

Aktuelle Forschung Medizintechnik

RESEARCH

René Werner

Strahlentherapie atmungsbewegter Tumoren

Bewegungsfeldschätzung und
Dosisakkumulation anhand von
4D-Bilddaten

 Springer Vieweg

Aktuelle Forschung Medizintechnik

Editor-in-Chief:

Th. M. Buzug, Lübeck, Deutschland

Unter den Zukunftstechnologien mit hohem Innovationspotenzial ist die Medizintechnik in Wissenschaft und Wirtschaft hervorragend aufgestellt, erzielt überdurchschnittliche Wachstumsraten und gilt als krisensichere Branche. Wesentliche Trends der Medizintechnik sind die Computerisierung, Miniaturisierung und Molekularisierung. Die Computerisierung stellt beispielsweise die Grundlage für die medizinische Bildgebung, Bildverarbeitung und bildgeführte Chirurgie dar. Die Miniaturisierung spielt bei intelligenten Implantaten, der minimalinvasiven Chirurgie, aber auch bei der Entwicklung von neuen nanostrukturierten Materialien eine wichtige Rolle in der Medizin. Die Molekularisierung ist unter anderem in der regenerativen Medizin, aber auch im Rahmen der sogenannten molekularen Bildgebung ein entscheidender Aspekt. Disziplinen übergreifend sind daher Querschnittstechnologien wie die Nano- und Mikrosystemtechnik, optische Technologien und Softwaresysteme von großem Interesse.

Diese Schriftenreihe für herausragende Dissertationen und Habilitationsschriften aus dem Themengebiet Medizintechnik spannt den Bogen vom Klinikingenieurwesen und der Medizinischen Informatik bis hin zur Medizinischen Physik, Biomedizintechnik und Medizinischen Ingenieurwissenschaft.

Editor-in-Chief:

Prof. Dr. Thorsten M. Buzug
Institut für Medizintechnik,
Universität zu Lübeck

Editorial Board:

Prof. Dr. Olaf Dössel
Institut für Biomedizinische Technik,
Karlsruhe Institute for Technology

Prof. Dr.-Ing. Tim C. Lüth
Micro Technology
and Medical Device Technology,
TU München

Prof. Dr. Heinz Handels
Institut für Medizinische Informatik,
Universität zu Lübeck

Prof. Dr. Dietrich Paulus
Institut für Computervisualistik,
Universität Koblenz-Landau

Prof. Dr.-Ing. Joachim Hornegger
Lehrstuhl für Bildverarbeitung,
Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. Bernhard Preim
Institut für Simulation und Graphik,
Universität Magdeburg

Prof. Dr. Marc Kachelrieß
Institut für Medizinische Physik
Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr.-Ing. Georg Schmitz
Lehrstuhl für Medizintechnik,
Universität Bochum

Prof. Dr. Edmund Koch,
Klinisches Sensing und Monitoring,
TU Dresden

René Werner

Strahlentherapie atmungsbewegter Tumoren

Bewegungsfeldschätzung
und Dosisakkumulation anhand
von 4D-Bilddaten

René Werner
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Deutschland

Dissertation Universität zu Lübeck, 2012 u.d.T.: René Werner: Bewegungsfeldschätzung und Dosisakkumulation anhand von 4D-Bilddaten für die Strahlentherapie atembewegter Tumoren

ISBN 978-3-658-01145-1

ISBN 978-3-658-01146-8 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-658-01146-8

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Vieweg

© Springer Fachmedien Wiesbaden 2013

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Vieweg ist eine Marke von Springer DE. Springer DE ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.
www.springer-vieweg.de

Geleitwort des Herausgebers

Das Werk *Strahlentherapie atmungsbewegter Tumoren: Bewegungsfeldschätzung und Dosisakkumulation anhand von 4D-Bilddaten* von Dr. René Werner ist der fünfte Band der neuen Reihe exzellenter Dissertationen des Forschungsbereiches Medizintechnik im Springer Vieweg Verlag. Die Arbeit von Dr. Werner wurde durch einen hochrangigen wissenschaftlichen Beirat dieser Reihe ausgewählt.

Springer Vieweg verfolgt mit dieser Reihe das Ziel, für den Bereich Medizintechnik eine Plattform für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zur Verfügung zu stellen, auf der ihre Ergebnisse schnell eine breite Öffentlichkeit erreichen.

Autorinnen und Autoren von Dissertationen mit exzellentem Ergebnis können sich bei Interesse an einer Veröffentlichung ihrer Arbeit in dieser Reihe direkt an der Herausgeber wenden:

Prof. Dr. Thorsten M. Buzug
Reihenherausgeber Medizintechnik

Institut für Medizintechnik
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

Web: www.imt.uni-luebeck.de
Email: buzug@imt.uni-luebeck.de

Geleitwort von

Prof. Dr. rer. nat. Heinz Handels

Räumlich-zeitliche Bildfolgen, kurz 4D-Bilddaten genannt, ermöglichen eine Erfassung der atmungsbedingten Bewegungen von Tumoren und Organen im menschlichen Körper und gewinnen daher in der modernen Strahlentherapie zunehmend an Bedeutung. Die Analyse und Auswertung der Bewegungsinformationen in 4D-Bilddaten ist komplex und methodisch herausfordernd. Auf der einen Seite sind extrem umfangreiche Bilddatensätze, die aus mehreren tausend Bildern pro Untersuchung bestehen können, effizient zu analysieren. Auf der anderen Seite unterliegen die Analyseergebnisse im Hinblick auf die Genauigkeit und Robustheit der eingesetzten Methoden hohen Anforderungen.

