IGRT-Kontrollbildes deformieren und ein Verschiebungsfeld generieren. Für dessen mittlere Verschiebung konnte im CTV ein Betrag von $6,4 \text{ mm}$ festgestellt werden. Es wurde der mittlere Fehler (Oberflächen-zu-Oberflächen-Distanz der Prostata) gegenüber den segmentierten IGRT-Bildern für einen exemplarischen Patienten ermittelt, der $1,23 \text{ mm}$ beträgt.

Die Durchführung aller Simulationen für einen Patienten mit 30 Fraktionen dauert ca. 30 Minuten auf einer Workstation (Prozessoren: 2x Xeon E5-2640, Grafikkarten: 4x Nvidia Tesla C2075), welche durch die Simulationen voll ausgelastet wird.

Um zu überprüfen, ob die Knochensegmentierung notwendig ist, wurden Simulationen ohne Unterscheidung zwischen Weichgewebe- und Knochenmodellierung durchgeführt. Den Einfluss der Modellierung auf die Organe zeigt Abb. 83.

6.7.5. Diskussion

Segmentierung

Die Knochen im Beckenbereich sind eher groß, was die Präzisionsanforderungen an die Segmentierung verringert. Außerdem sind in den CT-Bildern der Patienten der Kohorte keine weiteren Strukturen mit ähnlichen Grauwerten vorhanden, sodass schwellwertbasierte Segmentierungsmethoden verwendet werden können.

Automatische Segmentierungsmethoden ermöglichen es, die Knochenstrukturen im Beckenbereich mit wenig Aufwand zu segmentieren. Knochenstrukturen, die aufgrund fehlender Modelle noch nicht automatisch segmentiert werden können, können mit mittlerem Aufwand durch semi-automatische Methoden (schwellwertbasierte Methoden) segmentiert werden.

Die Knochensegmentierung wurde für alle Patientenmodelle durchgeführt.

Netzgenerierung

Mit der „Restricted Delauny Refinement“-Methode können Tetraeder direkt aus einem gemeinsamen Voxelgitter mit individuellen Werten für alle Strukturen erzeugt



Abbildung 81: Transformierte Risiko- und Zielstrukturen unter Verwendung der unterschiedlichen Volumennetze mit $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$ (blau) bzw. $r_{\text{tri}} = 20 \text{ mm}$ (gelb)

Versuch	V1	V2	V3	V4	V5	V6
Unterschied zu V1 ^a	0 mm	0,18 mm	0,22 mm	0,29 mm	0,34 mm	0,40 mm
Dreiecksgröße r_{tri}	2,5 mm	3,5 mm	4,5 mm	5,5 mm	6,5 mm	7,5 mm
Tetraedergröße r_{tet}	5 mm	7 mm	9 mm	11 mm	13 mm	15 mm

Tabelle 15: Werte für die Parameter bei der Netzgenerierung mit CGAL. Die Elementgrößen werden variiert, um die Netzabhängigkeit der Simulation zu untersuchen.

^aMittlerer punktwiser Abstand im CTV

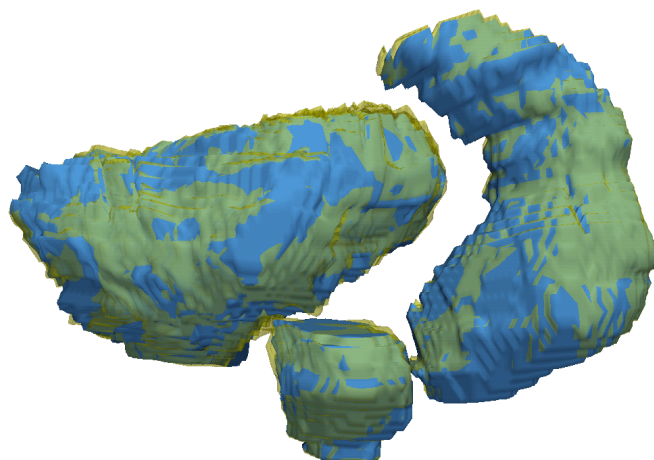


Abbildung 82: Transformierte Risiko- und Zielstrukturen unter Verwendung der unterschiedlichen Volumennetze mit $r_{\text{tri}} = 2,5 \text{ mm}$ (blau) bzw. $r_{\text{tri}} = 5 \text{ mm}$ (grün)

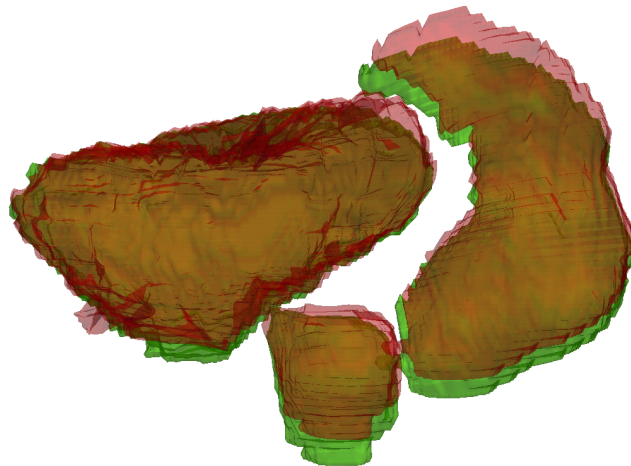


Abbildung 83: Die Ergebnisse des Modells ohne Knochenmodellierung (grün) und des Modells mit Knochenmodellierung (rot) unterscheiden sich. Dargestellt sind die transformierten Organe (Harnblase, Prostata, Rektum).

werden. Alle Volumennetze konnten so vollautomatisch erzeugt werden, ohne dass Nachbesserungen oder Korrekturen notwendig waren.

Der Unterschied der Simulationsergebnisse mit einem feinen Volumennetz (Dreiecksgröße $r_{\text{tri}} = 2,5 \text{ mm}$) zu denen mit einem groben Volumennetz (Dreiecksgröße $r_{\text{tri}} = 20 \text{ mm}$) ist recht groß: Um das Verschiebungsvektorfeld genau abzubilden, ist eine Dreiecksgröße von $r_{\text{tri}} = 20 \text{ mm}$ nicht ausreichend. Mit einer Versuchsreihe wurde $r_{\text{tri}} = 7 \text{ mm}$ als geeigneter Parameter ausgewählt, um eine Genauigkeit von $0,25 \text{ mm}$ zu erreichen.

Physikalische Modellierung

Die aus Verschiebungen von Kontrollpunkten bestehenden Deformationsmerkmale der Formänderungen von Organen (Abschnitt 5.8.3) können durch distanzabhängige Kräften zwischen der aktuellen Position und der durch die Kontrollpunkte-Verschiebung vorgegeben Position abgebildet werden. Diese Kräfte ziehen Harnblase und Rektum in die gegebene Form, ohne das Modell dabei unrealistisch stark zu deformieren.

Dazu werden die zugehörigen Federkonstanten k so kalibriert, dass das biomechanische Modell die Deformation mit einer mittleren Genauigkeit von $2,2 \text{ mm}$ Referenzdeformation der Prostata (bei möglichst geringer Deformation) nachbilden kann.

Simulation und Simulationsergebnisse

Die Performanz der Berechnung ist mit 30 Minuten für 30 Simulationen gut genug, um eine große Anzahl in überschaubarer Zeit durchzuführen. Die für den exemplarischen Anwendungsfall der Generierung eines Sicherheitssaumes benötigten 400 Simulationen (Abschnitt 7.4.2) können über Nacht durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann die Performanz durch den Einsatz zusätzlicher Workstations in einfacher Weise erhöht

Fraktion	Fehler (Deformation Prostata)	
	mit Knochenmodellierung	ohne Knochenmodellierung
0	0,00	0,00
1	0,69	1,67
2	0,92	1,56
3	2,16	2,07
4	1,14	2,20
5	0,92	1,71
6	1,59	1,94
7	1,07	2,25
...
18	0,95	2,45
19	1,52	1,93
20	1,60	1,68
Mittel	1,23	1,90

Tabelle 16: Die mittleren Unterschiede (in mm) zwischen der segmentierten Prostata und der mit dem Modell transformierten Prostata für alle Fraktionen eines Patienten

werden, da die Simulationen unabhängig voneinander durchgeführt werden.

Das Ausmaß der Deformation entspricht mit einer Verschiebung der Prostata gegenüber dem Becken von 6,4 mm den Ergebnissen ähnlicher Simulationen und Deformationsstudien. Crook et al. [CRS⁺95] fanden mittlere Verschiebungen von 5,5 mm bis 5,9 mm (kranial/kaudal). Beard et al. [Bea96] fanden mittlere Verschiebungen von 2,5 mm (dorsal/ventral), 1 mm lateral und 1 mm (kranial/kaudal). Das Ausmaß der Deformation kann somit als plausibel angesehen werden. Die mittlere Genauigkeit bei einem exemplarischen Patienten beträgt 1,23 mm. Sie ist höher als die bei der Kalibrierung erreichte Genauigkeit, da bei der Kalibrierung ein IGRT-Bild mit einer ungewöhnlich großen Deformation verwendet wurde.

Fazit

Die Ergebnisse der Modellierungen mit bzw. ohne Knochen unterscheiden sich erheblich. Der Vergleich mit den Referenzdaten zeigt, dass die Modellierung mit Knochen deutlich genauere Ergebnisse liefert. Der Unterschied ist so groß, dass die Knochenmodellierung nicht nur für eine akkurate Bildregistrierung erforderlich ist, sondern auch für die Bewegungsvorhersage zum Eingrenzen von Bewegungsspielräumen, wie sie im Gesamtsystem dieser Arbeit angestrebt wird.

Im Beckenbereich sind die Variationen der Pose sowie ihr Einfluss auf Zielstrukturen in direkter Nähe des Beckens wenig ausgeprägt und wurden vernachlässigt. Eine Integration könnte bei Bedarf jedoch durch eine Kombination dieses Ansatzes mit dem Ansatz des Kopf-Hals-Patienten-Modells (Abschnitt 6.6) durchgeführt werden.

6.8. Resümee

Der Prozess BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG besteht aus den Schritten Segmentierung, Netzgenerierung, physikalische Modellierung und Simulation²⁷.

- **Segmentierung**

Die manuelle Segmentierung mechanisch relevanter Strukturen (z. B. Knochen und Organe) in CT- oder MRT-Bildern ist ein sehr aufwendiger Schritt in der biomechanischen Modellierung. Etablierte automatisierte Segmentierungswerkzeuge können den Aufwand zwar deutlich reduzieren, sie sind aber für einige Strukturen nicht genau genug. In dieser Arbeit werden neue automatische Ansätze angewendet, um exakte Segmentierungen einiger großer Knochenstrukturen durchzuführen. Feine Knochenstrukturen, deren Segmentierung aufwendig manuell durchgeführt werden müsste, werden nicht segmentiert. Eine klinische Integration der biomechanischen Modellierung wird dadurch einfacher, es bleibt jedoch Verbesserungspotential bestehen.

- **Netzgenerierung**

Mit der Verwendung von Tetraedern als Volumenelemente für das Finite-Elemente-Volumennetz kann die Netzgenerierung auch für komplexe Geometrien einfach durchgeführt werden. Es wird eine Delaunay-Triangulierung mit direkter Netzgenerierung verwendet.

Um sicherzustellen, dass mit den gewählten Vernetzungsparametern eine ausreichend genaue Approximation des Verschiebungsvektorfeldes erreicht wird, werden die Lösungen verschiedener Volumenmodelle miteinander verglichen. Je nach Körperregion sind Dreiecke zwischen 5 mm und 10 mm und Tetraeder zwischen 10 mm und 20 mm geeignet.

- **Physikalische Modellierung**

Der Patient wird in dieser Arbeit als elastischer Körper mit Hilfe der Kontinuumsmechanik abgebildet. Es werden einfache linear-elastische Materialmodelle verwendet. Distanzabhängige Kräfte verursachen als Randbedingungen eine Deformation des Patientenmodells. Die Kräfte werden anhand von Deformationsmerkmalen gebildet (s. u. die Anforderung „Deformierbar durch Deformationsmerkmale“). Die Federkonstante k der distanzabhängigen Kräfte wird durch eine Kalibrierung festgelegt.

- **Simulation**

Da in der Anwendung des biomechanischen Modells sehr viele Simulationen ausgeführt werden müssen, ist eine effiziente und schnelle Durchführung der Simulationen besonders wichtig. Dies wird durch die Anwendung von mitdrehenden finiten Elementen und GPU-Implementierungen erreicht. Das Ergebnis der Simulation ist ein Verschiebungsvektorfeld, das jedem Knoten im Volumennetz des Modells eine Verschiebung zuordnet.

Bei der Evaluation der BIOMECHANISCHEN MODELLIERUNG mit der Kopf-Hals-Patientenkohorte konnte festgestellt werden, dass Volumennetze mit einer Tetraedergröße von $r_{\text{tet}} = 20$ mm gut geeignet sind, das Simulationsergebnis zu approximieren.

²⁷Die Nachbereitung wird in Kapitel 7 mit der Integration der Simulationsergebnisse in den Planungsprozess der Strahlentherapie beschrieben.

Die mittlere Verschiebung von 1,8 mm im Bereich der Zielstruktur ist im Einklang mit der Literatur. Der Unterschied der heterogenen Modellierung (mit einem steiferen Materialmodell für Knochen) gegenüber einem homogenen Modell beträgt im Mittel 0,87 mm und ist in der qualitativen Auswertung zu erkennen. Trotzdem wird auf die aufwendige Segmentierung aller Knochen verzichtet, um die klinische Umsetzbarkeit zu erleichtern. Das Kopf-Hals-Modell ist dennoch ausreichend genau, um aus Deformationsmerkmals-Szenarien Deformations-Szenarien zu generieren.

Die Evaluation der BIOMECHANISCHEN MODELLIERUNG mit der Pelvis-Patientenkohorte zeigt, dass hier eine Tetraedergröße von $r_{\text{tet}} = 10$ mm für das Volumennetz geeignet ist. Die mittlere Verschiebung der Prostata mit 6,4 mm ist im Einklang mit der Literatur. Durch die vollständig segmentierten Kontrollbilder stehen Referenzdeformationen zur Verfügung. Die Ergebnisse der Modellierung mit Knochen erreichen einen Fehler von 1,23 mm Oberflächendistanz, wohingegen die Modellierung ohne Knochen einen Fehler von 1,90 mm erreicht. Der Unterschied ist auch in der qualitativen Auswertung sehr deutlich zu erkennen, weswegen für diese Kohorte eine (automatische) Segmentierung aller Knochen durchgeführt wird. Das Pelvis-Modell ist damit genau genug, um aus Deformationsmerkmals-Szenarien Deformations-Szenarien zu generieren.

Die in Abschnitt 4.6 aufgestellten Anforderungen werden wie folgt durch die DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG erfüllt:

- **Deformierbar durch Deformationsmerkmale**

Um das Patientenmodell zu deformieren, werden Randbedingungen anhand von Deformationsmerkmalen (Kapitel 5) gebildet. Da Deformationsmerkmale Verschiebungen für anatomische Landmarken (oder andere identifizierbare Punkte) vorgeben, müssen diese Punkte mit bildverarbeitenden Methoden im zugehörigen (CT-)Bild des Patienten gefunden werden. Danach werden die Verschiebungen des Deformationsmerkmals durch distanzabhängige Kräfte nachgebildet.

- **Physikalisches Vorwissen**

Biomechanische Zusammenhänge werden durch die explizite mechanische Modellierung der Veränderungen im Patienten mit der Kontinuumsmechanik abgebildet. Die Approximation des Verschiebungsvektorfeldes ist dementsprechend physikalisch konsistent und Inkonsistenzen in Deformationsmerkmals-Szenarien werden korrigiert.

- **Robuste Integration von patientenspezifischem Vorwissen**

Die Geometrie der individuellen Anatomie wird durch die Segmentierung von Organen, Knochen und anderen Strukturen berücksichtigt. Durch die Verwendung von (distanzabhängigen) Kräften werden Widersprüche zwischen den Deformationsmerkmals-Szenarien und der patientenindividuellen Geometrie auf sehr einfache Weise gelöst. Die Kräfte sind zu klein, um für den Patienten unrealistische Deformationen zu ergeben.

- **Generisch**

Der Unterschied im Prozess BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG zwischen den beiden Patientenkohorten ist nicht besonders groß und es ist zu erwarten, dass der Prozess auf weitere Körperregionen ausgeweitet werden kann. Für

komplexere Modellierungen (z. B. Kontaktmodellierung für die Lungen) muss jedoch mit deutlichem Mehraufwand gerechnet werden.

- **Automatisch**

Die Modellierung des Prozesses mit der MSML erlaubt leicht reproduzierbare Simulationen und verbessert so einerseits die Wiederverwendung und Weiterentwicklung der Simulation. Andererseits wird die Qualitätssicherung für die klinische Anwendung in Zukunft erleichtert.

- **Schnell**

Durch die datenparallele Ausführung mehrerer Simulationen gleichzeitig kann der notwendige Zeitaufwand auf einfache Weise reduziert werden.

Die wichtigste Einschränkung der Modelle ist die geringere Genauigkeit gegenüber aufwendigen Modellen nach dem aktuellen Stand der Forschung. Es ist zu erwarten, dass eine komplexere Modellierung die Abschätzungen verbessern kann. Die dafür zwingend notwendige Segmentierung könnte in Zukunft automatisch erfolgen.

7. Szenario-Integration

In diesem Kapitel wird der Prozess SZENARIO-INTEGRATION beschrieben. Dieser Prozess dient der Aufbereitung von Deformations-Szenarien, die zuvor mit dem patientenspezifischen biomechanischen Modell (Kapitel 6) auf Basis von Deformationsmerkmals-Szenarien (Kapitel 5) generiert wurden. Es wird außerdem exemplarisch gezeigt, wie solche Aufbereitungen als Patienten-Szenarien in den Planungsprozess einer Strahlentherapie integriert werden können.

Zunächst wird in Abschnitt 7.1 ein Überblick über die möglichen Aufbereitungen der Deformations-Szenarien gegeben. In Abschnitt 7.2 werden die einzelnen Aufbereitungen und die verwendeten Methoden beschrieben. Abschnitt 7.3 zeigt die Integration der Aufbereitungen exemplarisch für einen Anwendungsfall.

Die Prozesskette und die exemplarische Integration werden in Abschnitt 7.4 und Abschnitt 7.5 anhand der beiden Beispielkohorten evaluiert.

7.1. Übersicht und Prozesskette

Die Eingaben für den Prozess SZENARIO-INTEGRATION sind einerseits Deformations-Szenarien, die als initiales und deformiertes Volumennetz vorliegen, und andererseits das klinisch segmentierte CT-Bild der Strahlentherapieplanung. Das Ergebnis des Prozesses sind Patienten-Szenarien, welche das transformierte klinisch segmentierte CT-Bild und ggf. weitere Aufbereitungen der Deformations-Szenarien enthalten. Welche Bestandteile der Patienten-Szenarien für die Therapieplanung benötigt werden, hängt von den konkreten Planungsprozessen ab.

Die Generierung der Bestandteile der Patienten-Szenarien wird in den drei unabhängigen Prozessen

- Konturdeformation
- Bilddeformation und
- Generierung des Verschiebungsvektorfelds

implementiert, welche in Abschnitt 7.2 beschrieben werden.

Die Integration von Patienten-Szenarien in die Strahlentherapieplanung wird in Abschnitt 7.3 exemplarisch mit einer Konturdeformation zur Generierung von Sicherheitssäumen demonstriert. Die Ergebnisse werden evaluiert und mit anderen Methoden verglichen.

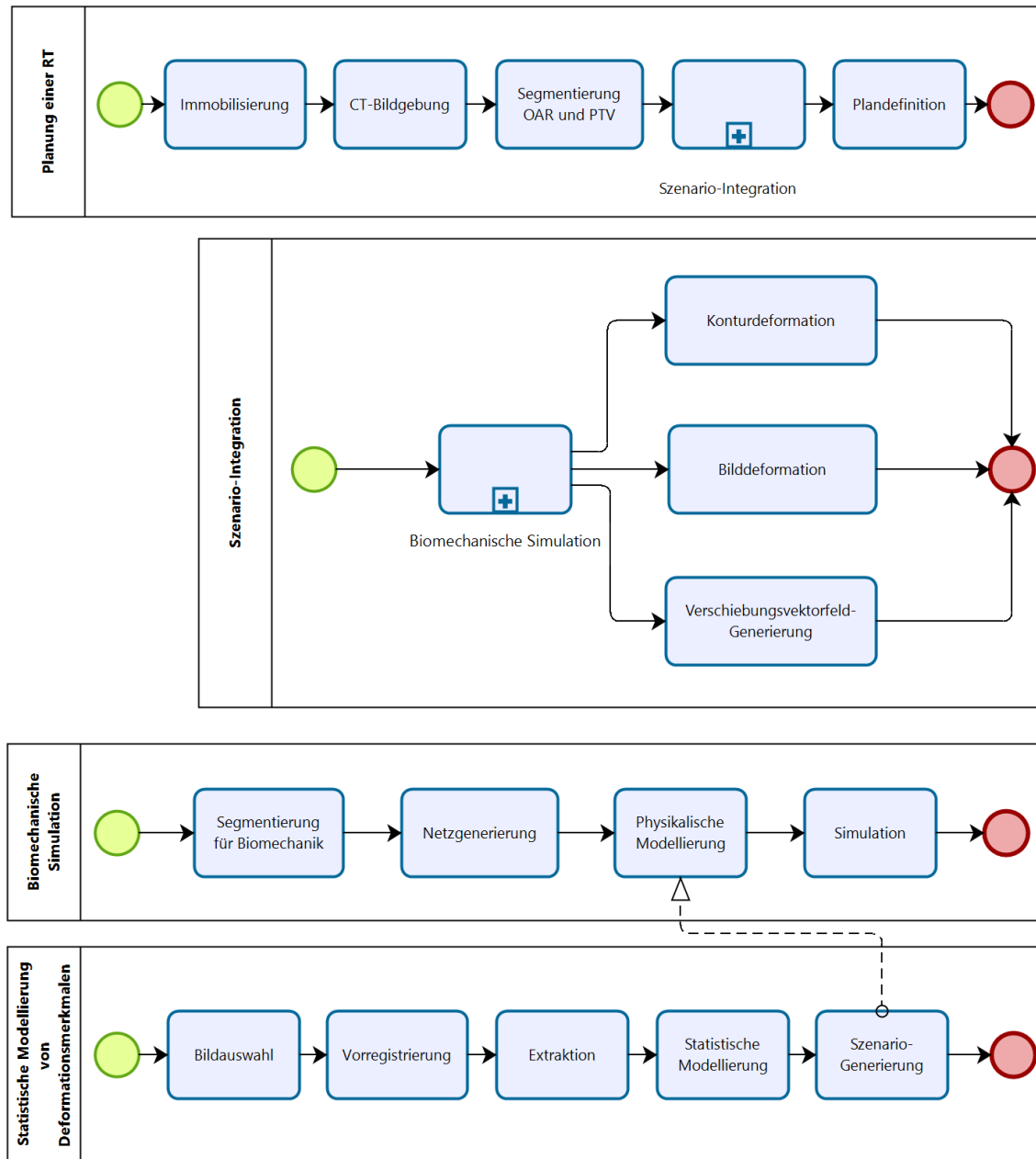


Abbildung 84: Die Szenario-Integration wird dem Gesamtsystem hinzugefügt.

7.2. Nachbereitungen

In der Nachbereitung werden Bestandteile der Strahlentherapieplanung (segmentierte Strukturen, CT-Bild) transformiert. Für diese Transformation werden baryzentrische Koordinaten verwendet.

7.2.1. Baryzentrische Koordinaten

Mit (normierten) baryzentrischen Koordinaten $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$ kann ein beliebiger Punkt

$$\vec{X}_j = \begin{pmatrix} A_x & B_x & C_x & D_x \\ A_y & B_y & C_y & D_y \\ A_z & B_z & C_z & D_z \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \lambda_3 \\ \lambda_4 \end{pmatrix} \quad (33)$$

im initialen (undeformierten) Volumennetz durch eine Linearkombination der Koordinaten der Eckpunkte des Tetraeders $(\vec{A}, \vec{B}, \vec{C}, \vec{D})$, das den Punkt enthält, beschrieben werden [Möb27, HS17, ACF⁺07]. Die baryzentrischen Koordinaten ändern sich durch eine Deformation nicht. Mit den Eckpunkten des Tetraeders im deformierten Volumennetz $(\vec{a}, \vec{b}, \vec{c}, \vec{d})$ kann \vec{X}_j seine Position

$$\vec{x}_j = \begin{pmatrix} a_x & b_x & c_x & d_x \\ a_y & b_y & c_y & d_y \\ a_z & b_z & c_z & d_z \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \lambda_3 \\ \lambda_4 \end{pmatrix} \quad (34)$$

in der deformierten Konfiguration zugeordnet werden.

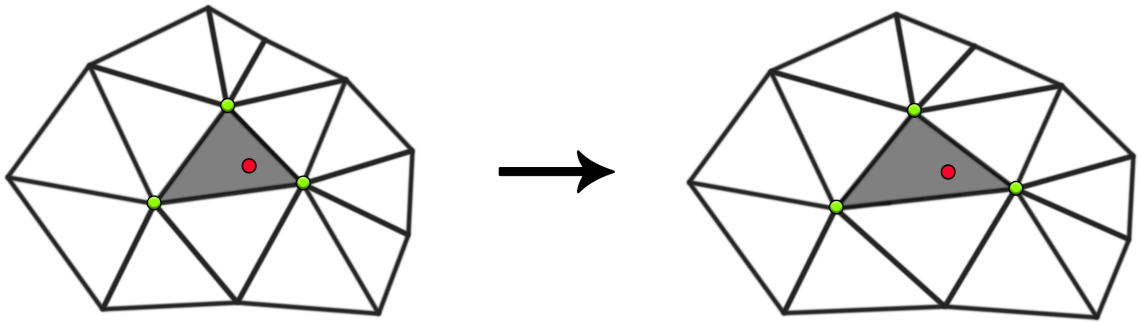


Abbildung 85: Mit baryzentrischen Koordinaten kann die Position eines Punktes (rot) als Linearkombination der Koordinaten der Eckpunkte (grün) des zugehörigen Dreiecks (grau) ausgedrückt werden.

Um bei großen Volumennetzen mit vielen Tetraederelementen die Berechnung zu beschleunigen, wird eine hierarchische Datenstruktur (Octree) verwendet, die für eine gegebene Position eine schnelle Suche des Tetraeders ermöglicht [SML96, SSS⁺14].

