

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Computational Neuroscience

Direktor:
Prof. Dr. Claus-Christian Hilgetag

Doktorvater:
Prof. Dr. Heinz Handels

Analyse atmungsbedingter Tumor- und Organbewegungen auf der Basis von thorakalen 4D-CT-Daten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Benny Schulz
aus Hamburg

Bern 2016

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.06.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. rer. nat. H. Handels

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. C. Petersen

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Einführung.....	10
1.2 Motivation und Fragestellung	10
2. Material und Methoden	13
2.1 Datenaquisition	13
2.1.1 Datenrekonstruktion	14
2.1.2 Medizinische Klassifizierungen.....	17
2.2 Segmentierung.....	20
2.2.1 <i>MeVisLab</i> [®]	25
2.2.2 Segmentierung physiologischer Strukturen	29
2.2.3 Segmentierung tumoröser Strukturen.....	36
2.3 Verfolgung von Punkten im Raum	41
2.3.1 Korrelationsanalyse Atemzugvolumen vs. Lungenvolumen	44
2.3.2 Bewegungsamplituden und Bewegungstrajektorien der Tumoren während des Atemzyklus	52
2.3.3 Lungenbewegung anhand der Organmodelle und anatomischer Landmarken	55
2.3.4 Thoraxbewegung anhand der Organmodelle und anatomischer Landmarken	56
2.3.5 Korrelation zwischen Tumor- und Zwerchfellbewegung	58
2.3.6 Korrelation zwischen Tumor- und Hautbewegung	59
3. Ergebnisse	60
3.1 Einleitung zu den Resultaten	60
3.2 Messungen und Analysen.....	60
3.2.1 Korrelationsanalyse Atemzugvolumen vs. Lungenvolumen	60
3.2.2 Messergebnisse zu Bewegungsamplituden und Bewegungstrajektorien der Tumoren während des Atemzyklus	62

3.2.3 Messergebnisse der Lungenbewegung anhand der Organmodelle und anatomischer Landmarken	64
3.2.4 Messergebnisse der Thoraxbewegung anhand der Organmodelle und anatomischen Landmarken	66
3.2.5 Ergebnisse zur Untersuchung der Korrelation zwischen Tumor- und Zwerchfellbewegung.....	67
3.2.6 Ergebnisse zur Untersuchung der Korrelation zwischen Tumor- und Hautbewegung	68
4. Diskussion	69
4.1 Allgemeine Diskussion bezüglich der formulierten Fragen und Ergebnisse....	69
4.2 Spezielle Diskussion bezüglich (Un-)genauigkeiten, Artefakten und möglicher Verbesserungen.....	74
4.2.1 Genauigkeitsgrenzen.....	74
4.2.2 Artefakte	78
4.2.3 Verbesserungen	83
4.3 Ausblick.....	86
5. Zusammenfassung	88
6. Datensätze.....	93
7. Literaturverzeichnis.....	94
8. Danksagung	96
9. Lebenslauf.....	97
10. Eidesstattliche Erklärung.....	98

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: System zur Datenaquise	14
Abb. 2.2: Datenrekonstruktion nach dem „nearest neighbour“-Prinzip	15
Abb. 2.3: Datenrekonstruktion „nearest neighbour“ & „optical flow“ im Vergleich	16
Abb. 2.4: 2D regionenorientierte Segmentierung 4-Nachbarn und 8-Nachbarn	23
Abb. 2.5: 3D regionenorientierte Segmentierung 26-Nachbarn und 6-Nachbarn	24
Abb. 2.6: schematische Darstellung eines <i>MeVisLab</i> ©-Netzwerkes	26
Abb. 2.7: Aufbau eines Macro-Moduls.....	27
Abb. 2.8: Benutzeroberfläche des Programms <i>MeVisLab</i> ©	27
Abb. 2.9: Startnetzwerk zur Segmentierung	28
Abb. 2.10: angepasstes Netzwerk zur Segmentierung	28
Abb. 2.11: Segmentierung der oberen Luftwege	31
Abb. 2.12: Segmentierung der Lungen	33
Abb. 2.13: Segmentierung der Haut	35
Abb. 2.14: Beispiel eines kleinen freien Lungentumors	38
Abb. 2.15: Beispiel eines großen Lungentumors	41
Abb. 2.16: Bewegungsamplitude der Zwerchfell-Landmarke und Distanzmessung zwischen Zwerchfell und Apex pulmonis mittels Landmarken	43
Abb. 2.17: Masseschwerpunktberechnung.....	44
Abb. 2.18: Beispiel: Volumenverlauf Spirometrie vs. Segmentierung	49
Abb. 2.19: Beispiel: Änderung des Parenchymvolumens über die Zeit	51
Abb. 2.20: Beispiel: Korrelationsanalyse Segmentierung und <i>AirContent</i>	51
Abb. 2.21: Beispiel: Tumorbewegungsamplituden.....	53
Abb. 2.22: Beispiel: Bewegungstrajektorien des Tumormasseschwerpunktes	54
Abb. 2.23: <i>MeVisLab</i> ©-Netzwerk zur Landmarken-Generierung.....	56
Abb. 2.24: Anterior-posteriore Distanzmessung von Thoraxbewegung	57
Abb. 2.25: Segmentschichtenbasierte Volumenberechnung	58
Abb. 2.26: Distanzmessung Zwerchfell-Landmarke zum Tumormasseschwerpunkt	59
Abb. 2.27: Distanzmessung anderer Landmarken zum Tumormasseschwerpunkt	60
Abb. 3.1: Beispiel: Änderung des Parenchymvolumens über die Zeit	62
Abb. 3.2: Beispiel: Tumorbewegungsamplituden.....	63
Abb. 3.3: Beispiel: Bewegungstrajektorien des Tumormasseschwerpunktes	64
Abb. 3.4: Beispiel: Messung von Bewegungsamplituden mittels Landmarken	65
Abb. 4.1: Partialvolumeneffekt.....	76

Abb. 4.2: Treppenartefakte	78
Abb. 4.3: Genauigkeitsgrenzen	81
Abb. 4.4: <i>Undo</i> -Problematik.....	84

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: TNM-Klassifikation.....	19
Tab. 2: Volumendifferenz von Spirometrie und Segmentierung der Lunge	49
Tab. 3: Berechnung des Parenchymvolumens der Lunge	50
Tab. 4: Bewegung des Tumormasseschwerpunktes	52

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional	(xy, xz, yz)
3D	dreidimensional	(xyz)
4D	vierdimensional	(xyz + t)
Abb.	Abbildung	
AP	anterior-posterior	
bp	breathing phase	
BWK	Brustwirbelkörper	
bzw.	beziehungsweise	
ca.	circa	
CC	cranio-caudal	
cm	Centimeter	
cm ³	Kubikcentimeter	
CT	Computertomographie	
CTV	clinical target volume	
dcm	Bildformat (Digital Imaging & Communication in Medicine Dilatation)	
DICOM	Bildformat (Digital Imaging & Communication in Medicine Dilatation)	
engl.	englisch	
f	folgend	
ff	fortfolgend	
GTV	gross target volume	
GUI	graphische Benutzeroberfläche	
HB	Hauptbronchus	
Hrsg.	Herausgeber	
HU	Hounsfield-Einheit	
k.A.	keine Angabe	
L	links	
LA	lateral	
li	links	
LK	Lymphknoten	
LM	Landmark / Landmarke	
LN	lymph node / Lymphknoten	
LLL	left lower lobe / linker Lungenunterlappen	
LUL	left upper lobe / linker Lungenoberlappen	

mha	Dateiformat (Insight Meta-Image)
MS-DOS	Microsoft disk operating system
ml	Milliliter
Pat.	Patient
PTV	planning target volume
px	Pixel
R	rechts
re	rechts
RAW	Dateiformat (Rohdatenformat)
RI	range imaging / Tiefenbildgebung
RL	rechts-links
RLL	right lower lobe / rechter Lungenunterlappen
RML	right middle lobe / rechter Lungenmittellappen
ROI	region of interest
RUL	right upper lobe / rechter Lungenoberlappen
S.	Seite
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SDK	Software Development Kit
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
V	Volumen
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vol.	Volumen
Voxel	Akronym bzw. Kofferwort bestehend aus <i>volumetric</i> und <i>pixel</i>
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Einführung

Seit der Etablierung der Computertomographie für klinische Anwendungen im Jahre 1972 [1,2] wurde deren Technik und Einsatzspektrum stets erweitert und umfasst heutzutage unter anderem den Einsatz zur Diagnose, Klassifizierung, Therapieplanung und Verlaufskontrolle von Tumoren in der modernen Medizin. Der dreidimensionale Charakter von Schnittbildfolgen ermöglicht die plastische Darstellung, zum Beispiel tumoröser Strukturen, sowie die genaue Erfassung ihrer Lage und Lagebeziehung zu physiologischen Strukturen im menschlichen Körper.

Waren anfänglich Scan-Zeiten von 4.5 - 20 Minuten zur Aquisition zweier aufeinanderfolgender Schichten mit der Auflösung von 80 x 80 px bei 3 x 3 x 13 mm repräsentierenden Voxeln nötig [2], sind in modernen Mehrzeilen-CTs deutlich kürzere Scan-Zeiten, höhere Auflösungen und Schichtzahlen möglich (zur Zeit bis 320, respektive 640 doppelt ausgelesene Zeilen [4]), was eine detailliertere Darstellung und eine Erweiterung des Einsatzspektrums mit sich bringt.

Insbesondere Aufzeichnungen unter Einbeziehung der Zeitachse - so daß Form und Lokalisation von Strukturen in Abhängigkeit von der Zeit betrachtet werden können - bieten interessante neue Möglichkeiten und sollen in Bezug auf Aussagen über atembedingte Tumor-, Organ- und Oberflächenbewegungen im Thoraxraum im Fokus dieser Arbeit stehen.

1.2 Motivation und Fragestellung

Wie oben erwähnt spielt die Kenntnis über Lokalisation und Größe verschiedener Tumoren und ihre Lagebeziehung zu physiologischen Strukturen heutzutage eine bedeutende Rolle im Bereich der Therapieplanung von Tumorerkrankungen. Nicht nur im Rahmen der operativen Medizin, sondern z.B. auch im Bereich der Strahlentherapie, kommt der CT-gestützten Planung eine große Bedeutung zu. Hier sei in erster Linie die Bestrahlungsplanung genannt, in deren Rahmen zunächst die Ermittlung des makroskopischen Tumorumfanges (GTV) mittels CT-Daten erfolgt. Bei dem heute üblichen Vorgehen zur Ermittlung des GTV basieren die Berechnungen üblicherweise auf sogenannten 3D-CT Datensätzen [5].

Da diese Datensätze keine Bewegungen mit einbeziehen, wird ein sogenannter empirischer Sicherheitssaum definiert. Anschliessend wird unter Zuhilfenahme eines auf mikroskopischer Ebene vermuteten Tumorausbreitungsgebietes das klinische Zielvolumen (CTV) und - unter Einbeziehung eines Sicherheitssaums bezüglich Lageverschiebungen und Artefakten - letztendlich das Planungs-Zielvolumen (PTV) berechnet [6]. Dieses Vorgehen stellt den Kompromiss aus möglichst kompletter Erfassung des Tumorgewebes bei gleichzeitiger Eingrenzung der Strahlungsbelastung des mitbestrahlten gesunden Gewebes dar.

Seit den ersten Einsätzen der Computertomographie hierfür in den späten 1980er Jahren bis dato erschienen eine Reihe von namhaften Publikationen [5-11, 20], die sich diesem Thema widmeten und versucht haben, Aussagen über das, in unserem Falle, atembedingte Bewegungsverhalten von Tumoren im Bereich der Lungen und juxtapositionären Organen zu treffen. Eine Vielzahl dieser Publikationen [5-8, 10] beschäftigte sich insbesondere mit bestehenden (oder eben nicht bestehenden) Korrelationen zwischen Tumoren und angrenzenden physiologischen Strukturen und es wurde versucht, Erkenntnisse über Beziehungen der verschiedenen Strukturen zueinander zu erhalten. 4D-CT Datensätze, also CT-Datensätze, die neben den räumlichen Dimensionen auch die Zeit als weitere Achse berücksichtigen, können hier helfen, Informationen über die Atembewegungen des Patienten zu erhalten und diese zur Optimierung der Bestrahlungsbehandlung von Tumoren zu verwenden. Bei der Inhomogenität der Ergebnisse verschiedener Arbeiten soll im Rahmen dieser Dissertation versucht werden, die Ergebnisse eben dieser Arbeiten nachzuvollziehen und den Nutzen der Einbeziehung einer vierten (zeitlichen) Dimension zu untersuchen.

Diesbezüglich ergaben sich für diese Dissertation die folgenden Fragestellungen:

1. Gibt es überhaupt einen Zusammenhang zwischen Tumorage und Tumorbewegung? Zeigt beispielsweise ein Tumor in apikaler Lokalisation der Lungen geringere Bewegungen und könnte dieser mit kleinerem PTV als ein weiter kaudal gelegener Tumor behandelt werden?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Bewegung des Tumors und angrenzenden physiologischen Strukturen, zum Beispiel dem Diaphragma? Hier soll untersucht werden, ob aufgrund der anliegenden Struktur eine Aussage darüber gemacht werden kann, in welchem Maße die einzelnen betrachteten Strukturen einen Einfluss auf die Tumorbewegung haben.
3. Gilt dies für alle Tumoren, oder nur für bestimmte Lokalisationen, Größen oder Tumorentitäten? Tumoren unterscheiden sich (unter anderem) histologisch, in ihrem Ausdehnungsverhalten und auch darin, wie sie mit anderen Strukturen in Verbindung stehen; somit wäre interessant, ob auch aus diesen Qualitäten Schlußfolgerungen gezogen werden können, die eine bessere Vorhersagbarkeit der Bewegung ermöglichen.
4. Läßt sich die Tumorbewegung auch anhand der Hautbewegung vorhersagen? Da der Körper ein geschlossenes Volumen darstellt und die Bestrahlungsbehandlung letztendlich von aussen erfolgt, wären Aussagen, die von der Oberfläche dieses Volumens über die Tumorbewegung abgeleitet werden könnten, ebenfalls von Nutzen in der Bestrahlungsplanung.
5. Gibt es im Bereich der Lungen eine Korrelation zwischen Spirometriewerten und den, aus Segmentierung und CT-Datensatz errechneten, Luftvolumina (folgend als *AirContent* bezeichnet)? Eine hohe Korrelation wäre ein Qualitätsmerkmal für die Methode des Segmentierens und der Aussagekraft dieser Arbeit.

6. Gibt es eine physiologisch sinnvolle Korrelation zwischen Segmentierung und *AirContent*? In Analogie zu Punkt 5 kann dieser Punkt ebenfalls als Überprüfung der Methode gelten. Des Weiteren soll untersucht werden, ob physiologische Effekte, wie zum Beispiel das Absenken des intrathorakalen Drucks bei Inspiration, einen Einfluß auf das vom *AirContent* subtrahierte - und von uns als parenchymatöser Anteil bezeichnete - Volumen hat (sogenannter *Saug-Druck-Pumpeneffekt*).

Die Versuche, Rechnungen und die hieraus abgeleiteten Schlußfolgerungen könnten, ins Gesamtbild der oben genannten Arbeiten eingefügt, zu einer Verbesserung der Bestrahlungsplanung und somit in unmittelbaren Nutzen für den Patienten münden.

2. Material und Methoden

2.1 Datenaquisition

Die bereits im Titel erwähnten 4D-CT-Daten(sätze), die als Ausgangsmaterial für diese Dissertation dienen, wurden durch das Department of Radiation Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [5] aufgezeichnet und freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Im Weiteren erfolgte durch das Institut für Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf die Aufbereitung der Daten im unten beschriebenen Rekonstruktionsverfahren [9].

Jeder 4D-CT-Datensatz besteht aus 10 - 14 3D-CT-Datensätzen mit Tumoren im Thoraxraum. Insgesamt wurden die Datensätze von 12 Patienten in die Arbeit eingeschlossen. Die Rekonstruktion dieser Datensätze wird unter 2.1.2 Datenrekonstruktion erläutert. Die Aufzeichnung selbst erfolgte mittels 16-Zeilen CT Scanner (Brilliance, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio) im sogenannten Cine-Mode, während normaler Atemtätigkeit der Patienten. Parallel erfolgte die Messung des Atemzugvolumens mittels Spirometer, sowie die Messung des intrabdominellen Drucks durch das Gurtsystem „*Bellows*“. Abb. 2.1 zeigt den Aufbau des Systems zur Datenaquise.

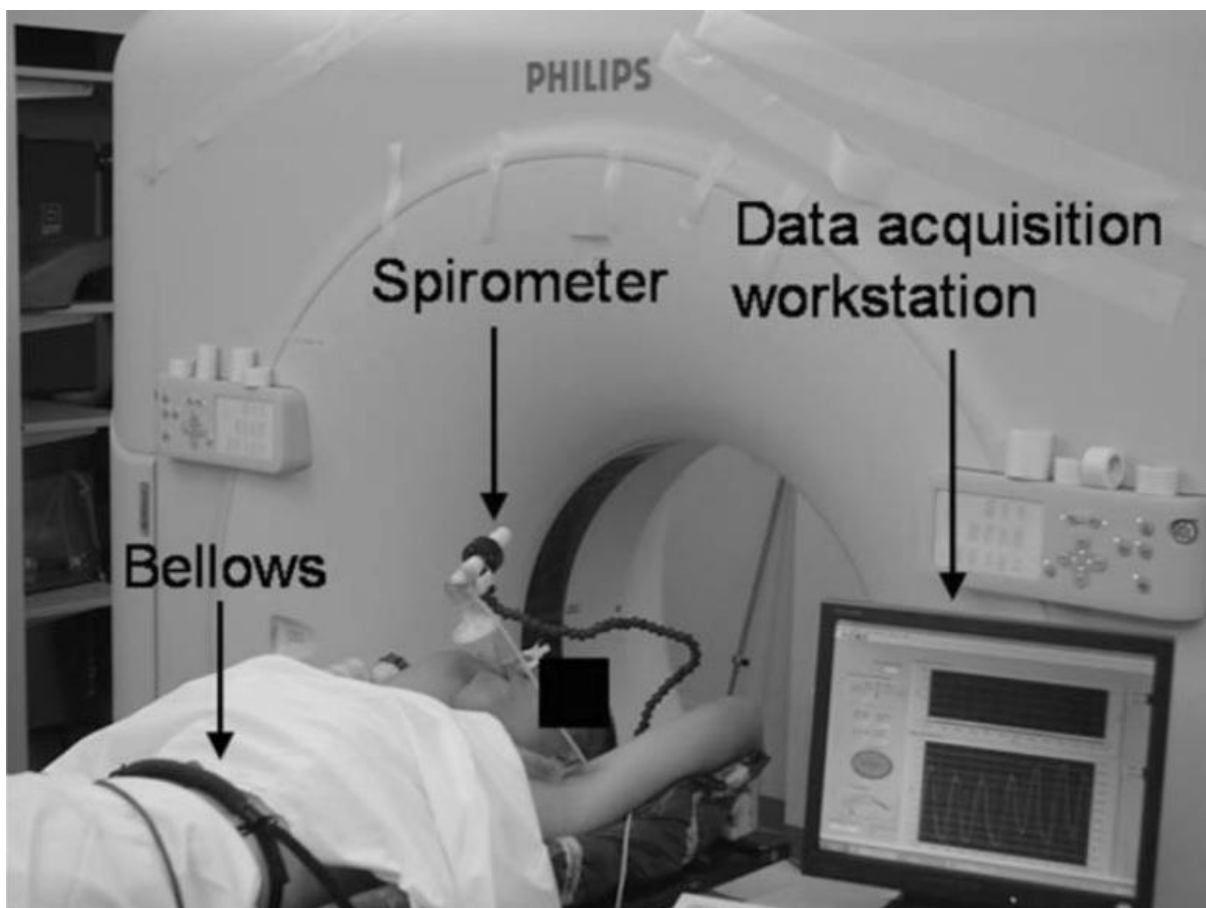


Abb. 2.1: System zur Datenaquise

Zu sehen ist die CT-Gantry des eigentlichen Scanners, sowie die Einheit aus Spirometersystem und aufzeichnender Workstation. Das Gurtsystem „Bellows“ misst intrabdominelle Druckunterschiede korrespondierend zur volumenbasierten Spirometrie.

Für jede der insgesamt 16 - 19 Couchpositionen, zur Erfassung des gesamten Thorax, erfolgte die Aufzeichnung von 15 Scans über den Atemzyklus. Die Verknüpfung mit der spirometrischen Aufzeichnung ermöglichte es, jedem Scan einer Couch-Position ein Atemzugvolumen zuzuweisen.

2.1.1 Datenrekonstruktion

Die initiale Datenrekonstruktion der aquirierten Scans erfolgte nach dem sogenannten „nearest neighbour“-Prinzip, bei welchem der Atemzyklus der Patienten in 10 beziehungsweise 14 Punkte unterschiedlicher Atemzugvolumina in auf- und absteigender Reihenfolge unterteilt wird. Anschliessend wird in dieser Form der Rekonstruktion der jeweils dem Atemzugvolumen in der zeitlichen Aufzeichnungsfolge nächstgelegene Scan ausgewählt und für die Rekonstruktion übernommen. Abb. 2.2 zeigt eine vereinfachte Darstellung dieses Verfahrens.

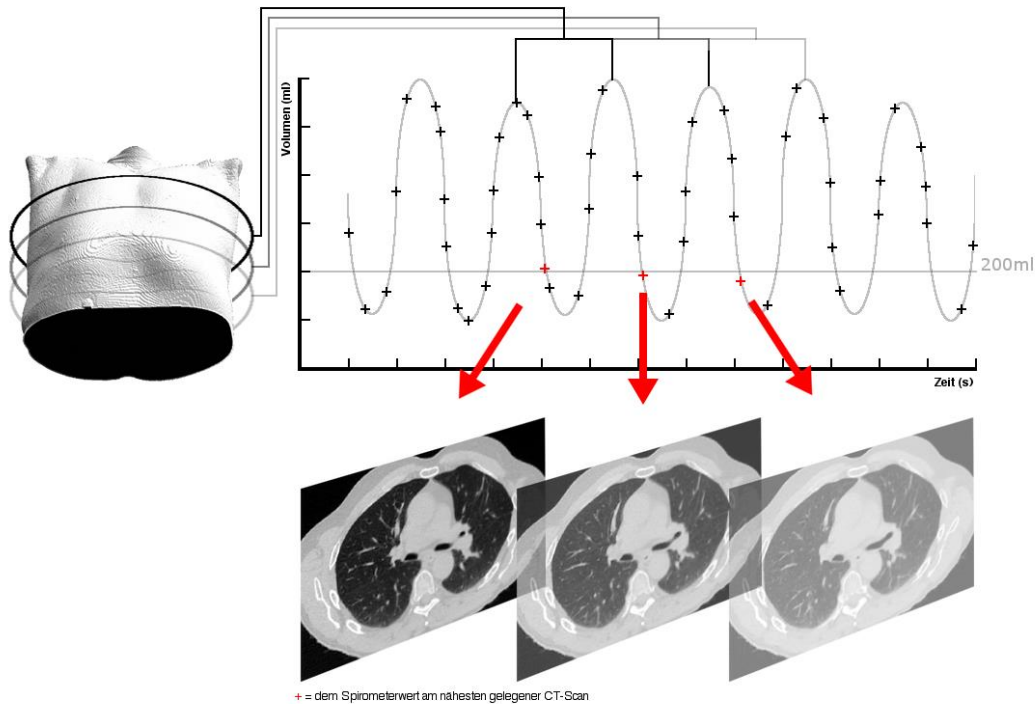


Abb. 2.2: Datenrekonstruktion nach dem „nearest neighbour“-Prinzip

Der Patient atmet frei. Die Atemkurve mit den spirometrischen Volumenwerten (in Milliliter) ist auf der Y-, die Zeit (in Sekunden) auf der X-Achse aufgetragen. Zu verschiedenen Punkten in der Zeit finden Scans statt, die mit dem jeweiligen Wert des zu diesem Zeitpunkt vorliegenden spirometrischen Wertes verknüpft werden. Bei der Rekonstruktion wird nun - in unserem Falle - der Zyklus in 10, beziehungsweise 14 Punkte mit unterschiedlichen spirometrischen Werten unterteilt. Der einem dieser Werte am nächsten gelegene Scan wird nun für die Rekonstruktion ausgewählt.

Bereits in diesem Verfahren waren Ein- und Ausatemphase separat behandelt worden, um Fragestellungen hinsichtlich eines Hystereseverhaltens in der Tumor- und Organbewegung beantworten zu können. Bei der oben genannten normalen Atemtätigkeit während der Datenaquisition ergibt sich bei der Rekonstruktion nach dem „nearest neighbour“-Prinzip jedoch das Problem, dass sich quasi nie exakte, sondern stets nur dem spirometrischen Wert angenäherte Scans ergeben. Die Kompromisse, die durch dieses Verfahren eingegangen werden müssen, zeigen sich insbesondere in der coronaren Rekonstruktion stark bewegter Strukturen in Form von sogenannten Treppen-Artefakten. Abb. 2.3 zeigt dies exemplarisch für 2 Datensätze, die nach dem „nearest neighbour“-Prinzip rekonstruiert wurden, vergleichend zur unten erklärten, und zur Aufbereitung der Daten dieser Arbeit verwendeten, „optical flow“-Rekonstruktion.

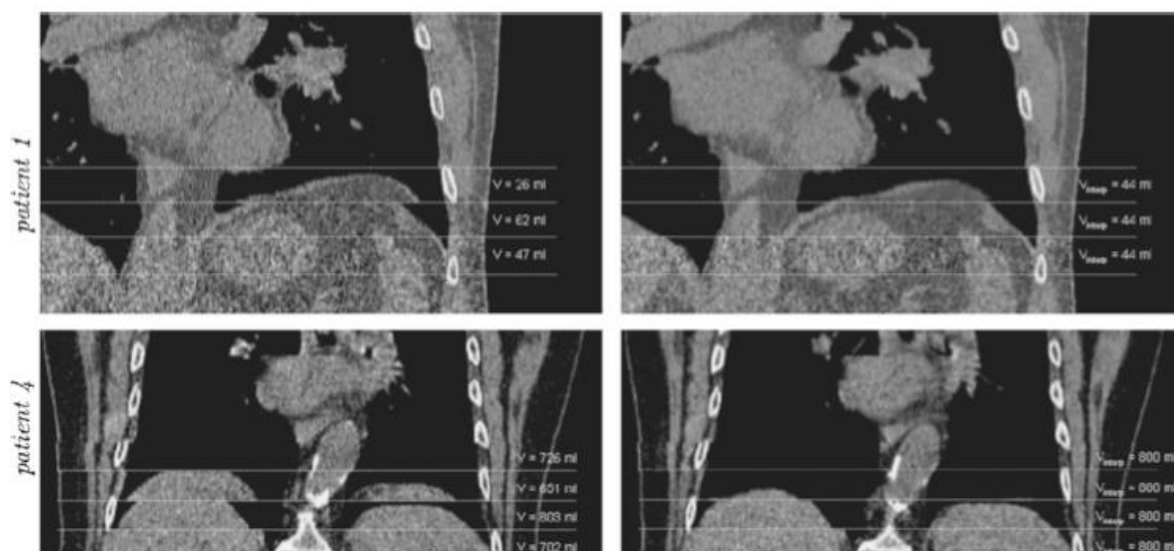


Abb. 2.3: Datenrekonstruktion „nearest neighbour“ & „optical flow“ im Vergleich

Vergleich von 2 Rekonstruktionsverfahren zur Komposition der akquirierten CT-Scans zweier Datensätze. Die linken Abbildungen zeigen die ursprüngliche Rekonstruktion nach dem „nearest neighbour“-Prinzip von Low et al. [5], die rechten Abbildungen die „optical flow“-Rekonstruktion nach Ehrhardt et al. [9].

Bei der „optical flow“-Rekonstruktion wird ein dem spirometrischen Wert entsprechender, interpolierter Scan erzeugt. Dies wird (vereinfacht dargestellt) durch die beiden folgend genannten Schritte bewerkstelligt:

Zunächst werden aus der Scan Serie die dem gewünschten spirometrischen Wert am nächsten gelegenen Scans herausgesucht. Hierbei wird auch die korrespondierende (Ein-/Aus-) Atemphase berücksichtigt. Über einen Algorithmus wird die Richtung bewegter Strukturen zwischen beiden Scans detektiert und hieraus eine interpolierte Abbildung der Strukturen zu dem spirometrisch dazwischenliegenden Zeitpunkt erzeugt. Anschliessend werden die erzeugten interpolierten Scans der verschiedenen Couch-Positionen zu einem 3D Datensatz zusammengefügt. Die vierte (zeitliche) Achse wird durch die richtige Anordnung der einzelnen 3D Datensätze nach auf- und absteigendem (in- und expiratorischem) spirometrischen Volumen erzeugt. Wie in Abb 2.3 dargestellt, kommt es, verglichen mit der Rekonstruktion nach dem „nearest neighbour“-Prinzip, bei dieser Methode zu einer deutlichen Reduktion von Bewegungsartefakten zwischen zwei nicht vollständig übereinstimmenden Scans. Eine Reduktion von Bewegungsartefakten, die während einer einzelnen Aufzeichnung entstehen, kann hiermit selbstverständlich nicht erreicht werden. Dies

soll aber im Rahmen dieser Arbeit, und nicht zuletzt bei den deutlich erniedrigten Scanzeiten moderner Computertomografen, für unsere Fragestellungen vernachlässigbar sein.

2.1.2 Medizinische Klassifizierungen

Wie bereits im Aquisitionsteil beschrieben, liegen für diese Arbeit 12 Datensätze von Patienten mit Tumorerkrankungen im Thoraxraum vor, die im Folgenden nun genauer beschrieben werden und deren tabellarische Auflistung im Anhang an diese Dissertation unter Abschnitt 6 (Daten) zu finden ist. Das vorliegende Patientenkollektiv besteht aus 6 weiblichen und 6 männlichen Patienten unterschiedlicher Staging-, TNM- und (Vor-)behandlungsstadien. Unter den Tumorentitäten finden sich 1 kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) sowie 7 Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC (hier 3 Adeno-Karzinome und 4 Plattenepithel-Karzinome)). Bei 4 weiteren Patienten sind die Entitäten unbekannt. Im Folgenden soll nun die Gruppe der Bronchialkarzinome im Allgemeinen und anschliessend die einzelnen, im Patientenkollektiv (soweit bekannt) vorkommenden, Tumorentitäten kurz zusammengefaßt dargestellt werden.

Nach Herold et al. [12] sind Lungenkarzinome (synonym Bronchialkarzinome) häufige neoplastische Erkrankungen. Circa 25 % aller männlichen und circa 12 % aller weiblichen Tumorpatienten leiden an einem Bronchialkarzinom. Gleichzeitig stellen Bronchialkarzinome die häufigste maligne Todesursache bei Männern dar. Das mit circa 85 % weitaus häufigste Karzinogen ist das Inhalationsrauchen. Seltene Karzinogene (in genannter Reihenfolge) sind berufliche und umweltbedingte Karzinogene. Zudem spielen andere Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Lungennarben oder eine genetische Disposition, eine Rolle.

Histologisch lassen sich grundsätzlich zwei Hauptgruppen, nämlich mit circa 15 % das kleinzellige (SCLC) und mit dem größeren Anteil der beobachteten Fälle von circa 85 % das nicht-kleinzellige (NSCLC) Bronchialkarzinom, unterscheiden. Die 85 % der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome unterteilen sich weiterhin in circa 40 % Plattenepithelkarzinome, 35 % Adenokarzinome und circa 10 % großzellige Lungenkarzinome.