In dem vorliegenden Buch stellt Herr Werner aktuelle Verfahren und Methoden zur computergestützten Analyse und Modellierung von atmungsbedingten Lungen- und Tumorbewegungen in 4D-CT-Bilddaten vor und adressiert somit eine methodisch äußerst interessante und medizinisch relevante Problemstellung der modernen Strahlentherapie. Über die Entwicklung robuster und hochgenauer Methoden zur 4D-Bildanalyse hinaus werden in dem Buch Verfahren zur optimierten Dosisakkumulation unter Berücksichtigung der Atembewegungen präsentiert. Hierdurch wird eine Brücke zwischen den oftmals getrennten Welten der Medizinischen Bildverarbeitung und der Medizinischen Physik geschlagen und die Berechnung der für die klinische Anwendung wichtigen patientenindividuellen Dosisverteilung unter Berücksichtigung der Atembewegung ermöglicht. Die dem Buch zugrunde liegende Dissertation wurde zunächst am Institut für Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bearbeitet und nach einem Wechsel im Jahr 2010 an die Universität zu Lübeck an dem dortigen Institut für Medizinische Informatik vollendet. Die praxisnahe Ausrichtung der beschriebenen Problemlösungen wurde durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf gewährleistet.

Nach einer Erläuterung der medizinischen Motivation und Zielsetzung in Kapitel 1 werden in Kapitel 2 des Werks die für die nachfolgenden Analysen zugrunde liegenden 4D-CT-Bilddaten ausführlich beschrieben und ihre Eigenschaften diskutiert. In Kapitel

3 erfolgt die Darstellung biophysikalischer Modellierungsansätze auf der einen und nicht-linearer, nicht-parametrischer Registrierungsverfahren auf der anderen Seite, die zur patientenspezifischen Bewegungsfeldschätzung in thorakalen 4D-CT-Daten optimiert wurden. Besonders hervorzuheben ist die dargestellte Methodik zur automatischen Bestimmung von korrespondierenden Landmarken im Lungenbereich, die die Grundlage für einen objektiven Vergleich von verschiedenen Ansätzen zur Bewegungsfeldschätzung in 4D-CT-Daten bildet und somit neue Möglichkeiten für die Bewertung und Optimierung entsprechender Verfahren und Verfahrensvarianten eröffnet hat. Die diesbezüglich durchgeführte Evaluationsstudie gehört zu den umfassendsten ihrer Art und liefert im Rahmen des Vergleichs der betrachteten Ansätze interessante Einsichten. Eine neue Methodik zur Modellierung der mittleren Lungenbewegung in einem Patientenkollektiv auf der Grundlage dichter Vektorfelder wird in Kapitel 4 beschrieben. Das Ergebnis ist ein Bewegungsvektorfeld, das die mittlere atmungsbedingte Lungenbewegung in dem betrachteten Patientenkollektiv repräsentiert. Darüber hinaus wird beschrieben, wie aus einem gegebenen statischen CT-Patientendatensatz und dem mittleren Lungenbewegungsmodell die patientenindividuelle Lungenbewegung sinnvoll prädiziert werden kann – wodurch eine ganz neue Perspektive eines solchen Modells für die Anwendung in der 4D-Strahlentherapie eröffnet wird. In Kapitel 5 wird weiterhin eine interessante Methode vorgestellt, durch die eine Anpassung der Bewegungsfelder aufgrund von Bewegungssurrogaten/-indikatoren möglich wird, die z. B. durch einen Bauchgurt oder die Abtastung von Punkten auf der Hautoberfläche oder dem Zwerchfell eines Patienten gegeben sein können. Hierzu werden Methoden der multivariaten linearen Statistik bzw. Regression zur Adaption der Bewegungsfelder genutzt. Betrachtet wird zum einen der klinisch relevante Anwendungsfall, dass individuelle Bewegungsfelder aufgrund von Atmungsvariationen adaptiert werden, die über Bewegungsindikatoren (Bauchgurt etc.) erfasst werden. Zum anderen wird überzeugend aufgezeigt, wie mithilfe dieses Ansatzes das in Kapitel 4 vorgestellte mittlere Bewegungsmodell verbessert individuell angepasst werden kann. Mit dem Einsatz der erhaltenen Bewegungsfeldschätzungen zur Analyse atmungsbedingter dosimetrischer Effekte in Kapitel 6 wird abschließend eine weitere aus Sicht der Strahlentherapie äußerst wichtige Fragestellung adressiert. Durch das präsentierte Dosisakkumulations-Gewichtungsschema werden die Interplay- und Fraktionierungsproblematik bei der IMRT-4D-Dosisberechnung berücksichtigt und in Simulationsstudien realistische Abschätzungen der tatsächlich applizierten Strahldosen bei atembewegten Lungentumoren ermöglicht. Abschließend werden in Kapitel 7 die wesentlichen Ergebnisse der präsentierten Untersuchungen zusammengefasst und interessante weiterführende Fragestellungen diskutiert.

Das vorliegende Buch gibt einen ausgezeichneten Einblick in die rasante methodische

Entwicklung im Bereich der Medizinischen 4D-Bildverarbeitung. Es besticht durch seine methodische Tiefe und Breite und illustriert die Methoden anschaulich durch eine Vielzahl von Beispielen. Es ist für alle Leser mit Interesse an aktuellen Methoden zur Analyse medizinischer 4D-Bildfolgen und bildbasierten Modellierung von Bewegungen sowie an ihrer Anwendung in der modernen Strahlentherapie sehr zu empfehlen.