7.2.2. Konturdeformation

Für ihre Transformation werden die Konturen in 3D-Oberflächennetze umgewandelt. Dazu werden sie zunächst in einem Voxelgitter abgebildet. Daraus wird dann mit einem „Marching Cubes“-Algorithmus aus dem „Visualization Toolkit“ (VTK [SML96]) ein Dreiecksnetz generiert. Falls notwendig, kann eine sehr hohe Auflösung für die Voxelisierung verwendet werden und das Netz danach durch geeignete Methoden reduziert werden. Alternativ können auch Ansätze der direkten Netzgenerierung (Abschnitt 6.3.1) verwendet werden.

Die einzelnen Knoten der Oberflächen der Strukturen werden Punkt für Punkt mit Gl. 33 in baryzentrische Koordinaten $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$ umgewandelt. Dann wird die Position \vec{x} im deformierten Volumennetz mit Gl. 34 bestimmt. Abb. 86 zeigt das Vorgehen in 2D. Hier werden 3D-Oberflächennetze einer Struktur vereinfacht durch einen 2D-Linienzug und Tetraeder durch Dreiecke dargestellt.

Um schichtbasierte Repräsentationen der deformierten Struktur zu erhalten, kann ihre 3D-Oberfläche mit der jeweiligen Bild-Schicht geschnitten werden.

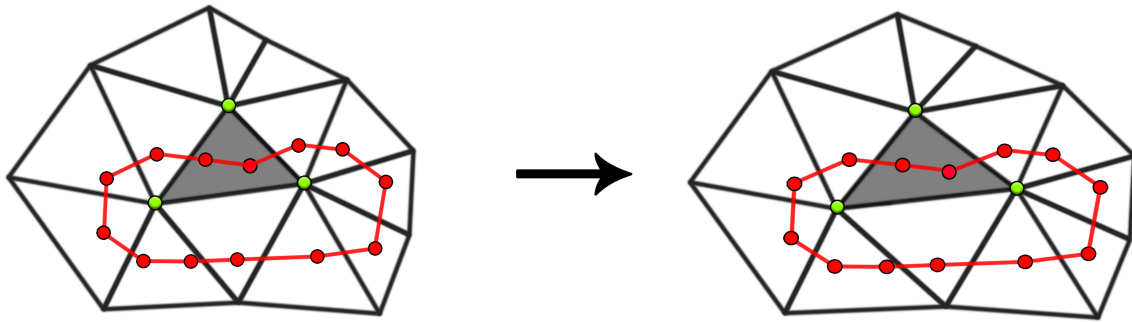


Abbildung 86: Für die Konturdeformation werden die Konturen in geschlossene Oberflächen (rot) umgewandelt, welche Punkt für Punkt mit baryzentrischen Koordinaten transformiert werden können.

7.2.3. Bilddeformation

Für die Transformation von 3D-Bildern R werden die Mittelpunkte \vec{x}_j jedes Voxels im zu erzeugenden Bild des deformierten Zustands

$$S(\vec{x}_j) = R(\vec{X}_j) \quad (35)$$

mit Gl. 34 in baryzentrische Koordinaten $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$ umgewandelt. Der Raumpunkt in der Referenzkonfiguration \vec{X}_j wird mit Gl. 33 bestimmt und $S(\vec{x}_j)$ interpolierend ausgelesen. Abb. 87 illustriert das Vorgehen in 2D.

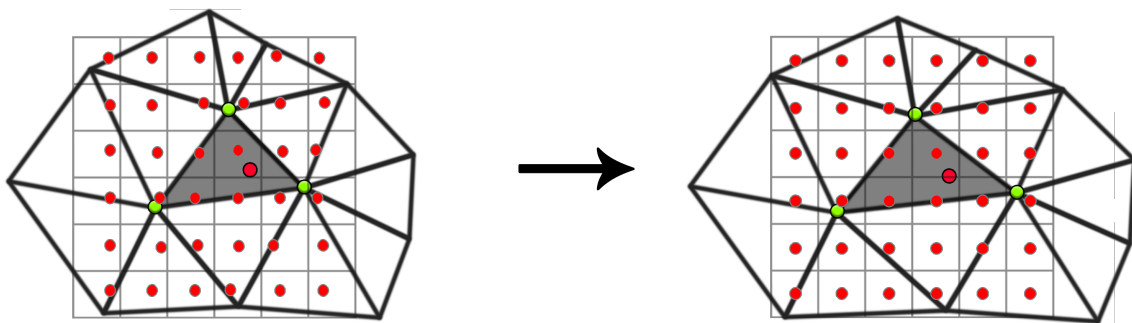


Abbildung 87: Für die Bilddeformation wird das Ursprungsbild (links) an den baryzentrisch transformierten Mittelpunkten der Voxel (rot) des zu generierenden deformierten Bilds (rechts) interpolierend ausgelesen.

7.2.4. Vektorfelderstellung

Mit Hilfe der baryzentrischen Koordinaten können für alle Mittelpunkte \vec{X}_i jedes Voxels im Referenzbild R Verschiebungsvektoren

$$\vec{u}_i = \vec{X}_i - \vec{x}_i \quad (36)$$

zwischen den Punkten \vec{X}_i im Referenzbild und den entsprechenden Punkten im deformierten Bild bestimmt werden. So wird ein vollständiges Verschiebungsvektorfeld im Definitionsbereich der Referenzkonfiguration gebildet, welches die Transformation aus der Referenzkonfiguration in die deformierte Konfiguration beschreibt. Abb. 88 illustriert das Vorgehen in 2D.

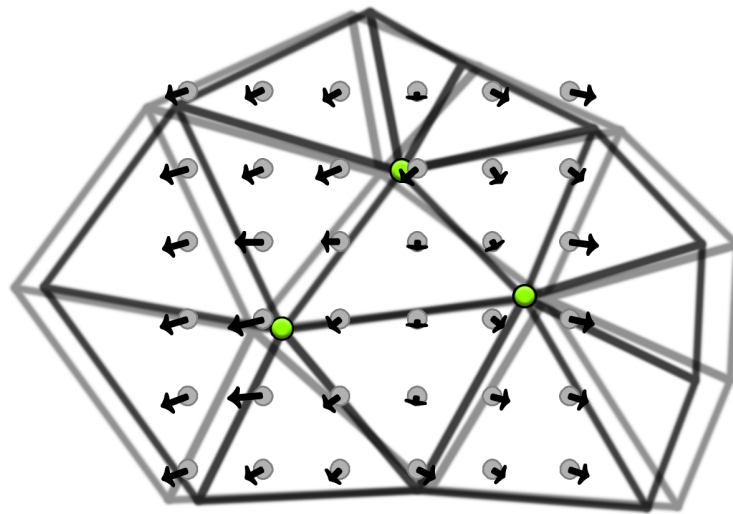


Abbildung 88: Bei der Vektorfelderstellung werden mithilfe von baryzentrischen Koordinaten Verschiebungsvektoren (Pfeile) für die Mittelpunkte der Voxel des Referenzbilds (graue Punkte) erzeugt.

7.3. Beispielanwendung Sicherheitssäume

Um Unsicherheiten durch interfraktionelle Deformationen zu kompensieren, werden in der Strahlentherapieplanung vorwiegend Sicherheitssäume verwendet (Abschnitt 2.6.3). CTVs werden zu PTVs vergrößert, um ihre robuste Abdeckung zu gewährleisten. Allerdings wird dadurch zwangsläufig mehr gesundes Gewebe oder sogar Risikostrukturen bestrahlt. Klinisch werden überwiegend homogene Sicherheitssäume verwendet, welche die unterschiedliche Größe der Unsicherheit je nach Lokalisation nicht beachten und in Bereichen mit kleinen Deformationen unnötig breit sind.

7.3.1. Szenariobasierter ITV-Sicherheitssaum

Mit dem Deformationsmodell und der Aufbereitung der Deformations-Szenarien durch Konturdeformation kann das CTV an zu erwartende Deformationen angepasst werden. Dies entspricht einem ITV (Abschnitt 2.6.3).

Dazu werden die deformierten Konturen überlagert und ein Sicherheitssaum extrahiert, der einen definierten Anteil einschließt (Abb. 89). Durch einen geeigneten Schwellwert kann ein bestimmter Iso-Wahrscheinlichkeitswert ausgewählt werden.

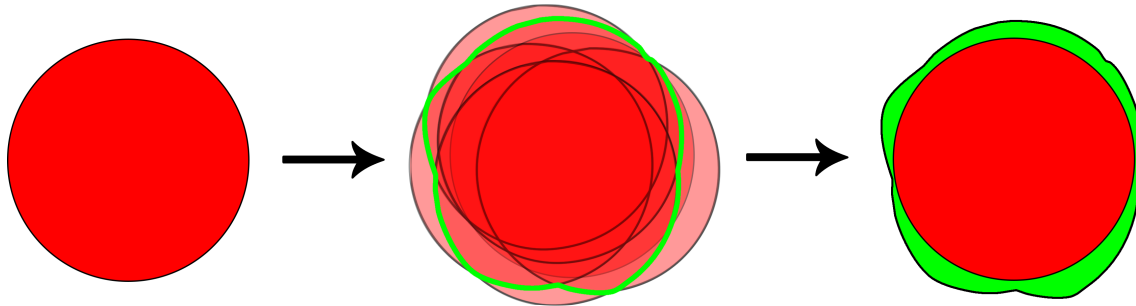


Abbildung 89: Der szenariobasierte Sicherheitssaum (grün) wird mit den deformierten CTVs (mitte, rot) gebildet. In diesem Beispiel umschließt er das Volumen, welches in mehr als einem Szenario enthalten ist.

7.3.2. Alternative Methoden

Neben homogenen Sicherheitssäumen (Abb. 90a), die zurzeit klinisch eingesetzt werden, werden anisotrope (Abb. 90b) und heterogene Sicherheitssäume (Abb. 90c) erforscht, welche üblicherweise mit geometrischen Modellen generiert werden (vgl. Abschnitt 3.3.4).

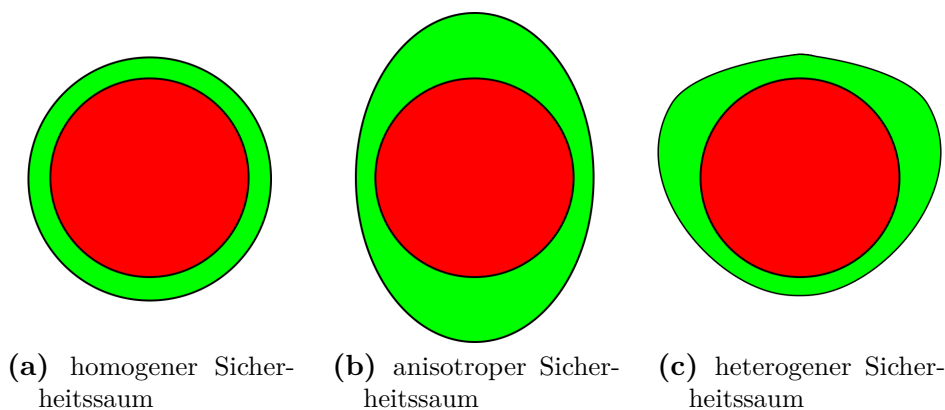


Abbildung 90: Klinische und experimentelle Konzepte für Sicherheitssäume aus der Literatur

Homogener Sicherheitssaum

In der klinischen Routine wird ein homogener Sicherheitssaum (z. B. 5 mm) verwendet [CFL⁺11, SGS⁺12, YMSL14, vH07] (Abschnitt 2.6.3). Um einen homogenen Sicherheitssaum zu erzeugen, werden die Konturen zunächst in einem Voxelgitter (Voxelgröße 1x1x1 mm³) abgebildet. Darauf aufbauend wird eine Distanzkarte generiert, welche mit einem Schwellwertfilter einen Sicherheitssaum mit der Dicke des gewählten Schwellwerts generiert [GWE13].

Anisotroper Sicherheitssaum

Je nach Lokalisation des Zielgebiets kann es sinnvoll sein, den Sicherheitssaum für verschiedene Raumrichtungen unterschiedlich breit zu wählen (Abschnitt 3.3.4). Dies bietet sich z. B. im Bereich der Prostata an, wo nur geringe Seitwärtsbewegungen, jedoch große Auf- und Abbewegungen vorkommen. Um einen richtungsabhängigen heterogenen Sicherheitssaum zu generieren, werden die voxelisierten Konturbilder mit einer Filtermaske gefaltet, die durch die Ellipsoidengleichung

$$\frac{x^2}{m_x^2} + \frac{y^2}{m_y^2} + \frac{z^2}{m_z^2} = 1, \quad a, b, c > 0 \quad (37)$$

definiert wird. Die Ausdehnung des Sicherheitssaumes m in den drei Raumrichtungen wird durch die Konstanten

$$m_i = 2,5\vec{\Sigma} + 0,7\vec{\sigma} \quad (38)$$

festgelegt, die beispielsweise nach der Van-Herk-Methode [vHRRL00] mit dem systematischen Fehler $\vec{\Sigma}$ und dem zufälligen Fehler $\vec{\sigma}$ bestimmt werden können.

Heterogener Sicherheitssaum

Für größere Zielgebiete kann es sinnvoll sein, den Sicherheitssaum zusätzlich in verschiedenen Bereichen unterschiedlich breit zu wählen (Abschnitt 3.3.4). In [YGZ⁺12] wird eine Methode vorgeschlagen, die zum Ziel hat, die Ausdehnungen eines anisotropen Sicherheitssaumes an die lokalen Unsicherheiten benachbarter Landmarken anzupassen. An der Position einiger Landmarken wird ein Sicherheitssaum $\vec{m}(l_i)$ gemessen [vKvBR⁺09]. Die Ausdehnung

$$r(\vec{x}) = \sum_{i=0}^N \omega_i \vec{m}(l_i) \quad (39)$$

an einem Punkt \vec{x} wird dann durch einen gewichteten Durchschnitt der Sicherheitssäume $\vec{m}(l_i)$ ermittelt. Die normalisierten Gewichte ω_i werden distanzbasiert festgelegt. Die Gewichte

$$\omega_i = \frac{1}{W} \exp\left(\frac{-d_i^2}{2\sigma^2}\right) \quad (40)$$

werden mit dem Normalisierungsfaktor $W = \sum_{i=0}^N \omega_i$ und einer Konstante σ , die den Effekt der Distanz angibt, bestimmt. Dabei wird σ an die räumliche Verteilung der Landmarken angepasst. Diese Anpassung wird in [YGZ⁺12] ausführlich beschrieben.

7.3.3. Metriken zur medizinischen Beurteilung

Um verschiedene Methoden zur Generierung von Sicherheitssäumen quantitativ zu vergleichen, werden folgende Metriken verwendet.

Das Volumen

$$V_{\text{fCTV} \setminus \text{ITV}} = \overline{V_{\text{fCTV}_i \setminus \text{ITV}}} \quad (41)$$

des verfehlten fCTV-Bereichs (rot in Abb. 91), welches das CTV im Fraktionsbild ($fCTV_i$) fraktionsweise mit dem ITV vergleicht, gibt an, wie gut die Tumorabdeckung während der Therapie ist. $V_{fCTV \setminus ITV}$ wird durch Zählen der Voxel ermittelt, die sich im fCTV, aber nicht im ITV befinden.

Das Volumen des gesunden Gewebes, welches fälschlicherweise mitbestrahlt wird (gelb in Abb. 91),

$$V_{ITV \setminus fCTV} = \overline{V_{fCTV_i \setminus ITV}}, \quad (42)$$

wird fraktionsweise bestimmt. $V_{ITV \setminus fCTV}$ wird durch Zählen der Voxel, die sich nicht im fCTV, aber im ITV befinden, ermittelt.

Das Volumen

$$V_{ITV \setminus CTV} \quad (43)$$

des Sicherheitssaumes stellt dabei die untere Grenze dar.

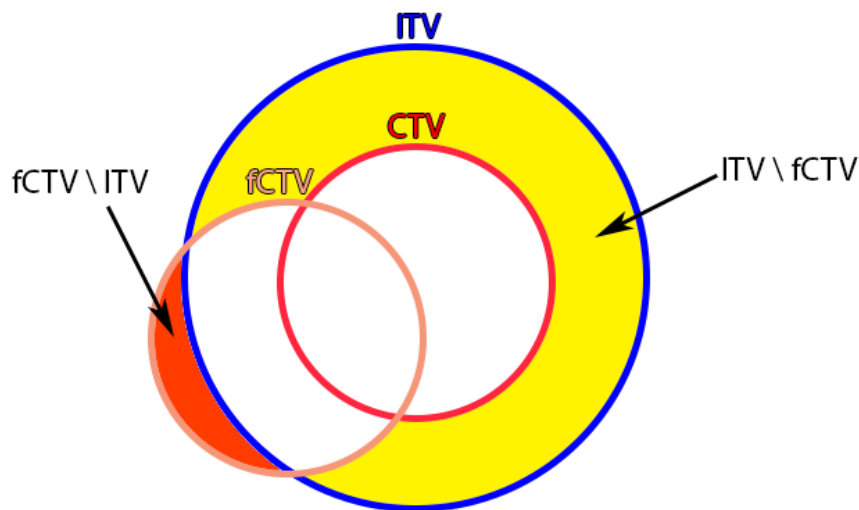


Abbildung 91: Metriken zur retrospektiven Evaluation von Sicherheitssäumen (Abb. vorab veröffentlicht [SSG⁺16], Creative Commons BY 4.0, creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

7.4. Evaluation mit Kopf-Hals-Patienten

Mit der in Abschnitt 4.8.1 vorgestellten Patientenkohorte aus Kopf-Hals-Patienten wurde in Abschnitt 5.7 ein statistisches Modell der Merkmale von Posenänderungen der Patienten (Deformationsmerkmale) erstellt, welches für die Generierung von Posenänderungs-Szenarien (Deformationsmerkmals-Szenarien) genutzt werden kann. Dann wurde in Abschnitt 6.6 für jeden Patienten ein patientenspezifisches biomechanisches Modell generiert, das eine Beschreibung der vollständigen Posenänderungen (deformiertes Volumennetz) basierend auf Posenänderungs-Szenarien erzeugen kann. Im Prozess SZENARIO-INTEGRATION werden nun segmentierte CT-Bilder der Kopf-Hals-Patienten anhand der Szenarien aufbereitet, um Patienten-Szenarien für die The-

rapieplanung zu erzeugen. Die deformierten segmentierten CT-Bilder dieser Patienten-Szenarien werden qualitativ untersucht. Zusätzlich werden in einem Beispiel-Anwendungsfall SICHERHEITSSAUMGENERIERUNG (Abschnitt 7.3) Sicherheitssäume generiert, deren Qualität anhand der tatsächlichen Veränderungen der Patienten evaluiert werden kann. Andere Methoden für die Sicherheitssaum-Generierung werden angewandt, um deren Ergebnisse mit denen der szenariobasierten Methode zu vergleichen. Alle Evaluationen werden als „Leave One Out“-Kreuzvalidierung durchgeführt, wodurch für jeden Patienten nur Szenarien basierend auf Statistiken der 18 anderen Patienten generiert werden.

7.4.1. Nachbereitung der Deformations-Szenarien

In der Nachbereitung werden das klinisch segmentierte CTV und die Risikostrukturen (z. B. Spinalkanal oder Hirnstamm) anhand der Deformations-Szenarien transformiert. Neben den Konturen (illustriert in Abb. 92) wird auch das Planungsbild transformiert und es wird ein Verschiebungsvektorfeld generiert. Die transformierten Bilder und Vektorfelder werden qualitativ evaluiert und zur Visualisierung von Bewegungen verwendet.

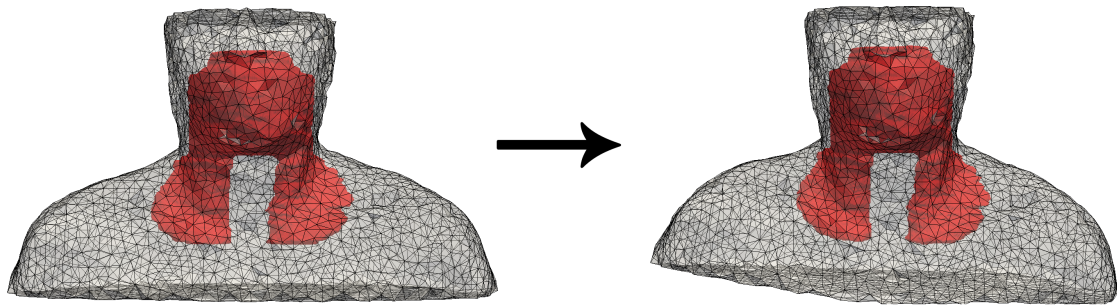


Abbildung 92: Das CTV (rot) wird mittels baryzentrischer Koordinaten transformiert. Das dafür notwendige Deformations-Szenario der Posenänderung besteht aus dem Referenz-Volumennetz (links, grau) und dem deformierten Volumennetz (rechts, grau).

7.4.2. Beispielanwendung Sicherheitssäume

In diesem Anwendungsbeispiel der Szenario-Integration in die Therapieplanung wird ein heterogener Sicherheitssaum generiert, welcher an zu erwartende Deformationen angepasst wird. Dafür werden 400 Deformations-Szenarien gebildet, das CTV damit transformiert und in ein gemeinsames Voxelgitter $G(V_{i,j,k})$ akkumuliert. Das deformierte ITV wird aus allen Voxeln mit $G(V_{i,j,k}) > 20$ gebildet. Dieser Bereich entspricht dem Bereich, in dem sich das CTV in mindestens 5 % der Szenarien befindet.

Für den Vergleich wird ein homogener Sicherheitssaum (Methode 1) mit einer Breite von 3 mm generiert, was die kleinste mögliche Breite für den Sicherheitssaum im Kopf-Hals-Bereich ist [CFL⁺11]. Zusätzlich wird die Methode nach Yang [YGZ⁺12] angewandt (Methode 2). Dabei wird die Konstante σ anhand der räumlichen Verteilung der Landmarken der Kopf-Hals-Patienten ausgewählt (Abschnitt 7.3.2). Die szenariobasierte Methode dieser Arbeit wird im Folgenden als Methode 3 bezeichnet.

Für die Evaluation werden die Metriken aus Abschnitt 7.3.3 verwendet. Zusätzlich wird die Distanz des Spinalkanals zum ITV (Abb. 93) als Kriterium für dessen Gefährdung gemessen. Sie wird schichtweise als 3D-Distanz zwischen jeder transversalen Schicht des ITVs und dem nächsten Punkt des segmentierten Spinalkanals gemessen. Dazu wird eine Distanzkarte für den Spinalkanal generiert und in den Voxeln des ITVs ausgewertet.

Um die dafür notwendige Einzeichnung des CTVs und des Spinalkanals in den IGRT- Kontrollbildern zu erhalten, wird das IGRT-Kontrollbild in einer Registrierung mit dem biomechanischen Modell anhand der Referenz-Deformationsmerkmale deformiert.

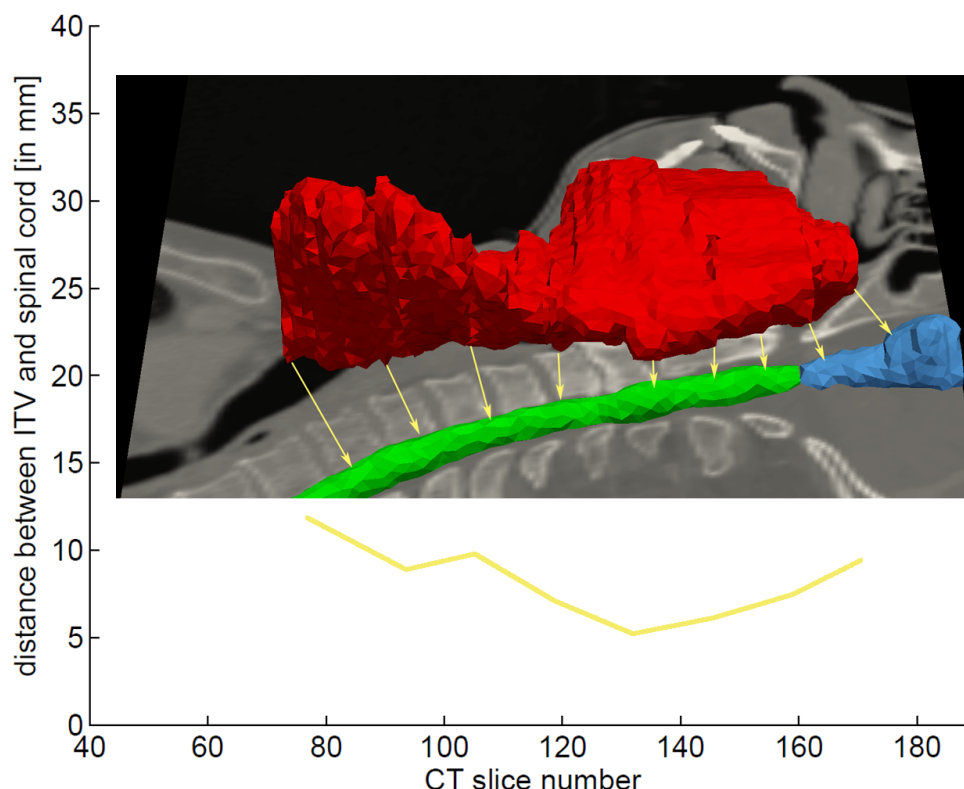


Abbildung 93: Die Distanz zwischen jeder transversalen Schicht des ITVs und dem Spinalkanal gibt die Gefährdung der Risikostruktur durch die jeweilige ITV-Schicht an (Abb. vorab veröffentlicht [SSG⁺16], Creative Commons BY 4.0, creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

7.4.3. Ergebnisse

Nachbereitungen

Abb. 94 zeigt fusionierte Volumendarstellungen der Knochen (links) aus transformierten CT-Bildern und Oberflächendarstellungen der transformierten Zielstruktur (rechts). Die Transformation wurde mit drei exemplarisch ausgewählten Deformations-Szenarien durchgeführt.