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) stellt mit einer Tumorverdoppelungszeit von 10 - 50 Tagen die aggressivste Tumorentität der hier Besprochenen dar. Die kurze Verdoppelungszeit bringt ein erhebliches Problem in der Früherkennung mit sich. Grundsätzlich ist die Prognose des SCLC als schlecht einzustufen. Topografisch finden sich kleinzellige Bronchialkarzinome häufig zentral lokalisiert.

Die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC)¹ unterteilen sich wie oben genannt in:

Das Adenokarzinom, welches mit einer Tumorverdoppelungszeit von circa 180 Tagen einen deutlich langsameren Progress gegenüber dem SCLC zeigt und sich auch in seiner überwiegend peripheren Lage von diesem unterscheidet. Es stellt den häufigsten Lungentumor bei Nichtrauchern dar.

Das Plattenepithelkarzinom ist ein, wie auch das kleinzellige Bronchialkarzinom, häufig zentral lokalisierter Tumor mit einer Verdoppelungszeit von circa 300 Tagen.

Die Behandlung der einzelnen Tumoren hängt neben ihrer Histologie auch von dem Fortschritt, der Lokalisation und (mit dem Primärtumor assoziierten und nicht-assoziierten) Begleiterkrankungen ab. Für die Therapieplanung hat sich die TNM-Klassifikation und die Stadiengruppierung der Lungenkarzinome etabliert. Tabelle 2.1 gibt diese, in einer Zusammenfassung, wieder. So vielfältig die oben genannten Tumoren in ihrer Erscheinung sind, so vielfältig stellen sich auch die unterschiedlichen Therapieschemata dar. Bei fortgeschrittenen Tumoren beschränkt sich die Bestrahlungsbehandlung (Radiatio) aber nicht nur auf die SCLC Tumoren, wo sie neben der Chemotherapie eine wichtige Therapieoption darstellt; vielmehr spielt die Radiatio auch bei der Gruppe der NSCLC, deren primäre Therapie chirurgisch versucht werden sollte, als neoadjuvante oder postoperative Behandlung eine wichtige Rolle [12].

¹Die zur Gruppe der NSCLC Tumoren gehörenden großzelligen Lungenkarzinome (adenosquamöses Karzinom, sarkomatoides Karzinom, Karzinoidtumor und Speicheldrüsentumor) sollen hier, da nicht im Patientenkollektiv vorhanden, der Übersichtlichkeit halber entfallen.

Spätestens bei Inoperabilität ist sie allerdings auch hier neben der Chemotherapie als Mittel der Wahl anzusehen. Die Bestrahlungsplanung erfolgt heutzutage, wie bereits erwähnt, in erster Linie mit 3D-CT-Datensätzen. Die Limitation in Hinblick auf Tumorbewegungen wurde bereits angesprochen. Diesbezüglich sollen in den folgenden Abschnitten die eingangs genannten Fragestellungen zu einer verbesserten Planung herausgearbeitet werden.

Tabelle 1, TNM-Klassifikation

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in situ
T1	≤ 3cm im größten Durchmesser
T1a	≤ 2cm im größten Durchmesser
T1b	> 2-3cm im größten Durchmesser
T2	Tumor > 3cm im größten Durchmesser <i>oder</i> Hauptbronchus-Befall > 2cm von der bifurcatio trachea entfernt <i>oder</i> Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> partielle Atelektase > 3-5cm im größten Durchmesser
T2a	> 5-7cm im größten Durchmesser
T2b	> 7cm im größten Durchmesser, <i>oder</i>
T3	Hauptbronchus-Befall näher als 2cm an, aber ohne Infiltration, der bifurcatio trachea <i>oder</i> komplette Atelektase der betroffenen Lunge <i>oder</i>
T4	Tumor mit Infiltration (Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura) Ausbreitung des Tumors auf Mediastinum, Herz, große Gefäße, bifurcatio tracheae, Ösophagus, Wirbelkörper, mehrere Tumorherde in Lungenlappen der gleichen Seite
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen peribronchial und hilär in LK der selben Seite
N2	Metastasen mediastinal und subkarinal gelegener LK der selben Seite
N3	Metastasen mediastinaler oder hilärer, skalenärer oder supraclavikulärer LK der Gegenseite
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Tumorherde in einem Lungenlappen der Gegenseite, Pleurabefall oder maligner Erguß in Pleura- oder Perikardhöhle
M1b	Fernmetastasen

Okkultes Tumor	Tx	N0	
Stadium 0	Tis	N0	
Stadium IA	T1a, T1b	N0	
Stadium IB	T2a	N0	
Stadium IIA	T2b T1a, b T2a	N0 N1 N1	
Stadium IIB	T2b T3	N1 N0	
Stadium IIIA	T1a,b, T2a,b T3 T4	N2 N1, N2 N0, N1	
Stadium IIIB	T4 Jedes T	N2 N3	
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 2.1: TNM-Klassifikation

Kurzfassung nach [12, 15]

2.2 Segmentierung

Abhängig von der im Vordergrund stehenden Fachdisziplin, hat das Verfahren der Segmentierung (vielen Medizinern auch als Konturierung bekannt) verschiedene Definitionen. Nach Lehmann [13] wird mit der Definition „...Einteilung eines Bildes in örtlich zusammenhängende Bereiche.“ eine abstraktere, technisch orientierte Auslegung geliefert, während Handels [14] mit der Definition „...algorithmische Abgrenzung medizinischer Bildobjekte und die Charakterisierung ihrer spezifischen Bildeigenschaften durch quantitative Parameter.“ praktische Aspekte in den Vordergrund stellt.

Im weiteren Verlauf dieser Dissertation ist die Verwendung des Wortes Segmentierung im Sinne nach Handels [14] zu verstehen.

Um Messungen an den in den Fragestellungen genannten Strukturen vornehmen zu können, müssen diese zunächst über ein sogenanntes Segmentierungsverfahren gegeneinander abgegrenzt werden. Grundlage hierfür sind die aus 2.1.1 (Datenaquisition) und 2.1.2 (Datenrekonstruktion) vorliegenden 4D-CT-Datensätze.

So wie diese vorliegenden Datensätze finden auch alle Versuche und Messungen bezüglich der Fragestellungen in silico statt, weshalb zunächst eine computergestützte Methode zur Separation der anatomisch interessanten Strukturen, ähnlich dem Präparieren in der Anatomie, gefunden werden muss. In Analogie hierzu gibt es in silico die Möglichkeit zur algorithmischen Abgrenzung von einzelnen Bildobjekten wie etwa Organen oder Tumoren. Eine Reihe von Ansätzen (regionenorientiert, clusteranalytisch, kantenorientiert, klassifikatorbasiert, modellbasiert, atlasbasiert [14]) haben sich hier etabliert. Grundsätzlich bietet jedes der genannten Verfahren Vor- und Nachteile (zum Beispiel detektieren kantenorientierte Verfahren starke lokale Veränderungen von Bildmerkmalen, während zum Beispiel regionenorientierte Verfahren wiederum auf Homogenitätskriterien beruhen) und ist somit der Fragestellung angepasst zu wählen.

Im Folgenden werden der grundsätzliche Aufbau eines digitalen medizinischen Bildes und die folgenden Segmentierungs-Ansätze, die in dieser Dissertation zum Einsatz kommen, kurz erläutert.

Das zweidimensionale digitale medizinische Bild ist eine zweidimensionale Matrix, bei der die X-Achse Zeilen, die Y-Achse Spalten repräsentiert. Jeder (Bild-)punkt in dieser Matrix enthält Werte (zum Beispiel Grauwerte, Signalwerte) durch deren Komposition die Darstellung höherer Ordnungen (Strukturen, Organe) ermöglicht wird. Diese Bildpunkte werden in zweidimensionalen Bildern akronym auch als „Pixel“ bezeichnet. In dreidimensionalen, wie beispielsweise in dieser Arbeit verwendeten, tomografischen Bildern kommt die dritte Achse durch die Tiefeninformation zustande. Der Bildpunkt entspricht hier einem Quader, der dann Volumenelement oder - wieder akronymisiert - als „Voxel“ bezeichnet wird. Die Auflösung (englisch: resolution) eines Bildes ergibt sich durch die Menge an Bildpunkten. Bei den Werten, mit denen ein Pixel belegt sein kann, spielt in medizinischen Bildern vor allem der Grauwert eine bedeutende Rolle. In der Computertomografie ist die Möglichkeit von 4096 unterschiedlichen Grauwerten für

einen Pixel gegeben [14]. Diese Grauwerte repräsentieren dann nach ihrer Helligkeit die Abschwächung von Röntgenstrahlung durch verschiedene Gewebe, was in der Medizin allgemein als Hounsfield-Skalierung bezeichnet wird.

Das Schwellwertverfahren, oder auch Thresholding-Verfahren, separiert Bildpunkte, die sich innerhalb zweier definierter Schwellwerte (t_{unten} und t_{oben}) befinden, von Bildpunkten, die diese Kriterien nicht erfüllen. Anschliessend werden die separierten Bildpunkte, beziehungsweise das aus ihnen in 3D-Bildfolgen entstandene Volumen, in binärer Form abgelegt. Bei der in unserem Fall dreidimensionalen Separierung von Voxeln kann dies folgendermaßen beschrieben werden:

$$B_{inärbildfolge}(x, y, z) = \begin{cases} 1, & \text{if } t_{unten} \leq f(x, y, z) \leq t_{oben} \\ 0, & \text{else} \end{cases}$$

Binärbilder beinhalten nur zwei Informationszustände, nämlich 0 oder 1. Es wird in oben genanntem Ausdruck somit gesagt, daß Pixel die sich innerhalb der definierten Schwellenwerte befinden, den Wert 1 zugewiesen bekommen, während alle Pixel, die dieses Kriterium nicht erfüllen, mit 0 geschrieben werden. Die Komposition aus diesen beiden Zuständen für alle Pixel ergibt das Binärbild.

Für die meisten intracorporalen Strukturen stellt sich diese Methode als zu vereinfacht dar. Als nützlich erweist sie sich jedoch zur Separierung klar abgegrenzter Strukturen, wie zum Beispiel des Körpers von umgebender Luft. Allerdings ist selbst hier bei Artefakten eine Kontrolle und gegebenenfalls manuelle Korrektur zeitweise nicht zu vermeiden.

Eine erweiterte Form, bei der neben den Grau- beziehungsweise Hounsfield-Werten auch die räumliche Lagebeziehung eine Rolle spielt, ist der so genannte regionenorientierte Ansatz.

Der regionenorientierte Segmentierungsansatz (engl. *region-growing*), in der Segmentierung von 3D-Bildfolgen auch Volumenwachstumsverfahren genannt, erzeugt zusammenhängende Bildregionen, die bezüglich der fokussierten Merkmale

einheitlich beschaffen (homogen) sind. Hierzu wird zunächst ein sogenannter Saatpunkt innerhalb der gewünschten Struktur gesetzt, von welchem aus nun die benachbarten Pixel betrachtet werden. Jeder angrenzende Pixel, welcher das durch den Saatpunkt definierte Homogenitätskriterium erfüllt, wird der Segmentierung hinzugefügt und die ihn wiederum umgebenden Nachbar-Pixel in einen Arbeitsstapel (Stack) zu überprüfender Pixel aufgenommen. Sobald ein in die Segmentierung aufgenommener Pixel nur noch über Nachbar-Pixel verfügt, die nicht das entsprechende Merkmal aufweisen, stoppt der Algorithmus an dieser Stelle und eine Grenze ist definiert. In Bezug auf die Nachbarschaft von Pixeln gibt es verschiedene Kriterien, die eine Nachbarschaft definieren.

Bereits in zweidimensionalen Bildern gibt es die Unterscheidung zwischen *direkten Nachbarn* (oder auch *4-Nachbarn*) und den *Nachbarn* (oder auch *8-Nachbarn*). *Direkte Nachbarn* sind Pixel, die über eine Kante aneinandergrenzen, während der Begriff *Nachbarn* nicht nur über Kanten, sondern auch über Ecken angrenzende Pixel mit einschliesst [14]. Abb. 2.4 gibt dies wieder.

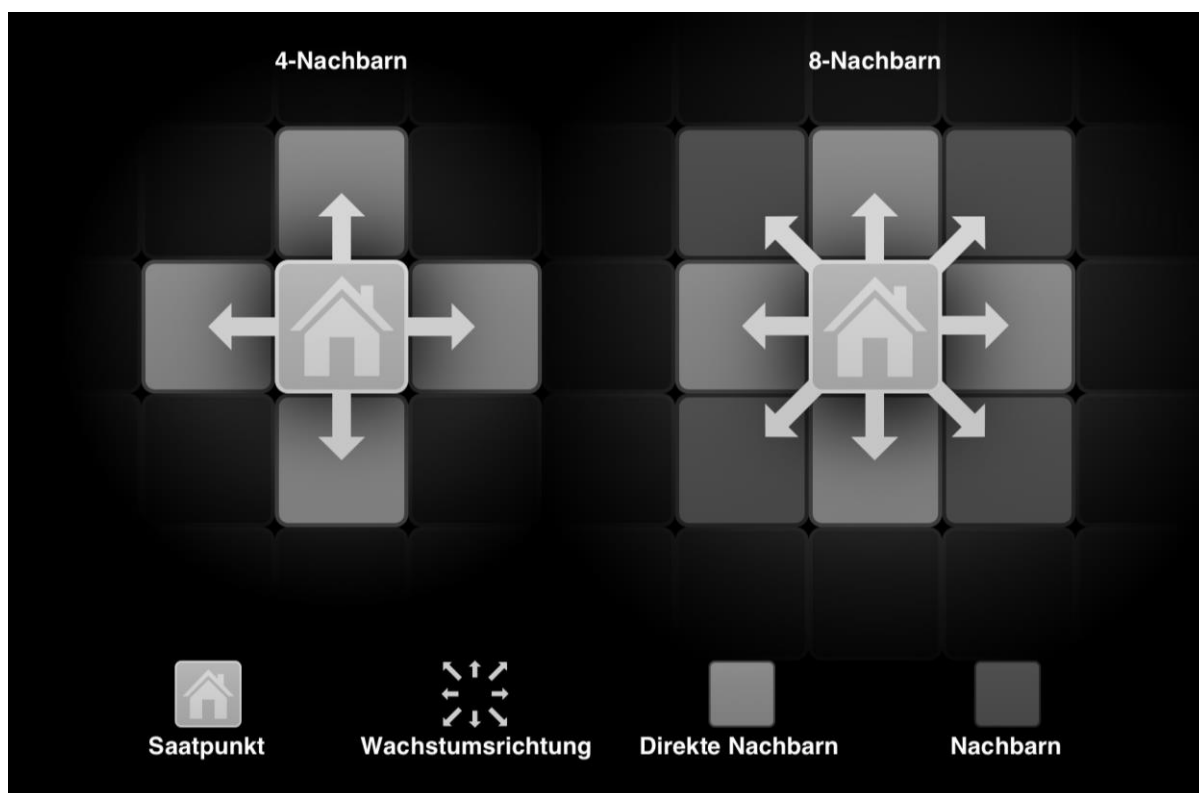


Abb. 2.4: 2D regionenorientierte Segmentierung *4-Nachbarn* und *8-Nachbarn*

Die linke Abbildung zeigt die oben beschriebene Definition der direkten Nachbarn (*4-Nachbarn*), die über eine Kante mit dem Saatpunkt verbunden sind. Rechts zu sehen ist die Illustration von Nachbarn (*8-Nachbarn*), die auch über Ecken angrenzende Pixel mit einbezieht. [frei nach 14]

Bei dem Hinzuziehen einer weiteren Dimension, um zum Beispiel bei Schnittbildfolgen über mehrere Ebenen nicht nur eine Flächen- sondern eine Volumenausdehnung zu erzeugen, vervielfältigen sich diese Nachbarschaften. So ist bei 3D-Nachbarschaften bereits die Gruppe der *direkten Nachbarn*, basierend auf Flächenverbindungen, auf 6(-*Nachbarn*), die Gruppe der *Nachbarn* sogar auf 26(-*Nachbarn*) ausgedehnt. Abbildung 2.5 zeigt die 6- und 26-Nachbarn des Volumenwachstumsverfahrens.

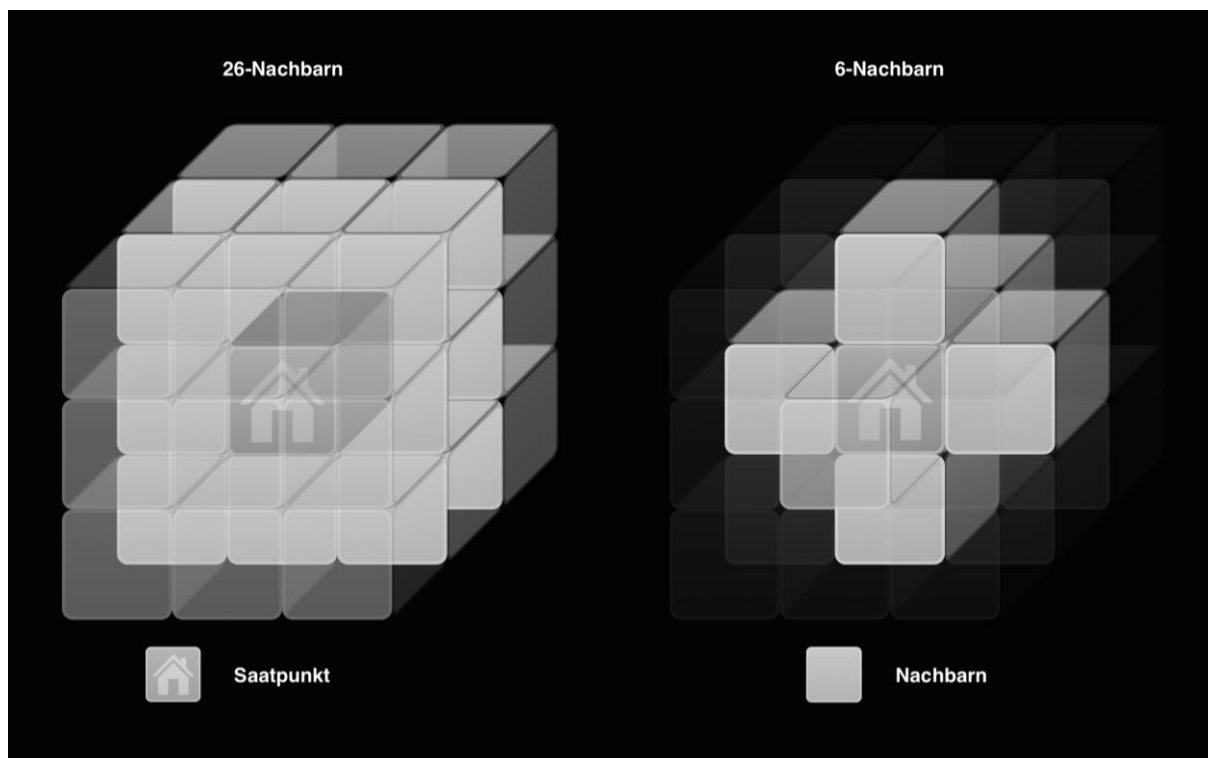


Abb. 2.5: 3D regionenorientierte Segmentierung 26-Nachbarn und 6-Nachbarn

Nachbarschaftsrelationen beim Volumenwachstumsverfahren nach oben genannten Kriterien für 26-Nachbarn (links) und 6-Nachbarn (rechts). [14]

Die Rechenzeit des Algorithmus ist direkt proportional zur Menge der zu überprüfenden Pixel. Die in Abbildung 2.5 veranschaulichte Darstellung eines einzelnen Pixels und seiner Nachbarn vermittelt einen Eindruck von dem Aufwand dieses Verfahrens. Eine einzelne Schicht der vorliegenden Datensätze besteht aus $512 \times 512 = 262144$ Voxel, wobei der überwiegende Teil der Datensätze wiederum 272 Schichten enthält, was einer Menge von mehr als 71 Millionen Voxeln pro Datensatz entspricht*.

*In dieser Arbeit wurden aus 12 Datensätzen insgesamt 155200 Binärschichten segmentiert.

Die genannten Verfahren erfordern in der Regel die Kontrolle und gegebenenfalls manuelle Korrektur durch einen Benutzer. Insbesondere makroskopische Strukturen, die sich für den menschlichen Betrachter (z.B. aufgrund ihrer Textur) als höhere Ordnung erkennen lassen, stellen die oben genannten Verfahren vor außerordentliche Herausforderungen. Beispiele wie die „Honigwaben-Lunge“ oder das „kopfsteinpflasterartige“ Schleimhautrelief sind Begriffe, die einem menschlichen Anwender assoziativ die Struktur vorstellen. Solche Assoziationen zu objektivieren und durch ein automatisches oder halbautomatisches Verfahren zu detektieren stellt ein schwieriges Problem dar und wird durch den Begriff *semantic gap* beschrieben [13].

Zum Anwenden der eben genannten halbautomatischen Ansätze und ihrer manuellen Korrekturen stehen eine Reihe von Bildverarbeitungsprogrammen (zum Beispiel *MeVisLab*®, *Voxel-Man*®, *OsiriXPro*®) zur Verfügung, in denen viele grundsätzliche Funktionen bereits implementiert sind. Im Folgenden soll allerdings, um den Rahmen der Dissertation nicht zu sprengen, nur auf das in dieser Arbeit verwendete Programm *MeVisLab*® eingegangen werden.

2.2.1 *MeVisLab*®

Das Bildverarbeitungsprogramm *MeVisLab*® (ursprünglich *ILAB*®), entwickelt von der MeVis Medical Solutions AG und dem Fraunhofer MEVIS in Bremen, ist eines der am längsten auf dem Markt befindlichen Programme zur medizinischen Bildverarbeitung und ist aktuell (Oktober 2016) in der Version 2.8 erhältlich. Neben der langjährigen Entwicklung und hieraus resultierenden Erfahrung bietet *MeVisLab*® noch eine Vielzahl weiterer Vorteile. Es ist:

- für den nicht kommerziellen Gebrauch frei erhältlich
- durch eigene Module erweiterbar
- eine Form der visuellen Programmierung und somit auch für Nicht-Informatiker, ohne exakte Kenntnis der genauen Syntax der zugrundeliegenden Programmiersprache, benutzbar
- erhältlich für die verbreitetsten Plattformen (*Linux*, *Mac OS X*, *Windows*)

Modulbasiert¹ meint in diesem Fall eine visuelle Unterstützung zur erleichterten Erstellung von Arbeitsnetzwerken. Ein Modul repräsentiert einen vorgefertigten Programmschritt, der zum Beispiel das Laden von CT-Datensätzen oder deren Segmentierungen (*ImageLoad*-), Darstellung (zum Beispiel *View2D*) oder Bearbeitung (zum Beispiel *RegionGrowing*-Modul) ermöglicht. Abbildung 2.6 zeigt beispielhaft eine stark vereinfachte schematische Darstellung eines solchen Netzwerkes. Das Prinzip der Verknüpfung vorgefertigter Module nennt man visuelle Programmierung; ein Verfahren, das in vielen höheren Programmiersprachen zum Einsatz kommt.

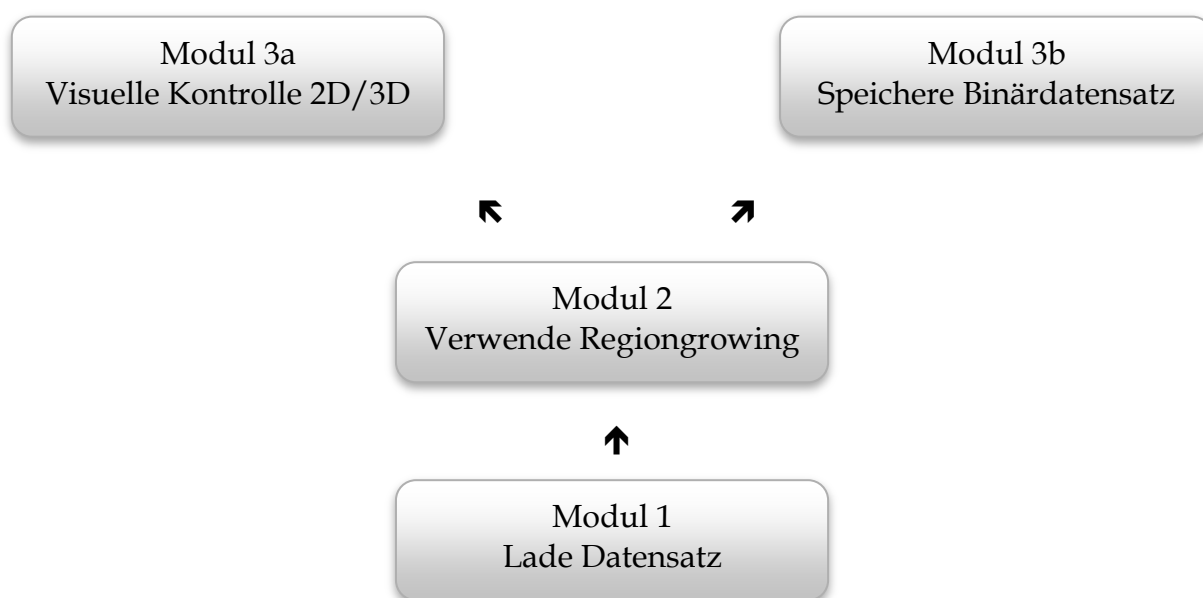


Abb. 2.6: schematische Darstellung eines MeVisLab®-Netzwerkes

Vereinfachte schematische Darstellung eines MeVisLab®-Netzwerkes. Aufgebaut aus einzelnen Modulen wird ein Arbeitsnetzwerk erzeugt.

Solche Netzwerke lassen sich wiederum als sogenannte Macros² zusammenfassen, um in vereinfachter Darstellung, das heißt als wiederum einzelnes Modul, noch komplexere (verschachtelte) Arbeitsnetzwerke darstellen zu können. Abb. 2.7 zeigt dies exemplarisch für das MeVisLab-Modul „*OrthoView2D*“.

¹ Module sind „Bausteine“ des Netzwerkes und beinhalten einzelne Programmschritte wie z.B. das Laden eines Bildes, Algorithmen (z.B. für das Regionenwachstumsverfahren) oder ganze Subnetzwerke (s. MACROS), welche wiederum aus vielen einzelnen Modulen bestehen.

² Macros sind eine Folge von Anweisungen oder Deklarationen, um diese (anstelle der Einzelanweisungen) mit nur einem einfachen Aufruf ausführen zu können. [18]

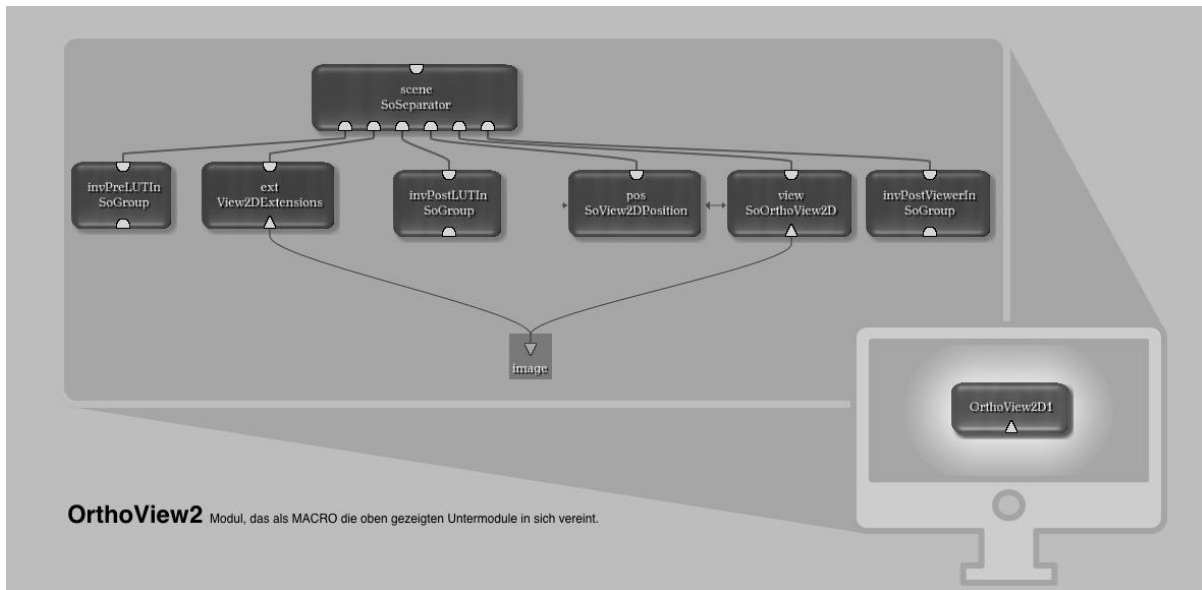


Abb. 2.7: Aufbau eines Macro-Moduls

„OrthoView2D“ ist ein Modul, welches die Ansicht und Rekonstruktion von CT-Datensätzen in allen orthogonalen Ansichten (transversal (xy), sagittal (yz) und coronar (xz)) erlaubt. Dieses Modul ist seinerseits durch eine Vielzahl von (Unter-)modulen aufgebaut.

Abb. 2.8 zeigt den Aufbau der *MeVisLab*® Umgebung. Man sieht im Hintergrund den Netzwerk-Editor. Weiterhin sichtbar ist im linken oberen Bereich ein Fenster für die visuelle Kontrolle eines CT-Datensatzes mit darunter positioniertem Fenster für Parameter-Einstellungen eines der Netzwerk-Module. Auf der rechten Seite ist die dreidimensionale Ergebnis-Kontrolle von segmentierten Strukturen zu sehen.

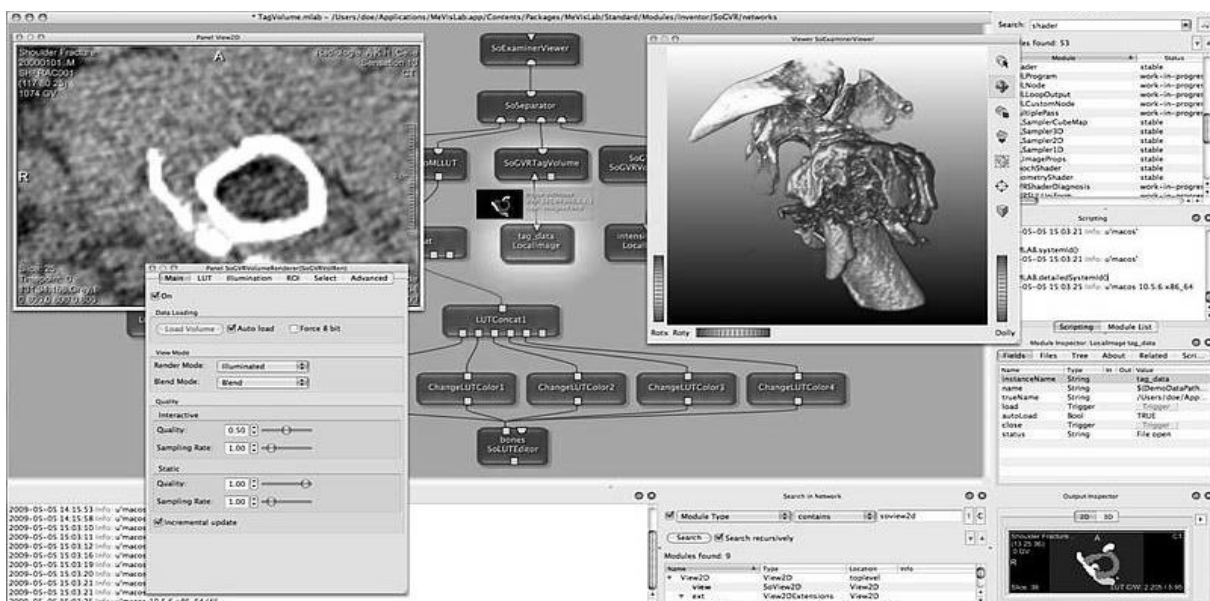


Abb. 2.8: Benutzeroberfläche des Programms *MeVisLab*®

Im Hintergrund zeigen sich Teile eines Netzwerks, im Vordergrund zu sehen sind Parameter-Einstellungen eines Moduls sowie eine 3D-Visualisierungen aus Schritten des Netzwerks. Bild © *MeVis Medical Solutions AG*.