Lübeck, im Januar 2013

Prof. Dr. rer. nat. habil. Heinz Handels
Institut für Medizinische Informatik
Universität zu Lübeck

Zusammenfassung

Atmungsbedingte Bewegungen stellen eine zentrale Herausforderung in der Strahlentherapie im Allgemeinen und von Lungentumoren im Besonderen dar. Bedingt durch die Einführung moderner Verfahren zur Aufnahme von zeitlich aufgelösten computertomographischen Bilddaten (4D-CT-Daten) sind in jüngerer Vergangenheit verschiedene Ansätze zur expliziten Berücksichtigung der Atembewegung entwickelt worden. Wesentlicher Bestandteil der Ansätze ist die Bewegungsfeldschätzung, die auf eine mathematische Beschreibung und Berechnung der in den Bildsequenzen des Patienten abgebildeten Bewegungsabläufe abzielt. Die resultierenden Vektorfelder werden dann im Rahmen einer 4D-Dosisberechnung bzw. Dosisakkumulation zur Abschätzung und Berücksichtigung des Einflusses der Atembewegungen auf die zu applizierende Dosisverteilung eingesetzt. Die Verlässlichkeit der Aussagen und Konzepte einer solchen 4D-Bestrahlungsplanung hängt somit wesentlich von der Genauigkeit der Bewegungsfeldschätzung ab. Diesem Umstand Rechnung tragend zielt die vorliegende Arbeit auf die Entwicklung von optimierten Verfahren zur Bewegungsfeldschätzung unter Verwendung von 4D-CT-Daten und den Einsatz der resultierenden Methoden zur Untersuchung atmungsbedingter dosimetrischer Effekte in der Strahlentherapie ab. Hierzu untergliedert sie sich in drei aufeinander aufbauende Arbeitsschritte.

Der erste Arbeitsschritt dient der Implementierung, Evaluation und Optimierung von Verfahren zur Bewegungsfeldschätzung mit dem Ziel einer möglichst genauen Erfassung der in einem 4D-CT-Datensatz eines Patienten abgebildeten Atembewegungen der anatomischen und pathologischen Strukturen; diese ist die Grundlage für die nachfolgenden Methodenentwicklungen und Untersuchungen. Als geeignet erweisen sich hierbei insbesondere Verfahren der nicht-linearen Registrierung. Für entsprechende, im Rahmen der Arbeit problemspezifisch optimierte Verfahren wird in einer umfassenden Multi-Kriterien-Evaluationsstudie und unter ergänzender Einbeziehung öffentlich zugänglicher Evaluationsplattformen gezeigt, dass eine Erfassung der Bewegungen mit einer Genauigkeit im Subvoxelbereich ermöglicht wird – womit die entwickelten Verfahren zu den genauesten der diesbezüglich derzeit verfügbaren Methoden zählen.

In der derzeitigen klinischen Praxis stellt sich jedoch einerseits das Problem, dass häufig keine Möglichkeit zur 4D-Bildgebung gegeben ist. Andererseits schränken eventuelle Variabilitäten atmungsbedingter Bewegungsmuster die Aussagekraft eines 4D-CT-

Datensatzes, der lediglich einen einzelnen Atemzyklus des Patienten repräsentiert, zum Teil ein. Jeweilige Aspekte adressierend werden in dem zweiten Arbeitsteil – basierend auf den optimierten Verfahren zur Bewegungsfeldschätzung in 4D-CT-Daten und unter weiterer Einbeziehung statistischer Bewegungsinformationen bzw. -modelle – modellbasierte Verfahren zur Bewegungsfeldschätzung und -prädiktion entwickelt. Zunächst werden ein statistisches Modell der Lungenbewegung in einem Patientenkollektiv und Methoden zur Adaption des Modells zur Prädiktion patientenspezifischer Bewegungsmuster präsentiert. Letztere eröffnen z. B. die Möglichkeit, für eine Bestrahlungsplanung Bewegungen von Lunge und Lungentumoren auch dann abzuschätzen, wenn keine 4D-Bilddaten des Patienten verfügbar sind; ein entsprechender Einsatz des Modells wird demonstriert. Zur Berücksichtigung von Bewegungsvariationen werden unter Verwendung von Verfahren der multivariaten Statistik darüber hinaus Techniken entwickelt und evaluiert, die unter Einbeziehung von in der 4D-Strahlentherapie gebräuchlichen Bewegungsindikatoren (wie Bauchgurte oder Spirometrieaufnahmen) eine individuelle, situationsbezogene Adaption von Bewegungsfeldern ermöglichen, die anhand von 4D-Bilddaten berechnet worden sind.

In dem letzten Arbeitsschritt werden die entwickelten Verfahren dann eingesetzt, um dosimetrische Auswirkungen der Atembewegung während der Strahlentherapie von Lungentumoren abzuschätzen und zu analysieren. Als Bestrahlungstechniken werden die 3D-konformale sowie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie modelliert. Insbesondere für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie besteht aufgrund kurzer Bestrahlungszeiten einzelner Strahlenfelder die Gefahr, dass zugehörige Dosisbeiträge nicht nur einer bewegungsbedingten Verwischung unterliegen, sondern im Schwerpunkt an nicht beabsichtigten Positionen im Patienten appliziert werden (Interplay-Effekt). Dieses wird in bestehenden Simulationsstudien oftmals nur unzulänglich abgebildet; in der vorliegenden Arbeit wird nun ein hierzu angemessenes Dosisakkumulationsschema hergeleitet. Hierauf basierend wird u. a. illustriert, dass durch Interplay-Effekte selbst bei ausreichend dimensionierten Sicherheitssäumen zur Berücksichtigung der Tumorbewegung in einzelnen Bestrahlungsfractionen klinisch relevante Über- und/oder Unterdosierungen auftreten können. Neben weiteren Betrachtungen zu dem Einfluss verschiedener Faktoren wie z. B. der zeitlichen Auflösung der zugrunde liegenden Bilddaten auf die 4D-Dosisberechnung bzw. die resultierende Dosisverteilung wird anhand der entwickelten Verfahren zur modellbasierten Bewegungsfeldschätzung zudem demonstriert, dass selbst gering ausgeprägte Variationen der Atembewegung eines Patienten relevante Auswirkungen auf die tatsächlich applizierte Dosisverteilung haben können – und entgegen der derzeit verbreiteten Praxis in der 4D-Bestrahlungsplanung im Rahmen der 4D-Dosisberechnung berücksichtigt werden sollten.