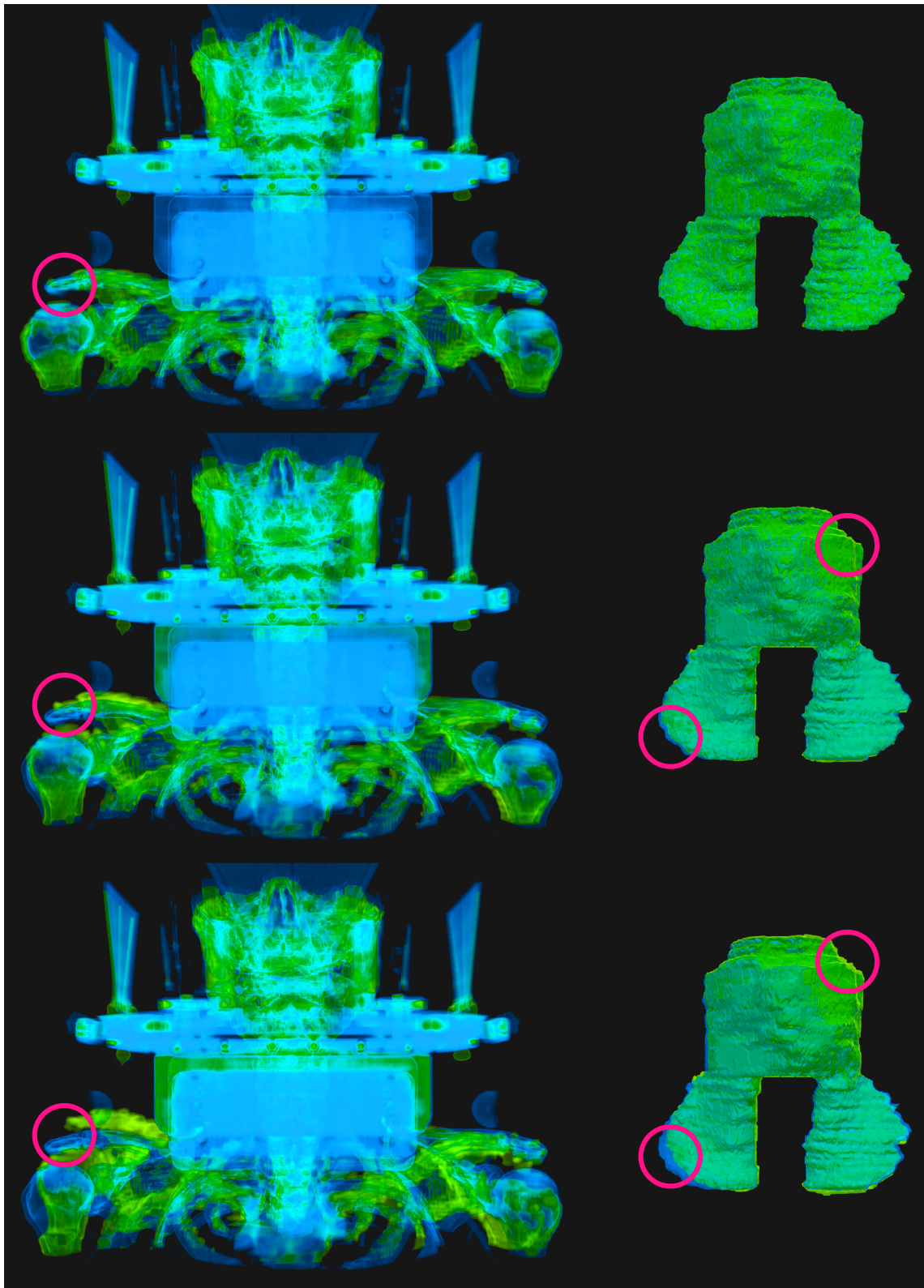


Abbildung 94: Drei Patienten-Szenarien; links: fusionierte Volumendarstellung des transformierten Planungsbilds (undeformiert in blau, deformiert in grün); rechts: transformiertes CTV (undeformiert in blau, deformiert in grün). In der Volumendarstellung ist zu erkennen, dass die rechte Schulter in Szenario 2 und 3 gegenüber der Planungssituation deutlich nach oben angehoben ist. Gleichzeitig sind am Schädelknochen nur minimale Veränderungen zu erkennen. Das CTV wird durch Veränderung der rechten Schulter von rechts unten nach links oben deformiert, wobei sich das CTV in der Nähe der linken Schulter kaum verändert.

Beispielanwendung Sicherheitssäume

Die homogene Methode 1 benötigte weniger als eine Sekunde, Methode 2 nach Yang [YGZ⁺12] 30 Sekunden. Die szenariobasierte Methode 3 benötigte dagegen 1,5 Stunden.

Die Breite des Sicherheitssaums (Methoden 2, 3) ist im oberen Bereich, der weniger deformierbar ist, deutlich kleiner als im unteren Bereich größerer Deformierbarkeit (95). Für jede Methode wurde das Volumen des Sicherheitssaums bestimmt. Im Mittel ist das Volumen des Sicherheitssaumes generiert mit Methode 1 deutlich größer als bei den Methoden 2 und 3 (Tabelle 17, links).

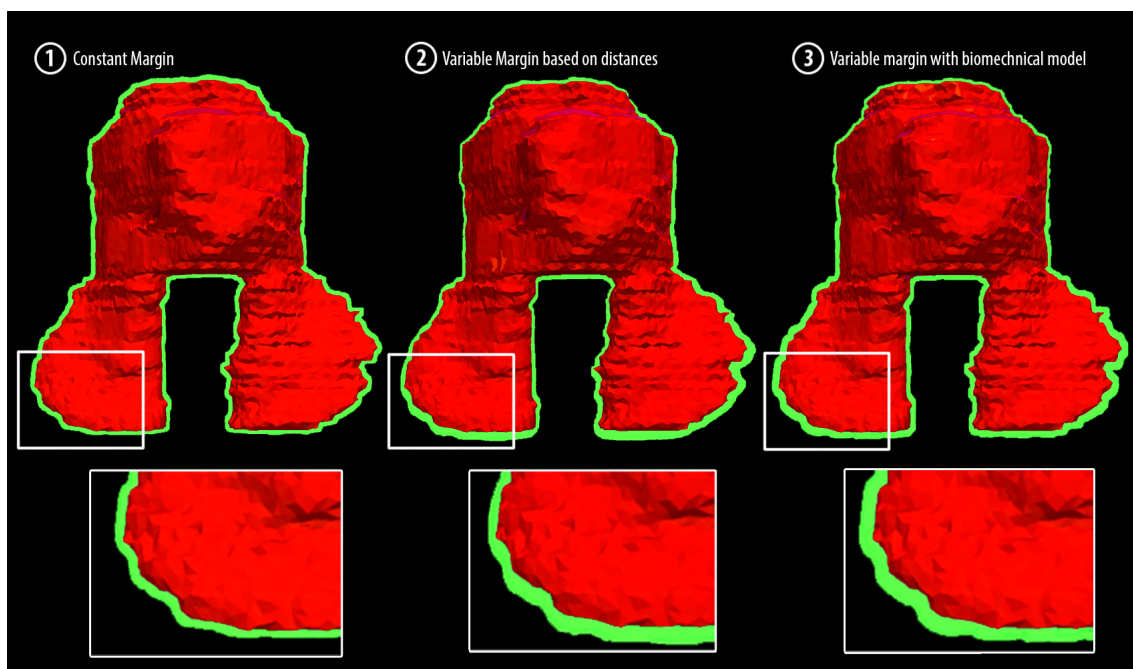


Abbildung 95: ITV-Sicherheitssäume eines exemplarischen Patienten (Patient 19). Links: homogener Sicherheitssaum von 3 mm (Methode 1); Mitte: variabler Sicherheitssaum nach Yang [YGZ⁺12]; rechts: szenariobasierter Sicherheitssaum (Methode 3). (Abb. vorab veröffentlicht [SSG⁺16], Creative Commons BY 4.0, creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Mit Methode 1 wurde im Mittel das größte Volumen $\overline{V_{\text{ITV} \setminus \text{CTV}}}$ gesunden Gewebes einer hohen Strahlungs-dosis ausgesetzt: Über alle Fraktionen und Patienten (Tabelle 17) war ein mittleres Volumen von 188,6 ml nicht innerhalb des fCTVs. Mit den Methoden 2 und 3 konnte dieses Volumen auf 159,9 ml bzw. 163,3 ml reduziert werden.

Die Tumorabdeckung war mit Methode 1 und 2 ähnlich. Das Volumen des im Mittel nicht behandelten Bereiches $V_{\text{fCTV} \setminus \text{ITV}}$ betrug 5,8 ml bzw. 5,7 ml. Mit Methode 3 konnte dies auf 5,0 ml reduziert werden.

Um das Risiko der Strahlenbelastung für den Spinalkanal zu bestimmen, wurde die Distanz zwischen ITV und der segmentierten Risikostruktur schichtweise gemessen. Da sowohl Methode 2 als auch Methode 3 eine größere Deformierbarkeit im Bereich des Halses berücksichtigen, wurde dort ein breiterer Sicherheitssaum generiert und

Pat	ITV-Sicherheitssaum (in ml)			bestrahltes gesundes Gewebe (in ml)			verfehlter fCTV-Bereich (in ml)		
	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 1	Methode 2	Methode 3
	\dot{V}_{ITV1}	\dot{V}_{ITV2}	\dot{V}_{ITV3}	$\dot{V}_{ITV1 \setminus fCTV}$	$\dot{V}_{ITV2 \setminus fCTV}$	$\dot{V}_{ITV3 \setminus fCTV}$	$\dot{V}_{fCTV \setminus ITV1}$	$\dot{V}_{fCTV \setminus ITV2}$	$\dot{V}_{fCTV \setminus ITV3}$
1	159,1	158,5	139,6	158,4 \pm 1,3	157,5 \pm 1,4	139,1 \pm 1,8	1,3 \pm 1,1	1,0 \pm 1,1	1,4 \pm 1,2
2	36,5	24,7	31,2	36,7 \pm 0,7	25,0 \pm 1,0	31,4 \pm 0,6	0,1 \pm 0,3	0,2 \pm 0,6	0,1 \pm 0,3
3	202,8	148,3	155,6	204,2 \pm 2,0	150,2 \pm 2,3	157,3 \pm 2,4	1,2 \pm 1,3	1,8 \pm 1,5	1,6 \pm 1,2
4	189,6	181,6	186,1	203,8 \pm 7,4	194,9 \pm 7,7	194,6 \pm 5,8	18,0 \pm 7,7	17,2 \pm 8,0	12,3 \pm 6,1
5	152,7	107,4	108,2	152,4 \pm 1,5	107,6 \pm 1,8	108,7 \pm 2,0	0,9 \pm 1,0	1,4 \pm 1,4	1,7 \pm 1,6
6	171,7	146,2	131,0	185,0 \pm 9,6	161,1 \pm 11,2	145,2 \pm 11,3	9,6 \pm 10,3	11,1 \pm 11,9	10,5 \pm 12,0
7	193,5	147,4	149,0	198,3 \pm 2,9	152,5 \pm 3,7	154,5 \pm 3,4	1,2 \pm 2,2	1,5 \pm 3,0	1,9 \pm 2,7
8	140,9	79,1	78,3	138,3 \pm 1,8	80,8 \pm 4,4	77,8 \pm 3,6	2,5 \pm 2,3	6,9 \pm 5,1	4,7 \pm 4,2
9	125,3	78,6	87,1	124,6 \pm 1,1	79,0 \pm 1,7	86,6 \pm 0,9	0,2 \pm 0,5	1,2 \pm 1,3	0,3 \pm 0,4
10	259,9	214,4	200,9	274,0 \pm 10,8	229,7 \pm 11,8	215,7 \pm 13,5	12,3 \pm 8,4	13,4 \pm 9,3	13,0 \pm 9,8
11	260,7	240,1	265,8	265,1 \pm 7,7	243,7 \pm 7,4	269,1 \pm 7,0	3,1 \pm 4,1	2,3 \pm 3,4	1,9 \pm 2,9
12	62,9	51,7	69,4	63,9 \pm 2,3	53,1 \pm 2,7	69,8 \pm 1,1	1,3 \pm 2,2	1,7 \pm 2,6	0,6 \pm 1,0
13	207,7	187,8	187,2	206,9 \pm 2,8	185,6 \pm 2,4	185,1 \pm 3,0	3,5 \pm 3,8	2,1 \pm 2,5	2,2 \pm 2,2
14	250,6	246,4	273,8	255,2 \pm 4,3	249,3 \pm 3,8	275,1 \pm 3,0	4,3 \pm 4,5	2,6 \pm 3,3	1,0 \pm 1,3
15	165,8	122,2	129,8	165,9 \pm 1,4	122,4 \pm 1,7	130,0 \pm 2,0	1,2 \pm 1,1	1,4 \pm 1,3	1,4 \pm 1,2
16	244,9	235,1	261,6	254,3 \pm 7,8	244,1 \pm 7,7	269,1 \pm 6,3	4,3 \pm 4,9	3,9 \pm 4,9	2,4 \pm 2,8
17	206,8	160,2	167,5	222,9 \pm 12,0	175,4 \pm 12,6	181,0 \pm 11,1	15,4 \pm 13,6	14,4 \pm 14,1	12,8 \pm 12,4
18	219,9	211,3	198,4	240,2 \pm 9,9	227,1 \pm 9,3	215,3 \pm 8,7	24,1 \pm 10,3	19,6 \pm 9,8	20,7 \pm 8,9
19	225,2	191,7	192,3	232,7 \pm 5,5	198,4 \pm 5,2	198,2 \pm 5,1	5,6 \pm 4,4	4,8 \pm 4,1	4,0 \pm 3,7
Mittel	182,97 (100 %)	154,34 (-15,6 %)	158,57 (-13,3 %)	188,57 (100 %)	159,85 (-15,2 %)	163,34 (-13,4 %)	5,79 (100 %)	5,71 (-1,4 %)	4,98 (-14,0 %)

Tabelle 17: Mittelwert und Standardabweichung der Metriken für die Sicherheitssäume der drei Methoden

die Distanz zwischen Risikostruktur und ITV ist entsprechend kleiner (Abb. 96). Die mittlere Distanz ist bei diesen Methoden jedoch größer.

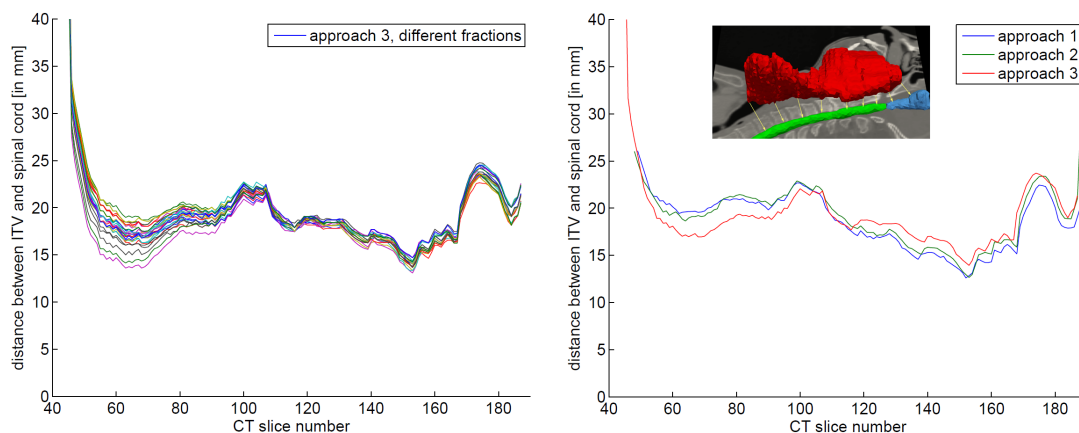


Abbildung 96: Distanz zwischen ITV und segmentiertem Spinalkanal für einen exemplarischen Patienten (vorab veröffentlicht [SSG⁺16], Creative Commons BY 4.0, creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Patient	Methode 1	Methode	Methode 3
1	12,61	12,66	13,94
2	18,88	19,59	17,27
...			
19	12,42	14,37	13,54
Mittel	11,02	12,31	11,85
	100 %	+11,7 %	+7,5 %

Tabelle 18: Mittlere Distanz zwischen ITV und segmentiertem Spinalkanal

7.4.4. Diskussion

Nachbereitungen

In der Nachbereitung der Deformations-Szenarien (aus Abschnitt 6.6) können für die Therapieplanung wichtige Daten generiert werden. Dazu gehören deformierte CT-Bilder (verwendbar für robuste Dosisberechnungen), deformierte therapierelevante Strukturen (CTV, Risikostrukturen) und Vektorfelder des DVF (Abb. 97) mit einer genauen Beschreibung der Transformation (z. B. für die akkumulierende Berechnung der Dosis).

Beispielanwendung Sicherheitssäume

Bei der exemplarischen Anwendung der deformierten therapierelevanten Strukturen für die Generierung eines Sicherheitssaums zeigt sich, dass mit der vorgestellten

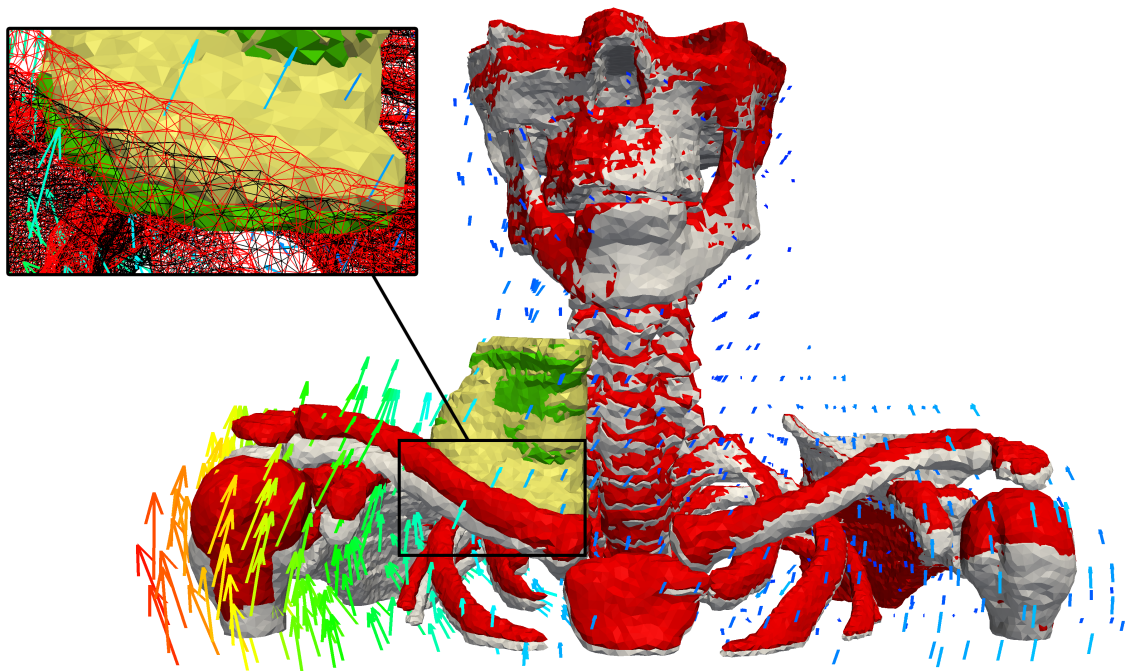


Abbildung 97: Das Verschiebungsvektorfeld (Pfeile) eines Patienten-Szenarios beschreibt die Deformation durch die Posenänderung (Anheben der Schulter) vollständig. Auswirkungen auf den rechten Teil der Zielstruktur hinter dem Schlüsselbein sind in der Vergrößerung erkennbar: Die Zielstruktur wird mit der Schulter nach oben verschoben.

Methode 3 der Sicherheitssaum um 13,3 % gegenüber der einfachen Methode 1 reduziert werden kann. Die Verwendung eines kleineren Sicherheitssaumes in Bereichen geringer Deformabilität (Schäden) verringert merklich das Gesamtvolumen der Sicherheitssäume, obwohl die lokale Breite des Sicherheitssaumes in Bereichen großer Deformabilität größer als 3 mm (Methode 1) gewählt wird. Gleichzeitig kann sogar die Tumorabdeckung um 14,0 % erhöht werden.

Mit Methode 2 [YGZ⁺12] aus der Literatur kann der Sicherheitssaum gegenüber der einfachen Methode 1 um 15,6 % reduziert werden. Die Verbesserung der Tumorabdeckung ist verglichen mit Methode 3 deutlich geringer (1,3 % gegenüber 15,6 %). Ein Grund dafür könnte sein, dass Methode 2 auch Landmarken bei der Berechnung der lokalen Dicke des Sicherheitssaums berücksichtigt, welche keinen Einfluss auf lokale Deformationen haben. Beispielsweise sind die Verschiebungen von Landmarken in der Nähe des Schlüsselbeins von geringer Bedeutung für Regionen im Unterkiefer, obwohl sie eng benachbart sein können.

Bei den Patienten 4, 6, 10, 17 und 18 ist die Tumorabdeckung gegenüber den anderen Patienten deutlich schlechter. Es werden mehr als 10 ml des CTVs verfehlt. Bei den Patienten handelt es sich weitgehend um dieselben Patienten, deren Veränderungen mit der statistischen Modellierung (Abschnitt 5.7.7) schlecht vorhergesagt werden können (außer Patient 6). Trotzdem ist die Tumorabdeckung auch bei diesen Patienten im Mittel mit Methode 3 höher als mit Methode 1.

Die mittlere Distanz zwischen ITV und Spinalkanal ist bei Methode 2 und 3 ebenfalls deutlich größer als bei Methode 1 (vergrößert um 11,7 % bzw. 7,5 %). In Bereichen

mit hoher Deformabilität ist im Mittel genug Platz, um den Sicherheitssaum ausreichend zu vergrößern. Dagegen ist in Bereichen mit geringem Abstand zwischen Spinalkanal und CTV eher eine geringe Deformabilität vorhanden und dort zählt sich die Reduktion des Sicherheitssaumes zusätzlich aus.

7.5. Evaluation mit Pelvis-Patienten

Mit der in Abschnitt 4.8.2 vorgestellten Patientenkohorte aus Pelvis-Patienten wurden statistische Modelle der Organformen von Harnblase und Rektum erstellt (Abschnitt 5.8), mit denen zufällige Änderungen (Deformationsmerkmals-Szenarien) dieser Organformen erzeugt werden können. In Abschnitt 6.7 wurde dann für jeden Patienten ein patientenspezifisches, biomechanisches Modell generiert, welches eine vollständige Beschreibung der Deformation auf Grundlage von Szenarien der Änderungen von Organformen bestimmen kann.

Im Prozess SZENARIO-INTEGRATION werden nun Patienten-Szenarien für die Therapieplanung erzeugt. Dafür werden segmentierte CT-Bilder der Pelvis-Patienten aufbereitet. Diese Szenarien werden qualitativ untersucht. Außerdem werden im Beispiel-Anwendungsfall SICHERHEITSSAUMGENERIERUNG (Abschnitt 7.3) Sicherheitssäume generiert, welche anhand der tatsächlichen Veränderungen der Patienten beurteilt werden können. Andere Methoden für die Sicherheitssaumgenerierung werden angewandt, um deren Ergebnisse mit der szenariobasierten Methode zu vergleichen.

Auch hier werden alle Evaluationen als „Leave One Out“-Kreuzvalidierung durchgeführt. Es werden also für jeden Patienten nur Szenarien basierend auf Statistiken der 8 anderen Patienten generiert.

7.5.1. Nachbereitung der Deformations-Szenarien

In der Nachbereitung werden das segmentierte CTV (Prostata bzw. Samenblasen als CTV_{klein} bzw. $CTV_{\text{groß}}$) und die Risikostrukturen (z. B. Harnblase, Rektum, Hirnstamm oder Hüftknochen) anhand des Deformations-Szenarios transformiert. Um kleine Diskretisierungsfehler durch die Zerlegung in finite Elemente (Abschnitt 6.3) zu beheben, werden auch Rektum und Harnblase transformiert, obwohl bereits eine grobe Repräsentation im deformierten Volumennetz vorhanden ist.

Neben den Konturen (illustriert in Abb. 98) wird das Planungsbild transformiert und ein Verschiebungsvektorfeld generiert. Transformierte Bilder und Vektorfelder werden qualitativ evaluiert und zur Visualisierung von Bewegungen verwendet.

7.5.2. Beispielanwendung Sicherheitssäume

Es werden 400 Deformations-Szenarien gebildet, das CTV damit transformiert, voxelisiert und in ein gemeinsames Voxelgitter akkumuliert. Es werden alle Voxel extrahiert, in welchen sich das CTV in mindestens 5 % der Szenarien befindet,

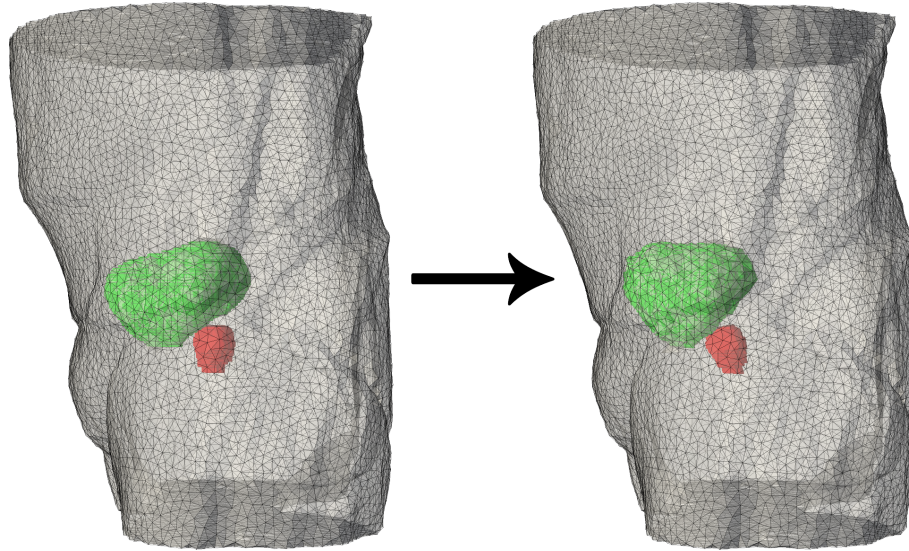


Abbildung 98: Das CTV (rot) wird mittels baryzentrischer Koordinaten transformiert. Das dafür notwendige Deformations-Szenario der Änderung des Füllzustands der Harnblase bestehend aus dem Referenz-Volumennetz (links, grau) und dem deformierten Volumennetz (rechts, grau).

um einen Sicherheitssaum zu generieren. Als CTV wird einerseits nur die Prostata (CTV_{klein}) und andererseits die Prostata mit Samenblasen ($CTV_{\text{groß}}$) gewählt.

Zur vergleichenden Evaluation wird ein homogener Sicherheitssaum von 6 mm generiert (Methode 1). Zusätzlich wird ein heterogener Sicherheitssaum verwendet (Methode 2, Abschnitt 7.3.2), der eine unterschiedliche Breite

$$m_i = \bar{u}_i + 2s_i \quad (44)$$

abhängig von der Richtung i aufweist, basierend auf einer Statistik mit dem Mittelwert \bar{u}_i und der Standardabweichung s_i der Prostataverschiebungen.

Für die Evaluation werden die Metriken aus Abschnitt 7.3.3 verwendet. Zusätzlich wird für diese Kohorte die Überschneidung zwischen Risikostrukturen und Zielvolumen bestimmt. Sie wird durch Zählen der Voxel berechnet, die in einer Risikostruktur und dem ITV enthalten sind.