Ausgehend von einem Start-Netzwerk fand im Verlauf der Dissertation durch uns eine stetige Erweiterung und Anpassung dessen hinsichtlich unserer Fragestellungen statt. Abbildungen 2.9 zeigt das Start-Netzwerk, Abbildung 2.10 das an die aktuelle Fragestellung angepasste Netzwerk.

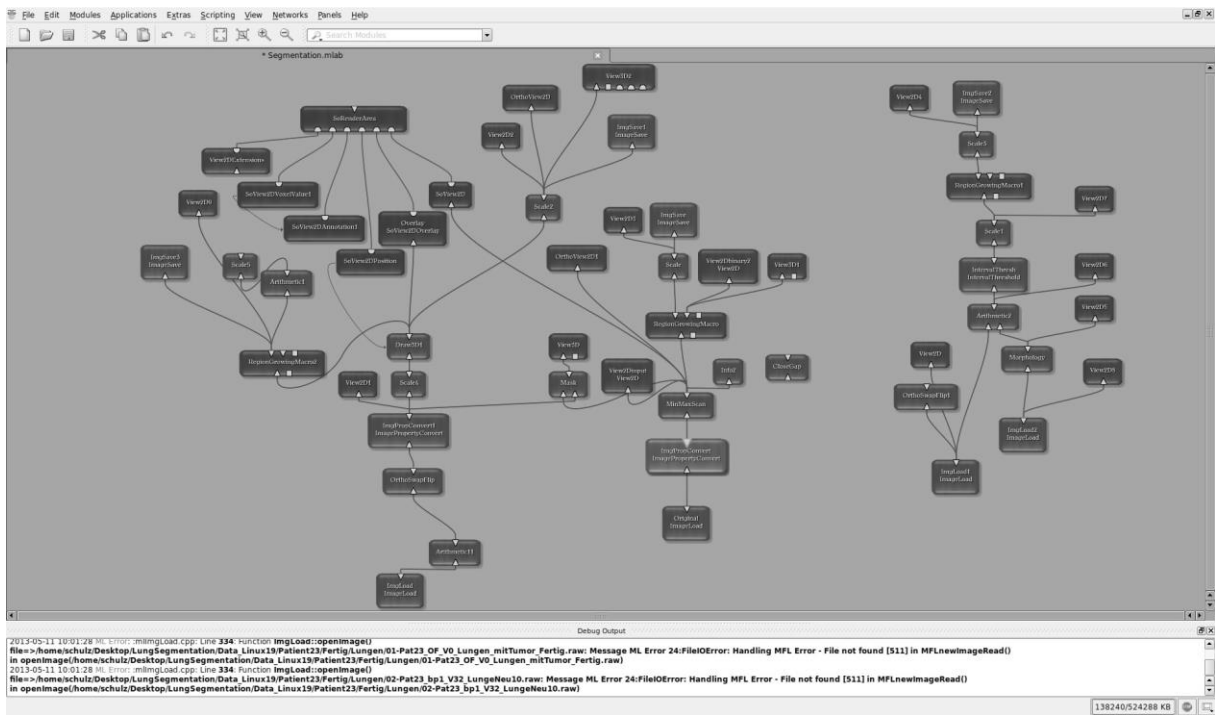


Abb. 2.9: Startnetzwerk zur Segmentierung

Hausinternes Startnetzwerk zur Segmentierung in MeVisLab®.

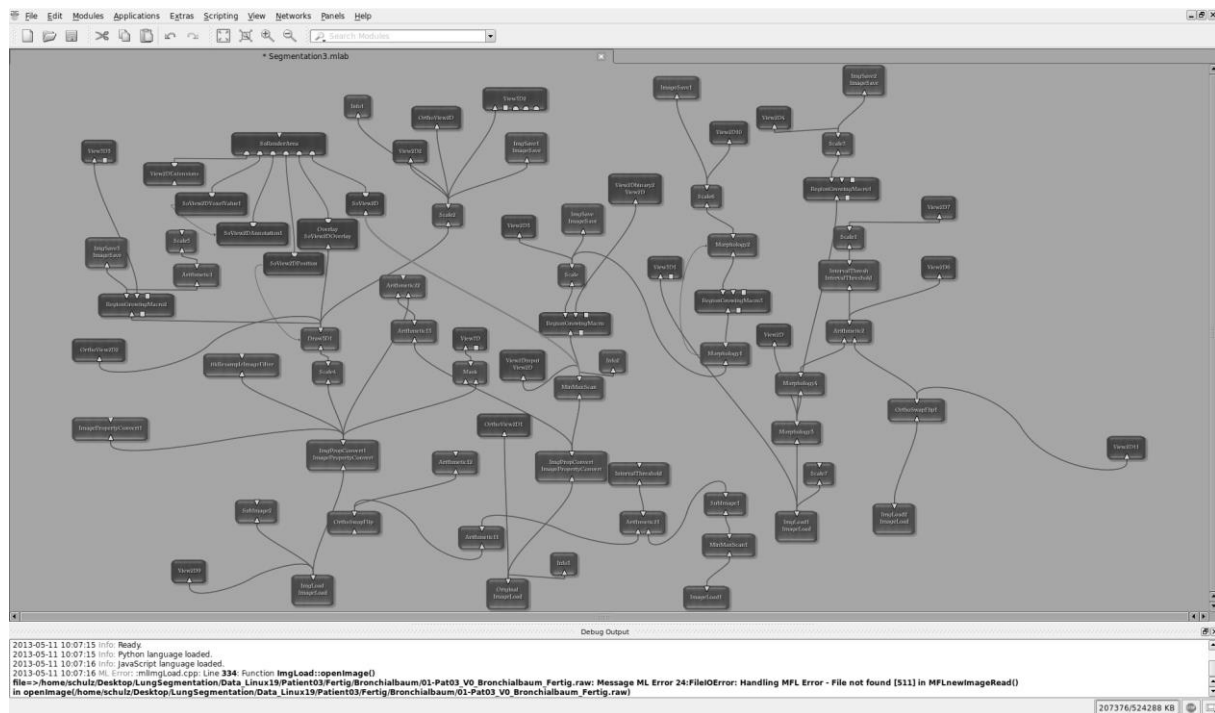


Abb. 2.10: angepasstes Netzwerk zur Segmentierung

An die Fragestellungen dieser Dissertation angepasstes Netzwerke zur Segmentierung in MeVisLab®.

2.2.2 Segmentierung physiologischer Strukturen

Verglichen mit tumorösen Strukturen stellt sich die Segmentierung physiologischer Strukturen verhältnismäßig einfach dar. Die allgemeinen Arbeitsschritte zur „Abgrenzung verschiedener, diagnostisch oder therapeutisch relevanter Bildbereiche...“ [14] lassen sich für die physiologischen Strukturen dieser Arbeit wie folgt beschreiben:

1. Vorbereitungen zur Segmentierung des rekonstruierten CT-Datensatzes
 - 1.1. Laden des entsprechenden CT-Datensatzes
 - 1.2. Sicherstellung von Konformität des Datensatzes gegenüber anderen Datensätzen der Messreihe (Anzahl der Schichten, Spacing, etc.)

2. Aufsuchen der zu segmentierenden Struktur
 - 2.1 Öffnen des Regiongrowing-Moduls und Aufsuchen repräsentativer Orte innerhalb der zu segmentierenden Struktur
 - 2.2 Saatpunkt(e) innerhalb der Struktur platzieren
 - 2.3 Schwellwerte t_{unten} , t_{oben} definieren
 - 2.4 Berechnung der Binärbildfolge

3. Manuelle Korrekturen
 - 3.1 Grobe visuelle Kontrolle der Segmentierung. Wenn die Segmentierung durch die oben genannten Schritte bereits freigestellt wurde, weiter mit Punkt 3.3, ansonsten:
 - 3.2 Auflösen der Konnektivität zu fälschlicherweise (durch das automatische Wachstumsverfahren) mitausgewählten Strukturen durch manuelles Löschen von Voxeln oder ganzen Ebenen.
 - 3.3 Schliessen von Löchern und Öffnungen innerhalb der Struktur zur Erzeugung eines konsistenten geschlossenen Volumens (je nach Material manuell oder halbautomatisch durch inverses Regiongrowing der 0-Informationen einer Binärbildfolge und anschliessender Auswahl-Umkehr*).

* die Auswahl leerer Bildanteile kann umgekehrt werden und dann folglich die freigestellten Objekte beinhalten

3.4 Überprüfen der Segmentierung hinsichtlich Treppenartefakten aus dem Schritt der Daten-Rekonstruktion und manuelle Korrektur starker unphysiologischer Artefakte, die zum Beispiel das Volumen beeinflussen.

4. Speicherung der Segmentierung.

Es folgt die Vorstellung der genannten Prozedur für die einzelnen im Rahmen dieser Dissertation benötigten Objekte.

Trachea und Bronchialbäume

Die Segmentierung der Luftwege als initialer Schritt erwies sich in unserem Falle als sinnvoll, da die vollständige Erstellung der Lungensegmente die Segmentierung der oberen Luftwege teilweise als Maske benötigt. Zunächst wird, nach Einlesen des Datensatzes, intraluminal im Bereich der Trachea ein Saatpunkt gesetzt und ausgehend von dessen Grauwert ein Schwellwertbereich (t_{unten} , t_{oben}) eingestellt, der eine Segmentierung über die diesen Bereich beinhaltenden Schichten erlaubt, welche unter anderem die Bifurkationen der Haupt- zu Lappenbronchien miterfasst. Diese, wie auch die weiter oben gelegene Carina (Bifurcatio tracheae), werden von uns als wichtige Merkmalspunkte für die weiter unten genannten Messungen verwendet werden. Nach einer Sichtkontrolle des Ergebnisses erfolgt die manuelle Korrektur, welche wieder die oben genannten Schritte, insbesondere das Entfernen von Löchern und Öffnungen, zur Erlangung einer soliden Struktur enthält. Insgesamt ist die Segmentierung der Luftwege der unkomplizierteste Arbeitsschritt, da sie durch ihre klare Grauwert/HU-Abgrenzung leicht zu erfassen und freizustellen sind.

Abb. 2.11 zeigt exemplarisch die fertige Segmentierung der Luftwege eines der Datensätze in den 3 orthogonalen Ebenen, sowie als räumliche Rekonstruktion.

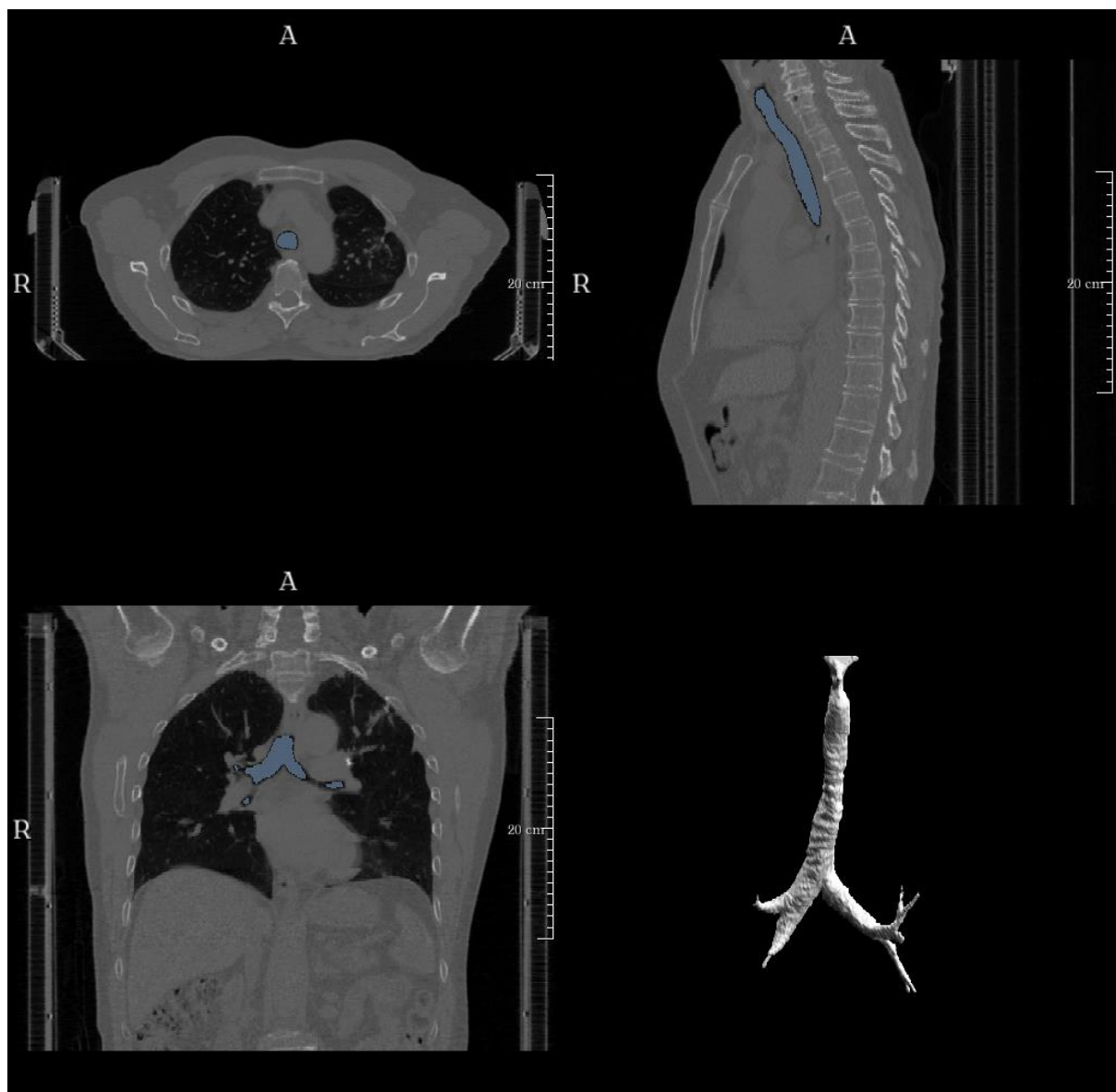


Abb. 2.11: Segmentierung der oberen Luftwege

Segmentierung der Luftwege in den drei orthogonalen Ansichten LA, AP, CC sowie als dreidimensionale Voxeldarstellung.

Als letzter Arbeitsschritt erfolgt die Speicherung der Segmentierung als Binärbildfolge. Diese Schritte werden dann für die restlichen 9, respektive 13 Zeitpunkte wiederholt.

Lungen

In Analogie zur oben geschilderten Segmentierung der oberen Luftwege ist auch die Segmentierung der Lungen aufgrund einer deutlichen Grauwert- beziehungsweise Hounsfield-Abgrenzung von anderen Strukturen prima vista einfach zu handhaben und über das Regiongrowing-Modul anzugehen. Idealerweise stellen sich

luftenthaltende Bereiche mit dem Grauwert 0 (schwarz), beziehungsweise dem Hounsfieldwert -1000, dar. Sind die oberen Atemwege aufgrund ihrer großen (kontinuierlichen) Lumina für dieses Verfahren noch unproblematisch - das heißt mit sehr engen Schwellwertgrenzen - zu segmentieren, muß in weiter distal gelegenen Bereichen durch immer kleinere Partitionen von Alveolarraum und sie umgebende Strukturen, oder andere Ursachen, wie zum Beispiel Atelektasen, mit Kontinuitätsunterbrechungen gerechnet werden. Dies lässt einerseits die manuelle Korrektur hier stärker in den Vordergrund rücken und bringt andererseits die Ausdehnung des Schwellwertbereichs als praktikablen Kompromiss mit sich. Beispielsweise zeigte sich zur Segmentierung von Lungengewebe ein Schwellwertbereich von -1000 bis -865 HU bei den meisten Datensätzen als ausreichend. Teilweise mussten aber auch Ausdehnungen des oberen Schwellwertes bis auf -600 HU vorgenommen werden.

Zunächst wird nach geeigneten Saatpunkten und Schwellwerten, die das Spektrum des Alveolarraums abbilden, gesucht, und das Volumenwachstumsverfahren angewendet. Konitunitätsunterbrechungen, welche zu artifiziellen Aussparungen in den Segmentierungen führen, wurden manuell korrigiert. Der ökonomischste Weg ist zunächst den Hilusbereich durch manuelles Setzen von Voxeln zu schliessen. Da eine unverletzte Lunge abseits der Hili durch die Pleura visceralis verschlossen ist, kann durch einen Verschluss der Hili eine relative leicht zu erreichende Isolierung des Innenraums gewährleistet werden. Im Anschluß kann erneut ein Saatpunkt in der 0-Information des Binärbildes (das heisst: außerhalb der eigentlichen Segmentierung) gesetzt und dieser berechnet werden. Da durch den geschlossenen Hilus-Bereich keine Verbindung mehr zu den inneren Anteilen der Lunge besteht, zeigt das Ergebnis als Segmentierung nun die die Lunge umgebenden Voxel, was einer Negativ-Maske der gesuchten Struktur entspricht und über Invertierung in die eigentliche Struktur umgewandelt werden kann. Im nächsten Schritt erfolgt die Kontrolle der äußeren Begrenzung der Lungen. Trotz der deutlich verbesserten Rekonstruktion durch das „*optical flow*“-Rekonstruktionsverfahren der CT-Datensätze kommt es, insbesondere im Bereich stark bewegter Anteile wie etwa der Zwerchfelle, immer wieder zu Treppenartefakten (s. Abb 2.3). Gibt es selbst im Bereich der Segmentierung tumoröser Strukturen manch elegante Möglichkeit (zum

Beispiel die bereits erwähnten negativen Masken), Strukturen physiologisch sinnvoll zu begrenzen und Artefakte einzudämmen, bleibt hier häufig nur die manuelle Korrektur. Der Schritt der manuellen Korrektur von Bewegungsartefakten aus der Datenrekonstruktion stellt einen der langwierigsten Arbeitsschritte dar; nicht nur, da eine auflösungsadäquate Korrektur (das heißt: auf der Genauigkeitsebene von $1 \times 1 \times 1$ Voxel), sondern vielfach auch wiederkehrende Kontrollen in den anderen rekonstruierten Ebenen vorgenommen werden müssen. Nach Abschluss dieser Korrektur werden noch die oben genannten Segmentierungen der Luftwege von den Lungensegmentierungen abgezogen, um versehentliche Verdoppelungen von Volumina zu verhindern (doppelt segmentierte Anteile).

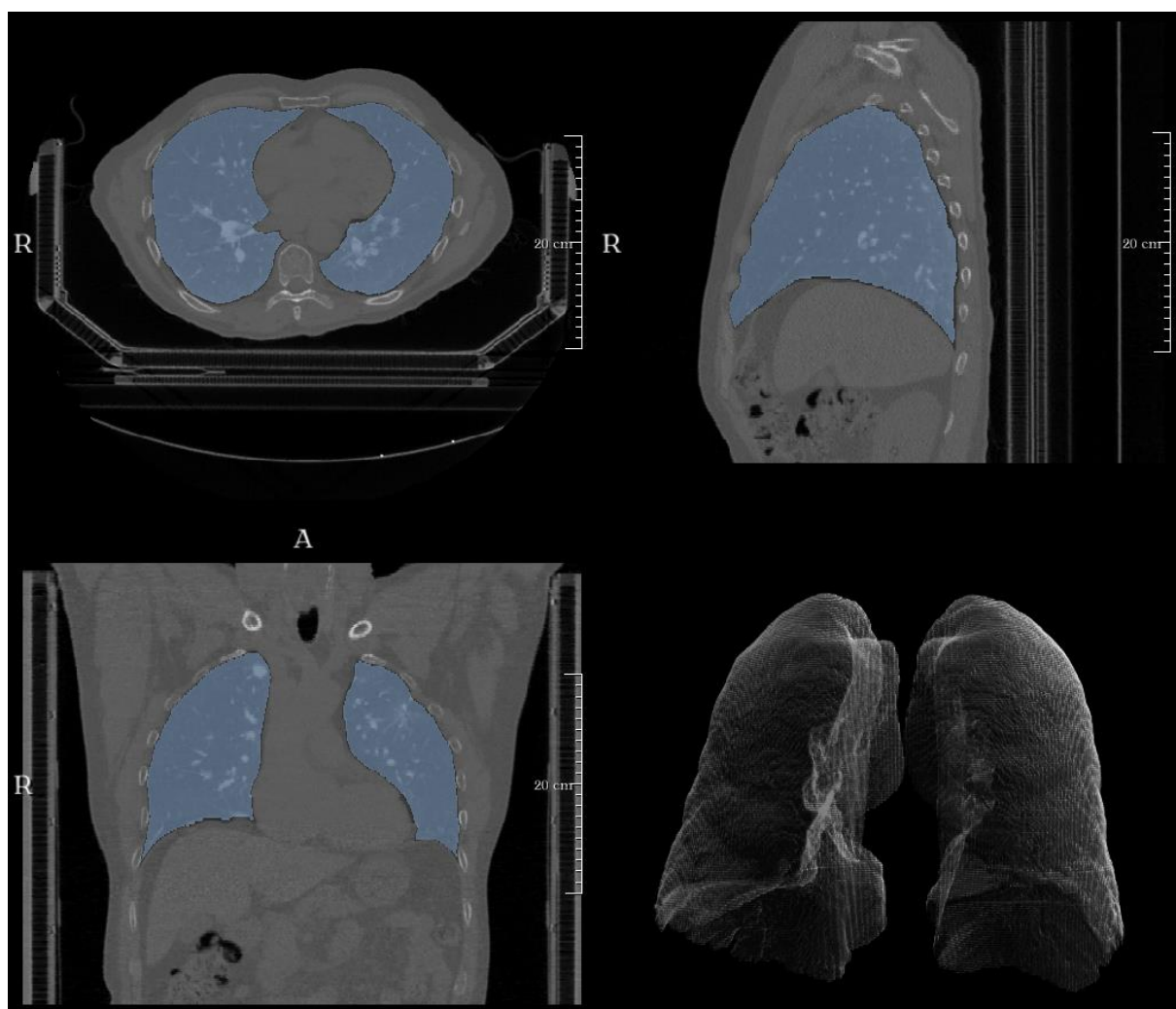


Abb. 2.12: Segmentierung der Lungen

Segmentierung von Lungen in den drei orthogonalen Ansichten LA, AP, CC sowie als dreidimensionale Voxeldarstellung.

Als letzter Arbeitsschritt erfolgt die Separierung in linke und rechte Lunge, um getrennte Messungen der Volumina und Masseschwerpunkte vornehmen zu können. Auch hier erfolgt wieder die Speicherung der Segmentierung als Binärbildfolge und die Wiederholung der Schritte für die 9, beziehungsweise 13, restlichen Zeitpunkte bei jedem Patienten-Datensatz.

Haut

Die bereits bei der Lungensegmentierung vorgestellte Methode der inversen Segmentierung stellte sich im Bereich der Haut gleichfalls als hilfreich dar. Nach dem Laden des Datensatzes wird über das Regiongrowing-Modul ein Saatpunkt in den leeren, den Körper umgebenden, Raum gesetzt. Diese Umgebung stellt sich aufgrund ihrer geringen (Elektronen-)dichte als schwarz, beziehungsweise sehr dunkle Grauwerte, dar. In der Regel werden bereits über sehr geringe Toleranzbereiche bei den Schwellenwerten (zum Beispiel $t_{unten} = -1000$ HU, $t_{oben} = -985$ HU) äußerst gute Ergebnisse erreicht. Auch hier muß im Folgeschritt die Segmentierung wieder invertiert werden. Man erhält im Idealfall das Volumen des Körpers als Binärbildinformation. Oftmals sind aber auch hier manuelle Korrekturschritte angezeigt. Die Auflage des Patienten auf der Couch wie auch durch die Gantry mitlaufende medizinische Geräte (zum Beispiel Spirometerschlauch, Gurtsystem, etc.) können unmittelbare Verbindungen mit dem eigentlichen Körper darstellen und aufgrund der niedrig eingestellten Schwellenwerte von dem Volumenwachstumsverfahren umlaufen und somit gegebenenfalls für die Negativmaske nicht detektiert werden. Die manuelle Separierung des Körpers steht in diesem Korrekturschritt somit im Vordergrund. Die Trennung von der Couch stellt aufgrund ihres rigiden Materials und der linearen Verlaufsform noch den einfachsten Schritt dar. Durch Löschung der obersten Voxelreihe aller Schichten, die als Couch-Anteil zu identifizieren sind, wird die Konnektivität aufgehoben.

Organischere Formen, wie Schläuche oder das Gurtsystem, müssen oftmals Voxel für Voxel an den Berührungsstellen gelöscht werden, um eine Unterbrechung mit befriedigender Erhaltung der körpereigenen Struktur zu gewährleisten. Folgend kann

dann, über das Volumenwachstumsverfahren, der restliche Anteil der fälschlicherweise mitsegmentierten Struktur exkludiert werden.

Auch hier erfolgt im letzten Schritt eine erneute Kontrolle der Oberfläche bezüglich höhergradiger Artefakte, trotz interpolierter Rekonstruktion, in den bewegungsreichen Regionen. Abschliessend werden die binäre Speicherung der Segmentierung vorgenommen und die genannten Schritte für die übrigen CT-Datensätze wiederholt. Das visuelle Ergebnis der genannten Schritte wird in Abb. 2.13 exemplarisch für einen Patienten (zu einem Zeitpunkt) gezeigt.

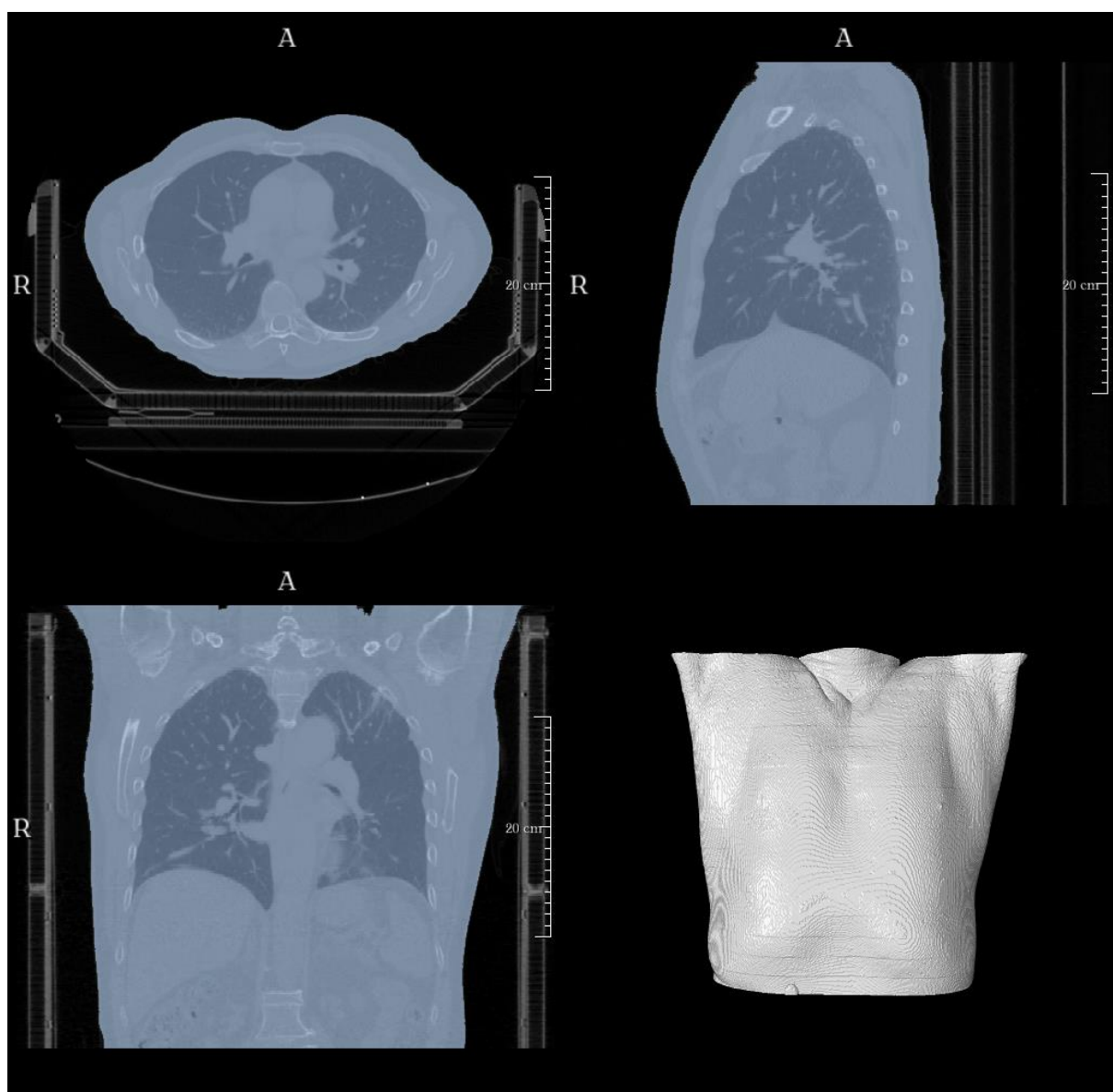


Abb. 2.13: Segmentierung der Haut

Segmentierung von Haut in den drei orthogonalen Ansichten LA, AP, CC sowie als dreidimensionale Voxeldarstellung.

2.2.3 Segmentierung tumoröser Strukturen

Im Gegensatz zur Segmentierung von Strukturen, die einer bekannten anatomischen Ordnung folgen, bestehen im Bereich der Tumor-Segmentierung neben dem ungeordneten Wachstum weitere Probleme, die häufig eine ausgedehnte manuelle Schrittfolge zur Korrektur erfordern. Hier wären in erster Linie tumoröse Strukturen zu nennen, die in ihrer Elektronendichte parenchymatösen Organen ähneln. Ein automatisches, respektive halbautomatisches (Volumenwachstums-)Verfahren bringt hier im überwiegenden Fall keine befriedigenden Ergebnisse, da oftmals bereits geringe Schwellwertamplituden eine Verbindung (und fortlaufende Erfassung) physiologischer Strukturen mit sich bringen.

Grundsätzlich haben sich hier zwei verschiedene Segmentierungswege, abhängig von Topografie und Größe des Tumors, als sinnvoll erwiesen. Diese sollen, ähnlich dem schematischen Ablauf zur Segmentierung der physiologischen Strukturen, kurz erläutert werden:

Die Einteilung erfolgt *prima vista* nach Größe und Örtlichkeit und unterteilt die in dieser Arbeit vorliegenden Tumoren zunächst in die folgenden zwei Klassen:

- kleine, optimalerweise frei im Lungengewebe befindliche Tumoren und
- große, oftmals randständige oder anderweitig mit physiologischen Strukturen verbundene, Tumoren.

Diese Einteilung erweist sich als sinnvoll zur groben Untergliederung der meisten Tumorentitäten, da die Wahrscheinlichkeit eines Tumors, in Verbindung mit physiologischen Strukturen zu stehen, maßgeblich von seiner Größenausdehnung beeinflusst wird. Kleine, zum Beispiel früh diagnostizierte, Tumoren mit Konnektion an physiologische Strukturen ähnlicher Dichte oder Randständigkeit werden über ein Mischverfahren der folgend erklärten Verfahren segmentiert. Die der Segmentierung physiologischer Strukturen unterschiedlichen Schritte sind *kursiv* gekennzeichnet.