Summary

Respiratory motion represents a major challenge in radiation therapy in general, and especially for the therapy of lung tumors. In recent years and due to the introduction of modern techniques to acquire temporally resolved computed tomography images (4D CT images), different approaches have been developed to explicitly account for breathing motion during treatment. An integral component of such approaches is the concept of motion field estimation, which aims at a mathematical description and the computation of the motion sequences represented by the patient's images. As part of a 4D dose calculation/dose accumulation, the resulting vector fields are applied for assessing and accounting for breathing-induced effects on the dose distribution to be delivered. The reliability of related 4D treatment planning concepts is therefore directly tailored to the precision of the underlying motion field estimation process. Taking this into account, the thesis aims at developing optimized methods for the estimation of motion fields using 4D CT images and applying the resulting methods for the analysis of breathing induced dosimetric effects in radiation therapy. The thesis is subdivided into three parts that thematically build upon each other.

The first part of the thesis is about the implementation, evaluation and optimization of methods for motion field estimation with the goal of precisely assessing respiratory motion of anatomical and pathological structures represented in a patient's 4D CT image sequence; this step is the basis of subsequent developments and analysis parts. Especially non-linear registration techniques prove to be well suited to this purpose. After being optimized for the particular problem at hand, it is shown as part of an extensive multi-criteria evaluation study and additionally taking into account publicly accessible evaluation platforms that such methods allow estimating motion fields with subvoxel accuracy – which means that the developed methods belong to the most precise methods currently available.

In clinical practice, however, there exists the problem that many medical facilities are not equipped with 4D imaging devices. Further, 4D images still offer only a snapshot of the patient-specific motion range and potential motion variability may limit the conclusions that can be drawn from them. To address these aspects, in the next part of the thesis – based on the optimized methods for motion field estimation in 4D CT image data and further including statistical motion information and models, respectively

– model-based approaches for motion field estimation and prediction are developed. First, a novel approach for statistical modeling of lung motion in a patient collective is presented, and methods for adapting the model for prediction of patient-specific motion patterns are provided. The latter allow, for instance, the estimation of respiratory lung and lung tumor motion for radiation therapy treatment planning, if no temporally resolved image sequences are available for the patient; this use case is demonstrated. Further, techniques of multivariate statistics are applied to account for variations of motion patterns by integrating additional information provided by motion indicators used in 4D radiation therapy (e. g. abdominal belts or spirometer measurements) for a patient-specific, situation-related adaptation of the motion fields computed using 4D images and the methods for motion field estimation described before.

In the last part of the thesis, the developed methods are finally applied for assessing and analyzing the dosimetric impact of respiratory motion during radiation therapy of lung tumors. Both 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy are modeled as treatment modalities. In the case of intensity modulated radiotherapy, short delivery times for single radiation fields lead to the risk that the corresponding dose contributions are not only subject to a motion-induced dose blurring, but are also likely to be delivered to unintended positions in the patient (interplay effect). This risk is often only poorly accounted for in current simulation studies; therefore, an appropriate 4D dose calculation scheme is derived in this thesis. The scheme is used to illustrate that interplay effects indeed can lead to over- and/or underdosages of clinical relevance, even if safety margins are in principle large enough to capture tumor motion. Additionally, the influence of different factors (such as the temporal resolution of the 4D images underlying the 4D dose calculation) on the derived dose accumulation scheme and resulting dose distributions is analyzed. Finally and based on the techniques for the situation-related adaptation of motion fields estimated in the patient's 4D images, it is demonstrated that even only small variability of the patient's motion patterns can have significant impact on the dose distribution actually delivered to the patient – and should therefore (against common current practice) be accounted for during 4D dose calculation.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen (und es waren viele!) Personen danken, die zum Gelingen der Dissertation bzw. dem vorliegenden, auf der Arbeit basierenden Buch beigetragen haben. Dies umfasst insbesondere die Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Informatik der Universität zu Lübeck, des vormaligen Instituts für Medizinische Informatik (heute Institut für Computational Neuroscience) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) und der Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie des UKE sowie alle in irgendeiner Weise beteiligten Studenten.

Namentlich erwähnen möchte ich zunächst Prof. Dr. Heinz Handels (Institut für Medizinische Informatik, Universität zu Lübeck) und Prof. Dr. Hans Siegfried Stielh (Universität Hamburg). Ihnen danke ich sehr für die Betreuung des Promotionsvorhabens und die hiermit verbundenen konstruktiven inhaltlichen Diskussionen. Herrn Handels sei zudem im Besonderen dafür gedankt, dass er es mir ermöglichte, die Arbeit an seinem Institut durchzuführen. Auch explizit gedankt sei Dirk Albers und Dr. Dr. Thorsten Frenzel aus der Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie des UKE für die Unterstützung bei der Erstellung der in der Arbeit verwendeten Bestrahlungspläne. Weiter danke ich der Universität Hamburg (Graduiertenförderung), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt HA 2355/9-1) und der Deutschen Krebshilfe (Projektnummer 107899) für die finanziell gewährte Unterstützung während der Arbeit. Auch Daniel Low, PhD, vormals Washington University of St. Louis (USA), derzeit University of California, Los Angeles (USA), sei nochmals für die Überlassung der 4D-Bilddaten gedankt, die die Grundlage dieser Arbeit darstellen. In diesem Kontext möchte ich aber auch dem Team des DIR-lab des M.D. Anderson CC der University of Texas (USA) meinen Dank und meine Hochachtung dafür aussprechen, dass sie eine frei zugängliche Plattform und Datenbasis von 4D-CT-Daten zur Evaluation von Registrierungsverfahren geschaffen haben. Erst eine solche Plattform ermöglicht die objektive Einschätzung der entwickelten Methoden und wurde im Rahmen der Arbeit gerne in Anspruch genommen.