Anders als bei den Kopf-Hals-Patienten müssen die IGRT-Kontrollbilder nicht registriert werden, da sie bereits vollständig segmentiert sind.

7.5.3. Ergebnisse

Nachbereitungen

Abb. 99 zeigt Sagittalebene von deformierten Planungsbildern (links) und 3D-Oberflächen der deformierten, strahlentherapeutisch relevanten Strukturen (rechts). Die Deformationen wurden mit drei exemplarisch ausgewählten Deformations-Szenarien durchgeführt, welche die Harnblase in verschiedene Formen transformieren.

In den Sagittalebene schnittbildern sind die unterschiedlichen Formen der Harnblase gut zu erkennen. Szenario 1 entspricht ungefähr der Planungssituation. Das CTV

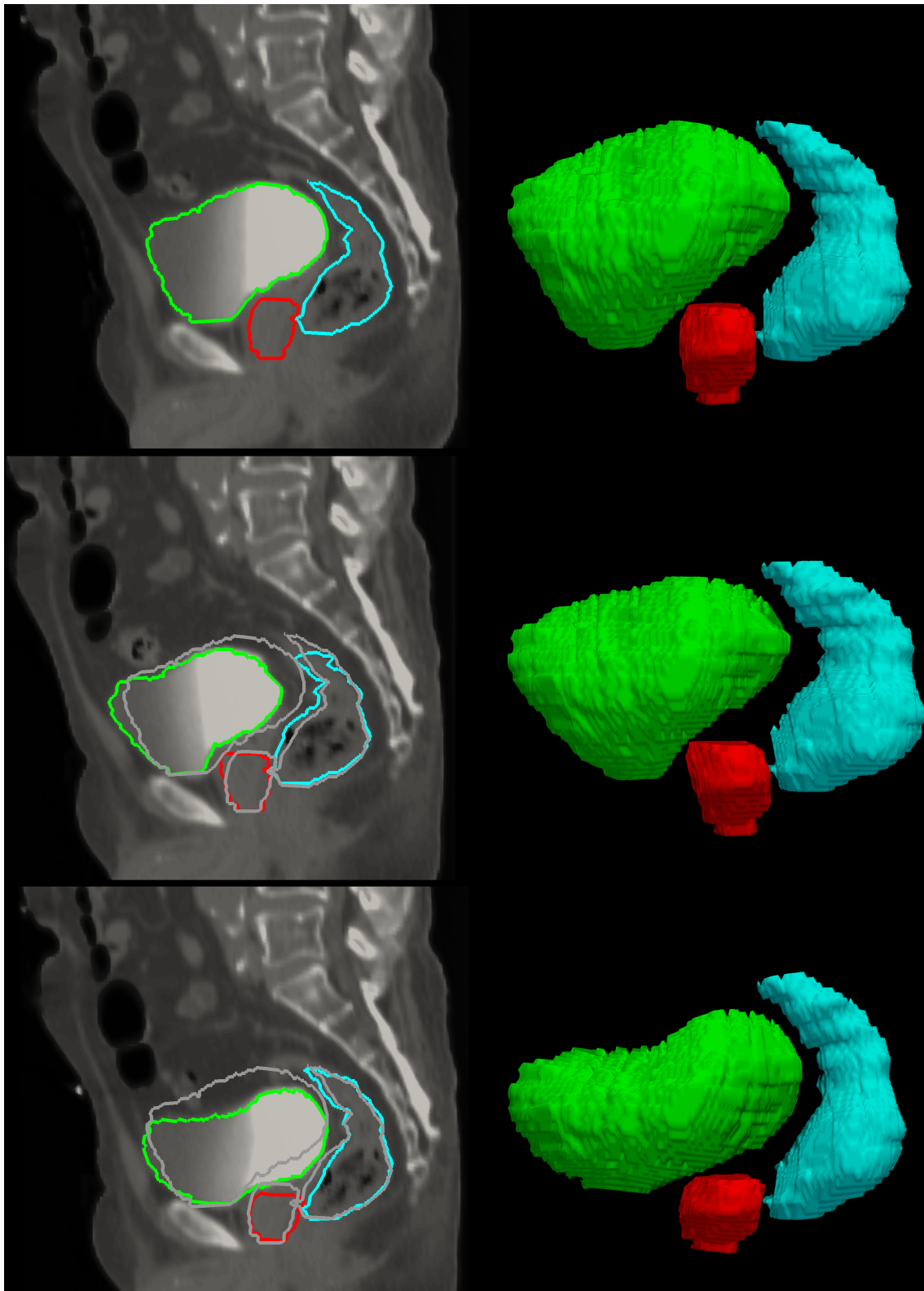


Abbildung 99: Drei Deformations-Szenarien; links: eine Sagittalebene des transformierten Planungsbildes mit segmentierten Strukturen (Harnblase in grün, Rektum in blau, Prostata in rot); rechts: die transformierten Strukturen als 3D-Oberflächen (Harnblase in grün, Rektum in blau, Prostata in rot)

wird je nach Formänderung für Szenario 2 nach vorn bzw. für Szenario 3 nach hinten deformiert.

Sicherheitssäume

Methode 1 und 2 benötigten weniger als eine Sekunde für die Bestimmung eines homogenen bzw. heterogenen Sicherheitssaums. Die szenariobasierte Methode 3 benötigte dagegen 7 Stunden.

Für jede Methode wurde das Volumen des Sicherheitssaumes (CTV_{klein} und $CTV_{\text{groß}}$) bestimmt (Tabelle 19). Im Mittel ist das Volumen des mit Methode 1 generierten Sicherheitssaumes deutlich größer als bei Methode 2 und 3. Die Breite des Sicherheitssaums bei Methode 2 und 3 ist in Seitwärtsrichtung deutlich kleiner (Abb. 100), was durch die geringe Beweglichkeit der Prostata in diese Richtung zu erwarten war. Mit Methode 3 wird der Sicherheitssaum im oberen Bereich deutlich breiter generiert.

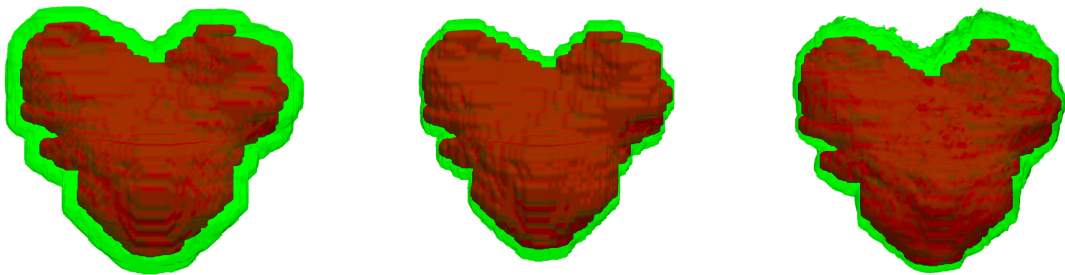


Abbildung 100: ITV-Sicherheitssäume eines exemplarischen Patienten (Patient 19); links: homogener Sicherheitssaum von 3 mm (Methode 1); Mitte: heterogener Sicherheitssaum (Methode 2); rechts: szenariobasierter Sicherheitssaum (Methode 3).

Für Methode 1 wurde im Mittel das größte Volumen $\overline{V_{ITV \setminus CTV}}$ gesunden Gewebes einer hohen Strahlungs dosis ausgesetzt: Über alle Fraktionen und Patienten (Tabelle 20) war ein mittleres Volumen von 43,1 ml bzw. 77,9 ml nicht innerhalb des $fCTVs$. Mit den Methoden 2 und 3 konnte dieses Volumen ähnlich gut auf 17,8 ml bzw. 17,5 ml für CTV_{klein} und auf 35,2 ml bzw. 36,8 ml für $CTV_{\text{groß}}$ reduziert werden.

Mit Methode 1 war die Tumorabdeckung für CTV_{klein} und $CTV_{\text{groß}}$ am besten (Tabelle 21). Dabei ist zu beachten, dass das Volumen des Sicherheitssaums bei Methode 1 auch sehr groß ist.

Die Tumorabdeckung für CTV_{klein} war bei Methode 3 besser als bei Methode 2. Das Volumen des im Mittel nicht behandelten Bereiches war bei Methode 2 $V_{fCTV_{\text{klein}} \setminus ITV} = 2,3 \text{ ml}$, während Methode 3 $V_{fCTV_{\text{klein}} \setminus ITV} = 2,7 \text{ ml}$ erreichte. Für das $CTV_{\text{groß}}$ war die Tumorabdeckung jedoch mit Methode 2 kleiner als bei Methode 3. Das Volumen des im Mittel nicht behandelten Bereiches belief sich bei Methode 2 auf $V_{fCTV_{\text{groß}} \setminus ITV} = 5,2 \text{ ml}$, während Methode 3 $V_{fCTV_{\text{groß}} \setminus ITV} = 4,9 \text{ ml}$ aufwies.

Patient	Volumen des ITVs (in ml)					
	CTV _{klein}			CTV _{groß}		
	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 1	Methode 2	Methode 3
1	78,35	49,84	48,75	98,03	58,90	60,68
2	71,04	46,36	40,81	106,66	67,67	63,42
3	62,48	37,83	40,65	90,44	52,23	57,49
4	99,51	67,07	69,08	182,42	123,49	134,17
5	98,24	64,63	62,79	137,41	85,40	85,49
6	69,75	45,39	40,91	113,30	70,88	58,55
7	83,26	51,44	52,01	131,55	76,80	83,05
8	61,20	39,37	40,25	156,94	103,56	111,93
9	55,43	33,70	34,29	98,03	58,90	60,68
Mittel	75,47 (100 %)	48,40 (-35,9 %)	47,73 (-36,8 %)	123,86 (100 %)	77,54 (-37,4 %)	79,50 (-35,8 %)

Tabelle 19: Größe des Volumens V_{ITV_i} (in ml)

Patient	Volumen des bestrahlten gesunden Gewebes (in ml)					
	CTV _{klein}			CTV _{groß}		
	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 1	Methode 2	Methode 3
1	39,19	12,48	12,43	65,30	27,95	29,66
2	36,33	13,99	8,91	61,24	25,32	20,95
3	39,61	16,02	18,99	60,13	23,99	29,11
4	52,96	23,56	25,61	105,85	52,62	61,80
5	51,80	20,67	18,54	82,43	35,32	34,54
6	43,11	18,96	15,37	72,12	30,81	22,12
7	52,96	24,38	25,34	86,06	39,11	43,87
8	36,89	16,15	16,84	102,65	53,24	59,82
9	35,05	14,04	15,04	65,30	27,95	29,66
Mittel	43,10 (100 %)	17,80 (-58,7 %)	17,45 (-59,5 %)	77,90 (100 %)	35,15 (-54,9 %)	36,84 (-52,7 %)

Tabelle 20: Mittlere Größe des Volumens $\overline{V_{ITV_i \setminus fCTV}}$ (in ml); dieses entspricht dem Bereich des ITVs, welches gesundes Gewebe enthält.

Patient	Volumen des verfehlten CTVs (in ml)					
	CTV _{klein}			CTV _{groß}		
	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 1	Methode 2	Methode 3
1	0,19	1,99	3,03	0,44	2,22	2,14
2	0,54	2,88	3,35	0,95	4,03	3,90
3	0,10	1,16	1,31	0,25	2,32	2,18
4	0,33	3,36	3,40	1,61	7,31	5,82
5	0,18	2,66	2,37	1,95	6,85	5,98
6	0,00	0,21	1,10	0,09	1,20	4,85
7	3,49	6,74	7,12	6,80	14,61	13,12
8	0,13	1,22	1,04	1,73	5,70	3,90
9	0,14	0,86	1,27	0,44	2,22	2,14
Mittel	0,57 (100 %)	2,34 410,5 %	2,66 466,7 %	1,58 (100 %)	5,16 326,6 %	4,89 309,5 %

Tabelle 21: Mittlere Größe des Volumens $\overline{V_{\text{CTV} \setminus \text{ITV}_i}}$ (in ml); dieses Volumen entspricht dem Bereich des transformierten CTVs, das durch das jeweilige ITV nicht abgedeckt wird.

Die Überlappungen von ITV und Risikostrukturen wurden erfasst, um das lokale Risiko für Strahlenbelastungen zu bestimmen. Tabelle 22 zeigt die Überlappungen von ITV und Rektum bzw. Harnblase für alle drei Methoden. Das Volumen der Überlappung ist mit Methode 1 am größten und mit Methode 2 am kleinsten. Das gilt sowohl für CTV_{klein} als auch für CTV_{groß}.

Patient	CTV _{klein}			CTV _{groß}		
	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 1	Methode 2	Methode 3
Rektum	3,07	1,06	1,38	4,44	1,64	2,18
Harnblase	3,20	1,54	2,17	6,61	3,34	4,70

Tabelle 22: Überlappungen von ITV und Risikostrukturen (in ml)

7.5.4. Diskussion

Nachbereitungen

In der Nachbereitung der Deformations-Szenarien können wichtige Daten für die Therapieplanung generiert werden. Dazu gehören deformierte CT-Bilder, die für eine robuste Dosisberechnung verwendet werden können und deformierte therapierelevante Strukturen (CTVs und Risikostrukturen) für Dosisevaluationen. Außerdem werden Vektorfelder des DVFs (Abb. 101) als genaue Beschreibung der Transformation generiert.

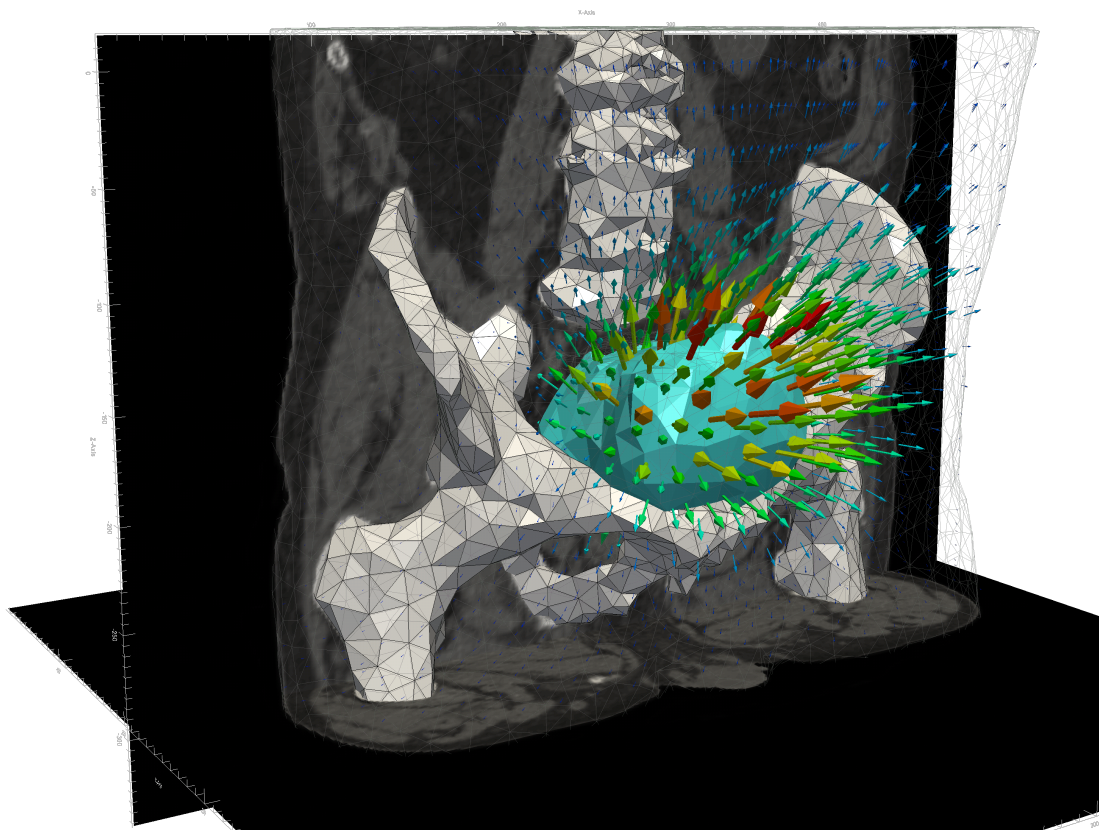


Abbildung 101: Das Verschiebungsvektorfeld (Pfeile) eines Patienten-Szenarios beschreibt die Deformation durch Änderungen von Organformen der Harnblase sehr genau.

Beispielanwendung Sicherheitssäume

Die deformierten therapierelevanten Strukturen werden exemplarisch für die Generierung eines Sicherheitssaums verwendet, welcher die zu erwartenden Deformationen abdeckt.

Es kann gezeigt werden, dass das Volumen des Sicherheitssaums gegenüber der klinisch üblichen Methode 1 stark reduziert wird, nämlich um 36,8 % für CTV_{klein} bzw. 35,8 % für $CTV_{\text{groß}}$. Dadurch wird auch das Volumen des bestrahlten gesunden Gewebes um 59,5 % bzw. 52,7 % entsprechend stark reduziert. Der Grund dafür

ist, dass der im Pelvis-Bereich übliche homogene Sicherheitssaum von 6 mm bei Methode 1 im Verhältnis zur in der Patientenkohorte auftretenden Deformation eher groß ist. Entsprechend wird (anders als bei der Evaluation der Kopf-Hals-Patienten) die Tumorabdeckung reduziert statt erhöht. Die relative Reduktion ist sehr ausgeprägt, das Volumen des verfehlten CTVs ist bei Methode 3 bis 4,7-fach größer als bei Methode 1. Das absolute Volumen des verfehlten CTVs beträgt mit Methode 3 jedoch nur 2,66 ml bzw. 4,89 ml.

Da die Methoden 2 und 3 auf eine Abdeckung von 95 % für die gegebene Patientenkohorte parametrisiert sind, sind ihre Ergebnisse besser miteinander vergleichbar. Der Vergleich zeigt im Falle von CTV_{klein} eine höhere Tumorabdeckung für Methode 2, für $CTV_{\text{groß}}$ dagegen eine höhere Tumorabdeckung für Methode 3. Demgemäß spielt erst in größeren Bereichen mit komplexer Deformation eine genauere Modellierung der Deformation eine Rolle. Bei der Modellierung der Deformation der Prostata ohne Samenblasen reicht für diesen Anwendungsfall bereits ein einfaches Modell aus.

Die Überlappungen des Sicherheitssaums mit den Risikoorganen sind bei der Verwendung der Methoden 2 und 3 deutlich geringer als bei Methode 1, da die ITV geringere Volumen hat. Der Vergleich zwischen Methode 2 und 3 zeigt, dass Methode 3 eine größere Überlappung mit den Risikostrukturen als Methode 2 besitzt, was sowohl für CTV_{klein} als auch für $CTV_{\text{groß}}$ gilt. Ein Grund dafür ist, dass die beiden Risikostrukturen gleichzeitig die wichtigsten bewegungsauslösenden Strukturen sind, was mit Methode 3 abgebildet wird und deshalb zu größeren Sicherheitssäumen in der Nähe dieser Risikostrukturen führt.

7.6. Resümee

Der Prozess SZENARIO-INTEGRATION bereitet das klinisch segmentierte CT-Bild der Strahlentherapieplanung anhand von Deformations-Szenarien auf. Er besteht aus den nebenläufigen Schritten Konturdeformation, Bilddeformation und Vektorfeldererstellung.

- **Konturdeformation**

Einzelne Knoten der Oberflächen der Strukturen werden Punkt für Punkt in baryzentrische Koordinaten im initialen Volumennetz umgewandelt, um ihre Position im deformierten Volumennetz zu bestimmen und sie so zu deformieren.

- **Bilddeformation**

Für die Bilddeformation werden die Voxelmittelpunkte im zu generierenden deformierten Bild Punkt für Punkt in baryzentrische Koordinaten im deformierten Volumennetz umgewandelt, um das initiale Bild am entsprechenden Punkt interpolierend auszulesen.

- **Vektorfelderstellung**

Bei der Vektorfelderstellung wird ein vollständiges Verschiebungsvektorfeld im Definitionsbereich der Referenzkonfiguration gebildet, welches die Transformation aus der Referenzkonfiguration in die deformierte Konfiguration beschreibt.

Bei der Evaluation der SZENARIO-INTEGRATION mit der Kopf-Hals-Patientenkohorte werden Deformations-Szenarien von Posenänderungen verwendet, um segmentierte CT-Bilder der Kopf-Hals-Patienten aufzubereiten. Die dabei generierten deformier-

ten CT-Bilder und therapierelevanten Strukturen können für die Therapieplanung verwendet werden. Ihre exemplarische Verwendung für die Generierung eines Sicherheitssaums zeigt, dass der Sicherheitssaum mit der szenariobasierten Planung im Vergleich zum klinisch üblichen homogenen Sicherheitssaum um 13,3 % reduziert werden kann, wobei gleichzeitig die Tumorabdeckung verbessert wird. Eine spezialisierte Methode für die Erzeugung heterogener Sicherheitssäume ist im Vergleich ähnlich gut geeignet, hat jedoch Schwächen in Bereichen, in denen mechanische Zusammenhänge wichtig sind.

Für die Evaluation der SZENARIO-INTEGRATION mit der Pelvis-Patienten-Kohorte werden segmentierte CT-Bilder von Pelvis-Patienten mit Deformations-Szenarien von Organformänderungen aufbereitet. Die deformierten CT-Bilder und deformierten therapierelevanten Strukturen können für verschiedene Therapieplanungsmethoden verwendet werden. Bei der exemplarischen Anwendung der Generierung eines Sicherheitssaums zeigt sich eine deutliche Anpassung an die Deformationen der Patientenkohorte. Eine einfache Methode für die Generierung heterogener Sicherheitssäume ist für kleine Zielvolumen (nur Prostata) ähnlich gut geeignet. Für große Zielvolumen mit komplexen Deformationen (Prostata mit Bläschendrüse) ist die vorgestellte szenariobasierte Methode besser geeignet.

In beiden Kohorten zeigt sich, dass die Patienten-Szenarien gut geeignet sind, um zu erwartende Deformationen für die Erzeugung des Sicherheitssaumes zu verwenden. Es kann erwartet werden, dass mit der Integration der umfangreichen weiteren Informationen aus den Szenarien (z. B. deformierte CT-Bilder) weitere Verbesserungen bei aufwendigeren Planungsmethoden wie der robusten Planung erreicht werden können.

Die in Abschnitt 4.7 aufgestellten Anforderungen werden wie folgt durch die SZENARIO-INTEGRATION erfüllt:

- **Bestehende Verfahren wiederverwenden**

Bestehende (adaptive) Planungsverfahren verwenden mehrere „echte“ segmentierte CT- oder MRT-Bilder. Die Patienten-Szenarien können in gleicher Weise verwendet werden und lassen sich deshalb sehr einfach in bestehende Verfahren integrieren.

- **Realistische Patienten-Szenarien**

Die Patienten-Szenarien unterscheiden sich kaum von „echten“ segmentierten Bildern und können transparent in bestehende Verfahren integriert werden.

- **Generisch**

Die Deformations-Szenarien beider Patientenkohorten können mit den gleichen Methoden und Implementierungen aufbereitet werden. Für vergleichbare Körperregionen kann erwartet werden, dass sie genauso aufbereitet werden können. Für Körperregionen mit Diskontinuitäten müssten die Methoden angepasst werden, falls segmentierte Strukturen Volumennetzgrenzen kreuzen.

- **Automatisch**

Die vorgestellten Schritte sind als Nachbearbeitungsschritte in der MSML implementiert. Sie können vollautomatisch und reproduzierbar durchgeführt werden.

- **Schnell**

Es wird eine hierarchische Datenstruktur (Octree) verwendet, um bei großen Volumennetzen mit vielen Tetraederelementen die Berechnung der baryzentrischen Transformationen zu beschleunigen.

8. Resümee

In diesem Kapitel wird die Arbeit zusammengefasst und in ihrer Gesamtheit diskutiert. In diesem Rahmen werden Antworten auf die Fragestellungen aus Kapitel 1 gegeben.

8.1. Motivation

Hochpräzise Verfahren der Strahlentherapie (Abschnitt 2.4.3) für die Behandlung von Krebspatienten ermöglichen eine exakte Strahleinstellung, sodass in unbewegter Anatomie eine hochkonforme Bestrahlung der Zielstruktur möglich wäre und gleichzeitig strahlenempfindliche benachbarte Organe geschont werden könnten. Doch trotz umfangreicher Maßnahmen zur Patientenfixierung, beispielsweise mit Kopfmasken, Rahmen und Vakuummatratzen, kommt es nicht nur zu Bewegungen während der Bestrahlung, sondern auch zu erheblichen Veränderungen zwischen der anatomischen Situation im Bestrahlungsplanungs-CT-Bild und der tatsächlichen Situation an den späteren Behandlungstagen der fraktionierten Therapie.

Zu den Ursachen der interfraktionellen Veränderungen (Abschnitt 2.6.3) gehören unterschiedliche Gelenkstellungen, unterschiedliche Füllstände von Hohlraumorganen, Gewichtsveränderungen des Patienten oder auch die Schrumpfung des Tumors. Alle diese Veränderungen verursachen Deformationen und können durch eine einfache Korrektur der Position und Orientierung des Patienten, wie dies üblicherweise bei einer bildgestützten Strahlentherapie (IGRT) durchgeführt wird, kaum kompensiert werden.

Zurzeit werden deshalb in der Therapieplanung vereinfachende Annahmen getroffen, um interfraktionelle Veränderungen durch homogene Sicherheitssäume zu kompensieren. Diese müssen aufgrund fehlender Informationen über die Deformationen sehr groß gewählt werden und es muss mehr gesundes Gewebe mitbestrahlt werden, als notwendig wäre.

8.2. Stand der Forschung

Aktuelle Weiterentwicklungen im Bereich der IGRT-Bildgebung (Abschnitt 3.1) erlauben es, direkt vor der Therapiefraktion anatomische Veränderungen darzustellen. Dies würde eine tägliche Online-Neuplanung (adaptive Strahlentherapie Abschnitt 3.3.2) ermöglichen. Der Bestrahlungsplan könnte dabei tagesaktuell an die anatomische Situation angepasst werden. Die Möglichkeiten der Online-Neuplanung sind jedoch aufgrund der kurzen Zeit eingeschränkt, da eine vollständige Planung viel Zeit benötigt. Deshalb muss vorher bereits ein Therapieplan vorliegen, der bei Bedarf adaptiert wird.

Der Therapieplan kann alternativ nach mehreren Therapiefraktionen an die bisher mit der IGRT-Bildgebung beobachteten Veränderungen des Patienten angepasst werden (Abschnitt 3.3.3). Bei dieser Offline-Neuplanung kann sogar die bisher deponierte Bestrahlungsdosis berechnet und berücksichtigt werden.