Vorgehen bei kleinen, optimalerweise frei im Lungengewebe befindlichen, Tumoren:

1. Vorbereitungen zur Segmentierung des rekonstruierten CT-Datensatzes
 - 1.1. Laden des entsprechenden CT-Datensatzes.

2. Aufsuchen der zu segmentierenden Struktur
 - 2.1 Aufsuchen repräsentativer Orte innerhalb der zu segmentierenden Struktur für das Volumenwachstumsverfahren.
 - 2.2 Saatpunkt(e) innerhalb der Struktur platzieren (*insbesondere bei Tumoren mit nekrotischen Zentren oder ähnlichen, die Elektronendichte beeinflussenden Veränderungen, ist auf die Auswahl eines mittig der normalen Grauwertausdehnung (das heißt: ohne Berücksichtigung extremer Anteile wie zum Beispiel Nekrosen) gelegenen Saatpunktes zu achten.*
 - 2.3 Schwellwerte t_{unten} , t_{oben} definieren (*hier ist der Fokus in erster Linie auf die möglichst ausgedehnte Erfassung wirklichen Tumorgewebes zu achten. Die Ausdehnung auf physiologisches Parenchym (zum Beispiel Alveolarsepten oder andere intralobuläre Räume) ist bei den freistehenden Tumoren durch Lösung der Konnektionsgrenzen relativ problemlos manuell zu korrigieren.*
 - 2.4 Berechnung der Binärbildfolge

3. Manuelle Korrekturen
 - 3.1 Grobe Kontrolle der Segmentierung. Wenn die Segmentierung durch die oben genannten Schritte bereits freigestellt ist- weiter mit Punkt 3.3, ansonsten:
 - 3.2 Auflösen der Konnektivität zu fälschlicherweise, durch das automatische Wachstumsverfahren, mitausgewählte Strukturen durch manuelles Löschen von Voxeln oder ganzen Ebenen.
 - 3.3 Schliessen von Löchern und Öffnungen innerhalb der Struktur zur Erzeugung eines konsistenten geschlossenen Volumens (je nach Material manuell oder halbautomatisch durch inverses Regiongrowing der 0-Informationen einer Binärbildfolge und anschliessender Auswahl-Umkehr).
 - 3.4 Überprüfen der Segmentierung hinsichtlich Treppenartefakten aus dem Schritt der Daten-Rekonstruktion und manuelle Korrektur deutlicher Artefakte.

4. Speicherung der Segmentierung

Abb. 2.13 zeigt einen typischen kleinen, frei im Lungengewebe befindlichen Tumor:

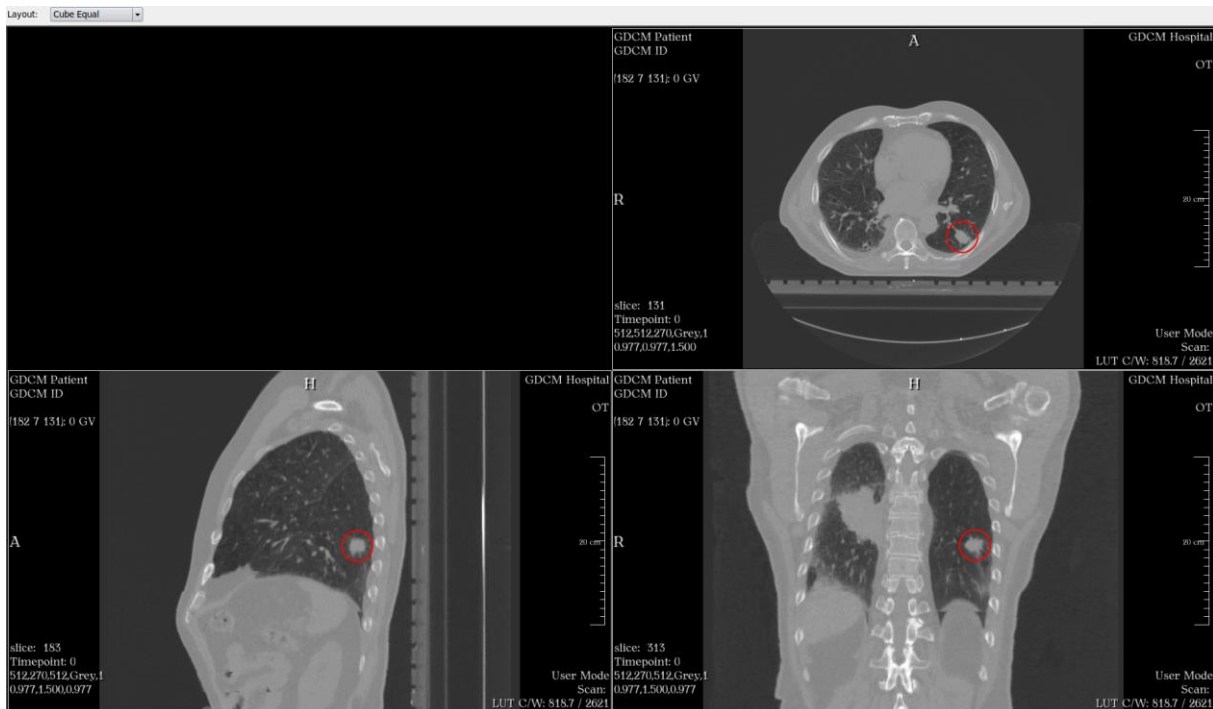


Abb. 2.14: Beispiel eines kleinen freien Lungentumors

Im Fokus steht der in der linken Lunge markierte kleinere, freistehende Tumor. Die diskrete Konnektivität Richtung Hilus in der transversalen Ansicht kann vernachlässigt werden, da der HU-Wert an kleinster Verbindungsstelle nicht durch die Schwellwertbereiche ($t_{unten} \leq f(x, y, z) \leq t_{oben}$) erfasst wird.

Große, oftmals randständige oder anderweitig mit physiologischen Strukturen verbundene Tumoren:

2. Aufsuchen der zu segmentierenden Struktur

2.1 Öffnen des Regiongrowing-Moduls und Aufsuchen repräsentativer Orte innerhalb der zu segmentierenden Struktur.

2.2 Saatpunkt(e) innerhalb der Struktur platzieren (*insbesondere bei Tumoren mit nekrotischen Zentren o.ä., die Elektronendichte beeinflussenden Veränderungen, ist auf die Auswahl eines mittig der normalen Grauwerteausdehnung, das heißt ohne Berücksichtigung extremer Anteile wie zum Beispiel Nekrosen, gelegenen Saatpunktes zu achten*).

2.3 Schwellwerte t_{unten} , t_{oben} definieren (hier ist der Fokus in erster Linie auf die möglichst ausgedehnte Erfassung wirklichen Tumorgewebes zu achten.) *Die Ausdehnung auf physiologisches Parenchym ist insbesondere bei deutlich in*

physiologische Strukturen eingewachsene oder randständige Tumoren nicht zu vermeiden und wird manuell korrigiert.

2.4 Berechnung der Binärbildfolge

3. Manuelle Korrekturen

3.1 Grobe Kontrolle der Segmentierung. Große Tumoren zeigten hier mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Verbindungen zu physiologischen Strukturen.

3.2 Auflösen der Konnektivität zu fälschlicherweise durch das automatische Wachstumsverfahren mit ausgewählten Strukturen. Dieser Schritt erfordert einigen Arbeitsaufwand. Kleine Konnektionen können wie in den oben genannten Verfahren durch manuelles Löschen von Voxeln gelöst werden. Um bei größeren Verbindungen eine (über alle Zeitpunkte möglichst konsistente) Isolierung des Tumors zu erreichen, bietet sich das Arbeiten mit negativen Masken, die von der aktuellen Segmentierung subtrahiert werden, an. Hierfür werden vom selben Patienten zum selben Zeitpunkt gewonnene und als sicher physiologisch identifizierte Strukturen, die bereits als Segmentierung vorliegen, herangezogen oder speziell für diese Operation erstellt. So wird zum Beispiel die segmentierte, geschlossene Lunge von der Auswahl des aktuellen Volumenwachstumsverfahrens abgezogen (das heißt: beide Binärbilder werden übereinandergelegt und ihr Schnittmenge von der aktuellen Segmentierung über das Arithmetic-Modul von *MeVisLab*® subtrahiert). So erhält man beispielsweise in Richtung der alveolären Regionen stets konstante Begrenzungen, was für die Konsistenz der Messungen über verschiedene Volumina und Zeitpunkte sehr wichtig ist. Manchmal kann das Aufsuchen von Leitstrukturen, zum Beispiel korrespondierender Rippen oder Wirbelkörper, bei dort befindlichen, pleuraständigen Tumoren helfen. Bei manchen Strukturen bleibt allerdings auch hier nur die manuelle Korrektur. Um wieder über alle Zeitpunkte konsistente Ergebnisse zu erzielen, bietet es sich an, die Fensterung auf eine extrem enge Range einzustellen, die man vorher durch visuelle Kontrolle als „Ist-Grenze“ definiert hat. Nun werden Voxel, die über diese Fensterung hinausragen, manuell gelöscht. Hierbei ist es nicht notwendig, sämtliche

Voxel in der jeweiligen Schicht zu löschen, sondern lediglich die Konnektivität zu unterbinden, so dass ein Freistellen über ein erneutes Regiongrowing erfolgen kann. Eine alternative Methode stellt das Verfahren der Interpolation dar. Hierbei können durch den Benutzer die manuelle Definition des Tumors in seinen Extremen (das heisst: zum Zeitpunkt der maximalen In- und Expiration) vorgenommen werden und folgend die Zwischenschritte durch den Computer berechnet werden. Die Evaluation und Korrektur der erzeugten Zwischensegmentierungen ist quasi nie perfekt, da die interpolierte Berechnung zum Beispiel keine Hysterese (das heißt: eine mögliche Unterscheidung der Bewegungsbahn zwischen Ein- und Ausatmungsphase, siehe unten) berücksichtigt, kann aber von Fall zu Fall einen erheblich verringerten Arbeitsaufwand darstellen, als jedes Bild in toto von sehr ähnlichen Strukturen zu trennen. Abb. 2.15 zeigt beispielhaft einen großen randständigen Tumor, der über die eben genannten Verfahren segmentiert wurde.

3.3 Im letzten Schritt erfolgt nun wieder das Schließen von Löchern und Öffnungen innerhalb der Struktur zur Erzeugung eines konsistenten geschlossenen Volumens (je nach Material manuell oder halbautomatisch durch inverses Regiongrowing der 0-Informationen einer Binärbildfolge und anschliessender Auswahl-Umkehr).

3.4 Der Schritt zur Überprüfung der Segmentierung hinsichtlich Treppenartefakten aus dem Schritt der Daten-Rekonstruktion und manuelle Korrektur deutlicher Artefakte findet hier meist bereits während der unter 3.2 genannten Korrektur statt.

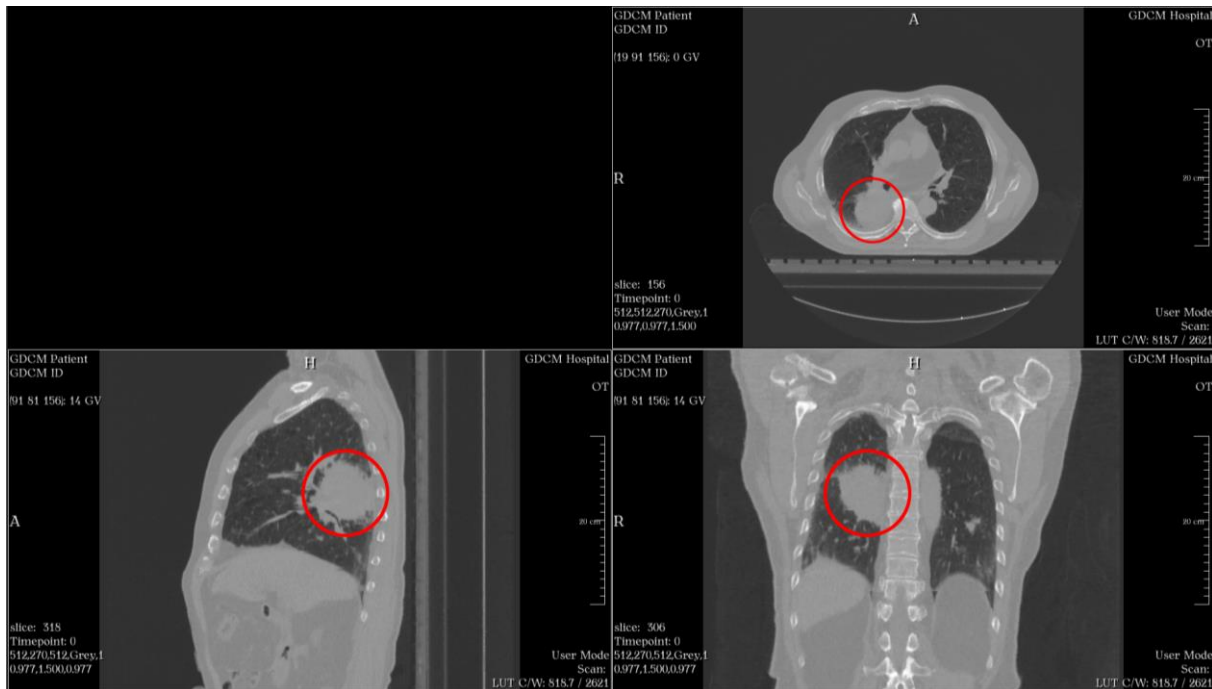


Abb. 2.15: Beispiel eines großen mit physiologischen Strukturen verbundenen Lungentumors

Zu sehen ist ein großer, randständiger Tumor, teilweise in Verbindung mit physiologischen Strukturen ähnlicher Hounsfield-Dichten. Zur Segmentierung kam ein Mischverfahren zum Einsatz. Zunächst wurde ein Volumenwachstumsverfahren angewendet, das die HU-Breite der tumorösen Struktur erfasst. Im Anschluss wurden für eine möglichst objektive und über die Zeit konstante Freistellung des Tumors bekannte, bereits segmentierte physiologische Strukturen über die Tumorsegmentierung gelegt und als negative Masken benutzt.

2.3 Verfolgung von Punkten im Raum

Die in den vorangegangenen Punkten separierten Strukturen können jetzt verwendet werden, um Veränderungen über die Zeit, sei es bezüglich ihrer Volumina, ihrer Bewegung im Raum, oder ihrer Lagebeziehung zueinander, zu beschreiben. Dies geschieht über die Verfolgung von zuvor definierten Fixpunkten, den sogenannten Landmarken und Schwerpunkten, innerhalb und auf den Oberflächen segmentierter Strukturen. Dabei kommen verschiedene, teils in *MeVisLab*® integrierte-, teils selbstständig ablaufende Programme zum Einsatz, mit denen Punkte im Raum (x , y , z) einer Binärbildfolge und über die verschiedenen Stadien der Ein- und Ausatmung gesehen somit auch über die Zeit (t) definiert werden können. Neben diesen Punkten, die für Berechnungen bezüglich Bewegungsamplituden, Hystereseverhalten und Korrelationen herangezogen wurden, wurden von Tumoren und Lungen gleichfalls die Volumina zu jeder Zeit bestimmt, um Aussagen über die Korrelation von beispielsweise der gemessenen Atemzugvolumina, verglichen mit

den tatsächlich segmentierten Volumina, machen zu können, etc. Die entsprechenden Messpunkte und -größen werden folgend erklärt:

Landmarken:

Eine Landmarke ist ein über alle Zeitpunkte korrespondierender Punkt der in oder auf einer anatomischen Struktur manuell gesetzt wird und so für Messungen (zum Beispiel der Distanz zu einer anderen Landmarke) verwendet werden kann. Dies geschieht innerhalb des Programms *MeVisLab*® durch ein vom Institut der Medizinischen Informatik Lübeck entwickeltes Netzwerk zum Setzen von Landmarken. Abhängig von den vorliegenden anatomischen Strukturen und den jeweiligen Fragestellungen entscheidet sich, welche Orte interessant sind und durch Landmarken gekennzeichnet werden sollen. In Kapitel 2.3.3 bis 2.3.6 werden alle Landmarken dezidiert dargestellt und besprochen. Es sollen nun lediglich zur Veranschaulichung und zum Verständnis des Prinzips der Landmarken zweierlei Beispiele genannt sein.

Grundsätzlich erfordert die Messung von (Bewegungs-)Amplituden mindestens eine, die einer Strecke mindestens zwei Punkte/Landmarken. Messungen von Landmarke zu Landmarke sind hierbei ebenso möglich wie Messungen von Landmarke zu Masseschwerpunkt und vice versa. Möchte man beispielsweise die cranio-caudale Bewegungsamplitude des Zwerchfells messen, definiert man einen repräsentativen Punkt (in unserem Fall beispielsweise den Scheitelpunkt des Diaphragmas) zu jedem Zeitpunkt. Durch Ermittlung der Distanz zwischen dem gesetzten Punkt bei maximaler Inspiration zu maximaler Expiration kann bereits die Bewegungsamplitude ermittelt werden. Will man aber zum Beispiel Aussagen darüber erhalten wie weit sich die Zwerchfellspitze von einem anderen Punkt, beispielsweise der Lungenspitze, während der Atemexkursion wegbewegt, muss in diesem Beispiel auch die Apex pulmonis mit einer Landmarke über alle Zeitpunkte definiert werden. Abbildung 2.16 zeigt dies exemplarisch an oben genanntem Beispiel.

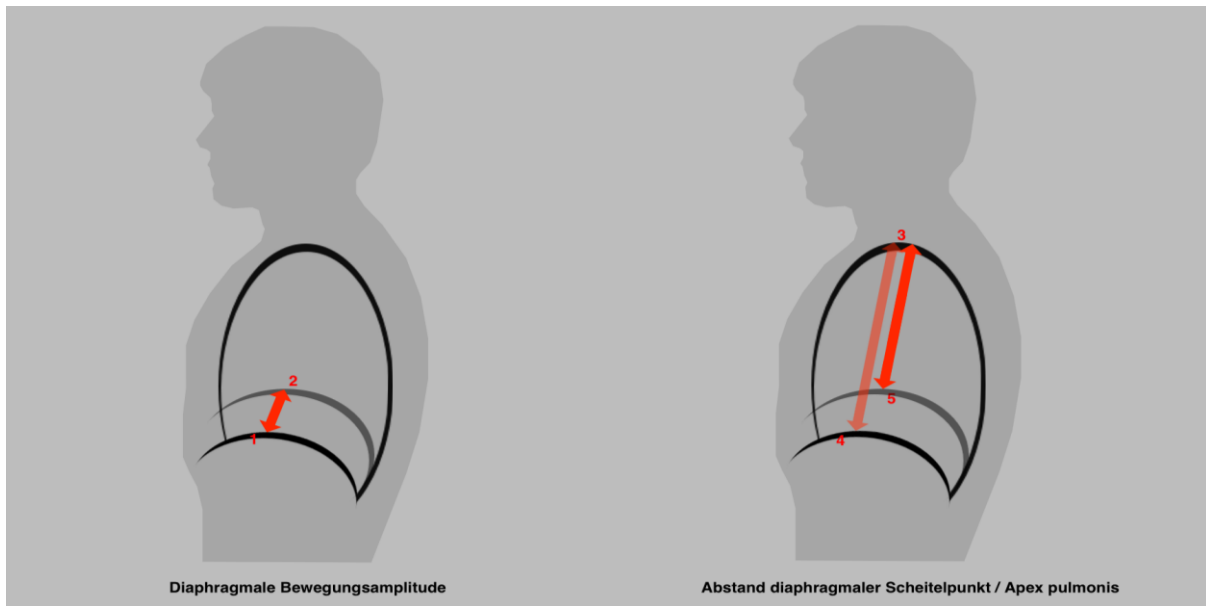


Abb. 2.16: Bewegungsamplitude der Zwerchfell-Landmarke und Distanzmessung zwischen Zwerchfell und Apex pulmonis mittels Landmarken

Über die Bewegung der Zwerchfell-Landmarke konnte die Bewegung des Diaphragmas über die Atemexkursion gemessen werden. Durch das Setzen einer weiteren Landmarke an der Lungenspitze wurde gleichfalls die Distanz von Diaphragma zu Apex pulmonis während des Atemzyklus gemessen.

Masseschwerpunkte von Tumoren und Lungen:

Insbesondere bei tumorösen Strukturen, die für unser anatomisches Verständnis oftmals ungeordnet verlaufen, ist es wichtig, einen objektiven Punkt zu finden, der reproduzierbar ist, und sowohl im selben Objekt zu verschiedenen Zeiten als auch unter verschiedenen Tumoren den selben Punkt definiert. Dies erreichen wir durch den sogenannten Masseschwerpunkt.

Die Bestimmung des Masseschwerpunktes ermöglicht eine vereinfachte Berechnung von Bewegungen eines komplexen Körpers unter auf diesen einwirkenden Kräften. Bei einem Körper mit einer inhomogenen Dichteverteilung können Masseschwerpunkt und geometrischer Schwerpunkt voneinander abweichen. In unserem Fall besitzt jedes Voxel einer Segmentierung die selbe Dichte. Im einfachsten Fall kann somit der geometrische Mittelpunkt aller Achsen als Masseschwerpunkt angenommen werden.

Soll neben dem Schwerpunkt auch die Ausrichtung des Objektes im Raum korrekt wiedergegeben werden, kann dieses durch die Bestimmung der Abstände bestimmter Punkte der Kontur zum Masseschwerpunkt S erfolgen.

Die Ermittlung dieses Masseschwerpunktes erfolgt über die sogenannten radialen Distanzen. Diese ergeben sich aus den Abständen zwischen dem Schwerpunkt S und den Konturpunkten auf der Oberfläche p_1, \dots, p_N als $d(S, p_1), \dots, d(S, p_N)$. Der hierzu verwendete Schwerpunkt S errechnet sich als (nach [14], siehe auch Abb. 2.17):

$$\mathbf{S} = (\bar{x}, \bar{y}) = \left(\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M x_i, \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M y_i \right)$$

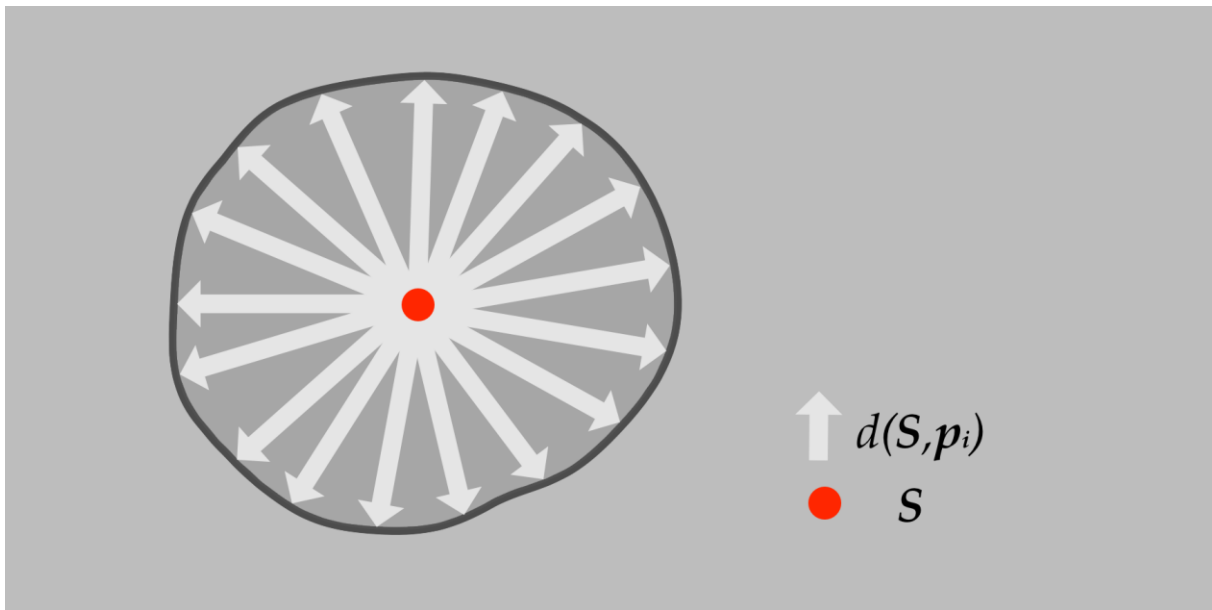


Abb. 2.17: Masseschwerpunktberechnung

Die radialen Distanzen zwischen dem Schwerpunkt S und den Konturpunkten p_i ermöglicht, neben der Bestimmung des Masseschwerpunktes auch die korrekte Ausrichtung des Objektes im Raum.

Das Tumolvolumen berechnet sich über die Summation der Volumina aller zur Segmentierung gehörenden Voxel:

$$\text{Tumolvolumen} = V_{xyz} * \text{Anzahl der Voxel}$$

2.3.1 Korrelationsanalyse Atemzugvolumen vs. Lungenvolumen

Zunächst erfolgte eine ausgedehnte Korrelationsanalyse von - für die Rekonstruktion der 4D-Daten vorgegebenem - Atemzugvolumen gegenüber segmentiertem Lungenvolumen, sowie gegenüber dem Luftanteil (*AirContent*).

Zunächst fand die Berechnung des Volumens der Lungensegmentierung für alle Zeitpunkte der Datensätze statt. Dies wurde wiederum unterteilt in eine Berechnung des Volumens der Segmentierung und in eine Berechnung des innerhalb der Segmentierung befindlichen Luftanteils (*AirContent*). Wie oben bei den Tumoren bereits genannt, berechnet sich das Volumen der Lungensegmentierung über die Summation der Volumina aller Voxel mit ihren, durch das Spacing vorgegebenen, Dimensionen x, y, z :

$$\text{Lungenvolumen} = V_{xyz} * \text{Anzahl der Voxel}$$

Der sogenannte *AirContent*, also die Anteile der Segmentierung, die tatsächlich Luft beinhalten, werden wie folgt erzeugt [11]:

$$\text{AirContent} = 1.0 - \left(\frac{CT - \overline{CTair}}{\overline{CTtissue} - \overline{CTair}} \right)$$

Der Wert \overline{CTair} beschreibt hierbei den durchschnittlichen HU-/Grauwert von Luft, der zuvor in einem repräsentativen Abschnitt in der Trachea gemessen wird. In Analogie hierzu wird gleichfalls ein repräsentativer HU-/Grauwert von parenchymatösem Gewebe bestimmt ($\overline{CTtissue}$). Dieser wird folgend als Wert genutzt, der innerhalb der Lunge keine Luft enthält, sondern dichtere Gewebestrukturen (zum Beispiel Alveolarsepten). Im Ergebnis erhält man nach obiger Formel den Anteil tatsächlich luft-enthaltener Abschnitte in mm^3 . Dies wurde im Folgenden in Milliliter-Werte umgerechnet.

Im Weiteren interessierten uns vorrangig die unter 1.2 *Motivation und Fragestellung* vorgestellten Fragen nach der Verlässlichkeit, mit der die vorgegebenen Atemzugvolumina mit den errechneten Werten für Volumina der Segmentierung und dem errechneten *AirContent* übereinstimmen und ferner, ob aus dem errechneten *AirContent* in Abgleich mit der Segmentierung über die Zeitpunkte physiologisch sinnvolle Korrelationen erkannt werden können. Das heißt, gibt es bei Inspiration und Zunahme des *AirContent* auch eine Zunahme des Gewebeanteils

(zum Beispiel durch Steigerung des in ihm geführten Blutvolumens)? Ferner findet die Betrachtung nicht nur für die Gesamtlunge, sondern auch separat für beide Lungen statt. Dies hat unter anderem den Vorteil, eine genauere Aussage darüber treffen zu können, ob zum Beispiel eine von Tumorwachstums betroffene Seite sich rigider in der Bewegung und Ausdehnung zeigt. Ausserdem soll untersucht werden, ob von Strukturen auf der jeweils nicht betroffenen Seite eine hohe Korrelation zur Tumorbewegung besteht.

Es erfolgten für jeden Datensatz zu jedem Zeitpunkt folgende Messungen:

Δ Vol (ml) *AirContent* (linke Lunge) aufgetragen gegen Vol (spir)

Δ Vol (ml) *AirContent* (rechte Lunge) aufgetragen gegen Vol (spir)

Δ Vol (ml) *AirContent* (gesamte Lunge) aufgetragen gegen Vol (spir)

Δ Vol (ml) Segmentierung (linke Lunge) aufgetragen gegen Vol (spir)

Δ Vol (ml) Segmentierung (rechte Lunge) aufgetragen gegen Vol (spir)

Δ Vol (ml) Segmentierung (gesamte Lunge) aufgetragen gegen Vol (spir)

Δ Vol Parenchym (Vol Gesamt Segmentierung - Vol Gesamt *AirContent*) aufgetragen über die Zeit

Die Korrelationsanalyse [17,19]

Der Begriff Korrelation meint die Stärke, beziehungsweise das Ausmaß des linearen Zusammenhangs zwischen mindestens zwei gemessenen Merkmalen.

Zur Überprüfung dieser Merkmale wird ein Korrelationsdiagramm verwendet. Aufgetragen auf x- und y-Achse finden sich die Merkmale (zum Beispiel Spirometerwerte und das Δ Vol (ml) einer Segmentierung oder *AirContent* Messung) wieder. Es erfolgt die Erstellung einer Punktwolke, wobei die gemeinsamen Merkmale zu einem Zeitpunkt als Punkt eingetragen werden, an dem sich Merkmal x und Merkmal y von ihrer Achse senkrecht gelotet treffen. Die Korrelation beschreibt den Grad des linearen Zusammenhangs der beiden Merkmale. Die hierzu verwendete Maßzahl ist der Pearson'sche Korrelationskoeffizient r , welcher sich folgendermaßen ausdrückt:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 * \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} = \frac{cov(x, y)}{s_x s_y}$$

Dieser Korrelationskoeffizient, auch Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient genannt, setzt mindestens Intervallskalenniveau bei den gemessenen Merkmalen voraus.

Das Ergebnis von r befindet sich im Wertespektrum von +1 (perfekt proportionaler Zusammenhang) bis -1 (perfekt umgekehrt proportionaler Zusammenhang). Werte nahe 0 lassen lineare Zusammenhänge unwahrscheinlich werden, der Wert 0 schliesst einen linearen Zusammenhang aus. Produkt-Moment-Korrelationen bieten die Möglichkeit, mittels Regressionsgleichung mit einem Merkmal Voraussagen über das andere Merkmal zu machen. Dies erfolgt über die Quadrierung des Korrelationskoeffizienten, was das Bestimmtheitsmaß R ergibt:

$$R = r^2 = b_{x/y} * b_{y/x}$$

wobei $b_{y/x}$ den sogenannten Regressionskoeffizienten darstellt.

$$b_{y/x} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = \frac{s_{xy}}{s_x^2} = \frac{cov(x, y)}{var(x)}$$

Hierbei sollte man sich vergegenwärtigen, dass die Korrelation keine Schlussfolgerung zu Ursache und Wirkung zulässt, und auch nicht zusammenhängende Merkmale zufällig eine hohe Korrelation aufweisen können. Es ist daher darauf zu achten, stets sinnvolle Paare der Untersuchung zu unterziehen, um sogenannte Nonsense- beziehungsweise Schein-Korrelationen zu vermeiden. Auf diesen Punkt wird im Kapitel 4.2.2 Artefakte, im Rahmen der Diskussion, noch genauer eingegangen. Vorerst werden die unter diesem Punkt angegebenen Rechnungen zur Nachvollziehbarkeit exemplarisch für einen Pat. gezeigt.

Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm *Excel*® der Firma *Microsoft*® in der Version 14.3.2 erstellt.