Springer-Vieweg danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in der vorliegenden Form publizieren zu können. In diesem Kontext sei insbesondere Britta Göhrisch-Radmacher für die hilfreichen Tipps zur Formatierung des Werks und allen kritischen

Lesern meiner Dissertation für die Hinweise zu eventuellen (Flüchtigkeits-)Fehlern in der ursprünglichen Version gedankt; jeweiligen Anregungen/Verbesserungsvorschlägen bin ich im Rahmen der Fertigstellung dieses Buches gerne nachgekommen. Auch sei den verschiedenen Verlagen, Zeitschriften und Autoren für die kooperative Gewährung der Rechte zur Verwendung von in der Dissertation genutzten Abbildungen gedankt; etwaige Hinweise zum Copyright der genutzten Abbildungen sind dem Abbildungsverzeichnis zu entnehmen.

Der größte Dank gebührt allerdings meinen Kollegen Alexander Schmidt-Richberg und Dr. Jan Ehrhardt. Ohne sie wäre die Arbeit in der vorliegenden Form niemals zustande gekommen. Auf eine hoffentlich weiterhin tolle Zusammenarbeit!

Um Verzeihung bitten möchte ich zuletzt meine Familie, namentlich Anja und Joris, für all die Stunden nach (offiziell) Feierabend, am Wochenende und im Urlaub, die eigentlich ihre hätten sein sollen. Ohne Eure im Prinzip immer währende Geduld (mal mehr und mal weniger ausgeprägt ...) hätte ich das Promotionsvorhaben nicht zu Ende bringen können.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Medizinische Motivation: Strahlentherapie von Lungentumoren	1
1.1.1	3D-Strahlentherapie und das Sicherheitssaumkonzept nach internationalen Leitlinien	2
1.1.2	Von der 3D- zur 4D-Strahlentherapie	5
1.1.2.1	Allgemeines Konzept der 4D-Strahlentherapie	7
1.1.2.2	Bewegungsfeldschätzung als zentrales Element der 4D-Bestrahlungsplanung	8
1.2	Zielsetzung der Arbeit	11
1.3	Aufbau der Arbeit	13
2	4D-CT-Bilddaten	15
2.1	4D-CT-Bildgebung kurzgefasst	15
2.1.1	Prinzip der Computertomographie	15
2.1.1.1	Rekonstruktion von Volumendatensätzen	17
2.1.1.2	Datendarstellung	17
2.1.2	Erweiterung um die zeitliche Dimension: 4D-Computertomographie	18
2.1.2.1	Unterscheidung von 4D-CT-Aufnahmeverfahren gemäß dem eingesetzten Atemsignal	21
2.1.2.2	Aufnahmeprinzip: Prospektives und retrospektives Gating	22
2.1.2.3	Aufnahmetechnik: Step-&Shoot- vs. Spiral-CT	23
2.1.2.4	Art der zu sortierenden Daten: Projection- vs. Image-Binning	23
2.2	Limitationen der 4D-CT-Bildgebung	24
2.2.1	Residuale Bewegungsartefakte	24
2.2.1.1	Ursachen und Ausprägung der Artefakte	24
2.2.1.2	Reduzierung der Artefakte	25
2.2.2	Abbildung der Variabilität der Atembewegungen	27
2.3	Verwendete Bilddaten	28
2.3.1	4D-CT-Daten der Washington University School of Medicine	28

2.3.2	DIR-lab-Daten des University of Texas M.D. Anderson Cancer Centers	30
2.3.3	POPI-Phantom des Léon Bérard Cancer Centers & CREATIS Laboratory, University of Lyon	32
3	Patientenspezifische Bewegungsfeldschätzung in thorakalen 4D-CT-Bilddaten	33
3.1	Biophysikalische Modellierung der Lungenbewegung	34
3.1.1	Lungenventilation als elastizitätstheoretisches Kontaktproblem	34
3.1.1.1	Anatomie und Physiologie der Atmung	34
3.1.1.2	Modellformulierung: Zu lösendes Randwertproblem	35
3.1.2	Implementierung mittels Finite-Elemente-Methoden	40
3.2	Registrierung zur Bewegungsfeldschätzung in 4D-CT-Daten	40
3.2.1	Bildregistrierung als variationelles Problem	40
3.2.2	Von der Registrierung zur Bewegungsfeldschätzung in 4D-Bilddaten	41
3.2.3	State-of-the-Art-Verfahren zur registrierungsbasierten Bewegungsfeldschätzung	44
3.3	Implementierte Ansätze zur optimierten registrierungsbasierten Bewegungsfeldschätzung	46
3.3.1	Lösungsansatz des klassischen variationellen Registrierungsproblems	46
3.3.2	Erweiterung des variationellen Frameworks zur diffeomorphen Registrierung	48
3.3.3	Distanzmaße/Kraftterme	52
3.3.3.1	Sum-of-Squared-Differences	52
3.3.3.2	Dämonenbasierte Kräfte nach Thirion	53
3.3.3.3	Symmetrisierung der Kräfte	54
3.3.3.4	Maskierung der Kräfte	55
3.3.4	Regularisierungsterme	55
3.3.4.1	Diffusive Regularisierung	56
3.3.4.2	Regularisierung anhand des linear-elastischen Potentials	56
3.4	Vergleich der Verfahren: Studiendesign	57
3.4.1	Phase 1: Vergleich von biophysikalischer Modellierung und Registrierung	57
3.4.2	Phase 2: Eignung der unterschiedlichen Terme zur registrierungsbasierten Bewegungsfeldschätzung	58
3.4.3	Evaluationskriterien	59