In allen Fällen muss vor der Therapie ein Bestrahlungsplan vorliegen, der die zu erwartenden Veränderungen berücksichtigt. Schon mit sehr einfachen Deformations-

modellen kann die Planung deutlich verbessert (Abschnitt 3.3.4) und beispielsweise der notwendige Sicherheitssaum reduziert werden.

Mit detaillierteren Deformationsmodellen, wie sie zurzeit im Bereich der Bildregistrierung für die Aufbereitung der IGRT-Bilder für die adaptive Strahlentherapie verwendet werden (Abschnitt 3.2), kann die Planung weiter verbessert werden. Zu den wichtigsten Deformationsmodellen gehören

- Statistische Deformationsmodelle und
- Biomechanische Deformationsmodelle.

Statistische Ansätze werden mit analysierten Deformationen aus Patientenkohorten gebildet, wohingegen spezifische biomechanische Modelle die Geometrie individueller Patienten sehr genau abbilden können und mechanisches Vorwissen integrieren (Abschnitt 4.3).

8.3. Material und Methoden

Die Grundidee (Abschnitt 4.1) dieser Arbeit ist es, vollständige Patienten-Szenarien zu erzeugen, welche u. a. aus künstlich generierten CT- oder MRT-Bildern des jeweiligen Patienten bestehen. Jedes Szenario basiert dabei auf einem segmentierten Bild des Patienten (CT- oder MRT-Bild) und einer zufällig generierten Deformation. Für die Generierung wird ein Deformationsmodell benötigt.

Mit dem Deformationsmodell der vorliegenden Arbeit sollen patientenspezifische biomechanische Modelle des Patienten mit statistischen Modellen der Deformationen früherer Patienten kombiniert (Abschnitt 4.4) werden, um zu erwartende Veränderungen möglichst genau abschätzen zu können.

Das Gesamtsystem für die Generierung patientenspezifischer Deformationsmodelle besteht aus den folgenden einzelnen Prozessen:

- **Deformationsmerkmalmodellierung**

Durch die tägliche Bildgebung der IGRT steht ein großes Archiv von dreidimensionalen CT-, CBCT- oder MRT-Kontrollbildern zur Verfügung. Im Prozess DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG (Kapitel 5) werden aus diesen Bildern deformationsauslösende Veränderungen (Punktverschiebungen und Organoberflächen) extrahiert. Diese Deformationsmerkmale werden statistisch modelliert. Das statistische Modell erlaubt das zufällige Generieren von Szenarien dieser Merkmale (Deformationsmerkmals-Szenarien) mit einem Quasi-Monte-Carlo-Verfahren. Die Szenarien beschreiben beispielsweise eine zufällige Posen- oder Organformänderung.

- **Biomechanische Modellierung**

Für die Bestimmung der vollständigen Deformation wird ein patientenspezifisches Finite-Elemente-Modell (Kapitel 6) verwendet. Dieses Modell bildet einerseits physikalische Zusammenhänge aus der Kontinuumsmechanik ab und verwendet andererseits geometrische Informationen aus dem segmentierten Bild des Patienten. Für das Modell werden aus Deformationsmerkmalen Kräfte gebildet, die das Finite-Elemente-Modell in eine entsprechende Deformation transformieren. Dieses Deformations-Szenario kann durch ein Verschiebungsvektorfeld repräsentiert werden.

- **Szenario-Integration**

Die Integration der Szenarien in die bestehende Prozesskette der Strahlentherapieplanung erfolgt durch Nachbereitungen der Deformations-Szenarien. Im Prozess SZENARIO-INTEGRATION (Kapitel 7) werden aus Deformations-Szenarien und einem segmentierten CT-/MRT-Bild eines Patienten Patienten-Szenarien generiert. Diese können künstlich generierte, segmentierte CT-/MRT-Bilder und zugehörige Verschiebungsvektorfelder enthalten.

Für Modellierung und Evaluation werden 500 bzw. 180 IGRT-Kontrollbilder von Kopf-Hals-Patienten bzw. Pelvis-Patienten verwendet. Die Kontrollbilder zeigen die anatomischen Situationen der Patienten während der fraktionierten Therapien an verschiedenen Tagen (Abschnitt 4.8).

8.4. Ergebnisse

Die beiden Prozesse DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG und BIOMECHANISCHE MODELLIERUNG werden getrennt vom Gesamtsystem evaluiert. Die Evaluationen dienen v. a. dem Finden der besten Modellierungen.

- **Deformationsmerkmalmodellierung**

Für die Evaluation dieses Prozesses werden Deformationsmerkmale aus IGRT-Kontrollbildern extrahiert und statistisch modelliert (Abschnitt 5.7). In einer „Leave One Out“-Kreuzvalidierung wird für jeden Patienten untersucht, wie gut seine Deformationsmerkmale aus Statistiken der Deformationsmerkmale der übrigen Patienten abgeschätzt werden können. Bei der Verwendung von 400 Szenarien für Kopf-Hals-Patienten wird eine mittlere Abweichung von 2,5 mm zwischen dem ähnlichsten Szenario und den tatsächlichen Deformationsmerkmalen der 5–20 IGRT-Kontrollbilder festgestellt. Bei der Pelvis-Patientenkohorte beträgt die mittlere Abweichung zwischen 5–20 Referenzformen für Harnblase und Rektum und dem ähnlichsten Szenario 2,6 mm bzw. 2,2 mm (Abschnitt 5.8).

- **Biomechanische Modellierung**

Für die Evaluation des biomechanischen Modells wird untersucht, wie gut das Modell die tatsächliche Deformation nachbildet, wenn es durch die zugehörigen Deformationsmerkmale deformiert wird. Da für die Kopf-Hals-Patienten-Kohorte keine Referenzdaten vorliegen, werden stattdessen Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die notwendige Modellkomplexität zu untersuchen (Abschnitt 6.6). Es wird festgestellt, dass sich die Ergebnisse mit einer aufwendigen Knochenmodellierung im Mittel um 0,87 mm von den Ergebnissen ohne Knochenmodellierung unterscheiden. Bei der Pelvis-Patienten-Kohorte liegt die segmentierte Prostata als Referenz vor und es kann eine mittlere Genauigkeit von 1,23 mm Oberflächendistanz ermittelt werden (Abschnitt 6.7).

Die Deformationsabschätzung des Gesamtsystems wird zusammen mit dem Prozess SZENARIO-INTEGRATION durch retrospektive Analysen der IGRT-Kontrollbilder in Kapitel 7 evaluiert. Für die Evaluation werden in Kreuzvalidierungen Sicherheitssäume auf Grundlage der Szenarien des Deformationsmodells generiert. Die Sicherheitssäume werden anhand der tatsächlichen Veränderungen mit verschiedenen

Metriken analysiert und mit anderen Methoden für die Generierung von Sicherheitssäumen verglichen.

- **Kopf-Hals-Patienten**

Die Posenänderungen werden statistisch modelliert und zufällige Posen-Szenarien (Deformationsmerkmals-Szenarien) werden generiert. Mit dem patientenspezifischen biomechanischen Modell werden daraus vollständige Verschiebungsvektorfelder (Deformations-Szenarien) gebildet, welche die Deformation im Kopf-Hals-Bereich sowie im Bereich des oberen Thorax repräsentieren. Mit der retrospektiven Analyse wird gezeigt, dass der Sicherheitssaum gegenüber dem klinisch üblichen homogenen Sicherheitssaum um 13,3 % reduziert werden kann und sich dabei sogar die Tumorabdeckung verbessern lässt (Abschnitt 7.4). Im Vergleich mit komplexeren Ansätzen für die Generierung von Sicherheitssäumen, die zurzeit erforscht werden, zeigt sich eine ähnlich gute Anpassung des Sicherheitssaumes an die auftretenden Veränderungen.

- **Pelvis-Patienten**

Die Formänderungen der Hohlorgane Harnblase und Rektum werden mit einem statistischen Formmodell modelliert und zufällige Änderungen der Organformen werden als Form-Szenarien (Deformationsmerkmals-Szenarien) generiert. Mit dem patientenspezifischen biomechanischen Modell werden basierend auf diesen Veränderungen Verschiebungsvektorfelder (Deformations-Szenarien) generiert, welche die Deformation im Pelvis-Bereich abbilden. Besonders bei größeren Zielvolumina (Prostata und Samenbläschen) zeigt sich eine gute Anpassung des Sicherheitssaumes an die auftretenden Veränderungen (Abschnitt 7.5). Auch im Vergleich mit Ansätzen zur Generierung von Sicherheitssäumen, die zurzeit erforscht werden, zeigt sich eine teilweise bessere Anpassung.

8.5. Diskussion

Hier werden die Ergebnisse der Evaluationen des Deformationsmodells diskutiert, das Deformationsmodell anhand der in Abschnitt 4.2 aufgestellten Anforderungen untersucht und das Potential der szenariobasierten Anwendung des Deformationsmodells in der Strahlentherapie eingeschätzt.

8.5.1. Bewertung der Ergebnisse des Deformationsmodells

Die Ergebnisse der Evaluation der DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG zeigen, dass mit dem statistischen Modell für einen individuellen Patienten potentielle Veränderungen prätherapeutisch als Deformationsmerkmals-Szenarien ausreichend gut erzeugt werden können.

Die Ergebnisse der Evaluation der BIOMECHANISCHEN MODELLIERUNG zeigen, dass die verwendeten biomechanischen Modelle genau genug sind, um aus den generierten Deformationsmerkmals-Szenarien vollständige Deformations-Szenarien zu erzeugen.

Die Ergebnisse der Deformationsabschätzung durch das Gesamtsystem nach der SZENARIO-INTEGRATION zeigen, dass die interfraktionellen Veränderungen für Kopf-Hals-Patienten und Pelvis-Patienten mit dem vorgestellten Deformationsmodell so

gut abgeschätzt werden können. Damit können die auf Grundlage von Abschätzungen generierten Sicherheitssäume die tatsächlichen Veränderungen eines Patienten deutlich besser adaptieren als die klinisch üblichen homogenen Sicherheitssäume.

Die mit dem Deformationsmodell generierten Sicherheitssäume sind im Bereich komplexer Deformationen (große Zielvolumina, komplexe Umgebung) besser an die auftretenden Veränderungen angepasst als mit einfachen Deformationsmodellen generierte Sicherheitssäume.

8.5.2. Bewertung des Deformationsmodells anhand der Anforderungen

Das vorgestellte Deformationsmodells kann anhand der in Abschnitt 4.2 aufgestellten Anforderungen der Repräsentativität (Nutzen von Statistiken aus Patientenkohorten), Spezifität (Nutzen von geometrischem Wissen aus CT-/MRT-Bildern des neuen Patienten), Plausibilität (Nutzen von bekannten mechanischen Zusammenhängen) und Integrierbarkeit (einfache Anwendbarkeit in der Strahlentherapieplanung) genauer bewertet werden.

Das vorgestellte Deformationsmodell erfüllt diese Anforderungen wie folgt:

- **Repräsentativität**

Für das Deformationsmodell werden extrahierte Merkmale von veränderungsauslösenden interfraktionellen Veränderungen der Patientenkohorte statistisch modelliert (Kapitel 5). Diese Statistiken werden für die Erzeugung der Deformationsmerkmals-Szenarien verwendet. In den vorgestellten Anwendungsfällen werden Punktverschiebungen generiert, welche Veränderungen von Organoberflächen oder Gelenkstellungen repräsentieren. Dabei wird einerseits die aus dem Kollektiv abgeleitete Größe und Richtung der Verschiebung berücksichtigt. Andererseits werden dabei auch Korrelationen zwischen den Veränderungen benachbarter bzw. verbundener Punkte berücksichtigt. Die Repräsentativität kann dementsprechend als gut (Repräsentativität: +) eingeschätzt werden.

Die Korrelation verschiedener Organe wird jedoch nicht berücksichtigt und die Organe werden unabhängig voneinander modelliert.

Um aus den generierten Deformationsmerkmals-Szenarien vollständige Beschreibungen (Deformationsszenarien) zu generieren, ist ein aufwendiges Modell notwendig. Anders als mit statistischen Deformationsmodellen (siehe Abschnitt 3.2.1) können mit dem vorliegenden statistischen Modell keine vollständigen Beschreibungen für Deformationen generiert werden.

- **Spezifität**

Die individuelle Geometrie jedes neuen Patienten wird im vorgestellten Ansatz dadurch berücksichtigt, dass ein spezifisches biomechanisches Modell auf Grundlage des segmentierten CT-Bildes des Patienten erzeugt wird (Abschnitt 6.2). Die spezifische Position und Form von rigiden Knochen und andere mechanische relevanten Strukturen können so beim Berechnen der vollständigen Deformation berücksichtigt werden (Spezifität: +).

Die dafür notwendige Segmentierung ist aufwendig, sodass bei vielen Strukturen auf deren Modellierung verzichtet werden muss. Durch neue automatische Methoden könnte der Aufwand reduziert werden und eine spezifische Modellierung

ermöglicht werden.

Die initiale Geometrie könnte auch für die Einschränkung der zu generierenden Deformationsmerkmals-Szenarien verwendet werden, sodass beispielsweise für Patienten mit einer im Planungsbild stark gefüllten Blase eher Szenarien gebildet werden, die eine reduzierte Blasenfüllung aufweisen. Ein einfacher Ansatz hat sich bei der Pelvis-Patientenkohorte jedoch nicht bewährt (Abschnitt 5.8.6). Deshalb wird stattdessen angenommen, dass das Planungsbild eines Patienten einen Mittelwert der zu erwartenden Zustände darstellt. In Zukunft könnte diese Zustandsinformation durch das Modell verwendet werden.

Auch andere Faktoren (Alter, Gewicht, Geschlecht) können neben den reinen geometrischen Informationen eine wichtige Rolle bei den zu erwartenden Veränderungen spielen. Sie könnten in Zukunft zusätzlich mit dem statistischen Modell abgebildet werden.

- **Mechanische Plausibilität**

Im statistischen Modell werden der punktweise Bewegungsspielraum von Kontrollpunkten und die Korrelationen zwischen deren Verschiebungen abgebildet. Komplexe Zusammenhänge sind demgemäß nicht abgebildet, und so können vom statistischen Modell zufällig generierte Deformationsmerkmals-Szenarien widersprüchlich und mechanisch unplausibel sein.

Das biomechanische Modell erzwingt die mechanisch plausible Interpolation der Deformation (hohe Plausibilität: +). Ausgehend von den Verschiebungen der Deformationsmerkmale wird mit der Finite-Elemente-Methode ein Verschiebungsvektorfeld bestimmt, das den mechanischen Gesetzen der Kontinuums-Mechanik unterliegt (Abschnitt 6.4).

Dies wird dadurch erreicht, dass das biomechanische Modell durch Krafterandbedingungen in die Form gebracht wird, die durch die Verschiebungen des Deformationsmerkmals-Szenarios vorgegeben sind. Die dabei verwendeten Kräfte sind eher klein gewählt und können das Patientenmodell nur begrenzt deformieren, sodass die Deformation beim Auftreten größerer mechanischer Spannungen (Knochen wird deformiert) reduziert wird und somit die mechanische Plausibilität erhalten bleibt.

Das verwendete mechanische Modell ist eher einfach. Der Fokus liegt an dieser Stelle auf der Kopplung mit dem statistischen Modell. Aufwendigere Modelle können noch mehr mechanische Eigenschaften berücksichtigen. Dazu gehört beispielsweise das Gleiten, wodurch das vorgestellte Modell auch für Modellierungen im Bereich der Lungen verwendet werden könnte, oder die mechanische Modellierung von Gelenken, was eine Anwendung des Modells auf größere Veränderungen der Gelenkstellungen ermöglichen würde.

- **Integrierbarkeit**

Die vorgeschlagenen Deformations-Szenarien lassen sich für die Therapieplanung aufbereiten (Abschnitt 7.2). Beispielsweise kann der Bewegungsspielraum szenariobasiert abgeschätzt werden, sodass die zu erwartenden Deformationen bei der Therapieplanung miteinbezogen werden können, um einen variablen Sicherheitssaum an zu erwartende lokale Veränderungen anzupassen.

Die Voraussetzung, dass nur ein Bild nötig ist, wird erfüllt. Das Deformations-

modell kann also zum Zeitpunkt der Planung verwendet werden (Integrierbarkeit: +).

Eine wichtige Einschränkung ist die Kompatibilität der IGRT-Methoden. Patienten, deren Veränderungen mit dem Deformationsmodell abgeschätzt werden sollen, müssen genauso fixiert und gelagert werden wie die Patienten der statistisch erfassten Patientenkohorte des Deformationsmodells.

In Tabelle 23 wird der neue Ansatz zusammen mit den Klassen der Deformationsmodelle aus Abschnitt 3.2 aufgeführt. Das vorgestellte Deformationsmodell kann die in Abschnitt 4.2 aufgestellten Anforderungen der Repräsentativität, Spezifität, Plausibilität und Integrierbarkeit gleichzeitig erfüllen. Es werden mehr Informationen verwendet als bei den isolierten Ansätzen und somit kann prinzipiell eine bessere Abschätzung erreicht werden.

	Repräsentativität	Spezifität	Plausibilität	Integrierbarkeit
Abschnitt 3.2.1: 1. Patientenspezifische statistische Deformationsmodelle [SBYA05, SSA12]	+	+	o	-
Abschnitt 3.2.1: 2. Populationsbasierte statistische Deformationsmodelle [HCA ⁺ 11, HGA ⁺ 15, RDO ⁺ 17, BKS ⁺ 11]	+	-	-	+
Abschnitt 3.2.2: 3. Patientenspezifische mechanische Deformationsmodelle [AMMB08, ZWG ⁺ 15, TBS ⁺ 16]	-	+	+	+
Diese Arbeit	+(wie 2.)	+(wie 3.)	+(wie 3.)	+

Tabelle 23: Einschätzung der Eignung des Ansatzes dieser Arbeit für die Abschätzung der zu erwartenden interfraktionellen Deformation (vgl. Tabelle 4 in Abschnitt 4.3)

8.5.3. Bewertung des szenariobasierten Ansatzes für die Strahlentherapie

Die breite Anwendung des Deformationsmodells steht nicht mehr im Fokus dieser Arbeit, weswegen an dieser Stelle nur das Potential des Deformationsmodells für die Strahlentherapie abgeschätzt werden kann.

Die exemplarisch vorgestellte Generierung eines Sicherheitssaumes (Abschnitt 7.3) ist ein eher einfacher Anwendungsfall, welcher v. a. für die Evaluation des Deformationsmodells verwendet wird. Trotzdem zeigt dieser Anwendungsfall, wie durch die Abschätzungen der potentiellen Deformationen Sicherheitssäume reduziert werden können und weniger gesundes Gewebe mitbestrahlt werden muss.

Die Deformations-Szenarien können darüber hinaus verwendet werden, um vollständige Patienten-Szenarien zu generieren. Diese Szenarien enthalten künstlich generierte, segmentierte CT-Bilder und bieten damit detaillierte Informationen über potentielle Veränderungen. Neben den Veränderungen von Position und Form der Ziel- und Risikostrukturen stehen somit auch die Veränderungen der Grauwerte des CT-Bildes zur Verfügung, sodass auch Veränderungen der Dosisverteilung berechnet werden können. Patienten-Szenarien haben dementsprechend ein größeres Potential, die Therapieplanung zu verbessern, als eine Reduktion der Sicherheitssäume.

Zu den profitierenden Anwendungsfällen gehört beispielsweise die robuste Planung, welche die synthetischen CT-Bilder der Szenarien verwenden kann, um die Dosisverteilung zu bestimmen und unter Berücksichtigung verschiedener zu erwartender Deformationen zu optimieren²⁸.

Ein weiterer profitierender Anwendungsfall sind „Plan of the Day“-Konzepte (Abschnitt 3.3.4). Um verschiedene Pläne zu generieren, von denen am Behandlungstag der am besten passende ausgewählt wird, benötigen diese Konzepte CT-Bilder mit verschiedenen anatomischen Situation des Patienten. Genau wie bei der robusten Planung können mit dem Deformationsmodell entsprechende künstliche CT-Bilder erzeugt werden.

Das Deformationsmodell ermöglicht es außerdem, Semi-Online-Verfahren der adaptiven Strahlentherapie (Abschnitt 3.3.3) bereits zu Beginn der Therapie zu nutzen. Diese sind sonst erst nach einigen IGRT-Therapiefractionen einsetzbar, wenn genug Kontrollbilder zur Verfügung stehen. Nach einigen Therapiefraktionen können zusätzlich die Kontrollbilder des Patienten verwendet werden. In Zukunft wäre auch eine Integration der Kontrollbilder in das Deformationsmodell möglich. Das Deformationsmodell könnte im Therapieverlauf an den Patienten angepasst werden.

8.6. Fazit

Mit der vorliegenden Arbeit können zu erwartende interfraktionelle Veränderungen eines Patienten anhand seines CT-/MRT-Bildes abgeschätzt werden. Dazu wird ein Deformationsmodell verwendet, welches Patienten-Szenarien generieren kann. In den Szenarien sind potentielle Veränderungen als segmentierte synthetische CT-/MRT-Bilder repräsentiert.

Ein besonderer Fokus der Arbeit liegt auf der Kombination von Informationen aus verschiedenen Quellen und Modellen im Deformationsmodell. Dabei wird auf die Kompatibilität der Modelle geachtet, sodass das statistische Modell zusammen mit patientenspezifischen mechanischen Modellen verwendet werden kann.

Obwohl die Methoden, die für die statistische bzw. mechanische Modellierung verwendet werden, für sich genommen mit Blick auf vergleichbare Methoden aus dem Stand der Forschung noch Verbesserungspotential besitzen, wird eine hohe Qualität bei der Abschätzung erreicht. Die Genauigkeit kann in Zukunft durch aufwendigere Methoden schrittweise verbessert werden.

²⁸Eine erste Anwendung des Deformationsmodells im Bereich robuste Planung wird in einem Kooperationsprojekt demonstriert (siehe [BS14a]).

Der Stand der Forschung wird nicht nur um eine Methode der genauen Abschätzung der notwendigen Größe von Sicherheitssäumen erweitert, wie in der Evaluation gezeigt wird, sondern es kann auch eine Transformation des Planungsbildes erfolgen. Dies ermöglicht die Untersuchung des Einflusses verschiedener Deformations-Szenarien auf die Dosisverteilung der Bestrahlung.

Zudem wird eine hohe Generalisierbarkeit erreicht. Da sich sowohl die jeweiligen statistischen Modelle als auch die mechanischen Modelle sehr ähnlich sind, kann das Deformationsmodell sowohl Veränderungen im Kopf-Hals-Bereich als auch im Pelvis-Bereich abbilden. Dadurch kann das Deformationsmodell mit wenig Aufwand auch für andere Körperregionen adaptiert und eingesetzt werden.

Ein Nachteil des Deformationsmodells ist, dass für die statistische Analyse viele Bilddaten benötigt werden. Die beiden evaluierten Patientenkohorten bestehen aus über 200 bzw. 500 CT-/MRT-Bildern.

Ein weiterer Nachteil des Deformationsmodells ist, dass sowohl im Prozess DEFORMATIONSMERKMALMODELLIERUNG als auch im Prozess BIOMECHANISCHE MODEL-LIERUNG segmentierte Organe bzw. Knochen für die Modellierung benötigt werden. Da die Segmentierung zurzeit teilweise aufwendig manuell durchgeführt werden muss, stellt dies noch eine erhebliche Hürde bei der klinischen Anwendung dar.

8.7. Antworten auf die Forschungsfragen

Die Forschungsfragen aus Abschnitt 1.2 können nun beantwortet werden:

- **1. Wie kann das Deformationsmodell in die Therapieplanung integriert werden?**

Das Deformationsmodell kann eine Anzahl zufälliger Deformations-Szenarien erzeugen. Diese werden verwendet, um Patienten-Szenarien mit deformierten (CT-)Bildern und konturierten Ziel- und Risikostrukturen zu erzeugen. Da die Patienten-Szenarien realen Daten aus der adaptiven Strahlentherapie sehr ähnlich sind, lassen sie sich entsprechend einfach in Planungsprozesse der (adaptiven) Strahlentherapie integrieren.

- **2. Wie können (statistische) Informationen aus Patientenkohorten verwendet werden?**

Kontrollbilder mit interfraktionellen Deformationen können durch eine fusionierte Darstellung in 2D- und 3D-Videos visualisiert werden, sodass vorhandene Bewegungen erkennbar werden. So können wichtige Deformationsmerkmale wie Punktverschiebungen und Organoberflächen identifiziert werden. Punktverschiebungen können mit Methoden aus der Bildregistrierung automatisch extrahiert werden. Organoberflächen werden semi-automatisch segmentiert. Die Deformationsmerkmale werden durch eine Hauptkomponentenanalyse statistisch modelliert, um zufällige, repräsentative Deformationsmerkmale zu erzeugen.

- **3. Wie können patientenspezifische Informationen genutzt werden?**

In der mechanischen Modellierung werden geometrische Informationen aus dem Bild des Patienten verwendet, um ein patientenspezifisches biomechanisches Modell zu erstellen. Die individuelle Anatomie wird dabei durch die Segmentierung von Organen, Knochen und anderen Strukturen berücksichtigt.

- **4. Wie können mechanisch plausible Deformationen erzeugt werden?**
Mechanische Zusammenhänge werden durch die explizite mechanische Modellierung mit der Kontinuumsmechanik und der Finite-Elemente-Methode abgebildet. Die generierten Deformationen sind mechanisch plausibel, da sie direkt mit einem mechanischen Modell erzeugt werden.
- **5. Wie kann das Deformationsmodell evaluiert werden?**
Die Evaluation des Deformationsmodells wird mit der Erzeugung eines variablen Sicherheitssaumes als exemplarischem Anwendungsfall durchgeführt. Die Ergebnisse können anhand geometrischer Metriken evaluiert werden.

A. Anhang

A.1. Gleichmäßige Verteilung von Punkten auf einer Oberfläche

Für eine gleichmäßige Verteilung von Punkten auf der Oberfläche einer Kugel werden zunächst Punkte zufällig verteilt und als Elektronen angenommen. Dies ermöglicht es, mit einer Minimierung des elektrostatischen Potentials

$$U(N) = \sum_{i < j} k_e \frac{e^2}{|\vec{x}_i - \vec{x}_j|} \quad (45)$$

mit der Elementarladung e und der Coulomb-Konstanten $k_e = \frac{1}{4\pi\epsilon_0}$ (ϵ_0 ist die elektrische Feldkonstante) die Elektronen gleichmäßig zu verteilen [BHS08]. Dazu kann Gl. 45 vereinfacht werden zu

$$U(N) = \sum_{i < j} \frac{1}{|\vec{x}_i - \vec{x}_j|}. \quad (46)$$

A.2. Physikalische Modellierung eines elastischen Kontinuums

Sehr einfache elastische Probleme können analytisch exakt berechnet werden. Zu komplexen Problemen kann jedoch analytisch keine Lösung gefunden werden. Solche Probleme werden diskretisiert und schrittweise numerisch gelöst. Teile der Beschreibungen wurden bereits in der Studienarbeit des Autors verwendet [Sto09].