Korrelation Δ Vol (ml) Segmentierung der (linke, rechten und gesamten) Lunge und spirometrisch gemessenem Volumen:

Zunächst erfolgt die Berechnung des Volumens der linken Lunge für jeden Zeitpunkt. Anschliessend werden die erhaltenen Kubikzentimeter-Werte (cm^3) in Milliliter (ml) umgerechnet und in einer Tabelle der Datensatznummerierung folgend eingetragen. In einer zweiten Spalte erfolgt die Berechnung von $\Delta Vol_{Segmentierung}$ mit dem ersten Wert zum Start der Datensatzreihe als Ausgangswert. In einer dritten Spalte der Tabelle erfolgt nun die Auflistung der korrespondierenden Spirometerwerte. Spalte 2 und 3 repräsentieren nun jeweils ein Merkmal und sind durch die X- und Y-Achse der nun erzeugten Punktwolke als Punkte aufgetragen. Es folgt das Hinzufügen der Trendlinie und Errechnung des Bestimmtheitsmaßes. Da, rekurrent zum oben beschriebenen Weg,

$$r = \sqrt{R}$$

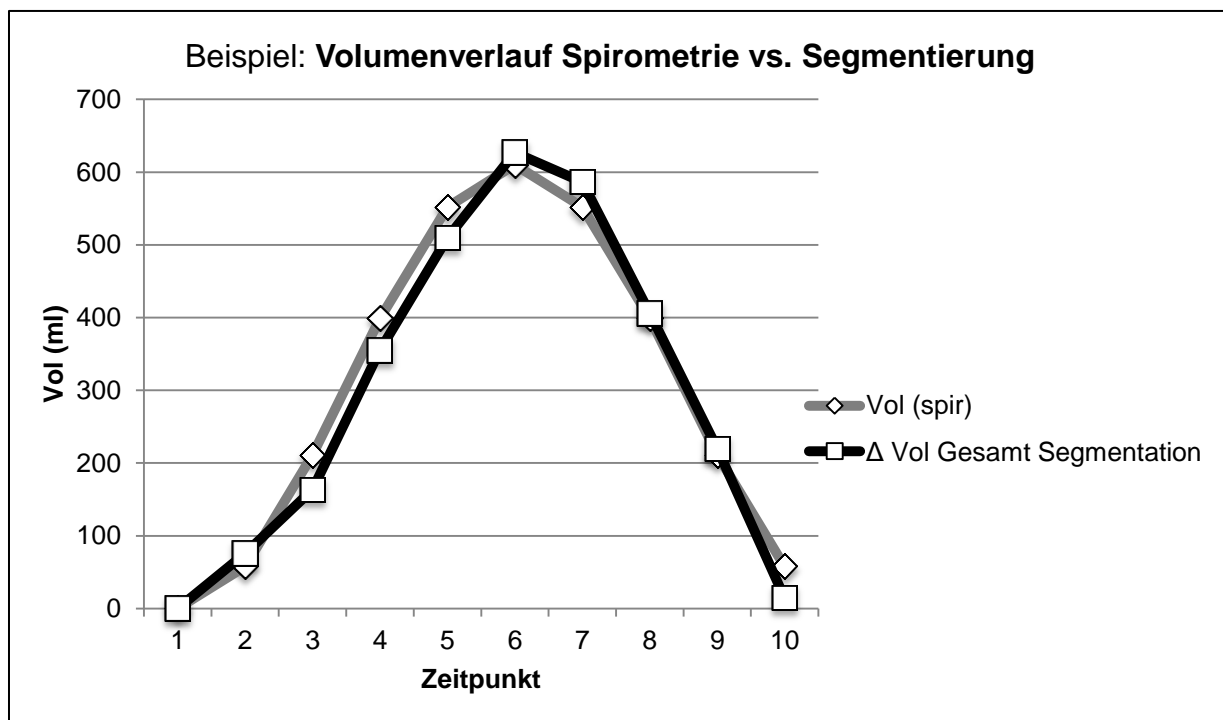
wird nun hierüber der Korrelationskoeffizient bestimmt. Nach den selben Schritten wird nun für die rechte Lunge verfahren. Zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten für die gesamte Lunge werden nun jeweils das Volumen der linken und rechten Seite eines Datensatzes addiert, diese Ergebnisse erneut in eine Spalte eingetragen und als Merkmal gegen die gleichbleibende Achse mit den spirometrischen Werten in eine Punktwolke übernommen. Nun folgt erneut das Hinzufügen der Trendlinie und die Berechnung des Bestimmtheitsmaßes, um schlussendlich auch hier den Korrelationskoeffizienten zu erhalten. Die Tabelle 2.2 und Abbildung 2.18 zeigen dies exemplarisch, in gekürzter Form, für einen Datensatz (hier: Patient 02).

Tabelle 2, Volumendifferenz von Spirometrie und Segmentierung der Lunge

Vol (spir)	Vol Gesamt _{Segmentierung}	Δ Vol Gesamt _{Segmentierung}
0	2735	0
58	2810,8	75,8
211	2898,52	163,52
399	3090,43	355,43
552	3244,79	509,79
610	3361,84	626,84
552	3321,32	586,32
399	3140,8	405,8
211	2954,99	219,99
58	2749,85	14,85

Tab. 2.2: Beispieltabelle: Volumendifferenz von Spirometrie und Segmentierung der Lunge über die Zeit

Spalte 1 zeigt die bei der Datenaquisition für die Zeitpunkte gemessenen spirometrischen Volumina, Spalte 2 die korrespondierenden Volumina der Segmentierung. In Spalte 3 wird, ausgehend vom ersten Zeitpunkt, die Veränderung des Volumens zu den anderen Zeitpunkten als Δ Vol Gesamt_{Segmentierung} angegeben.

**Abb. 2.18: Beispiel: Volumenverlauf Spirometrie vs. Segmentierung**

Volumenverlauf von spirometrischer Messung und Segmentierung. Auf der Y-Achse ist das Volumen, auf der X-Achse die zeitlichen Punkte des Atemzyklus aufgetragen.

Korrelation Δ Vol (ml) AirContent der linken, rechten und gesamten Lunge und spirometrisch gemessenem Volumen:

Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten für das *AirContent*-Volumen wird in gleicher Weise wie das des Segmentierungsvolumens errechnet. Lediglich die Erzeugung der Ausgangsdaten unterscheidet sich hier.

Korrelation von $Vol_{Gesamt\ Segmentierung}$ und $Vol_{Gesamt\ AirContent}$ und der Differenz $\Delta Vol_{Parenchym}$

Wie bereits erwähnt, beinhaltet eine der Fragestellungen auch die Frage nach der Korrelation zwischen den Lungenvolumina der Gesamtsegmentierungen und dem *AirContent*. Hier ist nicht nur die Frage *ob*, sondern auch *wie* sie sich zu verschiedenen Zeiten der In- und Expiration zueinander verhalten, interessant. Können beispielsweise physiologische Effekte beobachtet werden? Hierzu werden zunächst die, in den beiden vorangegangenen Schritten errechneten, Gesamtergebnisse für beide Merkmale ($Vol_{Gesamt\ Segmentierung}$ und $Vol_{Gesamt\ AirContent}$) in zwei neue Spalten übernommen und erneut das Δ Volumen, das heisst die Differenz, bestimmt. Dieses, „nicht luftbeinhaltende Gewebe“ wird von uns als $\Delta Vol_{Parenchym}$ definiert und gegen die Zeit aufgetragen. Ferner wird auch hier wieder der Korrelationskoeffizient für die Merkmale $Vol_{Gesamt\ Segmentierung}$ und $Vol_{Gesamt\ AirContent}$ bestimmt. Tabelle 2.3 und Abbildung 2.19 und 2.20 zeigen dies exemplarisch für einen Datensatz (hier: Patient 02).

Tabelle 3, Berechnung des Parenchymvolumens der Lunge

Vol (spir)	Vol Gesamt Segmentierung	Vol Gesamt <i>AirContent</i>	Δ Vol Parenchym
0	2735	1848,183	886,817
58	2810,8	1902,297	908,503
211	2898,52	1966,029	932,491
399	3090,43	2151,987	938,443
552	3244,79	2302,92	941,87
610	3361,84	2399,55	962,29
552	3321,32	2357,1	964,22
399	3140,8	2199,368	941,432
211	2954,99	2007,704	947,286
58	2749,85	1855,65	894,2
R ² =	0,99699	r =	0,998493866

Tab. 2.3: Beispieltabelle: Berechnung des Parenchymanteils der Lungen aus Segmentierung und *AirContent*

Spalte 1 enthält wieder die spirometrisch gemessenen Volumina. Spalte 2 das Gesamtvolumen der Segmentierung, Spalte 3 das Gesamtvolumen des *AirContents*. In Spalte 4 wurde die Differenz über den oben genannten Weg errechnet.

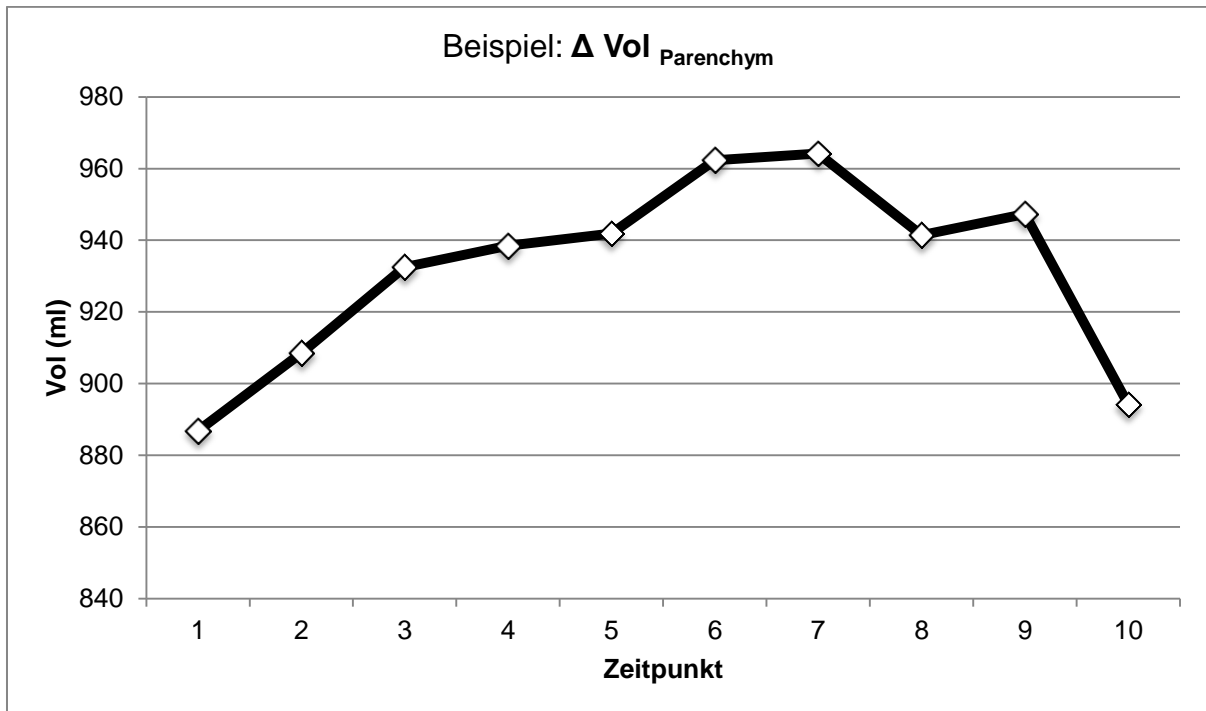


Abb. 2.19: Beispiel: Änderung des Parenchymvolumens über die Zeit

Zu sehen sind die errechneten Werte des Parenchymanteils aus Tab. 2.3 aufgetragen in ein Koordinatensystem. Die Y-Achse enthält das Volumen, die X-Achse die Zeitpunkte der Atemexkursion.

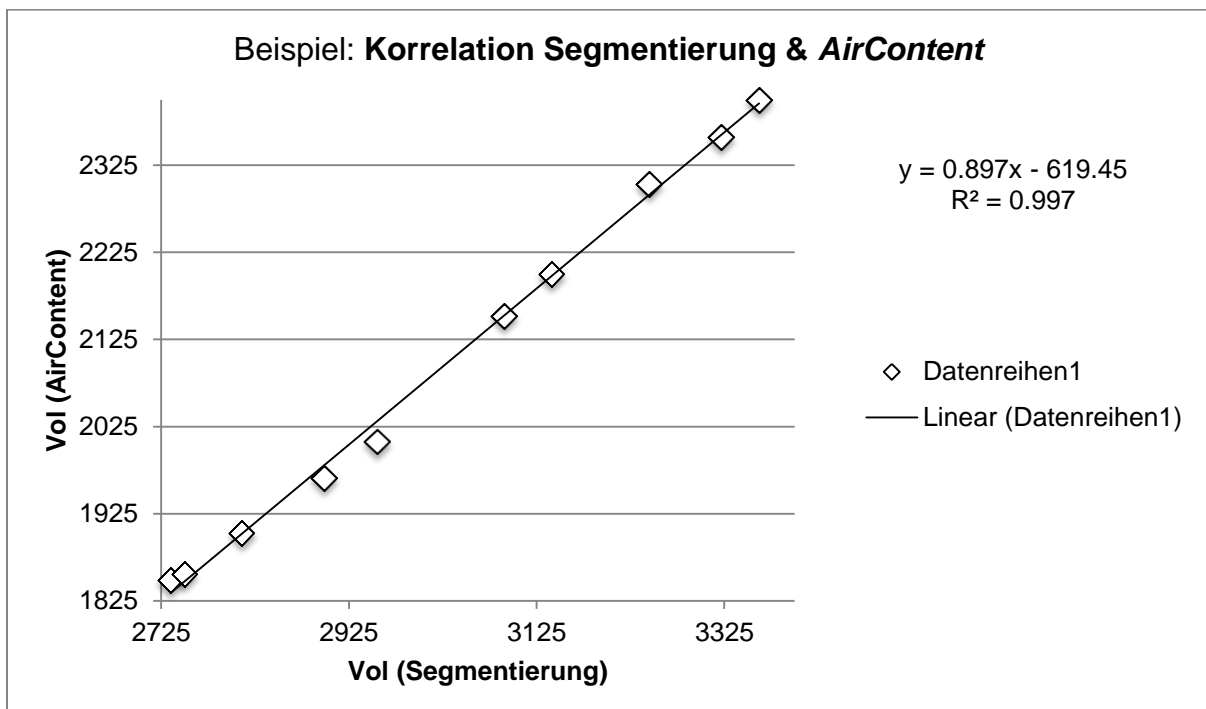


Abb. 2.20: Beispiel: Korrelationsanalyse des Volumens von Segmentierung und AirContent

Aufgetragen ist das Vol_{Gesamt}_{Segmentierung} auf der X-Achse und das Vol_{Gesamt}_{AirContent} auf der Y-Achse.

2.3.2 Bewegungsamplituden und Bewegungstrajektorien der Tumoren während des Atemzyklus

Durch die Masseschwerpunkte können wir ersehen, wo sich das Zentrum des Tumors zu jeder Zeit befindet und durch die Berechnung der Differenz Δ in Reihenfolge der In- und Expiration auch Bewegungen dieses Zentrums (und somit des Tumors) erkennen. Es erfolgt somit zur Bestimmung der Bewegungsamplituden zunächst die Übernahme der Masseschwerpunkte in die Spalte einer Tabelle. Nun wird ausgehend vom ersten Datensatz, der wieder als Referenz dient, das Δ zwischen diesem und den Masseschwerpunkten der übrigen Zeitpunkte errechnet und diese in eine neue Spalte eingetragen. Da der Masseschwerpunkt im Raum durch 3 Koordinaten (x, y, z) angegeben ist, erfolgt diese Prozedur insgesamt dreimal für jeden Datensatz, um alle Bewegungsrichtungen (lateral, anterior-posterior und cranio-caudal) zu erhalten. Diese werden dann der Reihe nach in ein Koordinatensystem gegen die Zeitpunkte der Datensätze aufgetragen. Tab. 2.4 und Abb. 2.21 zeigen dies exemplarisch für einen Patienten (hier: Patient 02).

Tabelle 4, Bewegung des Tumormasseschwerpunktes

AZ	Vol (spir)	LA	LA Δ mm	AP	AP Δ mm	CC	CC Δ mm
1	0	198,607	0	291,85	0	105,481	0
2	40	199,327	-0,72	292,38	-0,53	106,92	-1,439
3	145	198,9	-0,293	291,955	-0,105	103,948	1,533
4	276	198,651	-0,044	291,183	0,667	98,9566	6,5244
5	381	198,186	0,421	290,015	1,835	95,7108	9,7702
6	421	197,453	1,154	288,361	3,489	93,8267	11,6543
7	381	197,737	0,87	288,764	3,086	94,9957	10,4853
8	276	198,052	0,555	289,73	2,12	98,504	6,977
9	145	198,541	0,066	291,151	0,699	101,805	3,676
10	40	198,458	0,149	291,705	0,145	105,619	-0,138

Tab. 2.4: Beispieltabelle: Messung der Bewegung des Tumormasseschwerpunktes

Spalte 1 entspricht dem Zeitpunkt der Atemexkursion, Spalte 2 dem spirometrisch gemessenen Volumen. Spalte 3, 5 und 7 geben den Masseschwerpunkt des Tumors in den drei Dimensionen, Spalte 4, 6 und 8 jeweils die topografische Lagedifferenz des Masseschwerpunktes, an.

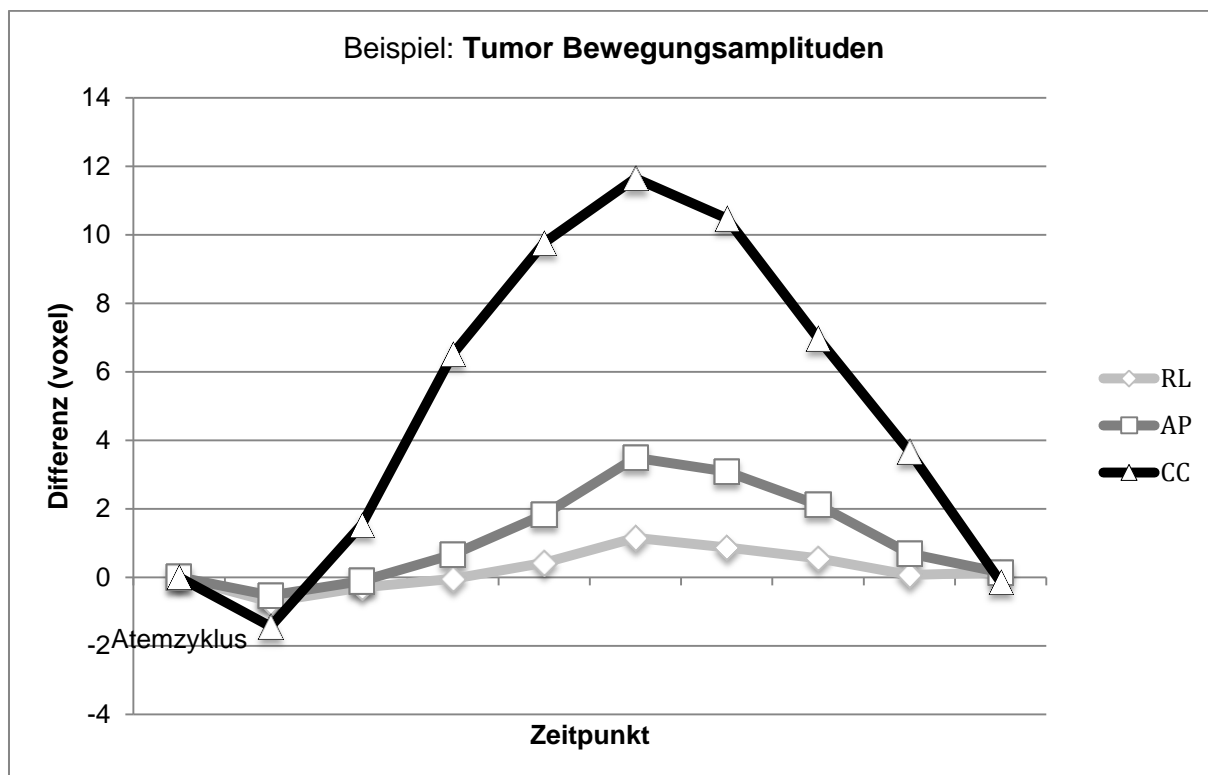


Abb. 2.21: Beispiel: Tumorbewegungsamplituden

Die in Tab. 2.4 berechneten Lagedifferenzen des Masseschwerpunktes werden für alle drei Dimensionen in ein Koordinatensystem aufgetragen. Auf der X-Achse findet sich wieder der zeitliche Ablauf, auf der Y-Achse die absolute Bewegung in Millimetern.

Ferner wird über diese Koordinaten das sogenannte Hystereseverhalten von Tumoren untersucht. Hierzu sei vorweg die allgemeine Definition der Hysterese genannt. Der Begriff der Hysterese beschreibt...

„...das Zurückbleiben einer Wirkung hinter dem jeweiligen Stand der sie bedingenden veränderlichen Kraft“ [18]

Diese Definition ist sehr allgemein gehalten, um eine Basis der spezielleren Definitionen aus verschiedenen Bereichen, in denen dieser Begriff vorkommt, zu geben. Auch im Bereich der Physiologie gibt es den Begriff der Hysterese (wie zum Beispiel bei der Lungendehnungskurve) und in Analogie hierzu ist er auch in unserem Fall zu verstehen. Vereinfacht ausgedrückt besagt der Begriff, dass die Bewegung, die ein Tumor von maximaler Expiration zu maximaler Inspiration durchläuft, eine Bahn vollziehen kann, die nicht zwangsläufig eine Schlussfolgerung

zulässt, wie die Bahn der Rückbewegung von maximaler Inspiration zu maximaler Expiration verlaufen wird, da sich die Kräfte und die Orte der Einwirkung ändern. Um nun nachzuvollziehen, ob und welche Bahnen der jeweilige Tumor vollzieht, müssen erneut alle Raumachsen (x, y, z) sowie die Zeit (t) berücksichtigt werden. Der Übersichtlichkeit halber wurde in dieser Arbeit allerdings nach den jeweils beiden sinnvollsten, das heisst: bewegungsstärksten, Ebenen geschaut und die Bewegungen in ein zweidimensionales Koordinatensystem eingetragen. Abb. 2.22 zeigt exemplarisch die zweidimensionale Auftragung einer Tumorbewegungsbahn in den beiden Achsen mit größter Bewegungsamplitude (hier: Patient 02).

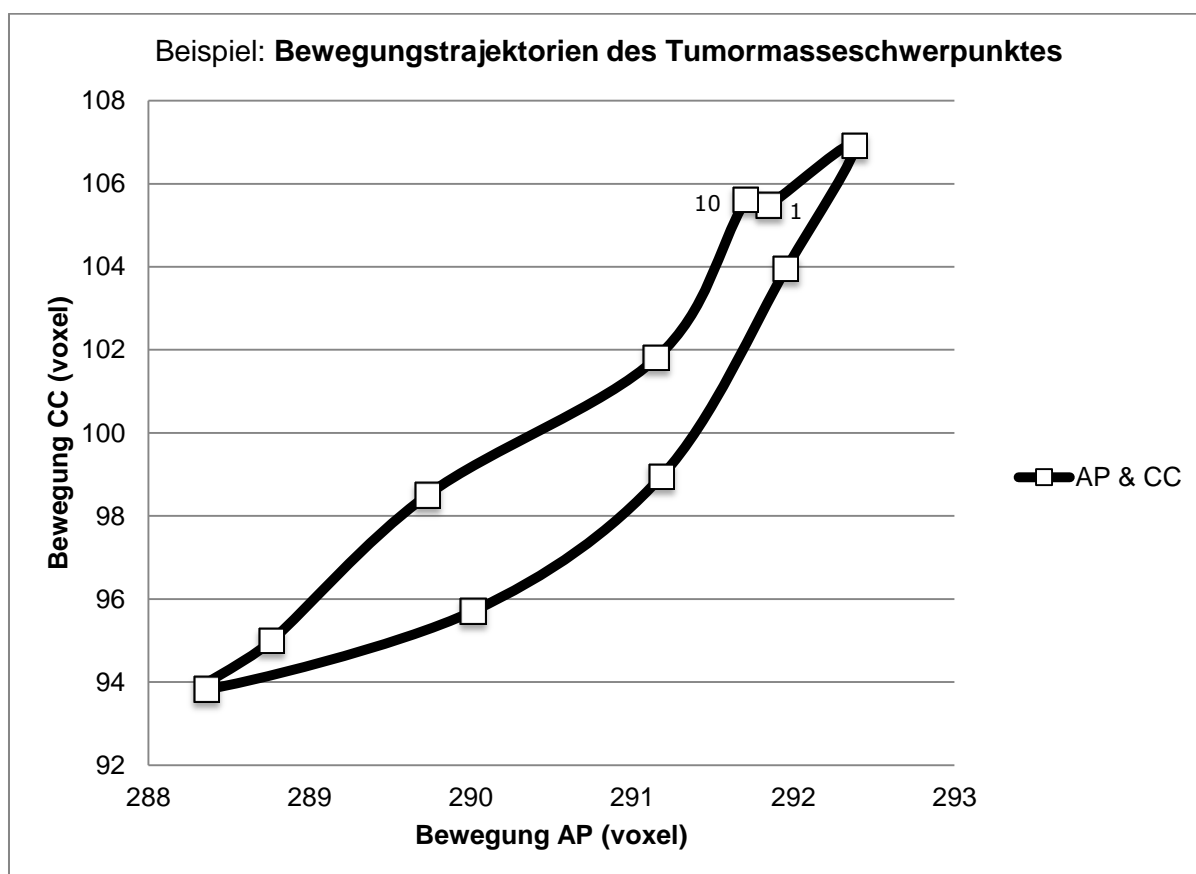


Abb. 2.22: Beispiel: Bewegungstrajektorien des Tumormasseschwerpunktes

Zu sehen ist die Bewegung des Tumormasseschwerpunktes im Raum über die Zeitpunkte eines Datensatzes. Die aufgetragenen Achsen sind die beiden Achsen mit dem grössten Bewegungsausmass, hier anterior-posterior (X-Achse) und cranio-caudal (Y-Achse).

2.3.3 Lungenbewegung anhand der Organmodelle und anatomischer Landmarken

In diesem Unterpunkt der Arbeit kommen nun neben den schon in den vorangegangenen Rechnungen verwendeten Masseschwerpunkten auch erstmalig die unter 2.3 *Tracking* erklärten Landmarken zum Einsatz. Einerseits soll dieser Abschnitt Aufschluss darüber bringen, in welchen Richtungen bei den Lungenmodellen die dominierenden Bewegungen auftreten und weiterhin, welche Anteile (anatomisch und topografisch) die größte Rolle hierbei spielen. Nach dem Eintragen in eine Tabelle und dem Errechnen der jeweiligen Differenzen zum Ausgangswert für alle Dimensionen erfolgte die Abbildung im Koordinatensystem.

Bei der landmarkengestützten Berechnung wurden zunächst repräsentative Punkte in der jeweiligen anatomischen Struktur aufgesucht. Im Bereich der Lunge entschieden wir uns für die Apices pulmones (definiert als höchster Punkt der Segmentierung einer Lunge) sowie die jeweilige Zwerchfellkuppel (definiert als höchster (Scheitel-)punkt des segmentierten Zwerchfells). Weiterhin wurden Landmarken an den segmentierten oberen Atemwegen gesetzt. Als Fixpunkte kamen hier die Carinae und die nächst-tiefergelegenen Bifurkationen zum Einsatz. Zum Setzen wurden beide segmentierten Lungen (links und rechts) sowie die oberen Luftwege des jeweiligen Datensatzes für jeden Zeitpunkt in das Netzwerk geladen, die oben genannte anatomische Struktur aufgesucht und letztendlich mit einer Landmarke gekennzeichnet.

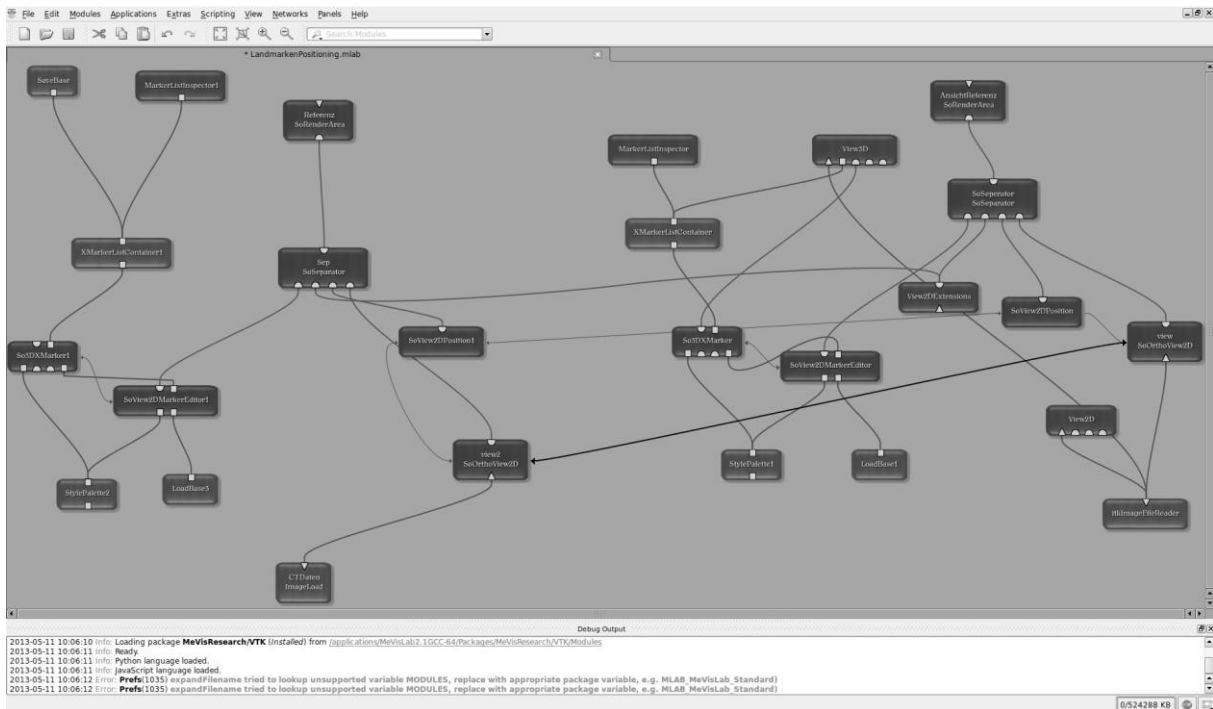


Abb. 2.23: MeVisLab©-Netzwerk zur Landmarken-Generierung

Die erzeugten Landmarken können in dem Modul „SoRenderArea“ und „View3D“ visuell, in den Modulen „XmarkerListContainer“ und „MarkerListInspector“ numerisch dargestellt und gespeichert werden.

Hier wurde dann nach dem gleichen Prinzip wie bei den Masseschwerpunkten der Lunge verfahren, nur mit dem Unterschied, dass neben der Ermittlung und Eintragung der jeweiligen Δ -Werte für LA, AP und CC aller Landmarken zusätzlich noch Distanzmessungen zwischen den Landmarken der Apices und Zwerchfellkuppeln vorgenommen wurden um die cranio-caudale Ausdehnung, insbesondere im Zwerchfellbereich während der Atemexkursion, und später ihren Einfluss auf die Bewegung zwerchfellnaher Tumoren, zu untersuchen.