3.4.3.1	Target-Registration-Error anhand manuell detektierter Landmarkenkorrespondenzen (TRE-m)	59
3.4.3.2	Target-Registration-Error anhand automatisch detektierter Landmarkenkorrespondenzen (TRE-a)	60
3.4.3.3	Auswertung der Übertragung von Tumorsegmentierungen	63
3.4.3.4	Analyse der Jacobi-Determinante der Bewegungsfelder	64
3.4.3.5	Symmetriefehler	64
3.4.4	Statistische Auswertung	65
3.5	Ergebnisse	66
3.5.1	Parameterwahl und Implementierungsdetails	66
3.5.2	Phase 1: Vergleich von biophysikalischem Modell und Registrierung	68
3.5.3	Phase 2: Evaluation der unterschiedlichen Registrierungsansätze	71
3.5.3.1	Einfluss der unterschiedlichen Kraftterme	71
3.5.3.2	Auswirkungen des Regularisierungsansatzes	75
3.5.3.3	Vergleich der Bewegungsfeldschätzungen anhand von klassischem und diffeomorphem Framework	77
3.5.3.4	Vergleich von TRE-m und TRE-a	78
3.6	Interpretation der Resultate	79
4	Modellierung der mittleren Lungenbewegung in einem Patientenkollektiv	83
4.1	Modellierungs-idee und Beschreibung bestehender alternativer Ansätze .	84
4.2	Modellgenerierung	85
4.2.1	Patientenspezifische Bewegungsfeldschätzung in den verfügbaren 4D-CT-Daten	85
4.2.2	Berechnung eines mittleren Form- und Intensitätsbildes unter Nutzung des Log-Euklidischen Frameworks	87
4.2.3	Überführung der Bewegungsfelder in das Atlas-Koordinatensystem und Berechnung der Statistiken	90
4.2.3.1	Statistik auf Diffeomorphismen: PCA-Repräsentation der Lungenbewegung im Patientenkollektiv	92
4.3	Anwendung des Modells zur Abschätzung patientenspezifischer Bewegungsfelder	94
4.3.1	Approximation bekannter Bewegungsfelder durch Adaption des PCA-Modells	94
4.3.2	Prädiktion unbekannter Bewegungsfelder anhand der mittleren Lungenbewegung	95

4.4	Modellevaluation: Studiendesign	95
4.4.1	Experimente zur PCA-basierten Bewegungsfeldschätzung	96
4.4.1.1	Untersuchung des Einflusses der Modellparameter auf das Modellverhalten	96
4.4.1.2	Leave-One-Out-Tests zur Evaluation der Modellgenau- igkeit	96
4.4.2	Evaluation der modellbasierten Prädiktion unbekannter Bewe- gungsfelder	97
4.5	Ergebnisse	98
4.5.1	Einfluss der Modellparameter auf das Modellverhalten	98
4.5.2	Landmarkenbasierte Evaluation der Prädiktion der Lungenbewe- gung	101
4.5.3	Modellbasierte Prädiktion von Tumorbewegungen	103
4.6	Möglichkeiten und Grenzen des Modells	107
5	Berücksichtigung von Bewegungsvariabilitäten: Individuelle und si- tuationsbezogene Adaption von Bewegungsfeldschätzungen	111
5.1	Verknüpfung von Bewegungsfeldschätzung und -indicatorsignal	112
5.1.1	Stand der Forschung	112
5.1.2	Einordnung des intendierten Vorgehens	114
5.1.3	Theoretische Grundlagen: Surrogatbasierte Bewegungsprädiktion über multilineare Regression	115
5.1.4	Skalierung von Bewegungsfeldern als trivialer Spezialfall einer multilinearen Regression	118
5.2	Anwendung 1: Situationsbezogene Adaption von Bewegungsfeldern zur Berücksichtigung intraindividuellere Bewegungsvariationen	119
5.2.1	Simulationen zur Abschätzung der Genauigkeit	119
5.2.1.1	Betrachtete Bewegungsindikatoren	119
5.2.1.2	Ausgeführte Versuchsreihen	121
5.2.2	Ergebnisse	122
5.3	Anwendung 2: Erweiterung des Modells der mittleren Lungenbewegung zur Einbeziehung von Interpatienten-Bewegungsvariabilitäten	124
5.3.1	Umgesetzte Ansätze zur Verknüpfung von Modell und patienten- individueller Bewegungsindikatormessung	125
5.3.1.1	Skalierung der mittleren Bewegungsfelder anhand von Spirometernmessungen	125

5.3.1.2	Einbeziehung von Bewegungsindikatorinformationen in die Modellformulierung	128
5.3.2	Evaluation der Prädiktionsgenauigkeit: Durchgeführte Experimente	129
5.3.3	Ergebnisse	130
5.4	Einschätzung der präsentierten Verfahren	135
6	4D-Dosisberechnung: Einsatz von Bewegungsfeldschätzungen zur Analyse atmungsbedingter dosimetrischer Effekte	137
6.1	Ansätze zur 4D-Dosisberechnung: Faltung vs. Dosisakkumulation	140
6.2	Herleitung des Prinzips der Dosisakkumulation aus der kontinuierlichen Problemformulierung	142
6.2.1	Einbeziehung von Fraktionierungseffekten in die Dosisakkumulation	146
6.2.2	Patienten- und plan-spezifische vs. Gleichgewichtung von Dosisbeiträgen	147
6.3	Untersuchung von atmungsbedingten dosimetrischen Bewegungseffekten und Einflussfaktoren auf die Dosisakkumulation	148
6.3.1	Patientenkollektiv und Bestrahlungsplanung	149
6.3.2	Dosisvergleichskriterien	150
6.3.2.1	Dosisdifferenzen und γ -Index	150
6.3.2.2	Auswertung von Dosis-Volumen-Histogrammen	151
6.3.2.3	Analyse der Halbschattenbreite	152
6.3.3	Durchgeführte Experimente	153
6.3.3.1	Abschätzung atmungsbedingter dosimetrischer Effekte	153
6.3.3.2	Untersuchung des Einflusses der zeitlichen Auflösung der Bildsequenzen auf die akkumulierte Dosis	154
6.3.3.3	Illustration des Einflusses des eingesetzten Registrierungsverfahrens auf die akkumulierte Dosis	155
6.3.4	Ergebnisse	155
6.3.4.1	Atmungsbedingte dosimetrische Effekte in konventioneller und intensitätsmodulierter 3D-Konformationsbestrahlung	155
6.3.4.2	Dosisakkumulation in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie: Vergleich der eingesetzten Gewichtungsschemata	160
6.3.4.3	Einfluss der zeitlichen Auflösung der 4D-Daten	160