A.2.1. Kinematik

In der lagrangeschen Betrachtungsweise wird jedem Punkt im Kontinuum eine dreidimensionale Position \vec{x}_i in der aktuellen Konfiguration zugewiesen, abhängig vom aktuellen Zeitpunkt t und seiner Position \vec{X} in der Referenzkonfiguration (zum Zeitpunkt $t = 0$):

$$\vec{x} = \vec{x}_i(\vec{X}, t) \quad (47)$$

Die Deformation

$$\mathbf{F} = \nabla \vec{x} = \frac{\partial \vec{x}_i}{\partial \vec{X}_j} \quad (48)$$

kann abhängig von der Verschiebung $\vec{u} = \vec{x}_i - \vec{X}_i$ geschrieben werden:

$$\mathbf{F} = \nabla \vec{u} + \mathbf{I} \quad (49)$$

Dieser Deformationsgradiententensor eliminiert die Starrkörpertranslation. Er ist allerdings nicht nur von der Gestaltänderung des Körpers, sondern auch von dessen Starrkörperrotation abhängig.

Deshalb werden z. B. der Green-Lagrange-Verzerrungstensor

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}) \quad (50)$$

oder der Cauchy-Green-Verzerrungstensor

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F} \quad (51)$$

als Maß der Gestaltänderung verwendet. Diese sind gegenüber der Rotation invariant und aus ihnen können die physikalischen Dehnungen $\varepsilon_x, \varepsilon_y, \varepsilon_z$ und Gleitungen $\gamma_{xy}, \gamma_{yz}, \gamma_{zy}$ errechnet werden (siehe auch Gl. 53).

Für sehr kleine Verzerrungen lässt sich der quadratische Anteil in Gl. 50 bzw. Gl. 51 vernachlässigen, sodass eine linearisierte Variante verwendet werden kann. Die Modellierung wird in diesem Fall als geometrisch-linear bezeichnet und die Berechnung kann deutlich schneller durchgeführt werden.

A.2.2. Spannungstensoren

Die Spannung beschreibt, welche Kräfte durch eine beliebig orientierte Schnittfläche im Kontinuum wirken. Sie kann durch den symmetrischen Cauchyschen Spannungstensor σ_{ij} dargestellt werden, der die Spannung auf die Abmessungen dieser Fläche in der Momentankonfiguration bezieht.

A.2.3. Materialmodell

Das Materialmodell stellt den Zusammenhang zwischen den Verzerrungen \mathbf{C} und der Spannung her. Dazu wird für ein linear-elastisches Material die Materialmatrix gebildet:

$$\mathbf{D} = \frac{E}{(1+\nu)(1-2\nu)} \begin{pmatrix} 1-\nu & \nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & 1-\nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & \nu & 1-\nu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2}(1-2\nu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2}(1-2\nu) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2}(1-2\nu) \end{pmatrix} \quad (52)$$

Der Elastizitätsmodul E und die Querkontraktionszahl ν können experimentell bestimmt werden. Die Cauchy-Spannung

$$\sigma(\mathbf{E}) = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} \\ \sigma_{yy} \\ \sigma_{zz} \\ \sigma_{xy} \\ \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} \end{pmatrix} = \mathbf{D} \cdot \begin{bmatrix} \varepsilon_x \\ \varepsilon_y \\ \varepsilon_z \\ \gamma_{xy} \\ \gamma_{yz} \\ \gamma_{zx} \end{bmatrix} = \mathbf{D} \cdot \begin{bmatrix} E_{xx} \\ E_{yy} \\ E_{zz} \\ 2E_{xy} \\ 2E_{yz} \\ 2E_{zx} \end{bmatrix} \quad (53)$$

kann linear aus der Verzerrung bestimmt werden [Bat02].

Aus $\sigma(\mathbf{E})$ können z. B. der 1. Piola-Kirchhoffsche Spannungstensor $\mathbf{P}(\sigma)$, der die Spannung auf die Abmessungen der Fläche der Referenzkonfiguration bezieht oder der 2. Piola-Kirchhoffsche Spannungstensor $\mathbf{S}(\sigma)$, der zusätzlich symmetrisch ist, berechnet werden [AA94]:

$$\mathbf{P}(\sigma) = \det \mathbf{F} \cdot \sigma \cdot \mathbf{F}^{-1} \quad (54)$$

$$\mathbf{S}(\sigma) = \det \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^{-1} \sigma \cdot \mathbf{F}^{-1} \quad (55)$$

Für ein hyperelastisches Materialmodell wird der 2. Piola-Kirchhoffsche Spannungstensor \mathbf{S} als Funktion des elastischen Potentials \mathbf{W} (die gespeicherte elastische Energie) und dem Cauchyschen Verzerrungstensor \mathbf{C} angegeben [Sch99].

A.2.4. Erhaltungsgleichungen und Randwertproblem

Die zeitliche Impulsänderung in einem Kontinuum mit dem Volumen Ω ist im Gleichgewicht mit der Summe der Oberflächen- und Volumenkräfte, die auf das Kontinuum wirken:

$$\underbrace{\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \rho \vec{v}_i dV}_{\text{Impulsänderung}} = \underbrace{\int_{\partial\Omega} \sigma_{ij} \vec{n}_j dS}_{\text{Oberflächenkräfte}} + \underbrace{\int_{\Omega} \rho \vec{f}_i dV}_{\text{Volumenkräfte}}, \quad (56)$$

mit der Dichte $\rho(\vec{x})$ und der Geschwindigkeit \vec{v} . Dabei müsste über das unbekannte deformierte Volumen Ω (mit dem deformierten Rand $\partial\Omega$) der momentanen Konfiguration integriert werden. Durch die Massenerhaltung gilt für jedes infinitesimale Element $\rho dV = \rho_0 dV_0$ und wegen $n dS = \det \mathbf{F} \cdot (\mathbf{F}^{-1})^T n_j^0 dS_0$ gilt mit Gl. 54

$$\underbrace{\frac{d}{dt} \int_{\Omega_0} \rho_0 \vec{v}_i dV_0}_{\text{Impulsänderung}} = \underbrace{\int_{\partial\Omega_0} \mathbf{P}_{ij} \vec{n}_j^0 dS_0}_{\text{Oberflächenkräfte}} + \underbrace{\int_{\Omega_0} \rho_0 \vec{f}_i dV_0}_{\text{Volumenkräfte}}, \quad (57)$$

was mit dem Gaußschen Satz umgeformt werden kann zu

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega_0} \rho_0 \vec{v}_i dV_0 = \int_{\Omega_0} \frac{\partial \mathbf{P}_{ij}}{\partial X_j} \vec{n}_j^0 dV_0 + \int_{\Omega_0} \rho_0 \vec{f}_i dV_0. \quad (58)$$

Dies entspricht einem Randwertproblem

$$\rho_0 \frac{d^2 \vec{u}_i}{dt^2} = \frac{\partial \mathbf{P}_{ij}}{\partial X_j} + \rho_0 \vec{f}_i \quad (59)$$

mit einer Lösung für die Verschiebung \vec{u} .

A.2.5. Randbedingungen

Auf dem Rand $\partial\Omega_0$ des Definitionsbereiches des Kontinuums müssen Randbedingungen vorgegeben werden. Es muss entweder eine Verschiebung \vec{u}_i (Dirichlet-Randbedingung) oder eine Kraft \vec{f}_i (Neumann-Randbedingung) definiert sein [Sch99]. Treten mehrere Körper (z. B. mehrere Organe) auf, die nicht fest miteinander verbunden sind, wird ein Kontaktmodell verwendet [Wri01]. Der Kontakt zwischen zwei (oder mehr) Körpern wird durch einen Kontaktrand hergestellt, über den Kontaktspannung ausgetauscht wird. Diese kann in Normal- und Tangentialspannung aufteilt werden. Der Kontakt wird durch eine Ungleichungsnebenbedingung formalisiert (siehe z. B. [WK03]).

A.2.6. Schwache Formulierung

Um die gesuchte Verschiebung \vec{u}_i für das Randwertproblem (Gl. 59) zu finden, muss es zunächst in seine schwache Form überführt werden. Dazu wird das Skalarprodukt des Randwertproblems

$$\frac{\partial \mathbf{P}_{ij}}{\partial X_j} + \rho_0 f_i - \rho_0 \frac{d^2 \vec{u}_i}{dt^2} = 0 \quad (60)$$

$$\int_{\Omega_0} \left(\frac{\partial \mathbf{P}_{ij}}{\partial X_j} + \rho_0 f_i - \rho_0 \frac{d^2 \vec{u}_i}{dt^2} \right) \psi_i dV_0 = 0 \quad (61)$$

mit den stetigen Testfunktionen $\vec{\psi}_i$, die die Randbedingungen (Abschnitt A.2.5) erfüllen, gebildet und umgeformt

$$\int_{\partial\Omega_0} \mathbf{P}_{ij} \vec{\psi}_i n_j dS_0 + \int_{\Omega_0} \rho_0 f_i \vec{\psi}_i dV_0 = \int_{\Omega_0} \mathbf{P}_{ij} \frac{\partial \vec{\psi}_i}{\partial X_j} dV_0 + \int_{\Omega_0} \rho_0 \frac{d^2 \vec{u}_i}{dt^2} \vec{\psi}_i dV_0 \quad (62)$$

\vec{u}_i ist eine Lösung, wenn diese Gleichung für jede beliebige Testfunktion $\vec{\psi}_i$ erfüllt ist [Sch99].

Oft werden die Testfunktionen als virtuelle Verschiebungen bezeichnet. Dann wird die rechte Seite von Gl. 62 als innere virtuelle Arbeit und die linke Seite als äußere virtuelle Arbeit interpretiert. Diese müssen für beliebige virtuelle (verschwindend kleine) Verschiebungen $\vec{\psi}_i$ im Gleichgewicht sein, wenn \vec{u}_i eine Lösung ist [Bat02].

Die schwache Formulierung besitzt mehr Lösungen als das ursprüngliche Randwertproblem. Allerdings sind alle Lösungen der schwachen Formulierung, die zweimal stetig differenzierbar sind, auch Lösungen des Randwertproblems [Sch99].

A.3. Approximation des Verschiebungsvektorfeldes mit finiten Elementen

Da das Gleichgewicht in Gl. 62 im Allgemeinen nicht durch alle der unendlich vielen Testfunktionen überprüft werden kann, werden Ansatzfunktionen $\vec{\varphi}_p^i$ definiert, die die Verschiebung \vec{u}^i approximieren sollen. Die approximierte Verschiebung \vec{u}_h^i eines beliebigen Punktes im Körper wird als Linearkombination der Ansatzfunktionen und der Verschiebungen \vec{u}_p^i der Knoten der finiten Elemente des Volumennetzes (Abschnitt 6.3) zusammengesetzt. Die Ansatzfunktionen sind die Basisvektoren von \vec{u}_h^i [Sch99]

$$\vec{u}_h^i = \sum_{p=0}^N \vec{u}_p^i \vec{\varphi}_p^i. \quad (63)$$

Die Ansatzfunktionen $\vec{\varphi}_p^i$ werden als Testfunktionen für die Überprüfung einer Lösung der schwachen Formulierung gewählt (Galerkin-Verfahren). Denn wenn die schwache Formulierung für alle Ansatzfunktionen erfüllt ist, dann ist sie auch für alle Linearkombinationen der Ansatzfunktionen erfüllt. Die schwache Form (Gl. 62) wird durch Einsetzen des Ansatzes (Gl. 63) und der Ansatzfunktionen als Testfunktionen

$$\vec{\psi}_i = \vec{\varphi}_q^i \text{ in}$$

$$\underbrace{\int_{\partial\Omega_0} \mathbf{P}_{ij} \vec{\varphi}_q^i n_j d_0^S}_{\text{Oberflächenkräfte}} + \underbrace{\int_{\Omega_0} \rho_0 f_i \vec{\varphi}_q^i dV_0}_{\text{Volumenkräfte}} = \underbrace{\int_{\Omega_0} \mathbf{P}_{ij} \frac{\partial \vec{\varphi}_q^i}{\partial X_j} dV_0}_{\text{Steifigkeitsterm}} + \underbrace{\int_{\Omega_0} \rho_0 \frac{d^2}{dt^2} \sum_{p=0}^N \vec{u}_p^i \vec{\varphi}_p^i \vec{\varphi}_q^i dV_0}_{\text{Massenterm}} \quad (64)$$

überführt. Die beiden linken Terme bilden die gegebenen Oberflächen und Volumenkräfte als diskrete äußere Kräfte R_i auf alle Knoten ab. Der Steifigkeitsterm auf der rechten Seite drückt den Zusammenhang zwischen der Verschiebung \vec{u}_p^i eines Knotens und den diskreten inneren Kräften auf den Knoten durch die inneren Spannungen der Elemente dieses Knotens aus. Diese Beziehung wird als Steifigkeitsmatrix K gespeichert. Im Allgemeinen ändert sie sich in jedem Zeitschritt. Der Massenterm auf der rechten Seite besteht aus der Massenmatrix M und einer Beschleunigung. Die Massenmatrix M ordnet jedem Knoten eine Masse zu. Die Beschleunigung lässt sich durch Ableiten der Verschiebung in den Knoten \vec{u}_p^i ermitteln.

u_p^i ist eine Lösung, wenn das Kräftegleichgewicht in allen Knoten (nach jedem Zeitschritt, siehe Abschnitt A.3.1) erfüllt ist. Mit $u = \vec{u}_p^i$ und $R = R_i$ ergibt sich die nach der Knotenverschiebung u aufzulösende Gleichung

$$R = M\ddot{u} + Ku \quad (65)$$

für eine dynamische Simulation.

Ändern sich die äußeren Kräfte oder Verschiebungen sehr langsam, kann der Massenterm $M\ddot{u}$ vernachlässigt werden. Man spricht dann von einer statischen Simulation mit

$$R = Ku. \quad (66)$$

A.3.1. Lösungsverfahren

Um ein lineares Gleichungssystem (Gl. 66) zu lösen, können direkte Lösungsmethoden mit Algorithmen auf Grundlage der Gaußschen Elimination oder iterative Lösungsmethoden verwendet werden. Im nichtlinearen Fall (große Verschiebungen, große Verzerrungen oder nichtlineares Materialverhalten) muss dabei schrittweise vorgegangen werden:

$${}^{t+\Delta t}R = {}^{t+\Delta t}K {}^{t+\Delta t}u \quad (67)$$

Die vorgegebenen Verschiebungen oder Kräfte werden langsam aufgebracht, und es werden auch Zeitschritte für statische Simulationen verwendet, um die Lasten inkrementell aufzubringen. Der Zeitschritt Δt aus einem im Gleichgewicht befindlichen System zum Zeitpunkt t wird so klein gewählt, dass auch für den folgenden Zeitpunkt $t + \Delta t$ ein Gleichgewicht hergestellt werden kann. Der Startwert der Verschiebungen wird auf ${}^{t+\Delta t}u = {}^t u$ gesetzt. Danach wird ${}^{t+\Delta t}u$ iterativ verändert²⁹, bis das System erneut im Gleichgewicht mit den geänderten äußeren Lasten ist. Ein verbreitetes Schema für die Iteration ist das Newton-Raphson-Schema, bei dem mit jeder Iteration die Lösung der Verschiebung ${}^{t+\Delta t}u$ verbessert werden kann, vorausgesetzt der Startwert für die Iterationen ist nahe genug an der Lösung [Bat02].

²⁹Durch die Änderung von ${}^{t+\Delta t}u$ ändert sich auch die Steifigkeitsmatrix ${}^{t+\Delta t}K$.

Für dynamische Simulationen (Gl. 65) kann ähnlich vorgegangen werden, allerdings muss dabei die Auswirkung der Geschwindigkeit auf die Verschiebung beachtet werden. Bei einer Methode der impliziten Zeitintegration enthält die aktuelle Verschiebung

$${}^{t+\Delta t}u = {}^tu + \Delta t {}^{t+\Delta t}\dot{u} \quad (68)$$

Komponenten aus der aktuellen Geschwindigkeit

$${}^{t+\Delta t}\dot{u} = {}^t\dot{u} + \Delta t {}^{t+\Delta t}\ddot{u} \quad (69)$$

die wiederum von der aktuellen Beschleunigung ${}^{t+\Delta t}\ddot{u}$ abhängt.

Diese ist abhängig von ${}^{t+\Delta t}u$, der Steifigkeitsmatrix ${}^{t+\Delta t}K$, der Massenmatrix M und den äußeren Kräften ${}^{t+\Delta t}R$ (siehe Gl. 65). Gl. 68 und Gl. 69 können durch Einsetzen zu einer Gleichung für ${}^{t+\Delta t}\ddot{u}$ umgeformt werden, die nur ${}^{t+\Delta t}u$ als Unbekannte besitzt. Diese wird dann in die zeitlich diskretisierte Gl. 65 eingesetzt

$${}^{t+\Delta t}R = M {}^{t+\Delta t}\ddot{u} + {}^{t+\Delta t}K {}^{t+\Delta t}u. \quad (70)$$

Abschließend wird nach ${}^{t+\Delta t}u$ aufgelöst. Im nichtlinearen Fall muss auch hier die Lösung iterativ ins Gleichgewicht gebracht werden. Man spricht hier von einem dynamischen Gleichgewicht [Bat02].

Literatur

- [AA94] J. Altenbach und H. Altenbach: *Einführung in die Kontinuumsmechanik : mit 31 Übungsaufgaben mit Lösungen*. Teubner, Stuttgart, 1994.
- [ACF⁺07] J. Allard, S. Cotin, F. Faure, P.-J. Bensoussan, F. Poyer, C. Duriez, H. Delingette und L. Grisoni: SOFA: an open source framework for medical simulation. In: *MMVR 15-Medicine Meets Virtual Reality* (2007), S. 13–18.
- [AFVK⁺16] S. Acharya, B. W. Fischer-Valuck, R. Kashani, P. Parikh, D. Yang, T. Zhao, O. Green, O. Wooten, H. H. Li, Y. Hu, V. Rodriguez, L. Olsen, C. Robinson, J. Michalski, S. Mutic und J. Olsen: Online Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Radiation Therapy: First Clinical Applications. In: *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics* 94(2) (2016), S. 394–403.
- [AKI⁺10] B. M. Ahn, J. Kim, L. Ian, K. H. Rha und H. J. Kim: Mechanical property characterization of prostate cancer using a minimally motorized indenter in an ex vivo indentation experiment. In: *Urology* 76(4) (2010), S. 1007–1011.
- [AMMB08] A. Al-Mayah, J. Moseley und K. K. Brock: Contact surface and material nonlinearity modeling of human lungs. In: *Physics in Medicine and Biology* 53(1) (2008), S. 305–317.
- [AMMH⁺10] A. Al-Mayah, J. Moseley, S. Hunter, M. Velec, L. Chau, S. Breen und K. Brock: Biomechanical-based image registration for head and neck radiation treatment. In: *Physics in Medicine and Biology* 55(21) (2010), S. 6491–6500.
- [AMMHB15] A. Al-Mayah, J. Moseley, S. Hunter und K. Brock: Radiation dose response simulation for biomechanical-based deformable image registration of head and neck cancer treatment. In: *Physics in Medicine and Biology* 60(21) (2015), S. 8481–8489.
- [AMMVB11] A. Al-Mayah, J. Moseley, M. Velec und K. Brock: Toward efficient biomechanical-based deformable image registration of lungs for image-guided radiotherapy. In: *Physics in Medicine and Biology* 56(15) (2011), S. 4701–4713.
- [APH⁺10] E. E. Ahunbay, C. Peng, S. Holmes, A. Godley, C. Lawton und X. A. Li: Online adaptive replanning method for prostate radiotherapy. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 77(5) (2010), S. 1561–1572.
- [ARB⁺17] R. Apolle, M. Rehm, T. Bortfeld, M. Baumann und E. G. Troost: The clinical target volume in lung, head-and-neck, and esophageal cancer: Lessons from pathological measurement and recurrence analysis. In: *Clinical and Translational Radiation Oncology* 3 (2017), S. 1–8.
- [Aya15] U. Ayachit: *The paraview guide: a parallel visualization application*. Kitware, New-York, 2015.

- [Bat02] K.-J. Bathe: *Finite-Elemente-Methoden*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2002.
- [BDK⁺07] A. K. Berthelsen, J. Dobbs, E. Kjellén, T. Landberg, T. R. Möller, P. Nilsson, L. Specht und A. Wambersie: What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice?. In: *Cancer imaging* 7(1) (2007), S. 104–116.
- [Bea96] C. N. Beard, Clair J and Kijewski, Peter and Bussi re, Marc and Gelman, Rebecca and Gladstone, David and Shaffer, Kitt and Plunkett, Marianne and Costello, Philip and Coleman: Analysis of prostate and seminal vesicle motion: Implications for treatment planning. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 34(2) (1996), S. 451–458.
- [Ben07] R. Bendl: 3D Treatment Planning. In: *3D conformal radiation therapy: Multimedia introduction to methods & techniques, DVD*, hrsg. v. W. Schlegel und A. Mahr (2007) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [BHH⁺01] A. Bharatha, M. Hirose, N. Hata, S. K. Warfield, M. Ferrant, K. H. Zou, E. Suarez-Santana, J. Ruiz-Alzola, A. D'Amico, R. A. Cormack, R. Kikinis, F. A. Jolesz, C. M. C. Tempany, A. D'Amico, R. A. Cormack, R. Kikinis, F. A. Jolesz und C. M. C. Tempany: Evaluation of three-dimensional finite element-based deformable registration of pre- and intraoperative prostate imaging. In: *Medical Physics* 28(12) (2001), S. 2551–2560.
- [BHKK⁺08] J. Boda-Heggemann, F. M. K hler, B. K pper, D. Wolff, H. Wertz, S. Mai, J. Hesser, F. Lohr und F. Wenz: Accuracy of Ultrasound-Based (BAT) Prostate-Repositioning: A Three-Dimensional On-Line Fiducial-Based Assessment With Cone-Beam Computed Tomography. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 70(4) (2008), S. 1247–1255.
- [BHO13] M. Bangert, P. Hennig und U. Oelfke: Analytical probabilistic modeling for radiation therapy treatment planning. In: *Physics in Medicine and Biology* 58(16) (2013), S. 5401–5419.
- [BHS08] S. Borodachov, D. Hardin und E. Saff: Asymptotics of weighted best-packing on rectifiable sets. In: *Sbornik: Mathematics* 199(11) (2008), S. 1–17.
- [Bis06] C. M. Bishop: *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer, New York, 2006.
- [BKS⁺11] E. Budiarto, M. Keijzer, P. R. Storchi, M. S. Hoogeman, L. Bondar, T. F. Mutanga, H. C. J. de Boer und A. W. Heemink: A population-based model to describe geometrical uncertainties in radiotherapy: applied to prostate cases. In: *Physics in Medicine and Biology* 56(4) (2011), S. 1045–1061.
- [BMT⁺16] C. Bierstedt, P. Mercea, H. Teske, M. Stoll, K. L pprich, K. Heib, H. M ssemann, S. Back, A. Pfaffenberger, K. Giske, O. J kel und

- R. Bendl: byst: Tackling the challenges of adaptive radiation therapy with a novel workflow-based software. In: *18th International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy* (2016).
- [BNG⁺14] T. Bostel, N. H. Nicolay, J. G. Grossmann, A. Mohr, S. Delorme, G. Echner, P. Haring, J. Debus und F. Sterzing: MR-guidance – a clinical study to evaluate a shuttle-based MR-linac connection to provide MR-guided radiotherapy. In: *Radiation Oncology* 9(12) (2014).
- [BNM⁺08] K. K. Brock, A. M. Nichol, C. Mènard, J. L. Moseley, P. R. Warde, C. N. Catton und D. a. Jaffray: Accuracy and sensitivity of finite element model-based deformable registration of the prostate. In: *Medical Physics* 35(9) (2008), S. 4019–4025.
- [BO10] M. Bangert und U. Oelfke: Spherical cluster analysis for beam angle optimization in intensity-modulated radiation therapy treatment planning. In: *Physics in Medicine and Biology* 55(19) (2010), S. 6023–6037.
- [Bod18] D. Bodensteiner: RayStation: External beam treatment planning system. In: *Medical Dosimetry* 43(2) (2018), S. 168–176.
- [BPH⁺94] R. Bendl, J. Pross, A. Hoess, M. Keller, K. Preiser und W. Schlegel: VIRTUOS - a program for virtual radiotherapy simulation and verification. In: *Proc 11th International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy* (1994), S. 226–227.
- [BPS⁺18] T. Bostel, A. Pfaffenberger, M. Stoll, P. Haering, M. Splinter, C. Lang, G. Echner, S. Delorme, F. Sterzing, P. Huber, J. Debus und N. Nicolay: Feasibility analysis of a novel off-line approach for MR-guided radiotherapy. In: *Radiotherapy and Oncology: ESTRO* 127 (2018), S. S1213–S1213.
- [Bro81] C. Broit: *Optimal registration of deformed images*. Dissertation, University of Pennsylvania, 1981.
- [BS14a] M. Bangert und M. Stoll: Closed-form particle dose calculation on deforming anatomies. In: *4D Treatment Planning Workshop* (2014).
- [BS14b] Blausen.com-Staff: Medical gallery of Blausen Medical 2014. In: *Wikipedia Journal of Medicine* 1(2) (2014).
- [BSD⁺05] K. K. Brock, M. B. Sharpe, L. a. Dawson, S. M. Kim und D. a. Jaffray: Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration. In: *Medical Physics* 32(6) (2005), S. 1647–1659.
- [BTB05] H. P. Bruch, O. Trentz und R. Berchtold: *Chirurgie*. Urban&Fischer, München, 2005.
- [BTBG17] K. Bartelheimer, H. Teske, R. Bendl und K. Giske: Tissue-specific transformation model for CT-images. In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 3(2) (2017), S. 525–528.
- [BZ18] M. Bangert und P. Ziegenhein: Bestrahlungsplanung. In: *Medizinische Physik* (2018), S. 485–514S. 485–514 Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

- [CFL⁺11] A. M. Chen, D. G. Farwell, Q. Luu, P. J. Donald, J. Perks und J. A. Purdy: Evaluation of the planning target volume in the treatment of head and neck cancer with intensity-modulated radiotherapy: What is the appropriate expansion margin in the setting of daily image guidance. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 81(4) (2011), S. 943–949.
- [CFL⁺13] A. N. Chernikov, P. A. Foteinos, Y. Liu, M. Audette, A. Enquobahrie und N. P. Chrisochoides: Tetrahedral Image-to-Mesh Conversion Approaches for Surgery Simulation and Navigation. In: *Image-Based Geometric Modeling and Mesh Generation* (2013), S. 69–84.
- [CHZ08] O. Cahlon, M. Hunt und M. J. Zelefsky: Intensity-Modulated Radiation Therapy: Supportive Data for Prostate Cancer. In: *Seminars in Radiation Oncology* 18(1) (2008), S. 48–57.
- [CMG⁺12] G. Crehange, C. Mirjolet, M. Gauthier, E. Martin, G. Truc, K. Peignaux-Casasnovas, C. Azelie, F. Bonnetain, S. Naudy und P. Maingon: Clinical impact of margin reduction on late toxicity and short-term biochemical control for patients treated with daily on-line image guided IMRT for prostate cancer. In: *Radiotherapy and Oncology* 103(2) (2012), S. 244–246.
- [CRL⁺15] E. Coevoet, N. Reynaert, E. Lartigau, L. Schiappacasse, J. Dequidt und C. Duriez: Registration by interactive inverse simulation: application for adaptive radiotherapy. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 10(8) (2015), S. 1193–1200.
- [CRS⁺95] J. M. Crook, Y. Raymond, D. Salhani, H. Yang und B. Esche: Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. In: *Radiotherapy and Oncology* 37(1) (1995), S. 35–42.
- [CSC⁺05] T. J. Carter, M. Sermesant, D. M. Cash, D. C. Barratt, C. Tanner und D. J. Hawkes: Application of soft tissue modelling to image-guided surgery. In: *Medical Engineering & Physics* 27(10) (2005), S. 893–909.
- [CSEH⁺06] S. E. Combs, D. Schulz-Ertner, K. K. Herfarth, R. Krempien und J. Debus: Fortschritte in der Radioonkologie. In: *Der Chirurg* 77(12) (2006), S. 1126–1132.
- [CSF⁺05] O. Commowick, R. Stefanescu, P. Fillard, V. Arsigny, N. Ayache, X. Pennec und G. Malandain: Incorporating Statistical Measures of Anatomical Variability in Atlas-to-Subject Registration for Conformal Brain Radiotherapy. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (2005), S. 927–934.
- [CvHvdK⁺11] X. Chai, M. van Herk, J. B. van de Kamer, M. C. C. M. Hulshof, P. Remeijer, H. T. Lotz und A. Bel: Finite element based bladder modeling for image-guided radiotherapy of bladder cancer. In: *Medical Physics* 38(1) (2011), S. 142–50.
- [CZHS05] M. Chu, Y. Zinchenko, S. G. Henderson und M. B. Sharpe: Robust optimization for intensity modulated radiation therapy treatment planning under uncertainty. In: *Physics in Medicine and Biology* 50(23) (2005), S. 5463–5477.