2.3.4 Thoraxbewegung anhand der Organmodelle und anatomischer Landmarken

Die Bestimmung der Thoraxbewegung erfolgte einerseits gleich der Lungenbewegung anhand von Landmarken sowie über Volumenausdehnungen, welche in diesem Falle jeweils über 3 CT-Schichten eines Datensatzes gemessen wurden. Die Positionierung der Landmarken erfolgte zunächst manuell in Orientierung an den rekonstruierten Datensätzen. Hierzu wurden in allen Datensätzen zu allen Zeitpunkten folgende Punkte aufgesucht:

- das mittlere Drittel der unteren anterioren Kante des 12. Brustwirbelkörpers
- der gleichfalls mittig gesetzte, am weitesten distal gelegende Punkt des Xiphoids
- bei männlichen Patienten die linke und rechte Mamille
- bei weiblichen Patienten wurde aufgrund der Inhomogenität der Mamillenlage in unterschiedlichen Datensätzen der anteriore Scheitelpunkt der Unterkante der vierten Rippe markiert.

Ausgehend von diesen Landmarken erfolgt die anterior-posteriore Distanzmessung zu definierten Punkten, die sich senkrecht zum Körper an der Position der einzelnen Landmarken im Raum befinden.

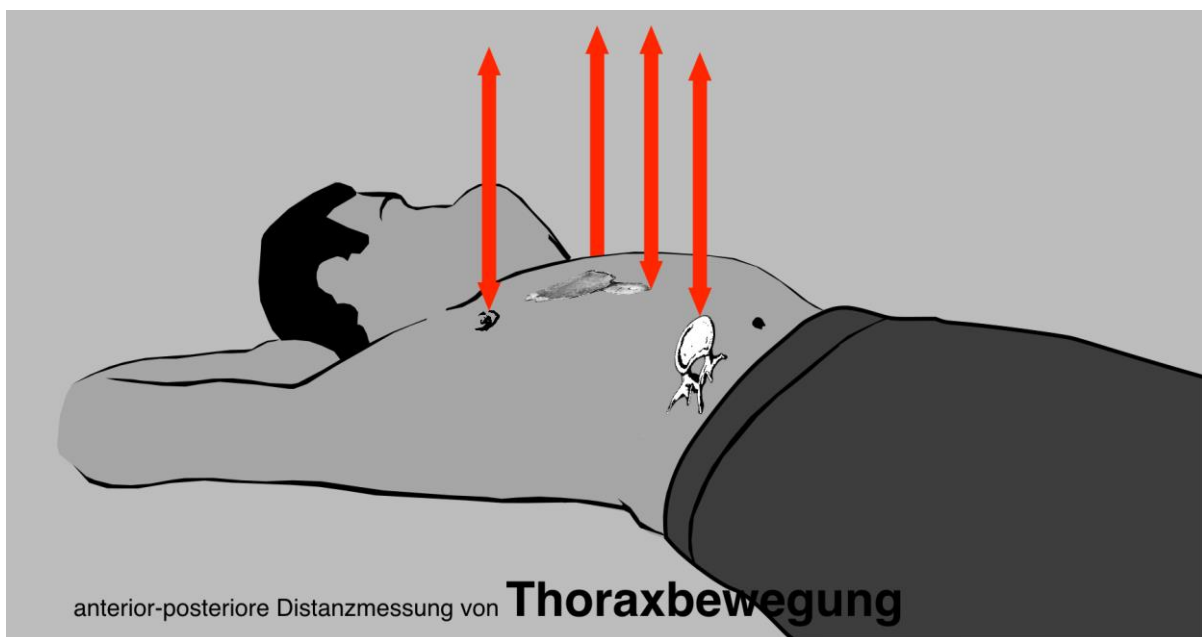


Abb. 2.24: Anterior-posteriore Distanzmessung von Thoraxbewegung

Ausgehend von den gesetzten Landmarken wird zu jedem Zeitpunkt die Strecke zu einem oberhalb im Raum gelegenen Punkt gemessen.

Die weiterhin berechnete Volumenausdehnung erfolgte dagegen an der zuvor im Segmentierungsschritt erstellten Segmentierung der Hautoberfläche. Auf Höhe der anfänglich gesetzten Landmarken findet über 3 Segmentschichten eine Volumenberechnung über alle Zeitpunkte statt. Dies kann mit dem Prinzip der unter 2.1 Datenaquisition erwähnten Gurtmessung mittels Drucksensor verglichen werden, respektive stellt seine Simulation in silico dar.

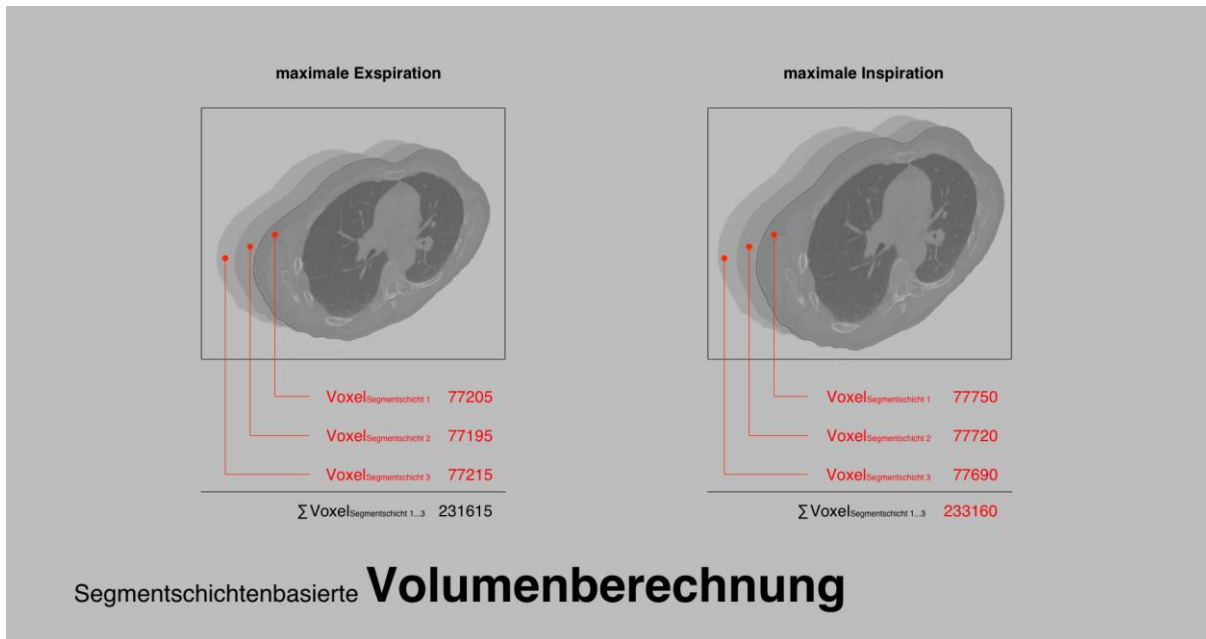


Abb. 2.25: Segment-schichtenbasierte Volumenberechnung

Die Voxelmenge dreier, an der Landmarke befindlichen, Segment-schichten wird zu jedem Zeitpunkt gemessen und gibt Auskunft über die Ausdehnung während des Atemzyklus.

2.3.5 Korrelation zwischen Tumor- und Zwerchfellbewegung

In diesem Schritt wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den unter 2.3.2 *Bewegungsamplituden & Bewegungstrajektorien* gemessenen Amplituden des Tumormassenschwerpunktes in den drei Achsen LA, AP und CC sowie den unter 2.3.3 *Lungenbewegung anhand der Organmodelle und anatomischer Landmarken* gesetzten Landmarken im Bereich der Zwerchfellkuppel angefertigt. Diese Landmarke wurde explizit in einem eigenen Punkt nochmals herausgearbeitet, da sie unserer Meinung nach einen der wichtigsten Bezugspunkte im Raum, in Beziehung auf Tumorbewegung, darstellt. Die Zwerchfell-Landmarken sind diejenigen, welche die stärksten Bewegungsausdehnungen mit sich bringen. Hierbei soll nun insbesondere analysiert werden, ob Aussagen über topografische Beziehungen und ihren Einfluß auf die Bewegung anderer Strukturen gemacht werden können. Im Detail wurde hierzu jede der Achsen mit den Eingangs unter 2.3.1 *Korrelationsanalyse Atemzugvolumen vs. Lungenvolumen* geschilderten Methoden untersucht. Hierbei kam nicht nur die Untersuchung ipsi-, sondern auch kontralateraler Beziehungen zum Einsatz. Das heißt, bei in der rechten Lunge befindlichem Tumor wurde auch eine Korrelationsanalyse mit dem linken Zwerchfell und vice versa vorgenommen.

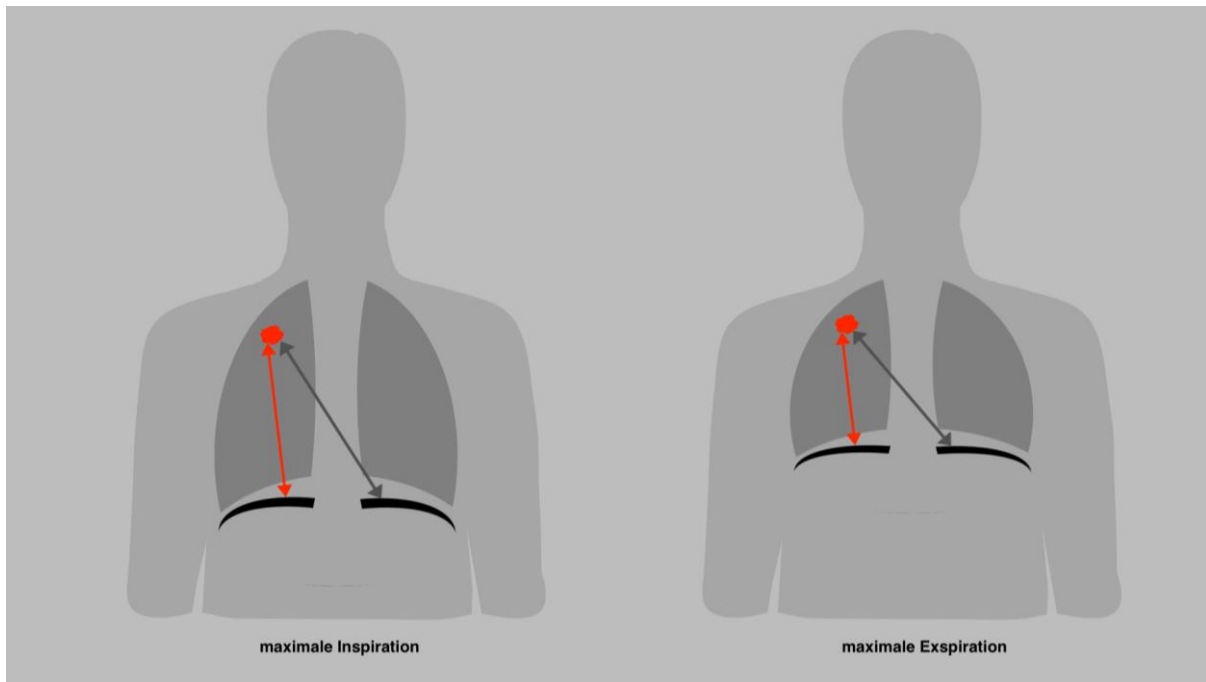


Abb. 2.26: Distanzmessung von Zwerchfell-Landmarke zu Tumormasseschwerpunkt

Von den Landmarken beider Zwerchfellkuppeln wurde die Distanz zum Tumormasseschwerpunkt über den Atemzyklus gemessen.

2.3.6 Korrelation zwischen Tumor- und Hautbewegung

Im letzten Punkt erfolgte nun ebenfalls noch die Korrelationsanalyse zwischen den unter 2.3.4 *Thoraxbewegung anhand der Organmodelle und anatomischer Landmarken* berechneten AP-Ausdehnungen der Landmarken, sowie der Bewegungsamplituden des Tumors (2.3.2). Hier wurde wiederum die AP-Koordinate von BWK 12, beider Mamillen (beziehungsweise Scheitelpunkt beider vierten Rippen) und Xiphoid gegen alle 3 Richtungsachsen des Tumors aufgetragen (s. Abb. 2.27).

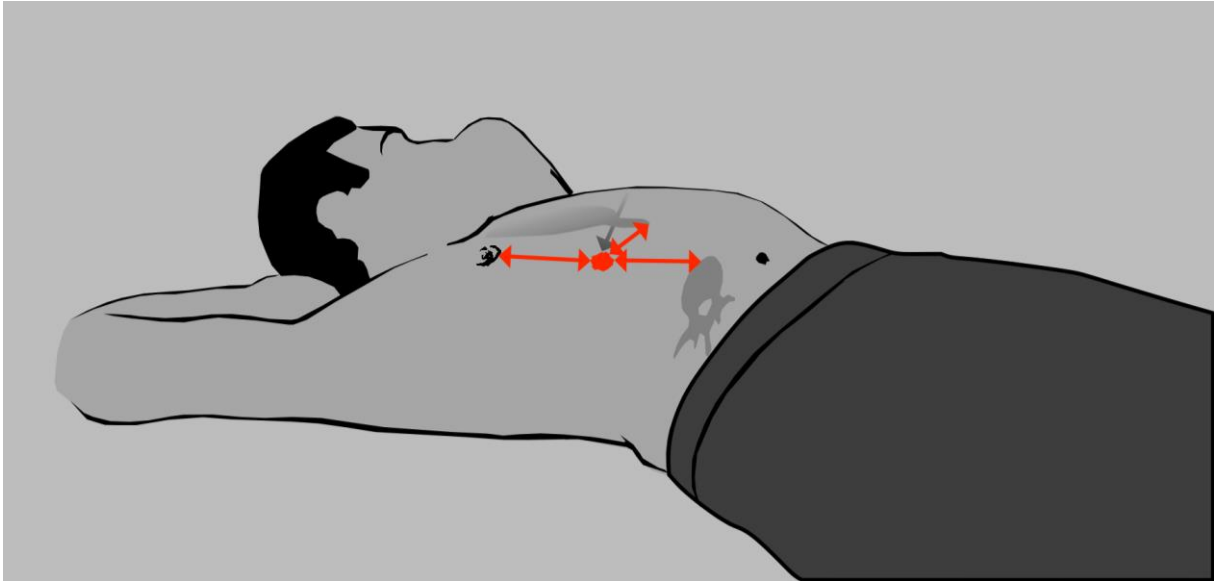


Abb. 2.27: Distanzmessung von anderen Landmarken zu Tumormasseschwerpunkt

Ausgehend von den Landmarken an BWK12, den Mamillen und Xiphoid wurden ebenfalls Distanzmessungen zum Tumormasseschwerpunkt über den Atemzyklus hinweg vorgenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Einleitung zu den Resultaten

Die in der Einleitung genannten Fragestellungen ergaben sich nicht nur über die in anderen Arbeiten aquirierten Ergebnisse [8, 20], sondern erfuhren ihre (Um-)formulierung gleichfalls durch Eindrücke, die in der ausgiebigen Phase der Segmentierungsarbeit entstanden. Hier zeigten sich durch die redundanten Schritte bei den Datensätzen stets wiederkehrende Eindrücke, wie beispielsweise die Zunahme von Bewegungsartefakten und stärkere Bewegungsauslenkungen von Tumoren in Zwerchfellnähe. Somit boten uns die angewendeten Messungen und Rechnungen, neben den allgemeinen Fragen, die Möglichkeit zur Überprüfung, ob diese a priori gesammelten Eindrücke objektiv nachvollziehbar sind.

3.2 Messungen und Analysen

3.2.1 Korrelationsanalyse Atemzugvolumen vs. Lungenvolumen

Die in der Einleitung zu den Ergebnissen erwähnte (Meta-)korrelationsanalyse von Atemzugvolumen versus Lungenvolumen, das heißt der Überblick über alle Einzelergebnisse, zeigte eine hohe positive Korrelation ($r = 0.935 - 0.999$) in allen

gemessenen Bereichen. Hier waren nicht nur alle innerhalb eines Datensatzes gemessenen Werte, sondern auch die Reihe der Datensätze über alle Patienten hinweg mit ihren Werten sehr konsistent. Diese Erkenntnis zeigt sich nicht zuletzt deshalb von Wert, da sie eine Art Evaluation der angewendeten Segmentierungsmethoden darstellt: bedeutet sie doch abgeleitet, dass unser Vorgehen bei der Segmentierung konsistente Ergebnisse zu erzeugen vermag.

Ferner zeigt sich die eingangs als 5. formulierte Frage nach einer Korrelation zwischen Spirometerwerten und dem aus Segmentierung und CT-Datensatz errechneten AirContent mit hoher positiver Korrelation ($r = 0.955 - 0.992$) positiv beantwortet.

Ebenfalls kann die Frage nach einer physiologisch sinnvollen Korrelation zwischen Segmentierung und AirContent bestätigt werden. Es zeigten sich die Ergebnisse der von uns als $\Delta Vol_{Parenchym}$ definierten Werte, die wir aus der Differenz zwischen $Vol_{Segmentation}$ und $Vol_{AirContent}$ ermittelten, trotz einiger deutlicher Ausreißer in der Gesamtbetrachtung, bei einer Zunahme der luftenthaltenen Anteile auch mit einer Zunahme des Parenchymanteils ($r = 0.987 - 0.999$). Dies brachten wir a priori mit physiologischen Effekten, wie zum Beispiel dem sogenannten *Saug-Druck-Pumpeneffekt* in Verbindung. Dieser besagt, daß eine vermehrte Füllung der im Thorax gelegenen Gefäße erfolgt, wenn im Thoraxraum durch die Einatmung der intrathorakale Druck abnimmt [16]. Abb. 3.1 zeigt nochmals eine typische Verlaufskurve der aus $Vol_{Segmentierung}$ und $Vol_{AirContent}$ ermittelten und als $\Delta Vol_{Parenchym}$ bezeichneten Werte (hier: Patient 35).

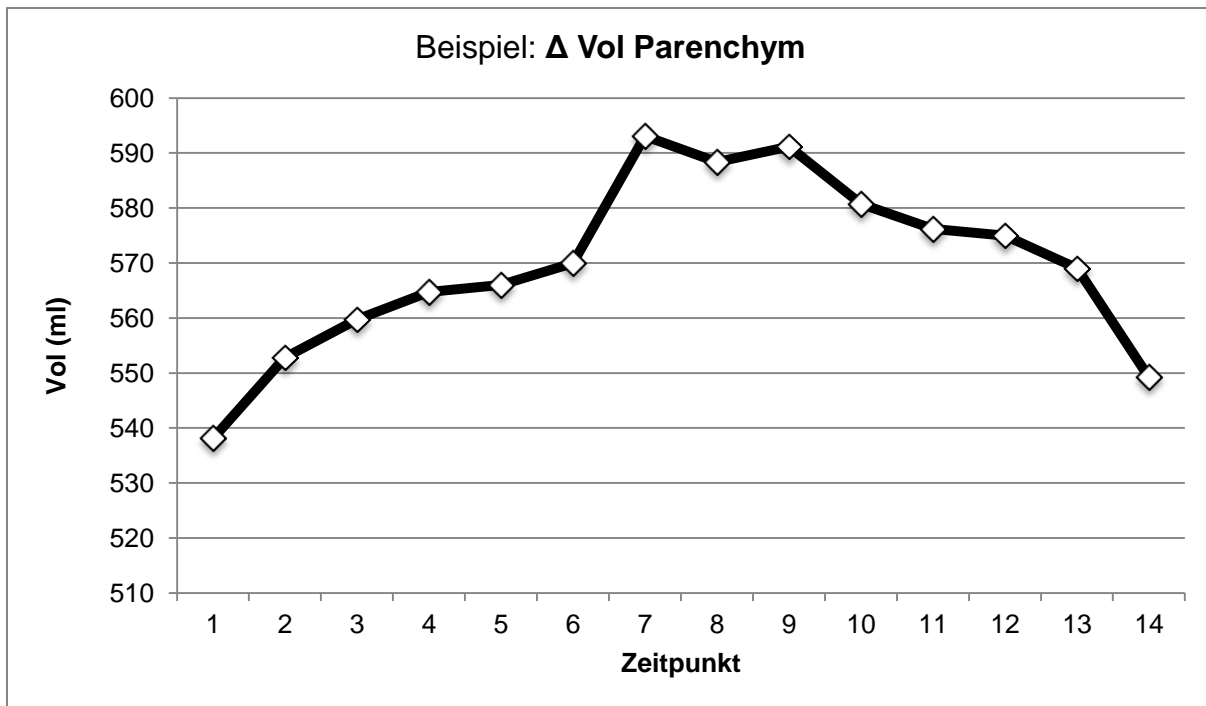


Abb. 3.1: Beispiel: Änderung des Parenchymvolumens über die Zeit

Die Zunahme des Volumens bei Inspiration ist in erster Linie mit physiologischen Effekten, wie dem sogenannten Saug-Druck-Pumpeneffekt, in Zusammenhang zu bringen.

3.2.2 Messergebnisse zu Bewegungsamplituden und Bewegungstrajektorien der Tumoren während des Atemzyklus

Bezüglich der Bewegungsamplituden der Tumoren konnte gezeigt werden, daß bis auf wenige Ausnahmen (namentlich Tumor von Patient 04, Tumor 1 von Patient 35, sowie Tumor von Patient 53) die prominenteste Amplitude stets in cranio-caudaler Richtung verläuft. Hierbei scheinen die topografische Nähe zu stark bewegten Strukturen, wie etwa dem Zwerchfell, die Größe des Tumors, sowie seine Verbindungen zu anderen (physiologischen) Strukturen eine bedeutende Rolle zu spielen. Wie beispielsweise in Abb. 3.2 und Abb. 3.3 gezeigt (hier: Patient 35, Tumor 1), bildet ein kleiner, frei von Alveolargewebe umgebender Tumor in unmittelbarer Nähe zum Zwerchfell eine sehr saubere, dem cranio-caudalen Bewegungsverhalten des Zwerchfells nachempfundene, Bewegung ab. Größere Tumoren bieten (relativ gesehen) die kleineren Bewegungsamplituden, beziehungsweise zeigen eine geringere Beeinflussbarkeit durch bewegende physiologische Strukturen; allerdings stellt auch hier die Zwerchfellnähe eine Einflusskomponente für Bewegung dar. Weiter cranial gelegene Tumoren sind geringeren cranio-caudalen Bewegungen unterworfen als caudal gelegene. Diese - alle Tumoren betreffende - Gemeinsamkeit

erscheint nicht nur prima vista schlüssig, sondern lässt sich auch über die Messung der Landmarkenbewegungen im Lungenbereich verifizieren. Diese wird unter 3.2.3 *Messergebnisse der Lungenbewegung anhand der Organmodelle und anatomischer Landmarken* eingehend erklärt. Die oben erwähnten Ausnahmen werden in der Diskussion besprochen. Bezüglich des Hystereseverhaltens zeigen die Tumoren ein sehr heterogenes Bild. Die Bewegungsbahn die ein Tumor bei Inspiration vollzieht war in keinem Falle idem der Bewegungsbahn bei Expiration. Wobei das Rauschen in anterior-posteriorer und lateraler Bewegung oftmals so gross war, dass hieraus kein allgemein gültiger Schluss abgeleitet werden konnte (s. 4.2.1 Genauigkeitsgrenzen).

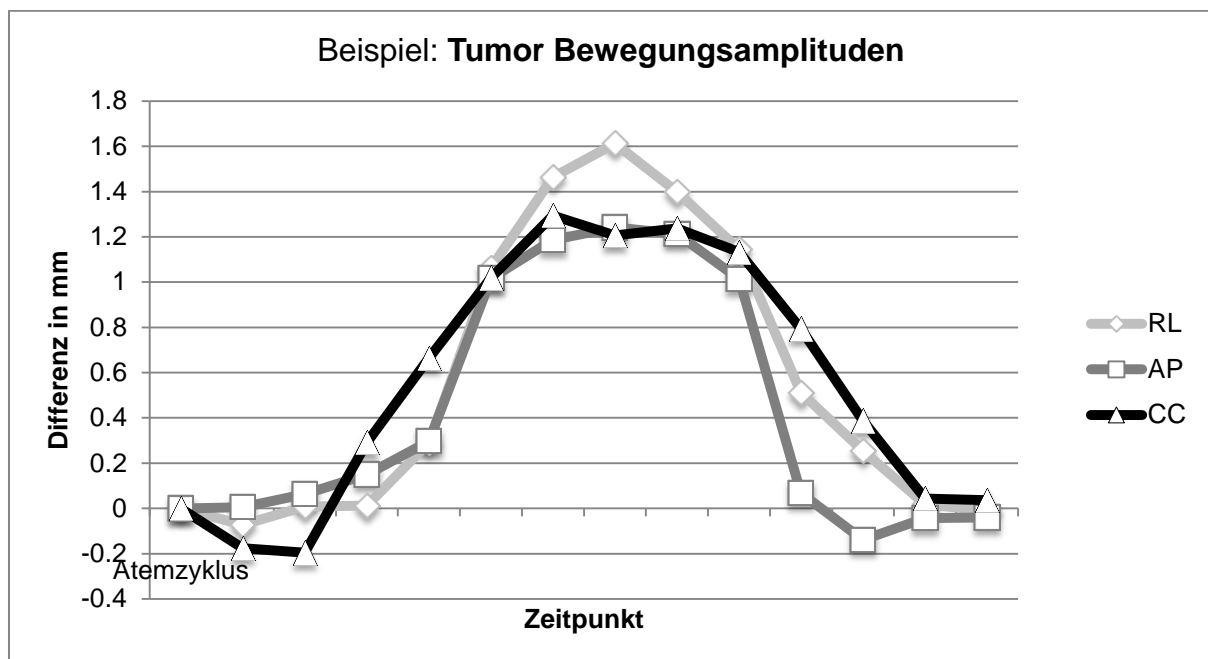


Abb. 3.2: Beispiel: Tumorbewegungsamplituden

Bewegungsprofil eines kleinen, freistehenden Tumors in Zwerchfellnähe in allen 3 Achsen. Die grösste Amplitude verläuft, dem Zwerchfell folgend, in cranio-caudaler Richtung.

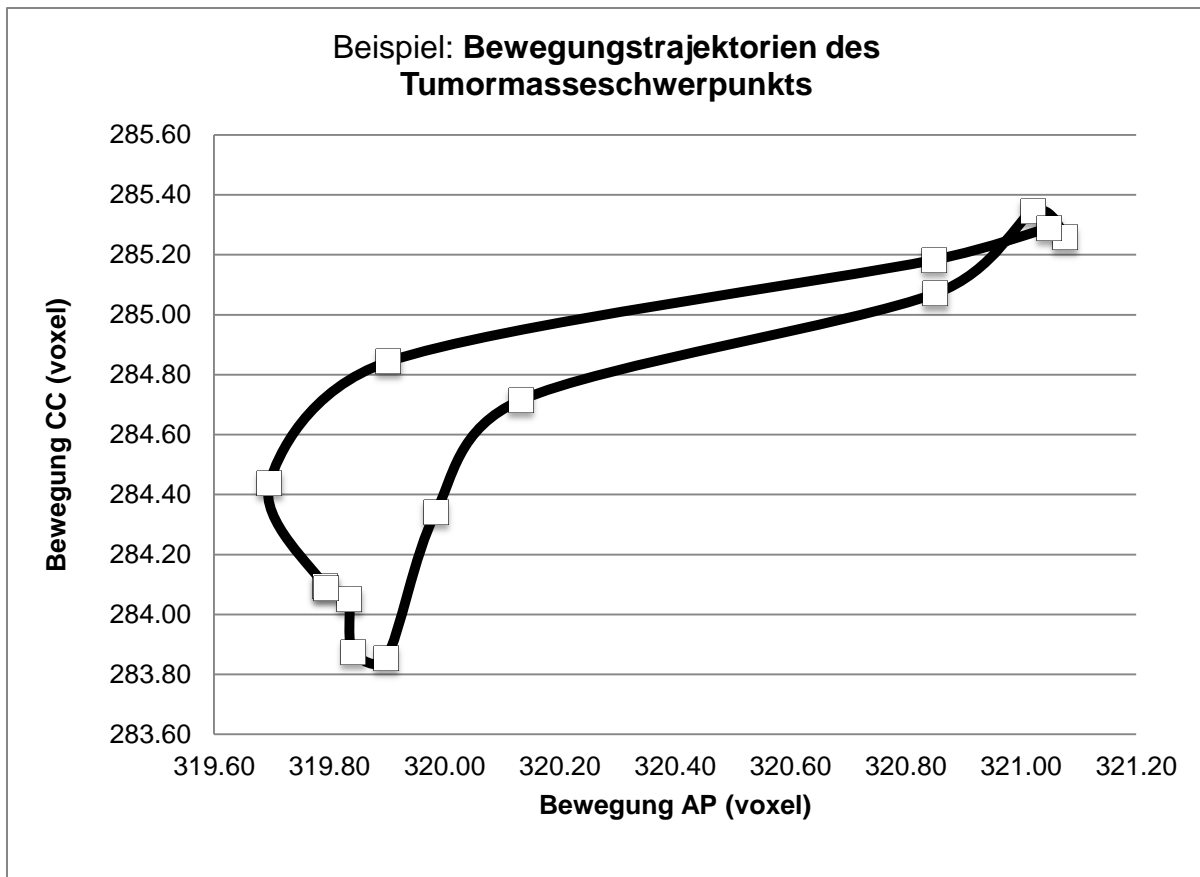


Abb. 3.3: Beispiel: Bewegungstrajektorien des Tumormasseschwerpunktes

Bewegungstrajektorien des Tumors aus Abb. 3.2 in den beiden bewegungsstärksten Achsen (cranio-caudal und anterior-posterior) aufgetragen über die Zeit.

3.2.3 Messergebnisse der Lungenbewegung anhand der Organmodelle und anatomischer Landmarken

Es zeigte sich, daß insbesondere im Bereich der Apex- und Zwerchfell-Messungen sowie in der sich durch sie ergebenden Differenz Δ die maßgebliche Beeinflussung vom Zwerchfell ausging, während die Apex-Landmarken starr oder in marginalen nicht signifikanten Bewegungen resultierten. In Analogie zur Tumorbewegung zeigte sich auch hier die cranio-caudale Bewegung dominant. Laterale und anterior-posteriore Bewegungen zeigten, aufgrund ihrer geringen Bewegungsamplituden, häufig keine detektierbare Bewegung, sondern lediglich Rauschen, verursacht durch das manuelle Setzen der Landmarken und Auflösungsrestriktion.

Die Probleme der Abschätzung von lateralen und anterior-posterioren Koordinaten wird in Abschnitt 4 im Detail besprochen.

Im Bereich des Bronchialbaums zeigten sich die Ergebnisse ähnlich. Ist, insbesondere im Bereich der Carina, die cranio-caudale Bewegung noch gut nachvollziehbar, überwiegt in den anderen beiden räumlichen Achsen überwiegend Rauschen bei kleinen Bewegungsamplituden im Bereich von 0 - 2 Voxel durch die begrenzte Auflösung sowie die manuellen Grenzen der Genauigkeit beim Setzen der Landmarken. Bei den weiter distal gelegenen Landmarken im Bereich der Aufgabelung der Segmentbronchien ist die cranio-caudale Bewegung ebenfalls die einzig signifikante Bewegung. Auch dieser Punkt wird zu späterer Zeit in der Diskussion nochmals aufgegriffen. Abb. 3.4 zeigt dies exemplarisch für eine an der Carina platzierten Landmarke (hier: Patient 35).