6.3.4.4	Illustration der Auswirkungen des Einsatzes unterschiedlicher Registrierungsverfahren auf die akkumulierte Dosis	161
6.4	Über die Dosisakkumulation in einzelnen 4D-CT-Daten hinaus	164
6.4.1	Abschätzung von Bewegungseffekten anhand des mittleren Modells der Lungenbewegung	164
6.4.2	Illustration des Einflusses von Inpatienten-Bewegungsvariabilitäten auf die akkumulierte Dosis	167
6.5	Interpretation der Resultate im Hinblick auf die klinische Praxis	171
7	Zusammenfassung und Ausblick	175
7.1	Anknüpfungspunkte für nachfolgende Arbeiten	182
A	Mathematische Herleitungen	191
A.1	Gâteaux-Ableitungen	191
A.1.1	Distanzmaß Sum-of-Squared-Differences	191
A.1.2	Diffusive Regularisierung	192
A.1.3	Elastische Regularisierung	193
A.2	Physikalische Interpretation der Jacobianante	195
B	Ergänzende Resultate zu Kapitel 3	197
B.1	Tabellen bezüglich des Vergleichs der einzelnen Registrierungsansätze .	197
B.2	Tabellen bezüglich des Einflusses der Registrierungsterme und -schemata	197
C	Aus der Arbeit hervorgegangene Publikationen (Auswahl)	203
	Literaturverzeichnis	205

Abbildungsverzeichnis

1.1	Ablauf einer 3D-Bestrahlungsplanung gemäß ICRU-Leitlinie	4
1.2	Gegenüberstellung des Ablaufs von 3D- und 4D-Bestrahlungsplanung	9
2.1	Aufnahmeprinzip moderner CT-Geräte	16
2.2	Gewebedifferenzierbarkeit bei unterschiedlicher Fensterung zur CT-Darstellung	19
2.3	Bewegungsartefakte in der 3D-CT-Bildgebung	19
2.4	Veranschaulichung des Prinzips der 4D-CT-Bildgebung	20
2.5	Illustration der durch 4D-CT-Daten repräsentierten Informationen	21
2.6	Bewegungsartefaktreduktion durch registrierungsbasierte strukturerhaltende Interpolation	26
2.7	Phasen- vs. amplitudenbasierte Sortierung	27
3.1	Skizze zur Anatomie und Physiologie der Lunge	36
3.2	Ansätze zur registrierungsbasierten Bewegungsfeldschätzung in 4D-Bilddaten	43
3.3	Zur Unterscheidung von aktiven und passiven Thirion-Krafttermen	54
3.4	Illustration charakteristischer anatomischer Punkte in der Lunge	63
3.5	Visualisierung der geschätzten Bewegungsfelder (Phase 1)	68
3.6	Einfluss von Lungentumoren auf die Bewegungsfeldschätzung	69
3.7	Veranschaulichung des Effekts der Maskierung der Kraftberechnung	75
3.8	Exemplarischer Vergleich der Bewegungsfelder für Datensatz WashU 02	76
3.9	Einfluss des Regularisierungsansatzes auf die geschätzten Bewegungsfelder	76
3.10	Vergleich der Bewegungsfeldschätzungen für unterschiedliche Registrie- rungsschemata	76
3.11	Zum Vergleich von TRE-m und TRE-a	78
4.1	Übersicht über die Erstellung des 4D-MMM (© 2011 IEEE für Teile der Abb.)	86
4.2	Erstellung des mittleren Intensitäts- und Formbildes	88

4.3	Übergang zwischen Patienten- und Atlaskoordinatensystem zur Analyse der Lungenbewegungen unterschiedlicher Patienten (© 2011 IEEE) . . .	91
4.4	4D-MMM, Beispiele für berechnete Bewegungsfelder	99
4.5	Visualisierung des mittleren Form- und Intensitätsbildes und der mittleren Lungenbewegung (© 2011 IEEE für Teile der Abb.)	99
4.6	Exemplarische Visualisierung der PCA-Modelle der Lungenbewegung .	100
4.7	Einfluss der Anzahl der Hauptkomponenten bei PCA-modellbasierter Approximation patientenspezifischer Bewegungsfelder	101
4.8	Beispiel für eine fehlgeschlagene modellbasierte Tumorübertragung . . .	106
4.9	Beispiel für eine erfolgreiche modellbasierte Tumorübertragung	106
4.10	Einsatz des 4D-MMM zur computergestützten Diagnostik (© 2011 IEEE für Teile der Abb.)	109
5.1	Prinzip der Detektion und Lage der Zwerchfellpunkte, die als Beispiel eines mehrdimensionalen Bewegungsindikators betrachtet werden . . .	121
5.2	Schematische Darstellung der 4D-MMM-basierten Bewegungsprädiktion (© 2011 IEEE für Teile der Abb.)	126
5.3	Veranschaulichung der Bewegungsfelder, die anhand von Bewegungsindikatorinformationen zur 4D-MMM-basierten Bewegungsprädiktion berechnet wurden	131
6.1	Veranschaulichung von konventioneller 3D-Konformationsbestrahlung und Intensitätsmodulierter Strahlentherapie	138
6.2	Veranschaulichung der Wichtungskoeffizienten der Dosisakkumulation .	144
6.3	Veranschaulichung der eingesetzten Dosisvergleichskriterien	152
6.4	Atmungsbedingte Bewegungseffekte bei einer Step-&Shoot-IMRT eines stark beweglichen Lungentumors	156
6.5	Einfluss des Registrierungsverfahrens auf die akkumulierte Dosisverteilung	163
6.6	Veranschaulichung der modellbasiert abgeschätzten Bewegungseffekte .	166
6.7	Veranschaulichung des Prinzips einer MLR-basierten Dosisakkumulation und prädiktierter Effekte auf das CTV-DVH	169
6.8	Auswirkungen der Berücksichtigung von Inpatienten-Bewegungsvariabilitäten auf die akkumulierte Dosisverteilung	170
7.1	Illustration von Bewegungsartefakten in 4D-CT-Bilddaten und deren Auswirkungen auf die Bewegungsfeldschätzung	183
7.2	Prinzip einer richtungsabhängigen Regularisierung	185
A.1	Zur physikalischen Interpretation der Jacobi-Determinante	196