- [Das10] Dassault Systèmes: *Abaqus 6.8 Manual*. Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, 2010.
- [DBB13] J. V. Dyk, J. J. Battista und G. S. Bauman: The Modern Technology of Radiation Oncology. In: *The Modern Technology of Radiation Oncology* 3 (2013), S. 362–405.
- [DBS⁺10] R. Donner, E. Birngruber, H. Steiner, H. Bischof und G. Langs: Localization of 3D anatomical structures using random forests and discrete optimization. In: *MICCAI Workshop - Medical Computer Vision. Recognition Techniques and Applications in Medical Imaging* (2010), S. 86–95.
- [DCLN06] C. Duriez, S. Cotin, J. Lenoir und P. Neumann: New approaches to catheter navigation for interventional radiology simulation. In: *Computer aided surgery* 11(6) (2006), S. 300–308.
- [DDM⁺01] C. Davatzikos, D. Dinggang Shen, A. Mohamed, S. S. K. Kyriacou, D. Shen, A. Mohamed und S. S. K. Kyriacou: A Framework for Predictive Modeling of Anatomical Deformations. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 20(8) (2001), S. 836–843.
- [Del10] P. M. Deluca: ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). In: *International Commission on Radiation Units and Measurement* 10(1) (2010).
- [Dös00] O. Dössel: *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2000.
- [ECK02] G. M. Erickson, J. Catanese und T. M. Keaveny: Evolution of the biomechanical material properties of the femur. In: *The Anatomical Record* 268(2) (2002), S. 115–124.
- [EP07] M. Ebert und K. Pfeiffer: Patient Immobilization. In: *3D conformal radiation therapy: Multimedia introduction to methods & techniques, DVD*, hrsg. v. W. Schlegel und A. Mahr (2007) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [EXDS10] J. Eom, X. G. Xu, S. De und C. Shi: Predictive modeling of lung motion over the entire respiratory cycle using measured pressure-volume data, 4DCT images, and finite-element analysis. In: *Medical Physics* 37(8) (2010), S. 4389–4400.
- [Fal14] B. G. Fallone: The Rotating Biplanar Linac-Magnetic Resonance Imaging System. In: *Seminars in Radiation Oncology* 24(3) (2014), S. 200–202.
- [FBN⁺14] B. Fuerst, T. Boettger, N. Navab, T. Mansi, F. Carnis, M. Sälzle, J. Zhang, J. Declerck, J. Bayouth und A. Kamen: Patient-Specific Biomechanical Model for the Prediction of Lung Motion From 4-D CT Images. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34(2) (2014), S. 599–607.
- [FCC14] P. Foteinos, A. Chernikov und N. Chrisochoides: Guaranteed quality tetrahedral Delaunay meshing for medical images. In: *Computational Geometry* 47(4) (2014), S. 539–562.

- [FDD⁺12] F. Faure, C. Duriez, H. Delingette, J. Allard, B. Gilles, S. Marchesseau, H. Talbot, H. Courtecuisse, G. Bousquet, I. Peterlík und S. Cotin: SOFA; a Multi-Model Framework for Interactive Physical Simulation. In: *Soft Tissue Biomechanical Modeling for Computer Assisted Surgery* 11 (2012), S. 283–321.
- [FG08] P. Frey und P. George: *Mesh generation: application to finite elements*. John Wiley & Sons, Hoboken, 2008.
- [FGF⁺16] A. Fränzle, K. Giske, R. Floca, T. Bostel und F. Sterzing: Template analysis for template matching with mutual information. In: *18th International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy* (2016).
- [FMK⁺12] B. Fuerst, T. Mansi, P. Khurd, J. Zhang, J. Declerck, T. Boettger, N. Navab, J. Bayouth und A. Kamen: Patient-specific finite-element simulation of respiratory mechanics for radiotherapy guidance, a first evaluation study. In: *9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging* (2012), S. 1212–1215.
- [FS99] A. Faller und M. Schünke: *Der Körper des Menschen : Einführung in Bau und Funktion*. Thieme, Stuttgart, 1999.
- [FSS⁺14] A. M. Franz, D. Schmitt, A. Seitel, M. Chatrasingh, G. Echner, U. Oelfke, S. Nill, W. Birkfellner und L. Maier-Hein: Standardized accuracy assessment of the calypso wireless transponder tracking system. In: *Physics in Medicine and Biology* 59(22) (2014), S. 6797–6810.
- [GAPC13] S. Ganpule, A. Alai, E. Plougonven und N. Chandra: Mechanics of blast loading on the head models in the study of traumatic brain injury using experimental and computational approaches. In: *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 12(3) (2013), S. 511–531.
- [GB98] J. C. Gee und R. K. Bajcsy: Elastic matching: Continuum mechanical and probabilistic analysis. In: *Brain warping*, hrsg. v. A. W. Toga (1998), S. 183–197S. 183–197.
- [GG15] G. B. Gunn und A. S. Garden: Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A Decade of Experience Demonstrates Improved Patient Outcomes. In: *Head and Neck Cancer*, hrsg. v. D. Heron (2015) Demos Medical Publishing, New Yory.
- [GHR07] K. H. Grosser, P. Häring und B. Rhein: Conformal Radiation Therapy. In: *3D conformal radiation therapy: Multimedia introduction to methods & techniques, DVD*, hrsg. v. W. Schlegel und A. Mahr (2007) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [GKN⁺09] B. Glocker, N. Komodakis, N. Navab, G. Tziritas und N. Paragios: Dense registration with deformation priors. In: *Lecture Notes in Computer Science* 5636 (2009), S. 540–551.
- [GLC⁺04] R. Gahbauer, T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs und Others: Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. In: *Journal of the ICRU* 4 (2004).

- [GM11] V. Grégoire und T. Mackie: State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). In: *Cancer/Radiothérapie* 15(6-7) (2011), S. 555–559.
- [GN12] T. Gupta und C. Narayan: Image-guided radiation therapy: Physician’s perspectives. In: *Journal of Medical Physics* 37(4) (2012), S. 174–182.
- [GOH06] T. C. Gasser, R. W. Ogden und G. A. Holzapfel: Hyperelastic modeling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. In: *Journal of the Royal Society, Interface* 3(6) (2006), S. 15–35.
- [Gos12] A. A. Goshtasby: *Image Registration Principles, Tools and Methods*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.
- [Gra18] H. Gray: *Anatomy of the human body*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1918.
- [GRB93] J. Gee, M. Reivich und R. Bajcsy: Elastically deforming 3D atlas to match anatomical brain images. In: *Journal of Computer Assisted Tomography* (1993).
- [GSS⁺11] K. Giske, E. M. Stoiber, M. Schwarz, A. Stoll, M. W. Muentert, C. Timke, F. Roeder, J. Debus, P. E. Huber, C. Thieke und R. Bendl: Local setup errors in image-guided radiotherapy for head and neck cancer patients immobilized with a custom-made device. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 80(2) (2011), S. 582–589.
- [GSWS10] J. J. Gordon, N. Sayah, E. Weiss und J. V. Siebers: Coverage optimized planning: Probabilistic treatment planning based on dose coverage histogram criteria. In: *Medical Physics* 37 (2010), S. 550.
- [GvdVK⁺18] A. Gerlich, J. van der Velden, A. Kotte, C. Tseng, G. Fanetti, W. Eppinga, N. Kasperts, M. Intven, F. Pameijer, M. Philippens, H. Verkoijen und E. Seravalli: Inter-observer agreement in GTV delineation of bone metastases on CT and impact of MR imaging: A multicenter study. In: *Radiotherapy and Oncology* 126(3) (2018), S. 534–540.
- [GWE13] R. C. Gonzalez, R. E. Woods und S. L. Eddins: *Digital Image Processing Using MATLAB*. McGraw Hill Education, New-York, 2013.
- [Hal06] J. Hallquist: *LS-DYNA® theory manual*. Livermore Software Technology Corporation, Livermore, 2006.
- [Han09] H. Handels: *Medizinische Bildverarbeitung: Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009.
- [HB10] W. Hiddemann und C. R. Bartram: *Die Onkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010.
- [HBD06] T. Herrmann, M. Baumann und W. Dörr: *Klinische Strahlenbiologie-kurz und bündig*. Elsevier, Amsterdam, 2006.
- [HBK⁺00] P. H. Halldin, K. Brodin, S. Kleiven, H. von Holst, L. Jakobsen und C. Palmertz: Investigation of Conditions that Affect Neck

- Compression- Flexion Injuries Using Numerical Techniques. In: *Stapp car crash journal* 44 (2000), S. 127–138.
- [HCA⁺11] Y. Hu, T. J. Carter, H. U. Ahmed, M. Emberton, C. Allen, D. J. Hawkes und D. C. Barratt: Modelling prostate motion for data fusion during image-guided interventions. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 30(11) (2011), S. 1887–1900.
- [HGA⁺15] Y. Hu, E. Gibson, H. U. Ahmed, C. M. Moore, M. Emberton und D. C. Barratt: Population-based prediction of subject-specific prostate deformation for MR-to-ultrasound image registration. In: *Medical Image Analysis* 26(1) (2015), S. 332–344.
- [HIT17] HIT - Medienzentrum: *Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum* (2017). URL: www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/pressestelle/PM_neu/10_2012/121029_HIT_Grafik.pdf (Stand: 2018-06-27).
- [HLQ⁺14] S. T. Heijkoop, T. R. Langerak, S. Quint, L. Bondar, J. W. M. Mens, B. J. M. Heijmen und M. S. Hoogeman: Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 90(3) (2014), S. 673–679.
- [HM09] T. Heimann und H. P. Meinzer: Statistical shape models for 3D medical image segmentation: A review. In: *Medical Image Analysis* 13(4) (2009), S. 543–563.
- [HMC⁺07] J. M. Hensel, C. Ménard, P. W. M. Chung, M. F. Milosevic, A. Kirilova, J. L. Moseley, M. A. Haider und K. K. Brock: Development of Multiorgan Finite Element-Based Prostate Deformation Model Enabling Registration of Endorectal Coil Magnetic Resonance Imaging for Radiotherapy Planning. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 68(5) (2007), S. 1522–1528.
- [HO03] G. A. Holzapfel und R. W. Ogden: *Biomechanics of soft tissue in cardiovascular systems*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2003.
- [Hol43] A. Holbourn: Mechanics of Head Injuries. In: *The Lancet* 242(6267) (1943), S. 438–441.
- [Hol00] G. A. Holzapfel: *Nonlinear solid mechanics : a continuum approach for engineering*. John Wiley & Sons, Hoboken, 2000.
- [HP06] E. J. Hall und D. Phil: intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 65(1) (2006), S. 1–7.
- [HPH⁺09] A. Haworth, A. Paneghel, A. Herschtal, G. Duchesne, S. Williams, K. Tai, T. Kron, P. Roxby, S. Soteriou, M. Laferlita und F. Foroudi: Verification of target position in the post-prostatectomy cancer patient using cone beam CT: Radiation oncology. In: *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 53(2) (2009), S. 212–220.
- [HRLM01] C. W. Hurkmans, P. Remeijer, J. V. Lebesque und B. J. Mijnheer:

- Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. In: *Radiotherapy and Oncology* 58(2) (2001), S. 105–120.
- [HS06] G. Hartmann und W. Schlegel: Physikalische Grundlagen. In: *Strahlentherapie*, hrsg. v. M. Wannenmacher, J. Debus und F. Wenz (2006) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [HS17] K. Hormann und N. Sukumar: *Generalized barycentric coordinates in computer graphics and computational mechanics*. CRC Press, Boca Raton, 2017.
- [HSS⁺10] D. Hazer, M. Stoll, E. Schmidt, G.-M. Richter und R. Dillmann: Computational blood flow and vessel wall modeling in a CT-based thoracic aorta after stent-graft implantation. In: *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*, hrsg. v. R. C. Molthen und J. B. Weaver (2010).
- [Hur89] J. Hurd: *Wikipedia - Metastasis Illustration* (1989). URL: commons.wikimedia.org/wiki/File:Metastasis_illustration.jpg (Stand: 2019-11-23).
- [HvdBC⁺10] Y. Hu, R. van den Boom, T. Carter, Z. Taylor, D. Hawkes, H. U. Ahmed, M. Emberton, C. Allen und D. Barratt: A comparison of the accuracy of statistical models of prostate motion trained using data from biomechanical simulations. In: *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 103(2-3) (2010), S. 262–272.
- [Jac05] J. Jackson: *A user's guide to principal components*. John Wiley & Sons, Hoboken, 2005.
- [Jäh13] B. Jähne: *Digitale Bildverarbeitung*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.
- [JAYB15] C. Jamin, P. Alliez, M. Yvinec und J.-D. Boissonnat: CGALmesh. In: *ACM Transactions on Mathematical Software* 41(4) (2015), S. 1–24.
- [JCM⁺14] D. A. Jaffray, M. C. Carlone, M. F. Milosevic, S. L. Breen, T. Stanescu, A. Rink, H. Alasti, A. Simeonov, M. C. Sweitzer und J. D. Winter: A Facility for Magnetic Resonance-Guided Radiation Therapy. In: *Seminars in Radiation Oncology* 24(3) (2014), S. 193–195.
- [Kar07] C. P. Karger: Beam Application. In: *3D conformal radiation therapy: Multimedia introduction to methods & techniques, DVD*, hrsg. v. W. Schlegel und A. Mahr (2007) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [Kar08] J. H. Karstens: *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. Lehmanns Media, Köln, 2008.
- [KBC14] P. J. Keall, M. Barton und S. Crozier: The Australian Magnetic Resonance Imaging-Linac Program. In: *Seminars in Radiation Oncology* 24(3) (2014), S. 203–206.
- [KC76] A. A. King und C. C. Chou: Mathematical modelling, simulation and experimental testing of biomechanical system crash response. In: *Journal of Biomechanics* 9(5) (1976), S. 301–317.
- [Ken89] D. Kendall: A survey of the statistical theory of shape. In: *Statistical Science* 4(2) (1989), S. 87–120.

- [KLO10] T. Klinder, C. Lorenz und J. Ostermann: Prediction Framework for Statistical Respiratory Motion Modeling. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (2010), S. 327–334.
- [KM00] D. Kuhl und G. Meschke: *Vorlesungsmanuskript: Grundlagen der Finite Elemente Methode*. Ruhr-Universität, Lehrstuhl für Statik und Dynamik, Bochum, 2000.
- [KML⁺11] J. Kirsch, C. A. May, D. Lorke, A. Winkelmann, W. Schwab, G. Herrmann und R. Funk: *Taschenlehrbuch Anatomie : 80 Tabellen*. Thieme, Stuttgart, 2011.
- [KNR⁺16] C. Kurz, R. Nijhuis, M. Reiner, U. Ganswindt, C. Thieke, C. Belka, K. Parodi und G. Landry: Feasibility of automated proton therapy plan adaptation for head and neck tumors using cone beam CT images. In: *Radiation oncology* 11(64) (2016).
- [KNT011] A. Krauss, S. Nill, M. Tacke und U. Oelfke: Electromagnetic real-time tumor position monitoring and dynamic multileaf collimator tracking using a Siemens 160 MLC: geometric and dosimetric accuracy of an integrated system. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 79(2) (2011), S. 579–87.
- [KPV14] R. Kikinis, S. Pieper und K. Vosburgh: 3D Slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. In: *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy*, hrsg. v. F. A. Jolesz (2014) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [Kri05] H. Krieger: *Strahlungsquellen für Technik und Medizin*. Vieweg+Teubner, Wiesbaden, 2005.
- [Kri09] H. Krieger: *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Vieweg+Teubner, Wiesbaden, 2009.
- [KSMB15] J. Kim, K. Saitou, M. M. Matuszak und J. M. Balter: A finite element head and neck model as a supportive tool for deformable image registration. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* (2015), S. 1–7.
- [KSP07] S. Klein, M. Staring und J. P. W. Pluim: Evaluation of Optimization Methods for Nonrigid Medical Image Registration Using Mutual Information and B-Splines. In: *Image Processing, IEEE Transactions on* 16(12) (2007), S. 2879–2890.
- [KV14] A. I. King und D. C. Viano: Mechanics of Head/Neck. In: *Biomechanics: Principles and Practices*, hrsg. v. D. Peterson und J. Bronzino (2014) CRC Press, Boca Raton.
- [LAJ⁺99] H. Lester, S. R. Arridge, K. M. Jansons, L. Lemieux, J. V. Hajnal und A. Oatridge: Non-linear Registration with the Variable Viscosity Fluid Algorithm. In: *Information Processing in Medical Imaging*, hrsg. v. A. Kuba, M. Šámal und A. Todd-Pokropek (1999), S. 238–251.
- [LC87] W. Lorensen und H. Cline: Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. In: *ACM SIGGRAPH Computer Graphics* (1987).

- [Lei07] H. Leischner: *Basics Onkologie*. Elsevier, Amsterdam, 2007.
- [LMB08] P. Li, U. Malsch und R. Bendl: Combination of intensity-based image registration with 3D simulation in radiation therapy. In: *Physics in Medicine and Biology* 53(17) (2008), S. 4621–4637.
- [LRvV14] J. J. W. Lagendijk, B. W. Raaymakers und M. van Vulpen: The Magnetic Resonance Imaging-Linac System. In: *Seminars in Radiation Oncology* 24(3) (2014), S. 207–209.
- [LST09] S.-H. Lee, E. Sifakis und D. Terzopoulos: Comprehensive biomechanical modeling and simulation of the upper body. In: *ACM Transactions on Graphics* 28(4) (2009), S. 1–17.
- [LTL⁺05] K. L. Lam, R. K. Ten Haken, D. Litzenberg, J. M. Balter und S. M. Pollock: An application of Bayesian statistical methods to adaptive radiotherapy. In: *Physics in medicine and biology* 50(16) (2005), S. 3849–58.
- [LvHB⁺05] H. T. Lotz, M. van Herk, A. Betgen, F. Pos, J. V. Lebesque und P. Remeijer: Reproducibility of the bladder shape and bladder shape changes during filling. In: *Medical Physics* 32(8) (2005), S. 2590–2597.
- [LW16] L. Lechuga und G. A. Weidlich: Cone Beam CT vs. Fan Beam CT: A Comparison of Image Quality and Dose Delivered Between Two Differing CT Imaging Modalities. In: *Cureus* 8(9) (2016).
- [MC07] MBq und Cepheiden: *Wikipedia - Tiefendosiskurve* (2007). URL: commons.wikimedia.org/wiki/File:Tiefendosiskurven.svg (Stand: 2019-11-20).
- [MCV⁺97] F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal und P. Suetens: Multimodality image registration by maximization of mutual information. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16(2) (1997), S. 187–198.
- [MD14] S. Mutic und J. F. Dempsey: The ViewRay System: Magnetic Resonance-Guided and Controlled Radiotherapy. In: *Seminars in Radiation Oncology* 24(3) (2014), S. 196–199.
- [MDT02] A. Mohamed, C. Davatzikos und R. Taylor: A Combined Statistical and Biomechanical Model for Estimation of Intra-operative Prostate Deformation. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (2002), S. 452–460.
- [MEAW12] S. Maas, B. Ellis, G. Ateshian und J. A. Weiss: FEBio: finite elements for biomechanics. In: *Biomechanical Engineering* 134(4) (2012).
- [MGG⁺14] P. Mercea, K. Giske, G. Grossmann, F. Sterzing und R. Bendl: Automated detection of radiopaque fiducial markers for image registration in MRI-guided radiation therapy. In: *Radiotherapy and Oncology* 111 (2014), S. S235–S236.
- [MHSK13] J. R. McClelland, D. J. Hawkes, T. Schaeffter und A. P. King: Respiratory motion models: A review. In: *Medical Image Analysis* 17(1) (2013), S. 19–42.

- [MJD10] M. W. Mütter, A. D. Jensen und J. Debus: Radiotherapie mittels geladener Teilchen. In: *Onkopipeline* 3(1) (2010), S. 32–43.
- [MLRM11] C. T. McKee, J. A. Last, P. Russell und C. J. Murphy: Indentation versus tensile measurements of Young’s modulus for soft biological tissues. In: *Tissue engineering. Part B, Reviews* 17(3) (2011), S. 155–164.
- [MM07] G. S. Mageras und J. Mechalakos: Planning in the IGRT Context: Closing the Loop. In: *Seminars in Radiation Oncology* 17(4) (2007), S. 268–277.
- [Möb27] A. F. Möbius: *Der barycentrische Calcul: Ein neues Hilfsmittel zur analytischen Behandlung der Geometrie dargestellt und insbesondere auf die Bildung neuer Classen von Aufgaben und die Entwicklung mehrerer Eigenschaften der Kegelschnitte angewendet*. Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1827.
- [MPS⁺15] P. Mercea, A. Pfaffenberger, M. Stoll, G. Echner, A. Runz, R. Gnirs, F. Sterzing, T. Bostel und R. Bendl: Multi-modal image registration for MR-guided radiotherapy workflow based on detection of features in a customized stereotactic body frame. In: *Proc. of the IUPESM World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering* (2015).
- [MS05] W. F. Morgan und M. B. Sowa: Effects of ionizing radiation in nonirradiated cells. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(40) (2005), S. 14127.
- [MSTV07] E. Mutschler, H.-G. Schaible, G. Thews und P. Vaupel: *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen: 140 Tabellen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2007.
- [MT05] T. Möller und B. Trumbore: Fast MinimumStorage RayTriangle Intersection. In: *ACM SIGGRAPH Courses* (1) (2005), S. 1–7.
- [MTHB06] U. Malsch, C. Thieke, P. E. Huber und R. Bendl: An enhanced block matching algorithm for fast elastic registration in adaptive radiotherapy. In: *Physics in Medicine and Biology* 51(19) (2006), S. 4789–4806.
- [MTL70] J. Mead, T. Takishima und D. Leith: Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. In: *Journal of applied physiology* 28(5) (1970), S. 596–608.
- [MUO06] D. Maleike, J. Unkelbach und U. Oelfke: Simulation and visualization of dose uncertainties due to interfractional organ motion. In: *Physics in Medicine and Biology* 51 (2006), S. 2237.
- [MvdH14] C. Mènard und U. van der Heide: Introduction: Systems for Magnetic Resonance Image Guided Radiation Therapy. In: *Seminars in Radiation Oncology* 24(3) (2014), S. 192.
- [MvHM02] A. McKenzie, M. van Herk und B. Mijnheer: Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. In: *Radiotherapy and Oncology* 62(3) (2002), S. 299–307.
- [MWJ⁺10] K. Miller, A. Wittek, G. Joldes, A. Horton, T. Dutta-Roy, J. Berger

- und L. Morriss: Modelling brain deformations for computer-integrated neurosurgery. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 26(1) (2010), S. 117–138.
- [NDF⁺12] E. Neubauer, L. Dong, D. S. Followill, A. S. Garden, L. E. Court, R. A. White und S. F. Kry: Assessment of shoulder position variation and its impact on IMRT and VMAT doses for head and neck cancer. In: *Radiation Oncology* 7(1) (2012), S. 19.
- [NEH⁺16] T. Norajitra, S. Engelhardt, T. Held, S. Al-Maisary, I. Wolf, R. de Simone, H. Meinzer und K. Maier-Hein: 3D Statistische Formmodelle mit verteilter Erscheinungsmodellierung: Segmentierung per Abstimmung. In: *Bildverarbeitung in der Medizin (BVM)* (2016).
- [Nen08] S. Nennstiel: *Basics Allgemeine Pathologie*. Elsevier, Amsterdam, 2008.
- [NHR⁺07] T. T. Nuver, M. S. Hoogeman, P. Remeijer, M. van Herk und J. V. Lebesque: An Adaptive Off-Line Procedure for Radiotherapy of Prostate Cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 67(5) (2007), S. 1559–1567.
- [NJG⁺16] N. I. Niebuhr, W. Johnen, T. Gldaglar, A. Runz, G. Echner, P. Mann, C. Mhler, A. Pfaffenberger, O. Jkel und S. Greilich: Technical Note: Radiological properties of tissue surrogates used in a multimodality deformable pelvic phantom for MR-guided radiotherapy. In: *Medical Physics* 43(2) (2016), S. 908–916.
- [NPF05] M. Nesme, Y. Payan und F. Faure: Efficient, Physically Plausible Finite Elements. In: *Eurographics* (2005), S. 77–80.
- [NPN⁺08] J. Nijkamp, F. J. Pos, T. T. Nuver, R. de Jong, P. Remeijer, J.-J. J. Sonke und J. V. Lebesque: Adaptive Radiotherapy for Prostate Cancer Using Kilovoltage Cone-Beam Computed Tomography: First Clinical Results. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 70(1) (2008), S. 75–82.
- [NQS⁺15] J. Neylon, X. Qi, K. Sheng, R. Staton, J. Pukala, R. Manon, D. A. Low, P. Kupelian und A. Santhanam: A GPU based high-resolution multilevel biomechanical head and neck model for validating deformable image registration. In: *Medical Physics* 42(1) (2015), S. 232–243.
- [OBF⁺16] T. O’Shea, J. Bamber, D. Fontanarosa, S. van der Meer, F. Verhaegen und E. Harris: Review of ultrasound image guidance in external beam radiotherapy part II: intra-fraction motion management and novel applications. In: *Physics in Medicine and Biology* 61 (2016), S. R90–R137.
- [OCNR12] R. Ove, R. Cavalieri, D. Noble und S. M. Russo: Variation of neck position with image-guided radiotherapy for head and neck cancer. In: *American journal of clinical oncology* 35(1) (2012), S. 1–5.
- [Oha06a] B. Ohara: *Wikipedia - Anterior Hip Muscles* (2006). URL: commons.wikimedia.org/wiki/File:Anterior_Hip_Muscles_2.PNG (Stand: 2018-08-21).