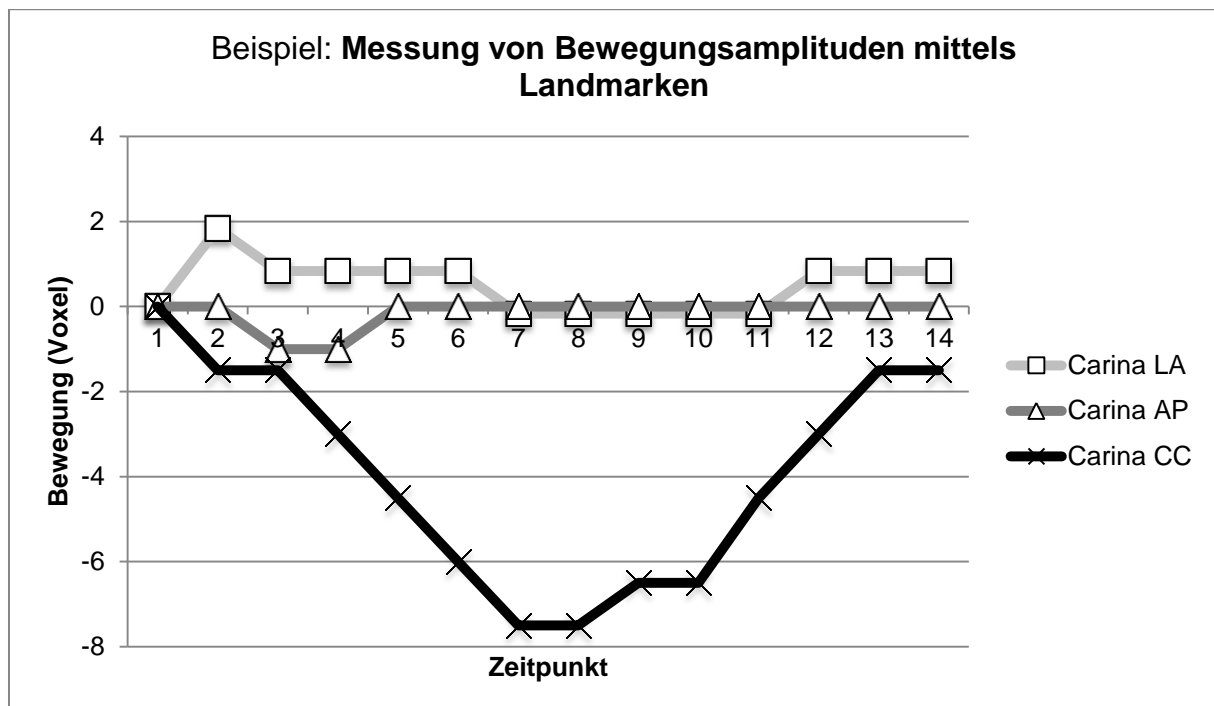


Abb. 3.4: Beispiel: Messung von Bewegungsamplituden mittels Landmarken

Exemplarisch zu sehen sind die Bewegungsamplituden einer Carina-Landmarke. Die Bewegung im Bereich von 1- bis 2 Voxel in lateraler und anterior-posteriorer Richtung entspricht Artefakten aufgrund der Genauigkeitsgrenzen.

Die Massenschwerpunktberechnungen der Lunge hingegen, welche sich wieder aus den Segmentierungen ergeben, die bereits wie bei 3.2.1 *Korrelationsanalyse Atemzugvolumen vs. Lungenvolumen* beschrieben, sehr gute Ergebnisse erbrachten, zeigten sich sehr gut verwertbar. Im Vergleich zu den manuell gesetzten Landmarken waren hier auch die lateralen und anterior-posterioren Koordinaten

stets kongruent. Insgesamt bestätigten sie den, bereits im Landmarken-Abschnitt vermuteten, Eindruck einer dominierenden cranio-caudalen Bewegung. Weiterhin zeigte sich hiernach im überwiegenden Teil der Lungen eine anterior-posteriore Masseschwerpunktverschiebung als zweitgrößtes, und die laterale als kleinstes Bewegungsausmaß. In der Mehrzahl der Lungen folgte die Volumenzunahme in einer Achse dem Maße seiner Größe. Das heißt, je größer die Distanz in einer gemessenen Achse der segmentierten Lunge, desto größer ist auch seine Volumenänderung über die Zeit (zum Beispiel: längste Strecke cranio-caudal = größte Masseschwerpunktverschiebung cranio-caudal).

3.2.4 Messergebnisse der Thoraxbewegung anhand der Organmodelle und anatomischen Landmarken

Die Messergebnisse dieser Reihe, einmal in Form der anterior-posterioren Distanzbestimmung der Landmarken zu einem Bezugspunkt im Raum, sowie als ermittelte Volumina der Gurtmessung, erbrachten zueinander kongruente Ergebnisse, die sich (spiegelbildlich) annähernd gleich verhalten. Das heißt eine

$$\text{Zunahme des Volumens} = \text{Ausdehnung des Körpers} = \text{Abnahme der Distanzstrecke}$$

und vice versa. Gleichfalls zeigten sie sich übergeordnet kongruent zu den Masseschwerpunkt-Berechnungen für Lungen und Tumoren der Datensätze.

Insgesamt fallen die Distanz- und Volumenänderungen jedoch gering aus, was durch die Methode an sich zu erklären ist (siehe 2.3.2 Bewegungsamplituden und Bewegungstrajektorien der Tumoren während des Atemzyklus und 4.2.1 Ungenauigkeiten). Allerdings gab es aber, insbesondere bei den Bezugspunkten, Unterschiede in ihrer Reliabilität.

3.2.5 Ergebnisse zur Untersuchung der Korrelation zwischen Tumor- und Zwerchfellbewegung

Es wurden wie oben genannt Korrelationsanalysen für beide Zwerchfellseiten separat vorgenommen. Hier kann im Ergebnis festgehalten werden, daß *die ipsilaterale Seite im überwiegenden Fall die höheren Korrelationen der Bewegung zwischen Tumor und Zwerchfell-Kuppel erbringt*. Bei den Ausnahmen (Tumor 2 von Pat. 36, Tumor von Pat. 44 sowie Tumor von Pat. 48) handelt es sich durchweg um große, mit der Umgebung verbundene Tumoren. Weiterhin kann gesagt werden, daß auch hier die höchste Korrelation bezüglich der räumlichen Achsen wieder die cranio-caudale mit höherer Korrelation den anderen Achsen (anterior-posterior und lateral) signifikant überlegen ist:

Links

CC > AP ($p=0.0007$)

CC > LA ($p=0.000007$)

Rechts

CC > AP ($p=0.003$)

CC > LA ($p=0.000049$)

Insgesamt zeigt sich die laterale Bewegung am wenigsten korreliert, da auch die anteriorposteriore Bewegung sich ihr gegenüber mit einer signifikant höheren Korrelation zeigt:

Links

AP > LA ($p=0.03$)

Rechts

AP > LA ($p=0.02$)

Ein signifikanter Unterschied zwischen linker und rechter Zwerchfellseite konnte nicht gefunden werden ($p=0.75$).

Da die cranio-caudale Ausdehnung fast ausschliesslich über den Zwerchfellmuskel generiert wird, darf somit bei oben gesehenem Ergebnis eine maßgebliche Bewegungsbeeinflussung der Tumoren durch das Zwerchfell angenommen werden. Hier zeigten sich insbesondere kleine und/oder dem Zwerchfell nahe Tumoren besonders stark beeinflusst, beziehungsweise mit der Bewegung des Zwerchfells korreliert.

3.2.6 Ergebnisse zur Untersuchung der Korrelation zwischen Tumor- und Hautbewegung

Die Korrelationsanalysen der Tumormasseschwerpunkte mit den unter 2.3.6 *Korrelation zwischen Tumor- und Hautbewegung* aquirierten Ergebnissen erbrachten einige interessante Resultate. A priori schienen BWK 12, sowie die Messungen der Mamillen, gute Resultate zu bringen. Nach FisherZ-Transformation der Korrelationskoeffizienten zeigten sich im T-Test-Ergebnis bei der RI-Messung aber lediglich der 12. Brustwirbelkörper den anderen Messpunkten statistisch signifikant überlegen:

RI-Messungen

BWK12 > li. Mamille ($p=0.02$)

BWK12 > re. Mamille ($p=0.004$)

BWK12 > Xiphoid ($p=0.0004$)

Bei der BELT-Messung konnte eine signifikante Überlegenheit des 12. Brustwirbelkörpers sogar nur gegenüber dem Xiphoid gezeigt werden:

BELT-Messungen

BWK12 > li. Mamille ($p=0.12$)

BWK12 > re. Mamille ($p=0.09$)

BWK12 > Xiphoid ($p=0.004$)

Insgesamt liessen sich durch das Verfahren der RI-Messung, gegenüber der BELT-Messung, signifikantere Messungen erheben.

Bei den einzelnen räumlichen Achsen zeigten sich bei den RI-Messungen die cranio-caudalen ($p=0.0006$) und anterior-posterioren ($p=0.0001$) Bewegungen den lateralen überlegen. Eine angenommene stärkere Korrelation der cranio-caudalen gegenüber der anterior-posterioren zeigte sich allerdings nicht als signifikant ($p=0.838$).

4. Diskussion

Abschliessend folgt nun die Betrachtung der Ergebnisse, wobei zunächst eine zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und ihr Bezug zu den formulierten Fragen besprochen wird.

4.1 Allgemeine Diskussion bezüglich der formulierten Fragen und Ergebnisse

Trotz der Restriktionen, die sich einerseits durch die limitierte Auflösung und in Bezug hierzu gesehenen, teilweise sehr geringen Zustandsänderungen bei den Bewegungen der analysierten Strukturen zeigten, konnten insgesamt sehr realistische Messungen und Ergebnisse generiert werden. So zeigten sich beispielsweise die Segmentierungen von physiologischen Strukturen, wie z.B. der Lunge und die aus ihr resultierenden Messungen viel genauer als die von Tumoren. Diese zeigten oftmals durch ihre ungeordnete Anatomie, die nicht physiologischen Regeln folgt, weniger eindeutige Begrenzungen und dadurch ungenauere Messergebnisse. Meiner Meinung nach ist die Schlussfolgerung hieraus, dass das verwendete Verfahren aus überwiegend halbautomatischer Segmentierung und manueller Korrektur insbesondere bei physiologischen Strukturen ein kongruentes Abbild schafft. In der Beantwortung der oben formulierten Fragen ergaben sich hieraus größtenteils logische Ergebnisse mit einigen interessanten Ausnahmen, auf welche im Detail eingegangen wird.

1. - 3. Die Frage, ob grundsätzlich überhaupt ein Zusammenhang zwischen Tumorage und Tumorbewegung besteht, kann in dieser Arbeit positiv beantwortet werden. Eine interessante vorbestehende Arbeit zu diesem Thema von Stevens et al. war in ihrer Auswertung zu der Schlussfolgerung gekommen, dass Lungentumoren zwar oftmals starken Bewegungen während des Atemzyklus unterliegen, diese aber nicht von Einflussgrößen wie Lokalisation, Größe oder Ausmaß der Atemexkursion abhängen [19]. Diese Aussage, die insbesondere in Bezug auf die Lokalisation schon a priori schwer vorstellbar ist, konnte auch durch die Messungen der hier vorliegenden Arbeit nicht nachvollzogen werden. In der Arbeit von Stevens et al. war die Beurteilung von Tumorbewegung allerdings anhand von konventionellen Röntgenaufnahmen erfolgt, was verglichen mit computertomografischen

Aufnahmen zahlreiche Nachteile mit sich bringt. Gerade die Beurteilung von nicht-physiologischen Strukturen, das heißt ungeordnet wachsenden Strukturen wie Tumoren, ist hier stark eingeschränkt, da zum Beispiel durch Überlagerungsphänomene Grenzen nicht klar auszumachen sind. Weitere Nachteile sind die Tatsache, dass die verwendeten Röntgenaufnahmen nur in den Endpunkten der In- und Expiration vorlagen und Zwischenschritte der Bewegungen nicht beurteilbar waren. Ausserdem scheint die Beurteilung des binären Volumens, das über unser halbautomatisches Volumenwachstumverfahren ermittelt wurde, reihungsfähiger als die wiederholte manuelle Interpretation von Grauwerten einer Röntgenaufnahme.

Wir kommen durch unsere Messungen zu dem Schluss, dass neben der Tumorlage vor allem die Größe und etwaige Verbindungen zu anderen Strukturen eine entscheidende Rolle für die Tumorbewegung spielen. Schlussfolgernd aus unseren Messungen erzeugen kleine, separat stehende Tumoren, die in Zwerchfellnähe lokalisiert sind, die größten Bewegungsamplituden. Große, mit rigiden physiologischen Strukturen in Verbindung stehende Tumoren stehen am entgegengesetzten Ende der Skala. Eine valide Benennung der Begriffe gross/klein als absolute Zahl war aber aufgrund der geringen Fallzahl und der anderen Einflussfaktoren auf die Tumorbewegung nicht möglich. Bezüglich der Bewegungsbeeinflussung durch andere Strukturen zeigte insbesondere der Tumor von Patient 53 (SCLC) ein eindrückliches Ergebnis: hierbei handelt es sich um ein kleinzelliges Bronchiakarzinom, welches breitbasig der Pleura anliegt. Normalerweise ist die Pleura, durch ihre zwischen den beiden Pleurablättern befindliche Synovia, eine physiologisch gut verschiebliche Struktur, was unter anderem bei der Atemexkursion eine wichtige Rolle spielt. Relativ zu seiner Größe gesehen zeigt der Tumor verglichen mit anderen Tumoren jedoch in keiner Achse Bewegungsamplituden, die > 1 cm liegen. Hier muss von einer Verschwärzung, beziehungsweise einem Durchbruch des Tumors mit Übergriff auf die Pleura parietalis und wohlmöglich noch weiter distal gelegene Strukturen ausgegangen werden, was den Tumor deutlich in seiner Bewegung restringiert. Beobachtungen wie diese liessen uns zu dem Schluss kommen, dass die Lage sowie auch die Grösse des Tumors einen entscheidenden Einfluss auf die Tumorbewegung haben und

zeigen sich somit gegensätzlich zu den Beobachtungen von Stevens et al. Des Weiteren könnte aus diesen Beobachtungen abgeleitet werden, dass grosse Tumoren, die in sekundäre Strukturen eingewachsen sind, sich rigider verhalten als die kleinen Tumoren und gegebenenfalls ein geringeres Zielvolumen bei der Bestrahlung benötigen.

Eine weitere Arbeit zu diesem Thema von van Sörnsen de Koste et al. [8] hingegen ist mit unseren Ergebnissen prinzipiell vereinbar. Ihre Aussage, dass die Tumorlokalisation nicht die Mobilität eines Tumors vorhersagen kann, ist meiner Meinung nach allerdings unglücklich gewählt. Genauer müsste es heissen: die Tumorlokalisation alleine kann die Mobilität des Tumors nicht vorhersagen, da weitere Faktoren die Mobilität beeinflussen. Diese Formulierung würde auch besser im Einklang mit der ebenfalls in der Arbeit von van Sörnsen de Koste et al. formulierten Aussage stehen, dass Tumoren in der Nähe des Diaphragmas eine besonders grosse Mobilität aufweisen und die Ausrichtung der Bewegung mit Maximum in cranio-caudaler Richtung liegt, was in unseren Messungen nachvollzogen werden konnte.

Diese topografische Nähe zum Diaphragma spielt eine grosse Rolle hinsichtlich der Erzeugung großer Bewegungsamplituden. Verbindung oder gar das Einwachsen in rigide Strukturen restringiert das Bewegungsausmaß von Tumoren hingegen. Ferner kann festgehalten werden, daß der cranio-caudale Abstand zum Diaphragma eine entscheidende Rolle spielt. Hier gilt: je weiter ein Lungentumor vom Diaphragma entfernt ist, desto geringer ist die Bewegungsamplitude verglichen mit Tumoren gleicher Eigenschaften und näherer Lagebeziehung zum Diaphragma. Dies gilt selbst für die leicht beeinflussbaren, kleinen Tumoren, die separat vorliegen und von Alveolarraum umgeben sind. Die ipsilaterale Seite zeigte im überwiegenden Fall die höheren Korrelationen der Bewegung zwischen Tumor und Zwerchfell-Kuppel. Insbesondere in der Nähe des Apex pulmonis zeigt sich bei Tumoren wie auch bei der Lunge selber wenig Bewegung, was auch durch die dort platzierte Landmarke bestätigt werden konnte. Hieraus könnte abgeleitet werden, dass bei apikalen

Tumoren ein geringeres PTV als bei diaphragmal gelegenen Tumoren ausreichend scheint.

4. Hinsichtlich der Thoraxbewegung anhand von Organmodellen und anatomischen Landmarken kann gesagt werden, dass der Grad der Messgenauigkeit stark von der in Bezug gesetzten Struktur abhängig ist. In Analogie zur Tumorbewegung zeigte sich auch hier die cranio-caudale Bewegung dominant. Laterale und anterior-posteriore Bewegungen zeigten, aufgrund ihrer geringen Bewegungsamplituden, häufig keine detektierbare Bewegung, sondern lediglich Rauschen, verursacht durch das manuelle Setzen der Landmarken und die Auflösungsrestriktion.

Grundsätzlich zeigt sich die Messung über Landmarken an Strukturen der Volumenmessung leicht überlegen. Allerdings ist es hierbei wiederum maßgeblich, welche Punkte für die Landmarken verwendet werden. Das heißt, auch bei Überlegenheit der Landmarken kann eine ungünstige Position durchaus schlechtere Korrelationsresultate erbringen als eine gute Volumenkorrelation. Allerdings zeigen sich die deutlicheren Unterschiede bezüglich der Güte nicht in den einzelnen Methoden sondern, wie oben bereits angedeutet, in den entsprechenden Achsen.

Analog hierzu zeigten sich die Ergebnisse der Landmarken im Bereich der Lungen und der oberen Luftwege. Die Lungen hatten in der Regel ihre größte Ausdehnung und größte Bewegung in cranio-caudaler Richtung. Die zweitgrößte Dimension und Bewegung gab es in der Tiefe (anterior-posterior). Die kleinste Ausdehnung zeigt sich nach lateral. Bei den lateralen Messungen wurde das Rauschen im Rahmen der auflösungsbedingten Genauigkeitsgrenzen, verglichen mit den anderen Achsen wesentlich größer, was in ungenauen Ergebnissen resultierte. Im Bereich des Bronchialbaums zeigten sich die Ergebnisse für die cranio-caudale Bewegung ähnlich. Ist diese, insbesondere im Bereich der Carina, noch gut nachvollziehbar, überwiegt in den anderen beiden räumlichen Achsen überwiegend Rauschen bei kleinen Bewegungsamplituden im Bereich von 0 - 2 Voxel durch die begrenzte Auflösung sowie die manuellen Grenzen der Genauigkeit beim Setzen der Landmarken.

5. et 6. In Analogie zu bereits erwähnten stark kongruenten Segmentierungsergebnissen bei gut abgrenzbaren Strukturen zeigte sich dies besonders deutlich bei der Frage, ob es im Bereich der Lungen eine hohe Korrelation zwischen Spirometriewerten und dem aus der entsprechenden Segmentierung und zugehörigen CT-Datensatz errechneten *AirContent* gibt. Diesbezüglich kann festgehalten werden, dass in ausnahmslos jedem der vorliegenden Datensätze eine sehr starke Korrelation besteht. Auch die Frage nach einer physiologisch sinnvollen Korrelation zwischen Segmentierung und *AirContent* kann als bestätigt angesehen werden. Bei dem aus der Differenz von Segmentierung und berechnetem *AirContent* ermitteltem Parenchymvolumen konnte gezeigt werden, dass es in der Regel bei einem Anstieg des Gesamtvolumens der Segmentierung auch zu einem Anstieg des Parenchymvolumens kommt, was wir als logisch erachteten und mit physiologischen Phänomenen, wie dem sogenannten *Saug-Druck-Pumpeneffekt*, in Verbindung brachten. Dieser besagt, dass eine vermehrte Füllung der im Thorax gelegenen Gefäße erfolgt, wenn im Thoraxraum durch die Einatmung der intrathorakale Druck abnimmt. Weiterhin kommt es durch die damit einhergehende Absenkung des Zwerchfells im Bereich des Abdomens zu einer Erhöhung des Drucks, was für die dort gelegenen Gefäße wiederum eine Komprimierung bedeutet und die Füllung im Thoraxbereich aufgrund der unilateralen Richtung, vermittelt durch die Venenklappen und durch nachfolgendes Blut, noch weiter unterstützt [16]. Durch diese gesamte Dehnung der Lungengefäße entsteht maßgeblich die, in unseren Messungen ermittelte, Zunahme von soliden Anteilen (Parenchym).

Im Bereich der Masseschwerpunktberechnungen der Lunge, welche sich wieder aus den Segmentierungen ergaben, zeigten sich im Vergleich zu den manuell gesetzten Landmarken auch die lateralen und anterior-posterioren Koordinaten stets kongruent und verwertbar. Insgesamt bestätigten sie den, bereits im Landmarken-Abschnitt vermuteten, Eindruck einer dominierenden cranio-caudalen Bewegung. Weiterhin zeigte sich im überwiegenden Teil der Lungen eine anterior-posteriore Masseschwerpunktverschiebung als zweitgrößtes, und die laterale Masseschwerpunktverschiebung als kleinstes Bewegungsausmaß. In der Mehrzahl

der Lungen kann also gesagt werden, dass die Volumenzunahme in einer Achse dem Maße seiner Größe folgt. Das heißt, je größer die Distanz in einer gemessenen Achse der segmentierten Lunge, desto größer ist auch seine Volumenänderung über die Zeit (längste Strecke cranio-caudal = größte Masseschwerpunktverschiebung cranio-caudal).

4.2 Spezielle Diskussion bezüglich (Un-)genauigkeiten, Artefakten und möglicher Verbesserungen

Von der anfangs erklärten Datenaquirierung über Rekonstruktion und Segmentierung bis hin zum Platzieren der Landmarken gibt es eine Reihe von Problemen, denen ein besonderes Augenmerk geschenkt werden muss, um die Daten kongruent zu halten und sich letztendlich auch über die Grenzen der Aussagekraft der ermittelten Werte im Klaren zu sein. Grundsätzlich können Probleme auf Computer- (zum Beispiel Fehler in Algorithmen, Fehlinterpretationen/*semantic gap*, etc.) und auf Anwender-Seite (zum Beispiel falsche Parameter-Eingabe, fehlendes anatomisches Wissen, Müdigkeit, etc.) auftreten. Auf diese möglichen Probleme soll nun folgend eingegangen werden, um hieraus, zum Beispiel für Folgeprojekte oder ähnliche Arbeiten, Verbesserungsvorschläge erarbeiten zu können.

4.2.1 Genauigkeitsgrenzen

Beide Seiten (Computer und Anwender) unterliegen Genauigkeitsgrenzen verschiedener Art. Wenn man sich diese vergegenwärtigt, sieht man, dass es möglich ist, einige dieser Ungenauigkeiten einer Seite durch Stärken der anderen Seite teilweise zu kompensieren. Auf technischer Seite, das heißt Computer-Seite, stellt bei der Bildverarbeitung die Auflösung eine Restriktion dar. Die Möglichkeit, beispielsweise eine Schicht eines CT-Datensatzes in 512x512 gleich große Merkmalsbereiche (Pixel/Voxel) zu unterteilen, ist natürlich nicht ansatzweise mit der wirklichen Auflösung zu vergleichen, sondern stellt einen vereinfachten Kompromiss dar. Aus medizinischer Sicht zeigen sich folgende Auflösungsebenen:

Atome/Elemente < Moleküle < Makromoleküle < Zellen < Gewebe/Organe

Erst der Bereich Gewebe/Organe ist bei den vorliegenden Datensätzen als niedrigste Abstraktionsebene dem menschlichen Anwender zur Interpretation vorliegend. Dies hat technische, aber auch praktische Gründe. Einerseits ist die Technik noch nicht in der Lage, in den hier angewendeten Verfahren eine Auflösung auf Zellbeziehungsweise (Makro-)molekülebene zu generieren, andererseits wäre es auch nicht praktikabel und unökonomisch. Dauert bereits bei gegebener Auflösung von 512x512 Pixeln die Segmentierung von 270 Schichten (also ein Datensatz zu einem einzigen Zeitpunkt) je nach Fragestellung mehrere Stunden bis Tage, würde eine zellgenaue Abgrenzung auch beim Anwender an die Grenzen des Möglichen stoßen. Ein anderes, grundsätzliches Problem wäre neben der fehlenden technischen Möglichkeit der Erfassung solch kleiner Strukturen auch das benötigte Speichervolumen. Bereits im Rahmen unserer limitierten Bilddimensionen benötigten die erstellten Segmentierungen in ihrer, als .raw- oder im DICOM-Format gespeicherten Form für 12 Datensätze bereits ca. 100 Gigabyte (was ungefähr 20 Millionen Schreibmaschinenseiten im Format DIN A4 entspricht). Eine Erhöhung der Auflösung bis auf ein Niveau, bei dem ein Pixel eine Zelle repräsentiert oder womöglich noch höhere Auflösungen, würde sehr viel mehr Speicherplatz und Arbeitsaufwand bedürfen.

Ein weiteres Problem, das indirekt hiermit verbunden ist, stellt die Tatsache dar, dass Grenzen von Geweben und Organen auf der Auflösungsebene nicht enden, durch diese Limitation allerdings in der eckigen Darstellung der Auflösungsgrenze dargestellt werden. Als Kompromiss wird zur Abbildung nun die Dichte aller in diesem Voxel vorkommener Gewebe in einem gemittelten Grauwert repräsentiert, dem sogenannten *Partialvolumeneffekt*. Abb. 4.1 stellt diesen Sachverhalt dar.

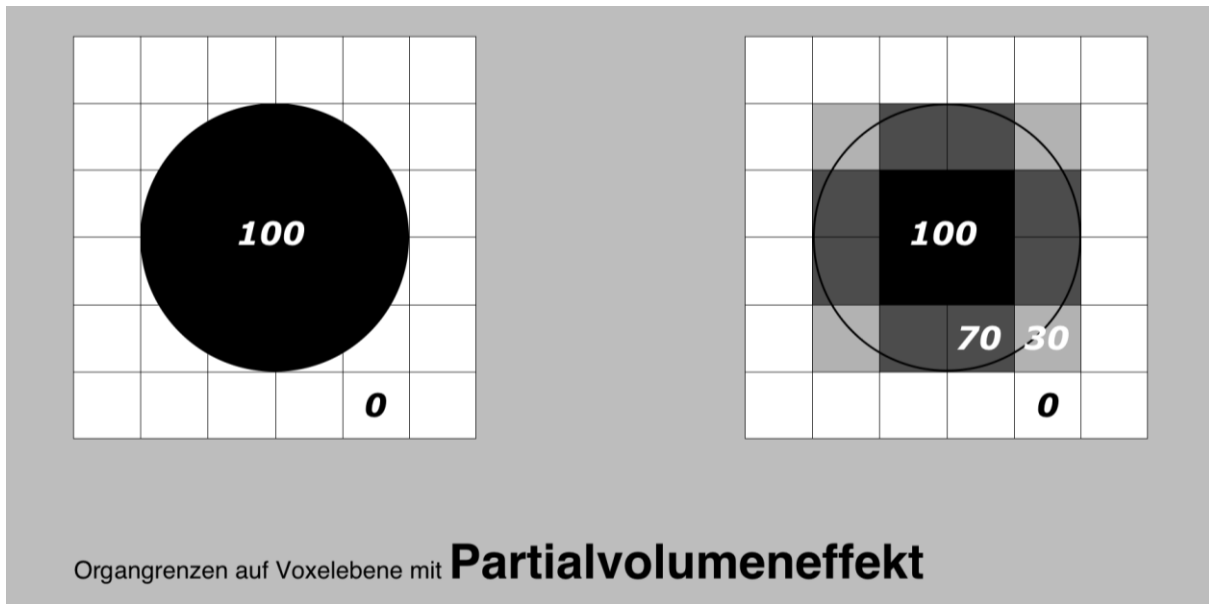


Abb. 4.1: Partialvolumeneffekt

Links zeigt sich eine kreisrunde Form über einem Raster, recht sieht man den Kompromiss der Form auf Rasterauflösungsebene.

So kann es beispielsweise sein, dass wie in unserem Fall im Bereich der Alveolarräume der Lunge, um eine Repräsentation von Alveolarsepten zu erreichen, die kleiner als das Auflösungsvermögen sind, Bereiche, die in Wirklichkeit Luft enthalten, einen höheren Grauwert erhalten. Dieser bildet dann den Kompromiss von dem luftenthaltenden Gewebe und dem durchlaufenden Septum ab, ohne eins der Beiden wirklich konkret und richtig abzubilden. Dieser Darstellungskompromiss, der *Partialvolumeneffekt*, ist im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung seit langem ein Problem [13].

Weitere Probleme ergeben sich, wie bereits oben erwähnt, im Rahmen der Datenaquirierung und -rekonstruktion. Wie anfänglich bereits erklärt wurde, stellt die Aufnahme der Daten ein kompliziertes und - im Verhältnis zu normalen Röntgenaufnahmen der heutigen Zeit - zeitintensives Verfahren dar. Da CT-Scans über mehrere Positionen anteilig erzeugt werden, können selbst kleinste Bewegungen oder Lageänderungen der Patienten Artefakte und Ungenauigkeiten in der Rekonstruktion mit sich bringen. Und auch das ebenfalls oben bereits eingängig erklärte Datenrekonstruktionsverfahren nach dem „*optical flow*“-Prinzip kann kein

vollständig exaktes Abbild der wirklichen Anatomie, unter Berücksichtigung der Auflösungsgrößen, erzeugen.

Bei den Genauigkeitsgrößen auf Anwenderseite zeigt sich die Schwankungen unterworfenen Konzentration (z.B. durch Ermüdung, Distraction) des Segmentierers als primäres Problem. Weiterhin besteht im Rahmen des, zwischen verschiedenen Personen unterschiedlichen, Interpretationsspielraumes eine weitere Fehlerquelle. Dies wird nicht zuletzt von anatomischer Kenntnis und Erfahrungswerten in der Beurteilung von CT-Bildern beeinflusst. Insgesamt zeigten sich besonders die Segmentierungen von Tumoren als fehleranfällig, was sich auch im Vergleich der einzelnen Resultate dieser Arbeit zeigt. Zum Schaffen kongruenter Bildfolgen waren hier einige ausgedehnte manuelle Korrekturen notwendig. Weiterhin zeigte sich, daß Ungenauigkeiten vermieden, beziehungsweise reduziert werden konnten, wenn stets eine Struktur „in Reihe“ segmentiert wurde. Dies bedeutet, eine bestimmte Struktur zu den verschiedenen Zeitpunkten hintereinander zu segmentieren, statt zunächst alle anatomischen Strukturen eines Zeitpunktes zu segmentieren und dann mit dem nächsten fortzufahren.

Beim Setzen der Landmarken durch den Anwender sollten gleichfalls wiederkehrende Regeln Anwendung finden, um kohärente Ergebnisse zu erzeugen. Da die segmentierte Struktur ein Binärbild darstellt, ist sie, verglichen mit den originalen Datensätzen, besser geeignet, ökonomische und trotzdem richtige Landmarken zu erzeugen. Dies liegt in der reduzierten Interpretationsmöglichkeit begründet. Ein (Binär-)Bild, welches lediglich die Zustände „Ja“ und „Nein“, also Struktur oder Nicht-Struktur beinhaltet, ist einer leichteren Beurteilung zugänglich, als eine Situation in der jedes Mal eine Entscheidung des Anwenders über 12 bit Graustufen hinweg vorgenommen werden muss. Allerdings kann aber auch hier keine vollständige Sicherheit erzeugt werden. Kann ein Punkt in cranio-caudaler Bewegung am Zwerchfell stets als letzte Schicht, die noch segmentierte Struktur erhält, leicht aufgesucht werden, sind die anderen beiden räumlichen Achsen nicht so einfach interpretierbar. Dies liegt, im Beispiel des hier genannten Zwerchfells, vor allem an den, verglichen mit der cranio-caudalen Ausrichtung, geringen Bewegungsamplituden der anderen Achsen. So wurde hier als bester Kompromiss

versucht, den visuell als Zentrum eingeschätzten Punkt auszuwählen. Zusätzlich unterliegt auch dieser Punkt der bereits bei der Segmentierung genannten Problematik der Konzentration und anatomischen Kenntnis des Anwenders.