Tabellenverzeichnis

1.1	Bezeichnungen von Zielvolumina bzw. Sicherheitssaumkonzepten	3
1.2	Resultate zur atlungsbedingten Beweglichkeit von Lungentumoren . .	6
2.1	Details zu WashU-4D-CT-Daten	29
2.2	Details zu DIR-lab- und POPI-4D-CT-Daten	30
2.3	Landmarkencharakteristika der DIR-lab- und POPI-4D-CT-Daten . . .	31
3.1	Werte elastischer Konstanten in Studien zur biophysikalischen Modellie- rung der Lungenbewegung	38
3.2	Übersicht MIDRAS- und EMPIRE10-Vergleichsstudien	45
3.3	Target-Registration-Error-Werte, erste Studienphase	69
3.4	Target-Registration-Error, zweite Studienphase, WashU-Datensätze . .	72
3.5	Target-Registration-Error, zweite Studienphase, DIR-lab und POPI-Daten	73
3.6	Jaccard-Koeffizienten und Abstände der Tumormassenzentren, zweite Studienphase	74
3.7	Rankingverfahren: abschließende Einordnung der Registrierungsverfahren	81
4.1	Landmarkenbasierte Auswertung der Genauigkeit des 4D-MMM (1) . .	102
4.2	Landmarkenbasierte Auswertung der Genauigkeit des 4D-MMM (2) . .	103
4.3	Evaluation der modellbasierten Prädiktion von Tumorbewegungen (1) .	104
4.4	Evaluation der modellbasierten Prädiktion von Tumorbewegungen (2) .	105
5.1	Target-Registration-Error-Werte bei MLR-basierter Berücksichtigung patientenindividueller Bewegungsvariationen	123
5.2	Evaluation der MLR-basierten Prädiktion von Tumorbewegungen . . .	123
5.3	Target-Registration-Error-Werte bei modellbasierter Prädiktion der Lun- genbewegung	133
5.4	Evaluation der modellbasierten Prädiktion von Tumorbewegungen . . .	134
6.1	Beschreibung des zur Auswertung der dosimetrischen Bewegungseffekte herangezogenen Patientenkollektivs	149

6.2	Werte DVH-bezogener Kriterien zur Beurteilung der Dosisabdeckung des CTV; Halbschattenbreite für die ursprünglichen Bestrahlungspläne und die akkumulierten Dosisverteilungen	158
6.3	Vergleich der ursprünglich geplanten und der unter Berücksichtigung der Atembewegungen berechneten Dosisverteilungen	159
6.4	Einfluss der zeitlichen Auflösung der 4D-Bilddaten auf die akkumulierte Dosisverteilung	162
6.5	Quantitative Auswertung einer 4D-MMM-basierten Dosisakkumulation	166
B.1	Ausführliche Darstellung der Resultate zur Analyse der Jacobi-Determinante der berechneten Transformationen	198
B.2	Aufstellung der Werte der unterschiedlichen Evaluationskriterien, fokussierend auf die Auswirkungen der Maskierung der Kraftterme	199
B.3	Aufstellung der Werte der unterschiedlichen Evaluationskriterien, fokussierend auf die Auswirkungen der Kraftterme	200
B.4	Aufstellung der Werte der unterschiedlichen Evaluationskriterien, fokussierend auf die Auswirkungen der Regularisierungsansätze	201
B.5	Aufstellung der Werte der unterschiedlichen Evaluationskriterien, fokussierend auf die Auswirkungen der Registrierungsschemata bzw. Transformationsräume	202

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
3D-CRT	konventionelle 3D-konformale Strahlentherapie (3D conformal radiotherapy)
4D	vierdimensional; hier: räumlich-zeitlich, $4D=3D+t$
4D-MMM	4D-Mean (Lung) Motion Model
AP	anterior-posterior, vorne-hinten
C	Visualisierung von medizinischen Bilddaten: Fenstermitte (Center)
CC	Korrelationskoeffizient (Correlation Coefficient)
CCA	kanonische Korrelationsanalyse (Canonical Correlation Analysis)
COM	Massenschwerpunkt (Center Of Mass)
CT	Computertomographie
CTV	klinisches Zielvolumen (Clinical Target Volume)
DIN	Deutsches Institut für Normierung
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EE	End-Expiration, Phase maximaler Ausatmung
EI	End-Inspiration, Phase maximaler Einatmung
EMPIRE10	Evaluation of Methods for Pulmonary Image REgistration 2010
FEM	Finite-Elemente-Methoden
GTV	makroskopisches Tumolvolumen (Gross Tumor Volume)
ICE	Symmetriefehler (Inverse Consistency Error)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
ITV	Internal Target Volume
LLL	Linker unterer Lungenlappen (Left Lower Lobe)
LUL	Linker oberer Lungenlappen (Left Upper Lobe)
ME	Mittlere Expiration, Atemmittellage
MI	Mittlere Inspiration, Atemmittellage; auch: Mutual Information (Distanzmaß zur Registrierung, siehe Tabelle 3.2)
MLC	(Viel-)Lamellenblenden (Multi Leaf Collimator)
MLR	Multilineare Regression
MRT	Magnetresonanztomographie