- [Oha06b] B. Ohara: *Wikipedia - Posterior Hip Muscles* (2006). URL: commons.wikimedia.org/wiki/File:Posterior_Hip_Muscles_3.PNG (Stand: 2018-08-21).
- [PAFC12] F. Preiswerk, P. Arnold, B. Fasel und P. C. Cattin: Robust tumour tracking from 2D imaging using a population-based statistical motion model. In: *Proceedings of the Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis* (2012).
- [PAH⁺10] C. Peng, E. Ahunbay, S. Holmes, D. Wang, C. Lawton und X. Li: Clinical Implementation and Initial Experience of Online Adaptive Radiotherapy for Prostate Cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 78(3) (2010), S. S746–S747.
- [Par13] H. Parisch: *Festkörper-Kontinuumsmechanik: Von den Grundgleichungen zur Lösung mit Finiten Elementen*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.
- [PB07] B. Preim und D. Bartz: *Visualization in Medicine - Theory, Algorithms, and Applications*. Elsevier, Amsterdam, 2007.
- [PDA⁺14] F. Preiswerk, V. De Luca, P. Arnold, Z. Celicanin, L. Petrusca, C. Tanner, O. Bieri, R. Salomir und P. C. Cattin: Model-guided respiratory organ motion prediction of the liver from 2D ultrasound. In: *Medical Image Analysis* 18 (2014), S. 740–751.
- [PDC⁺12] I. Peterlík, C. Duriez, S. S. Cotin, I. Peterlík, C. Duriez und S. S. Cotin: Modeling and Real-Time Simulation of a Vascularized Liver Tissue. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (2012), S. 50–57.
- [PHK04] S. Pieper, M. Halle und R. Kikinis: 3D Slicer. In: *2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro* (2004).
- [PHV⁺05] S. T. H. Peeters, W. D. Heemsbergen, W. L. J. Van Putten, A. Slot, H. Tabak, J. W. Mens, J. V. Lebesque und P. C. M. Koper: Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: Results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 61(4) (2005), S. 1019–1034.
- [Pla13] W. Platzer: *Taschenatlas Anatomie: in 3 Bänden. 1, Bewegungsapparat*. Thieme, Stuttgart, 2013.
- [Pod06] E. B. Podgoršak: *Radiation physics for medical physicists*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006.
- [PP12] S. Pszczolkowski und L. Pizarro: Nonrigid free-form registration using landmark-based statistical deformation models. In: *SPIE Medical Imaging: Image Processing*, hrsg. v. D. R. Haynor und S. Ourselin (2012).
- [PSA⁺05] X. Pennec, R. Stefanescu, V. Arsigny, P. Fillard und N. Ayache: Riemannian elasticity: a statistical regularization framework for non-linear registration. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (2005), S. 943–950.

- [RBF74] D. T. Reilly, A. H. Burstein und V. H. Frankel: The elastic modulus for bone. In: *Journal of Biomechanics* 7(3) (1974), S. 271–275.
- [RDO⁺17] R. Rios, R. De Crevoisier, J. D. Ospina, F. Commandeur, C. Lafond, A. Simon, P. Haigron, J. Espinosa und O. Acosta: Population model of bladder motion and deformation based on dominant eigenmodes and mixed-effects models in prostate cancer radiotherapy. In: *Medical Image Analysis* 38 (2017), S. 133–149.
- [Rin05] H. Rinecker: *Protonentherapie*. Herbig, Stuttgart, 2005.
- [RJSB⁺17] B. W. Raaymakers, I. M. Jürgenliemk-Schulz, G. H. Bol, M. Glitzner, A. N. T. J. Kotte, B. van Asselen, J. C. J. de Boer, J. J. Bluemink, S. L. Hackett, M. A. Moerland, S. J. Woodings, J. W. H. Wolthaus, H. M. van Zijp, M. E. P. Philippens, R. Tijssen, J. G. M. Kok, E. N. de Groot-van Breugel, I. Kiekebosch, L. T. C. Meijers, C. N. Nomden, G. G. Sikkes, P. A. H. Doornaert, W. S. C. Eppinga, N. Kasperts, L. G. W. Kerkmeijer, J. H. A. Tersteeg, K. J. Brown, B. Pais, P. Woodhead und J. J. W. Lagendijk: First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. In: *Physics in Medicine and Biology* 62(23) (2017), S. L41–L50.
- [RLD96] J. W. Rohen und E. Lütjen-Drecoll: *Funktionelle Histologie*. Schattauer, Stuttgart, 1996.
- [RST⁺13] D. Richter, A. Schwarzkopf, J. Trautmann, M. Krämer, M. Durante, O. Jäkel und C. Bert: Upgrade and benchmarking of a 4D treatment planning system for scanned ion beam therapy. In: *Medical Physics* 40(5) (2013).
- [RSV05] C. Rasch, R. Steenbakkers und M. Van Herk: Target definition in prostate, head, and neck. In: *Seminars in Radiation Oncology* 15(3) (2005), S. 136–145.
- [RWCM95] R. D. Rabbitt, J. A. Weiss, G. E. Christensen und M. I. Miller: Mapping of hyperelastic deformable templates using the finite element method. In: *SPIE's Proceedings Volume 2573, Vision Geometry IV*, hrsg. v. R. A. Melter, A. Y. Wu, F. L. Bookstein und W. D. K. Green (1995), S. 252–265.
- [SACM05] J. R. Sykes, A. Amer, J. Czajka und C. J. Moore: A feasibility study for image guided radiotherapy using low dose, high speed, cone beam X-ray volumetric imaging. In: *Radiotherapy and Oncology* 77(1) (2005), S. 45–52.
- [Sau09] R. Sauer: *Strahlentherapie und Onkologie*. Elsevier, Amsterdam, 2009.
- [SBYA05] M. Söhn, M. Birkner, D. Yan und M. Alber: Modelling individual geometric variation based on dominant eigenmodes of organ deformation: Implementation and evaluation. In: *Physics in Medicine and Biology* 50(24) (2005), S. 5893–5908.
- [Sch97] J. Schöberl: NETGEN An advancing front 2D/3D-mesh generator based on abstract rules. In: *Computing and Visualization in Science* 1(1) (1997), S. 41–52.

- [Sch99] M. Schäfer: *Numerik im Maschinenbau*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999.
- [Sch02] W. Schlegel: *Medizinische Physik 2: Medizinische Strahlenphysik*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2002.
- [Sch07] W. Schlegel: Basics and Fields of Application. In: *3D conformal radiation therapy: Multimedia introduction to methods & techniques, DVD*, hrsg. v. W. Schlegel und A. Mahr (2007) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [SD07a] S. Seifert und R. Dillmann: Biomechanical modeling of the cervical spine on the basis of tomographic data. In: *Biomedical engineering* 52(5) (2007), S. 337–345.
- [SD07b] S. Silbernagl und A. Despopoulos: *Taschenatlas Physiologie*. Thieme, Stuttgart, 2007.
- [SDP13] A. Sotiras, C. Davatzikos und N. Paragios: Deformable medical image registration: A survey. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 32(7) (2013), S. 1153–1190.
- [SE GK07] M. Schneberger, M. Ebert, B. Groh und Kuhr G: Patient Positioning. In: *3D conformal radiation therapy: Multimedia introduction to methods & techniques, DVD*, hrsg. v. W. Schlegel und A. Mahr (2007) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [SEK07] C. Stimpson, C. Ernst und P. M. Knupp: The Verdict Library Reference Manual. In: *Sandia National Laboratories Technical Report 9* (2007).
- [SFP⁺14] G. Sharp, K. D. Fritscher, V. Pekar, M. Peroni, N. Shusharina, H. Veeraraghavan und J. Yang: Vision 20/20: perspectives on automated image segmentation for radiotherapy.. In: *Medical Physics* 41(5) (2014).
- [SGB14] M. Stoll, K. Giske und R. Bendl: Decomposition of interfractional deformations of head & neck patients using principle component analysis. In: *Abstractbook: Joint Conference of the SSRMP, DGMP, ÖGMP (Dreiländertagung der Medizinischen Physik)*., hrsg. v. S. Klöck. (2014), S. 249–250volume 44S. 249–250.
- [SGD14a] A. Saunders, W. B. Guminiski und C. A. D: Cancer of the Head and Neck. In: *Head and Neck Cancer: Treatment, Rehabilitation, and Outcomes*, hrsg. v. E. C. Ward und C. J. van As-Brooks (2014) Plural Publishing, San Diego.
- [SGD⁺14b] M. Stoll, K. Giske, J. Debus, R. Bendl und E. M. Stoiber: The frequency of re-planning and its variability dependent on the modification of the re-planning criteria and IGRT correction strategy in head and neck IMRT. In: *Radiation Oncology* 9(175) (2014).
- [SGS⁺12] M. Schwarz, K. Giske, A. Stoll, S. Nill, P. E. Huber, J. Debus, R. Bendl und E. M. Stoiber: IGRT versus non-IGRT for postoperative head-and-neck IMRT patients: dosimetric consequences arising from a PTV margin reduction. In: *Radiation Oncology* 7 (2012), S. 133.

- [SGS⁺14] M. Stoll, K. Giske, E. M. Stoiber, M. Schwarz und R. Bendl: Target point correction optimized based on the dose distribution of each fraction in daily IGRT. In: *Journal of Physics: Conference Series* 489(1) (2014).
- [SGSB14] M. Stoll, K. Giske, E. M. Stoiber und R. Bendl: Geometrical and dosimetric intrafractional variations and their correlation in head and neck IG-IMRT. In: *Radiotherapy and Oncology: ESTRO* (2014), S. 658–659.
- [She12] J. R. Shewchuk: *Lecture Notes on Delaunay Mesh Generation*. Department of Electrical Engineering and Computer Sciences, University of California at Berkeley, 2012.
- [Si13] H. Si: *TetGen 1.5 User's Manual: A quality tetrahedral mesh generator and a 3d delaunay triangulator* (2013). URL: <http://wias-berlin.de/software/tetgen/1.5/doc/manual/manual.pdf> (Stand: 2016-07-15).
- [SKS⁺15] N. Schoch, F. Kißler, M. Stoll, S. Engelhardt, R. D. Simone, I. Wolf, R. Bendl und V. Heuveline: Comprehensive Pre- & Post-Processing for Numerical Simulations in Cardiac Surgery Assistance. In: *Preprint Series of the Engineering Mathematics and Computing Lab (EMCL)* (2015), S. 26 Seiten.
- [SML96] W. Schroeder, K. Martin und W. Lorensen: The design and implementation of an object-oriented toolkit for 3D graphics and visualization. In: *Conference on Visualization* (1996), S. 93–101.
- [SNR⁺12] D. Schmitt, S. Nill, F. Roeder, K. Herfarth und U. Oelfke: Dosimetric Consequences of Intrafraction Prostate Motion: Comparison Between Phantom Measurements and Three Different Calculation. In: *Medical Physics* (2012).
- [SNR⁺13] D. Schmitt, S. Nill, F. Roeder, F. Herth und U. Oelfke: Quantification of Intrafractional Tumor Motion in the Upper Lung Using An Electromagnetic Tumor Tracking System. In: *Medical Physics* (2013).
- [Sob83] I. M. Sobol: *Die Monte-Carlo-Methode*. Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1983.
- [SP16] B. Segedin und P. Petric: Uncertainties in target volume delineation in radiotherapy - are they relevant and what can we do about them. In: *Radiology and Oncology* 50(3) (2016), S. 254–62.
- [SPL⁺10] G. Sharp, M. Peroni, R. Li, J. Shackelford und N. Kandasamy: Evaluation of plastimatch B-Spline registration on the EMPIRE10 data set. In: *Medical Image Analysis for the Clinic: A Grand Challenge* (2010), S. 99–108.
- [SRD⁺12] S. Suwelack, S. Röhl, R. Dillmann, A.-L. Wekerle, H. Kenngott, B. Müller-Stich, C. Alt und S. Speidel: Quadratic Corotated Finite Elements for Real-Time Soft Tissue Registration. In: *Computational Biomechanics for Medicine*, hrsg. v. A. Nielsen, Poul M.F. Wittek und K. Miller (2012), S. 39–50S. 39–50 Springer, New York.

- [SSA12] M. Söhn, B. Sobotta und M. Alber: Dosimetric treatment course simulation based on a statistical model of deformable organ motion. In: *Physics in Medicine and Biology* 57(12) (2012), S. 3693–3709.
- [SSD11] M. A. Sherman, A. Seth und S. L. Delp: Simbody: multibody dynamics for biomedical research. In: *Procedia IUTAM – Symposium on Human Body Dynamics* (2011), S. 241–261.
- [SSD⁺14] E. M. Stoiber, M. Schwarz, J. Debus, R. Bendl und K. Giske: An optimised IGRT correction vector determined from a displacement vector field: A proof of principle of a decision-making aid for re-planning. In: *Acta Oncologica* 53(1) (2014), S. 33–39.
- [SSG⁺16] M. Stoll, E. M. Stoiber, S. Grimm, J. Debus, R. Bendl und K. Giske: Comparison of Safety Margin Generation Concepts in Image Guided Radiotherapy to Account for Daily Head and Neck Pose Variations. In: *PLoS ONE* 11(12) (2016), S. 18 Seiten.
- [SSG⁺17] C. Song, M. Stoll, K. Giske, R. Bendl und V. Heuveline: Sparse Grids for quantifying motion uncertainties in biomechanical models of radiotherapy patients. In: *Preprint Series of the Engineering Mathematics and Computing Lab (EMCL)* (2017).
- [SSS⁺14] S. Suwelack, M. Stoll, S. Schalck, N. Schoch, R. Dillmann, R. Bendl, V. Heuveline und S. Speidel: The Medical Simulation Markup Language - simplifying the biomechanical modeling workflow. In: *Studies in Health Technology and Informatics*, hrsg. v. J. Westwood, S. Westwood und L. Felländer-Tsai (2014), S. (7 Seiten)S. (7 Seiten).
- [STJ⁺18] W. Schlegel, C. Thieke, O. Jäkel, M. Fast und A.-C. Knopf: Bestrahlungsverfahren. In: *Medizinische Physik* (2018), S. 525–577S. 525–577 Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [Sto09] M. Stoll: *Modellierung der Interaktion eines Stent-Grafts mit der Aorta für postoperative, patientenspezifische Simulationen*. unv. Studienarbeit, Karlsruher Institut für Technologie, 2009.
- [Sto11] M. Stoll: *Konzept und System zur Ablationsplanung*. unv. Diplomarbeit, Karlsruher Institut für Technologie, 2011.
- [STP⁺16] M. Stoll, H. Teske, A. Pfaffenberger, T. Bostel, E. M. Stoiber, M. Bachmann, T. Brechter, K. Andreas, A. Miltner, E. Rittinghausen, F. Sterzing, R. Bendl und K. Giske: Combining motion statistics with patient-specific biomechanical modelling to predict probable interfractional deformations. In: *18th International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy* (2016).
- [SvLvdV⁺06] M. R. Stam, E. N. J. T. van Lin, L. P. van der Vight, J. H. A. M. Kaanders und A. G. Visser: Bladder filling variation during radiation treatment of prostate cancer: Can the use of a bladder ultrasound scanner and biofeedback optimize bladder filling. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 65(2) (2006), S. 371–377.
- [TB99] M. Tipping und C. Bishop: Probabilistic Principal Component Ana-

- lysis. In: *Journal of the Royal Statistical Society: Series B* 61 (1999), S. 611–622.
- [TBM⁺17] H. Teske, K. Bartelheimer, J. Meis, R. Bendl, E. M. Stoiber und K. Giske: Construction of a biomechanical head and neck motion model as a guide to evaluation of deformable image registration. In: *Physics in Medicine and Biology* 62(12) (2017), S. N271–N284.
- [TBS⁺16] H. Teske, C. Bierstedt, M. Stoll, E. M. Stoiber, R. Bendl und K. Giske: Articulated head and neck patient model in the context of ART. In: *18th International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy* (2016).
- [TDI⁺17] M. Tanooka, H. Doi, T. Ishida, K. Kitajima, T. Wakayama, T. Sakai, H. Inoue, N. Kotoura, K. Kosaka, K. Tarutani, M. Fujiwara und N. Kamikonya: Usability of Deformable Image Registration for Adaptive Radiotherapy in Head and Neck Cancer and an Automatic Prediction of Replanning. In: *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology* 06(01) (2017), S. 10–20.
- [TMS⁺06] C. Thieke, U. Malsch, W. Schlegel, J. Debus, P. Huber, R. Bendl und C. Thilmann: Kilovoltage CT using a linac-CT scanner combination. In: *The British Journal of Radiology* 79(special_issue_1) (2006), S. S79–S86.
- [TMS⁺15] H. Teske, P. Mercea, M. Schwarz, N. H. Nicolay, F. Sterzing und R. Bendl: Real-time markerless lung tumor tracking in fluoroscopic video: Handling overlapping of projected structures. In: *Medical Physics* 42(5) (2015), S. 2540–2549.
- [TO06] C. Thilmann und U. Oelfke: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: *Strahlentherapie*, hrsg. v. M. Wannenmacher, J. Debus und F. Wenz (2006) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [Tsa13] Tsaitgaist: *Wikipedia - Male Anatomy* (2013). URL: commons.wikimedia.org/wiki/File:Male_anatomy_de.SVG (Stand: 2018-08-21).
- [vBvKM⁺10] S. van Beek, S. van Kranen, A. Mencarelli, P. Remeijer, C. Rasch, M. van Herk und J. J. Sonke: First clinical experience with a multiple region of interest registration and correction method in radiotherapy of head-and-neck cancer patients. In: *Radiotherapy and Oncology* 94(2) (2010), S. 213–217.
- [VDR⁺09] M. R. Vergeer, P. A. H. Doornaert, D. H. F. Rietveld, C. R. Lee-mans, B. J. Slotman und J. A. Langendijk: Intensity-Modulated Radiotherapy Reduces Radiation-Induced Morbidity and Improves Health-Related Quality of Life: Results of a Nonrandomized Prospective Study Using a Standardized Follow-Up Program. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 74(1) (2009), S. 1–8.
- [vdSdBC⁺16] A. J. A. J. van de Schoot, P. de Boer, K. F. Crama, J. Visser, L. J. A. Stalpers, C. R. N. Rasch und A. Bel: Dosimetric advantages of proton therapy compared with photon therapy using an adaptive strategy in cervical cancer. In: *Acta oncologica* (2016), S. 1–8.

- [vH04] M. van Herk: Errors and Margins in Radiotherapy. In: *Seminars in Radiation Oncology* 14(1) (2004), S. 52–64.
- [vH07] M. van Herk: Different Styles of Image-Guided Radiotherapy. In: *Seminars in Radiation Oncology* 17(4) (2007), S. 258–267.
- [vHRRL00] M. van Herk, P. Remeijer, C. Rasch und J. V. Lebesque: The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 47(4) (2000), S. 1121–1135.
- [vKvBR⁺09] S. van Kranen, S. van Beek, C. Rasch, M. van Herk und J. J. Sonke: Setup Uncertainties of Anatomical Sub-Regions in Head-and-Neck Cancer Patients After Offline CBCT Guidance. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 73(5) (2009), S. 1566–1573.
- [VRL⁺07] D. Verellen, M. D. Ridder, N. Linthout, K. Tournel, G. Soete und G. Storme: Innovations in image-guided radiotherapy. In: *Nature Reviews Cancer* 7(12) (2007), S. 949–960.
- [VT05] M. A. O. Vasilescu und D. Terzopoulos: Multilinear Independent Components Analysis. In: *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition* 1 (2005), S. 547–553.
- [WESH09] R. Werner, J. Ehrhardt, R. Schmidt und H. Handels: Patient-specific finite element modeling of respiratory lung motion using 4D CT image data. In: *Medical Physics* 36(5) (2009), S. 1500–1511.
- [WK03] K. Willner und Kai Willner: *Kontinuums- und Kontaktmechanik*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2003.
- [WLY10] F. Wang, G. Li und J. Yang: A review of some available human neck finite element models in vehicle crash conditions. In: *International Conference on Optoelectronics and Image Processing* (2010), S. 104–107.
- [WMP⁺17] Y. Wang, T. R. Mazur, J. C. Park, D. Yang, S. Mutic und H. Harold Li: Development of a fast Monte Carlo dose calculation system for online adaptive radiation therapy quality assurance. In: *Physics in Medicine and Biology* 62(12) (2017), S. 4970–4990.
- [Wri01] P. Wriggers: *Nichtlineare finite-element-methoden*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2001.
- [WSS⁺15] T. Wollmann, M. Stoll, E. M. Stoiber, J. Debus, R. Bendl und K. Giske: Utilising a time-of-flight camera combined with a moveable virtual patient model to monitor and verify patient position in radiotherapy Medizinische Physik. In: *46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik* (2015), S. 308–309.
- [WVA⁺96] W. M. Wells, P. Viola, H. Atsumi, S. Nakajima und R. Kikinis: Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. In: *Medical Image Analysis* 1(1) (1996), S. 35–51.
- [WWV⁺04] I. Wolf, M. Vetter, I. Wegner, M. Nolden, T. Bottger, M. Hastenteufel, M. Schobinger, T. Kunert und H.-P. Meinzer: The medical imaging

- interaction toolkit (MITK): a toolkit facilitating the creation of interactive software by extending VTK and ITK. In: *Medical Imaging: Visualization, Image-Guided Procedures, and Display*, hrsg. v. R. L. Galloway, Jr. (2004), S. 16.
- [WW06] K. Weber und F. Wenz: Strahlenbiologische Grundlagen. In: *Strahlentherapie*, hrsg. v. M. Wannenmacher, J. Debus und F. Wenz (2006) Springer, Berlin, Heidelberg.
- [YBC15] J. Yang, P. Balter und L. Court: TU-AB-303-07: Evaluation of Automatic Segmentation of Critical Structures for Head-And-Neck and Thoracic Radiotherapy Planning. In: *Medical Physics* 42(6) (2015), S. 3591–3591.
- [YGC⁺13] A. D. Yock, A. S. Garden, L. E. Court, B. M. Beadle, L. Zhang und L. Dong: Anisotropic margin expansions in 6 anatomic directions for oropharyngeal image guided radiation therapy. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 87(3) (2013), S. 596–601.
- [YGZ⁺12] J. Yang, A. S. Garden, Y. Zhang, L. Zhang und L. Dong: Variable planning margin approach to account for locoregional variations in setup uncertainties. In: *Medical Physics* 39(8) (2012), S. 5136.
- [YKC⁺06] K. Yang, A. King, C. Chou, K. H. Yang, J. Hu, N. A. White, A. I. King, C. C. Chou und P. Prasad: Development of Numerical Models for Injury Biomechanics Research: A Review of 50 Years of Publications in the Stapp Car Crash Conference. In: *Stapp Car Crash Journal* 50 (2006), S. 429–490.
- [YLB⁺00] D. Yan, D. Lockman, D. Brabbins, L. Tyburski und A. Martinez: An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 48(1) (2000), S. 289–302.
- [YMSL14] Y. Yu, A. Michaud, R. Sreeraman und T. Liu: Comparison of daily versus nondaily image-guided radiotherapy protocols for patients treated with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. In: *Head & neck* 36(7) (2014), S. 992–997.
- [ZFH⁺00] M. J. Zelefsky, Z. Fuks, L. Happersett, H. J. Lee, C. C. Ling, C. M. Burman, M. Hunt, T. Wolfe, E. S. Venkatraman, A. Jackson, M. Skwarchuk und S. a. Leibel: Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. In: *Radiotherapy and Oncology* 55(3) (2000), S. 241–249.
- [ZGL⁺06] L. Zhang, A. S. Garden, J. Lo, K. K. Ang, A. Ahamad, W. H. Morrison, D. I. Rosenthal, M. S. Chambers, X. R. Zhu, R. Mohan und L. Dong: Multiple regions-of-interest analysis of setup uncertainties for head-and-neck cancer radiotherapy. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 64(5) (2006), S. 1559–1569.
- [Zie06] D. Zierhut: Prostatakarzinom. In: *Strahlentherapie*, hrsg. v. M. Wannenmacher, J. Debus und F. Wenz (2006) Springer, Berlin, Heidelberg.

- [ZOMP04] T. Zhang, N. P. Orton, T. R. Mackie und B. R. Paliwal: Technical note: A novel boundary condition using contact elements for finite element based deformable image registration. In: *Medical Physics* 31(9) (2004), S. 2412–2415.
- [ZPPO15] P. Ziegenhein, S. Pirner, C. Ph Kamerling und U. Oelfke: Fast CPU-based Monte Carlo simulation for radiotherapy dose calculation. In: *Physics in Medicine and Biology* 60(15) (2015), S. 6097–6111.
- [ZWG⁺15] H. Zhong, N. Wen, J. J. Gordon, M. A. Elshaikh, B. Movsas und I. J. Chetty: An adaptive MR-CT registration method for MRI-guided prostate cancer radiotherapy. In: *Physics in Medicine and Biology* 60(7) (2015), S. 2837–2851.
- [ZYDO01] L. Zhang, K. Yang, R. Dwarampudi und K. Omori: Recent advances in brain injury research: A new human head model development and validation. In: *Stapp Car Crash* 45(November) (2001).