

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Medizinische Motivation: Strahlentherapie von Lungentumoren	1
1.1.1 3D-Strahlentherapie und das Sicherheitssumkonzept 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 detekтирter Landmarkenkorrespondenzen (TRE-m)	59
3.4.3.2	Target-Registration-Error anhand automatisch detekтирter 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	Modellierungsidee 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-Präsentation 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 Modellgenauigkeit	96
4.4.2	Evaluation der modellbasierten Prädiktion unbekannter Bewegungsfelder	97
4.5	Ergebnisse	98
4.5.1	Einfluss der Modellparameter auf das Modellverhalten	98
4.5.2	Landmarkenbasierte Evaluation der Prädiktion der Lungenbewegung	101
4.5.3	Modellbasierte Prädiktion von Tumorbewegungen	103
4.6	Möglichkeiten und Grenzen des Modells	107
5	Berücksichtigung von Bewegungsvariabilitäten: Individuelle und situationsbezogene Adaption von Bewegungsfeldschätzungen	111
5.1	Verknüpfung von Bewegungsfeldschätzung und -indikatorignal	112
5.1.1	Stand der Forschung	112
5.1.2	Einordnung des intendierten Vorgehens	114
5.1.3	Theoretische Grundlagen: Surrogatbasierte Bewegungsprädiktion über multivariate Regression	115
5.1.4	Skalierung von Bewegungsfeldern als trivialer Spezialfall einer multivariaten Regression	118
5.2	Anwendung 1: Situationsbezogene Adaption von Bewegungsfeldern zur Berücksichtigung intraindividueller 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 Spirometermessungen	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 Intrapatienten-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 Jacobiente	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