4.2.2 Artefakte

Zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der beschriebenen Schritte können Artefakte, welche das Ergebnis maßgeblich beeinflussen, auftreten. Im initialen Schritt der Datenaquisition zeigen sich hierbei Bewegungsartefakte als maßgebliches Problem. Im nächsten Schritt, der Rekonstruktion, die sogenannten Rekonstruktionsbeziehungweise Treppenartefakte, gefolgt von Artefakten auf der Segmentierungsebene (Speicherartefakte, Rauschen) sowie bei der Berechnung (Scheinbeziehungweise Nonsense-Korrelationen). Diese sollen folgend diskutiert werden.

Bewegungsartefakte entstehen durch Positionsänderungen sowie durch die Atemexkursion des Patienten und somit entstehenden, unterschiedlichen Positionen des zu scannenden Objektes während der Aufzeichnungsphasen der einzelnen Schichten. Dies hat zur Folge, dass die separaten Schichten in der Rekonstruktion keine bündige Komposition erzeugen, sondern sogenannte Treppen (siehe unten), die mit ihrem Sprung die Bewegungsänderungen in der Aufzeichnung repräsentieren.

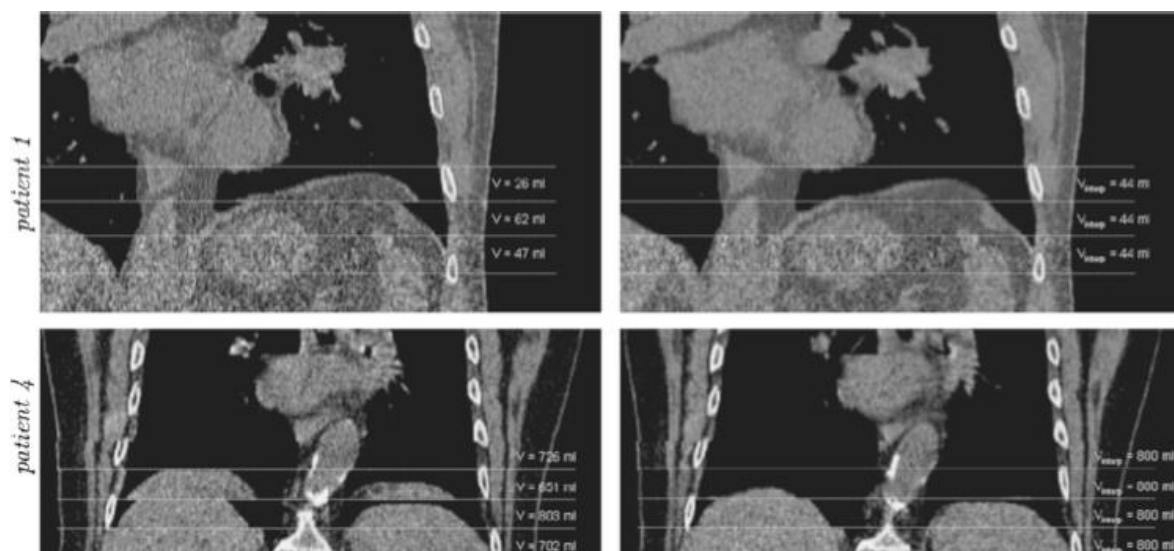


Abb. 4.2: Treppenartefakte

Grosse Bewegungen zwischen zwei Aufzeichnungsschritten erzeugen die sogenannten Treppenartefakte. Je stärker die Bewegung in einem Bereich, desto inhomogener zeigt sich das Scanergebnis.

Diese Treppenphänomene stellen die größte Herausforderung an die Datenrekonstruktion dar. Hier wird zwar versucht, die entstandenen Treppen durch die im Material und Methoden Abschnitt unter 2.1.2 *Datenrekonstruktion* erwähnte Interpolation auszugleichen, allerdings zeigen sich, insbesondere bei starken Bewegungen unterworfenen Strukturen wie dem Zwerchfell, manche Abweichungen nur ungenügend ausgeglichen. Dies liegt in erster Linie an dem gleichfalls unter 2.1.2 *Datenrekonstruktion* bereits erklärten *semantic gap*. Die aktuelle Lösung dieses Problems liegt in der manuellen Korrektur und Interpolation auf der Basis visueller Einschätzung und anatomischer Kenntnisse. Insgesamt gibt es eine Reihe von Ansätzen, durch die sich für zukünftige Aufzeichnungen Verbesserungen erzielen lassen. Einerseits kann im Rahmen der technischen Entwicklung auf der Basis von schnelleren Scanzeiten und der Erfassung mehrerer Schichten (Zeilen) eine Artefaktreduktion erwartet werden, da größere Rekonstruktions-Cluster weniger „patch“-Ebenen, oder bestenfalls zukünftig die Aufzeichnung aller Schichten in einem Durchgang, erbringen könnten. Aktuell könnte bereits auf Patientenseite das bekannte Prinzip der Atemkontrolle angewendet werden. Hierbei versucht der Patient zu Zeitpunkten der Aufzeichnung stets den selben Atemstatus (zum Beispiel maximale Inspiration/Expiration) herzustellen, um möglichst gleiche Aufzeichnungsanteile zu generieren. Insgesamt ist dieses Prinzip allerdings nur eingeschränkt einsetzbar, da hier Subjektivität und Compliance eine entscheidende Rolle spielen. Bei jungen, gesunden Probanden stellt dies sicherlich eine sinnvolle Methode dar; sie zeigt sich jedoch bei höhergradig erkrankten Patienten nicht immer umsetzbar.

Segmentierungsartefakte

Der Begriff Segmentierungsartefakte stellt streng genommen einen Sammelbegriff verschiedenartiger anderer Artefakte dar. Um die Diskussion übersichtlich zu halten, wurden diese allerdings hierunter zusammengefasst, da sie primär ein Problem zum Zeitpunkt des Segmentierungsschrittes darstellen. So zeigten sich beispielweise akzidentell auftretende Binärbildinformationen, im Sinne von Programmfehlern, außerhalb der eigentlichen Segmentierung. Bei großen Strukturen stellt dies im

Rahmen von Volumenberechnungen meist ein vernachlässigbares Artefakt dar, bringt allerdings bei kleineren Strukturen deutliche Schwankungen und Messungenauigkeiten mit sich. Noch deutlicher zeigen sich diese jedoch im Rahmen von Masseschwerpunktberechnungen. Eine deutlich außerhalb der eigentlichen Struktur gelegene Binärbildinformation erzeugt einen artefiziell zwischen der eigentlichen und der akzidentellen Struktur gelegenen Masseschwerpunkt.

Die „symptomorientierte“ Lösung liegt hier in der manuellen Durchsicht und gegebenenfalls Korrektur der Segmentierungen. Die eigentliche Lösung liegt im technischen Bereich durch Auffinden des artefakt-erzeugenden Schrittes und seiner Korrektur. Dies ist meiner Meinung nach bereits teilweise erfolgt, da im Rahmen weiterer Segmentierungen mit neueren *MeVisLab*®-Versionen (ab Version 2.4) auf einem anderen System (Linux) diese Artefakte nicht mehr gefunden werden konnten. Allerdings stellt sich die Segmentierungsarbeit dieser Dissertation, trotz ihres Aufwands, sicherlich als zu klein für eine absolute Einschätzung der Fehlerbehebung dar.

Genauigkeitsgrenzen

Eine weitere artefakterzeugende Quelle stellen die Genauigkeitsgrenzen dar. Insbesondere bei tumorösen, ungeordneten Strukturen, die manuell und *prima vista* erfasst wurden, zeigte sich insbesondere in wenig bewegten beziehungsweise statischen Achsen ein Rauschen der Segmentgrenzen. Dies zeigt (relativ gesehen) eine ungeordnete und scheinbar nicht vorhersehbare Bewegung in diesen Achsen. In Betrachtung der absoluten Werte zeigt sich dies verglichen mit den dominanten Achsen allerdings vernachlässigbar klein und deutet somit auf eine Fehlerquelle an der Genauigkeitsgrenze hin, welche überwiegend im Bereich von 0-2 Voxeln lag. Abbildung 4.3 zeigt dies am Beispiel der Bewegungstrajektorien eines Tumormassenschwerpunktes (hier: Patient 01).

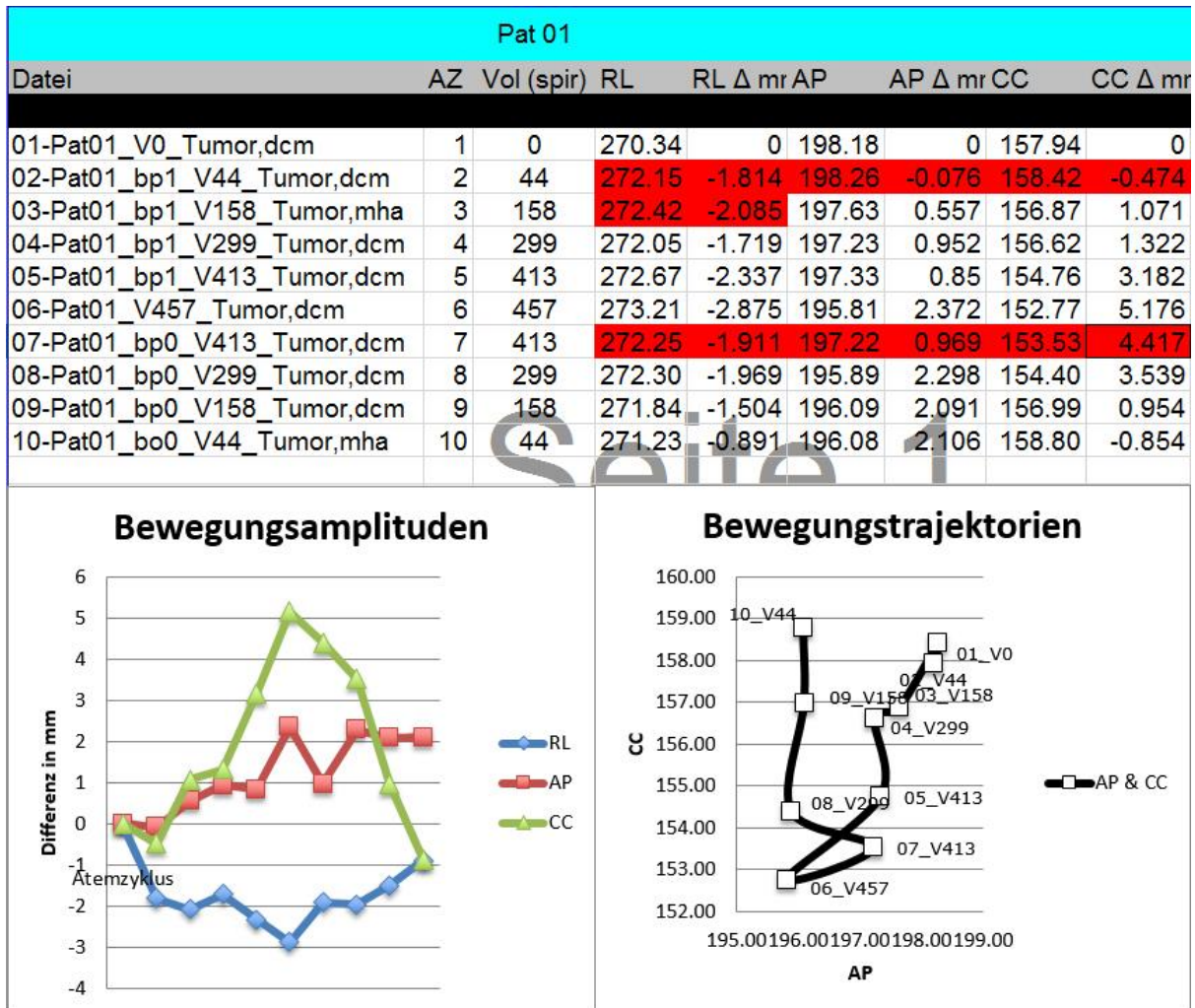


Abb. 4.3: Genauigkeitsgrenzen

Liegt das Bewegungsausmass in einer Achse < 2 Voxel, ist das manuelle Setzen von Landmarken zur Messung einer Bewegung nicht mehr aussagekräftig.

Eine, wie für die anderen Punkte besprochene, Korrektur dieses Effektes scheint nicht notwendig, deckt die absolute Bewertung und die in Bezug zu den anderen Achsen gesetzte Auftragung in ein Koordinatensystem doch ihre Geringfügigkeit auf. Eine zukünftige Verbesserung durch Erhöhung der Auflösung stellt aufgrund der unter 4.2.1 Genauigkeitsgrenzen genannten Vervielfachung des Arbeitsaufwandes keinen sinnvollen Schritt im Rahmen manuellen Arbeitens dar. Eine praktikable Lösung könnte die Festlegung einer Bestimmungsgrenze darstellen. So könnten beispielsweise Bewegung $< 2\%$ der größten detektierten Bewegung als Fehler im Rahmen der Genauigkeitsgrenze angesehen und ausgeblendet werden. Im Rahmen dieser Arbeit, nicht zuletzt um sich dieses Fehlers überhaupt bewusst zu werden, wurden alle Bewegungen aufgezeichnet. In den später folgenden Berechnungen

erfolgte dann aber die eben genannte Eingrenzung im Rahmen einer Korrekturdurchsicht. Die genannten 2% ergaben sich hierbei durch den Grad der Genauigkeit im Rahmen von Korrekturen. Das heißt, wurde eine ungeordnete Bewegung gefunden, die es zu überprüfen galt, wurde versucht, in einem Korrekturschritt eine forcierte Gegenbewegung artifiziell in der Dimensionsebene von einem Voxel zu erzeugen. Das, in diesem Schritt „absichtlich“ zum Ausgleich falsch erzeugte, Binärbild wurde dann wiederum automatisiert verarbeitet und die Ergebnisse für Bewegungen, Volumen, etc. mit den ursprünglichen Werten verglichen. Hierbei zeigte sich, daß (Bewegungs-)änderungen $< 2\%$ eine Größe darstellten, die durch Korrektur der kleinsten zur Verfügung stehenden Darstellungsgröße (das heißt: 1 Voxel) nicht ausgeglichen werden konnten, weil die Korrektur auch nur eines Voxels in der jeweils fraglichen Achse eine Korrektur erzeugte, die einen Fehler erbrachte, der größer als der ursprüngliche war.

Einen weiteren, gerade im Rahmen dieser Arbeit interessanten, Punkt stellen die sogenannte Schein-, beziehungsweise Nonsense-Korrelationen dar. Dieser Ausdruck bezeichnet Korrelationen, die zwar auf dem Boden der ermittelten Werte korrekt erscheinen, die aber sachlich keine sinnvolle Nachvollziehbarkeit erbringen. Beispielsweise zeigten sich im Rahmen des Punktes 2.3.5 *Korrelation von Tumor- und Zwerchfellbewegung* bei einem Patienten die Korrelation der Gegenseite in cranio-caudaler Richtung der tumorbeinhaltenden Seite gegenüber dermaßen Überlegen, dass man die Schlussfolgerung einer besseren Vorhersagbarkeit der Tumorbewegung durch die Gegenseite ziehen könnte. Einerseits war dies nur in einem Fall aufgetreten, andererseits konnten wir über alle Patienten gemittelt zeigen, dass die Nähe der untersuchten Struktur zum Tumor eine entscheidende Bedeutung spielt, was auch a priori sachlogisch erscheint. Die Lösung dieses Problems liegt darin, sich stets zu vergegenwärtigen, was die Korrelationsanalyse überhaupt auszusagen vermag und sie nicht zu überschätzen. Anders ausgedrückt: mathematische Ergebnisse können nur den ihnen zur Verfügung stehenden Werten folgen. Eine sinnhafte Überprüfung und Interpretation muss durch einen Anwender erfolgen.

4.2.3 Verbesserungen

Die Verbesserungen, die im Rahmen der artefakt-erzeugenden Punkte sinnvoll erscheinen, sind bereits in dem vorangehenden Punkt ausgiebig besprochen worden. Hier sollen nun weitere Verbesserungen auf der Segmentierungs- und Methoden-Ebene genannt und weiterreichende Punkte zur Erhöhung der Praktikabilität, zum Beispiel für einen ausgedehnten, ökonomisch sinnvollen klinischen Einsatz, aufgegriffen werden. Zunächst sei hier der Fokus auf die Segmentierungsebene gerichtet, da diese einen sehr zeitaufwändigen und fehleranfälligen Schritt darstellt. Neben den bereits oben angesprochenen möglichen Verbesserungen würden sich meiner Meinung nach folgende Punkte in der *MeVisLab*[®]-Software und den in ihr erzeugten Netzwerken verbessern lassen:

Zunächst seien hierbei Vorschläge zur Interaktionsverbesserung zwischen Benutzer und Oberfläche genannt. Betrachtet man nun die einzelnen Module, die in dieser Arbeit verwendet wurden, sollte eine Rangreihe nach der Häufigkeit/Dauer ihrer Benutzung angelegt werden und absteigend bezüglich möglichem Potential der Ökonomisierung gesucht werden. Als wichtigste Punkte, welche sich für den Anwender des Segmentierungs-Netzwerkes darstellen, sind dies in diesem Fall das Modul *Draw3D* und die mit ihm verknüpften Module (in diesem Falle seine Verknüpfung über das *SoView2DOverlay*-Modul mit der *SoRenderArea*), *Image-Load* (und *-Save*), und die mit ihnen verknüpften Module (*ImgPropConvert* und *Scale*), sowie das *RegionGrowing*-Modul.

Das Modul *Draw3D* erlaubt dem Benutzer das manuelle Hinzufügen oder Entfernen von Voxeln aus einer Binärbildfolge. Das heißt, in diesem Modul können durch den menschlichen Benutzer einerseits Korrekturen zum Finalisieren von Segmentierungen, die durch Bereichs- oder Volumenwachstumsverfahren nicht vollständig richtig erkannt wurden, andererseits aber auch vorbereitende Schritte wie das Entfernen von Verbindungen zwischen unerwünschten und gewünschten Strukturen erfolgen, um anschliessend nur diese über Wachstumsverfahren erneut detektieren zu können. Die Betonung der ubiquitären Verwendung dieses Moduls vermittelt einen Eindruck von der langen Zeit, die der Benutzer mit diesem Modul

verbringt. Eine Verbesserung dieses Moduls könnte sicherlich die Segmentierungsarbeit ökonomisieren. Hier war vor allem die ungünstige Position der *Undo*-Funktion einzelner Schritte, unmittelbar neben den Funktionen von höhergradigen oder gar komplettem Rückgängigmachen einer Segmentierung, zu nennen (Abb. 4.3).

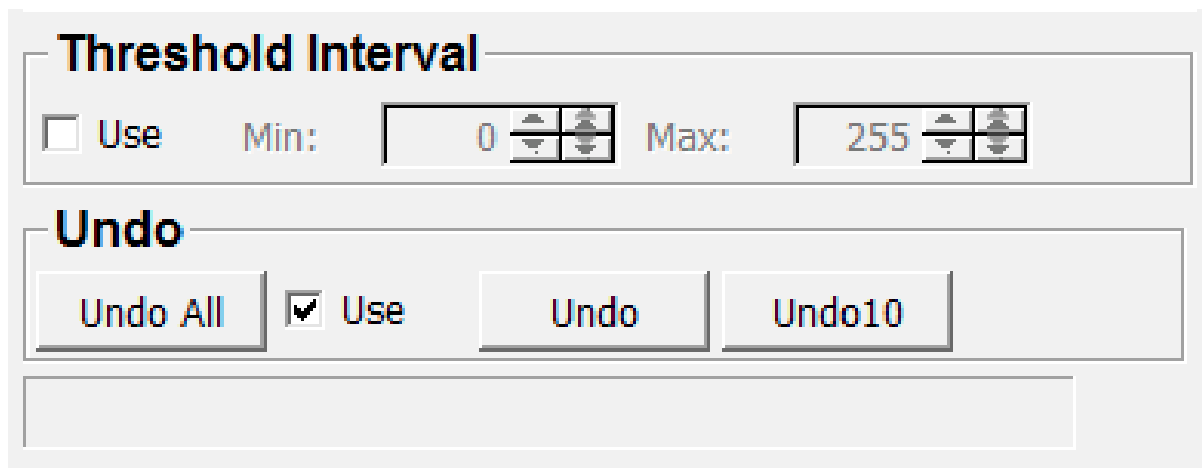


Abb. 4.4: *Undo*-Problematik

Im *Draw3D*-Modul, unmittelbar nebeneinander positionierte Funktionen, um 1, 10 oder alle Arbeitsschritte rückgängig zu machen, bergen das Risiko, dass viele wichtige Arbeitsschritte gelöscht werden. Insbesondere da die Ausführung ohne erneute Rückfrage („Sind Sie sicher?“) geschieht. Ein *Redo*-Funktion steht ebenfalls nicht zur Verfügung. Ein erster Schritt in die richtige Richtung ist die (relativ) neue Checkbox *Use*, welche allerdings nicht dieselbe Sicherheit wie eine Rückbestätigung oder *Redo*-Funktion beinhaltet.

Wie bereits oben erwähnt, spielt beim menschlichen Benutzer der, Schwankungen unterworfenen, Grad der Konzentration eine wichtige Rolle. Ein fälschlicher Mausklick der *Undo*-Funktion einige Zentimeter weiter links oder rechts kann hier eine stundenlange Segmentierungsarbeit zunichtemachen, ohne dass diese zurückgeholt werden kann.

Eine Verbesserung könnte einerseits durch eine Umpositionierung der Schaltflächen (also keine unmittelbare Nähe zu höhergradigen *Undo*-Schritten), eine erneute Rückversicherung durch das System vor dem Rückgängig machen mehrerer oder aller manuellen Schritte („Wollen sie wirklich alle Schritte rückgängig machen?“) oder das Hinzufügen einer Wiederherstellungsfunktion (*Redo*) erfolgen.

Weiterhin war es sehr häufig hilfreich, zu korrigierende Bereiche in anderen Ebenen zu betrachten. Dies konnte man durch das Einbinden des Moduls *OrthoSwapFlip*

erreichen. Dieses Modul, beziehungsweise dieser Schritt, befindet sich allerdings außerhalb des *Draw3D*-Moduls und muss jedes Mal erneut aufgesucht und die gewünschten Achsen an die *SoRenderArea* gesendet werden (dieser Schritt ist überwiegend doppelt notwendig, da die Achsen für die Segmentierung und die Achsen für den Datensatz zusammen die Bildkomposition in der *SoRenderArea* ergeben). Eine deutliche Verkürzung der Arbeit könnte meiner Meinung nach durch die Implementation eines Menüs im *SoRenderArea*-Kontrollfenster erreicht werden, in dem das Wechseln der Achsen für beide Bildanteile durch einen Klick auf, namentlich sinnvoll (das heißt: Schnittebenen-Bezeichnung) wiedergegebene, Buttons erfolgt.

Weiterhin ist die Benutzung von Lade- und Speicher-Funktionen obligat. Für den Informatiker bieten die Standard-Module (*Image-Load* und *Image-Save*) zum Laden und Speichern von Bilddaten viele wichtige Funktionen. Allerdings sind diese für den Nicht-Informatiker in ihrer Benutzung mit dem Standard-Speicherformat *.raw* zu kompliziert und zeitaufwändig. Erklärend sei hierzu genannt, dass eine *.raw*-Datei lediglich die „rohen“ Bildinformationen, ob Pixel- (bzw. Voxel-) Information vorhanden ist oder nicht, beinhaltet. Es gibt hierbei keine ausgedehnten Header wie in anderen Formaten. Somit müssen bei dem Laden von *.raw*-Dateien dem Benutzer viele Parameter (zum Beispiel Bild-Dimensionen, Anzahl der Schichten, Spacing, etc) bekannt sein und innerhalb verschiedener Reiter des Lade-Moduls eingegeben werden, damit die Daten korrekt dargestellt werden. Nicht nur stellt sich dieser redundante Schritt als unökonomisch dar, er beinhaltet auch viele weitere potentielle Fehlerquellen. So kann beispielsweise die Eingabe eines falschen Spacings in der Berechnung falsche Volumina zur Folge haben. Separate Header-Dateien wie zum Beispiel die *.mha*-Dateien sind hier ein richtiger Schritt. Allerdings müssen auch diese, zumindest teilweise, vom Benutzer selbst erstellt werden.

Ganz allgemein sollte die weitere Entwicklung der *MeVisLab*[®]-Software die Stabilität zum Thema haben. Hierbei sei aber gesagt, daß dies eben nicht nur von der Software selbst, sondern in entscheidendem Maße auch von Umständen Dritter abhängt. Da es

sich, wie bereits erklärt, um eine OpenSource-Software handelt, ist die Gesamtstabilität auch von der Stabilität der Fremd-Module abhängig. Ferner spielen System und Netzwerk, in dem die Software eingebunden ist, eine wichtige Rolle.

Neben den technischen Verbesserungen und der Optimierung der Schritte sollte für den klinischen Einsatz die Erstellung von Guidelines stattfinden. Diese sollten in klinische sowie technische Guidelines unterteilt werden. Im Rahmen der technischen Guidelines sollten sich auf verschiedenen Ebenen Empfehlungen für sich als stabil etablierte Systeme genannt sein, sowie Formate und Berechnungsarten standardisiert werden. Im Rahmen der klinischen Richtlinien sollte neben anatomischen (Strukturgrenzen) und radiologischen (HU-Richtwerte für Strukturen) Empfehlungen auch eine standardisierte Festlegung von Landmarken-Positionen erfolgen.

Grundsätzlich sollten weitere Trials die Aussage-Stabilität und eine Optimierung der Methodik prüfen. Ist es tatsächlich notwendig, jeden Tumor mit seiner Bewegung auf Hysterese zu überprüfen oder ist es nicht ausreichend für die Bestrahlungsbehandlung, lediglich die Aufenthaltswahrscheinlichkeit in einem Areal zu kennen? Eine dreidimensionale Darstellung der Bewegungstrajektorien, vielleicht im Rahmen späterer Arbeiten, wäre sicherlich interessant, nicht zuletzt um bei Tumoren ohne feste Bahnen die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten im Raum abzubilden.

4.3 Ausblick

Die vielfältigen Möglichkeiten zur Verwendung von Rekonstruktionen auf der Basis von 3D- und 4D-Datensätzen in der Medizin, beispielsweise im Rahmen von Operations- oder Bestrahlungsplanung, stellen einen wichtigen und meiner Meinung nach sinnvollen Schritt zur Verbesserung von Therapien dar. Mit Blick auf die letzten Jahre und Jahrzehnte darf hier insbesondere von technischer Seite mit zunehmender Rechenleistung eine weitere Beschleunigung und Verbesserung der Verfahren erwartet werden. Gerade durch die zunehmende Leistung stellen beispielsweise bisherige Probleme wie die Artefaktbildung durch Atembewegung in Zukunft

immer geringere Hürden dar (im genannten Beispiel eben durch schnellere Scan-Zeiten und erhöhte Schnittbildmengen pro Scan). Gleiches gilt auch für die Bildqualität, welche sich nicht nur durch die Verbesserung von maschinell-technischen Anteilen, sondern auch durch die Weiterentwicklung der Verfahren in der Medizinischen Bildverarbeitung weiter fortschrittlich zeigen wird. Auf technischer Seite dürfte des Weiteren in Zukunft der Herausforderung zur Organisation der stetig wachsenden Datenmenge eine noch bedeutendere Rolle zukommen. Auch die Verkleinerung beziehungsweise Schliessung des *semantic gaps* wird Gegenstand zukünftiger Bestrebungen zur Ökonomisierung der Abläufe sein. Bereits heute gibt es Verfahren, die sich bei der automatischen Segmentierung anhand anatomischer Karten, die sogenannten Atlas-basierten Verfahren [14], orientieren.

Auf medizinischer Seite steht, neben den oben erwähnten Guidelines, das Heranleiten und die Akzeptanz für ein weiteres technisches Verfahren im Vordergrund. Dieser Punkt dürfte einen wichtigen Stellenwert einnehmen, da er eine weitere Beurteilung des Patienten abseits vom Krankenbett anhand eines abstrakten Abbildes darstellt. Ferner bedarf es in den ersten Jahren, nach vorliegen größerer Datenmengen, einer ausgiebigen Evaluation und Metaanalyse. Einerseits zur Validierung der Punkte die in den „kleinen“ experimentell vorliegenden Datenmengen allenfalls hypothetisch angenommen werden können (zum Beispiel die Rolle der Histologie in Bezug auf Rigidität/Mobilität von Tumoren), andererseits, ob sich der eigentliche Benefit des Patienten, nämlich ein vorteilhafteres Outcome durch eine 4D-gestützte Bestrahlungsplanung, zeigen kann.

5. Zusammenfassung

Der klinische Einsatz der Computertomographie umfasst heutzutage unter anderem die Erfassung der Tumervolumina im Rahmen der Bestrahlungsplanung von Tumorpatienten. In dieser Dissertation erfolgte die Analyse atmungsbedingter Tumor- und Organbewegungen im Thoraxraum auf der Basis von thorakalen 4D-CT-Datensätzen mit der übergeordneten Frage, ob die vierdimensionale Darstellung von thorakal gelegenen Strukturen gegenüber der dreidimensionalen Darstellung einen Vorteil, z.B. für die Bestrahlungsplanung, erbringen könnte. Hierzu wurden eine Reihe von Korrelationsanalysen zum Bewegungsverhalten zwischen verschiedenen, durch Segmentierung aus den 4D-CT-Datensätzen gewonnenen, anatomischen Strukturen und Tumoren angefertigt. Die Segmentierungsarbeit selbst erfolgte mit dem Programm *MeVisLab*[®] von der MeVis Medical Solutions AG und dem Fraunhofer-Institut für Bildgestützte Medizin MEVIS in Bremen.

Eine Reihe von allgemeinen Erkenntnissen konnten im Rahmen dieser Dissertation erarbeitet werden: das Verfahren der halbautomatischen Segmentierung stellt, insbesondere für physiologische Strukturen, ein zuverlässiges Verfahren zur Separierung dar. Bei Tumoren ist das Verfahren nicht vergleichbar valide und hängt vornehmlich von der Güte der rekonstruierten Datensätze sowie von der Expertise des Anwenders ab. Die selbe Aussage gilt für die Masseschwerpunktberechnungen, welche an physiologischen Strukturen, wie der Lunge, sehr gute Ergebnisse erbrachten, bei Tumoren aber massgeblich von der Güte der Segmentierung abhängen. Manuelle Landmarken vermögen zuverlässige Ergebnisse zu erbringen, solange die Zustandsänderungen bei Bewegungen gross genug sind, sind aber berechneten Punkten wie den Masseschwerpunkten unterlegen. Bewegungen ≤ 2 Voxel über einen Atemzyklus resultierten hierbei überwiegend in Rauschen.

Die Analyse der Tumorbewegungen im Rahmen dieser Arbeit ergab, dass diese während des Atemzyklus von der Tumorlage, der Tumorgrosse und etwaigen Verbindung zu anderen Strukturen beeinflusst werden. Die grösste physiologische Einflusskomponente kommt hierbei dem Diaphragma zu. Je weiter entfernt der Tumor sich vom Diaphragma befindet, desto geringer ist dessen Auswirkung auf die Bewegung des Tumors. Tumoren in der Apex pulmonis Region zeigten das geringste Ausmass an Bewegung, wobei allerdings nicht ausgesagt werden kann, dass für alle

Tumoren eine linear-graduelle Verringerung des Bewegungsausmasses von diaphragmal nach apikal vorliegt, da die Bewegung, wie bereits erwähnt, von weiteren Einflussfaktoren wie Grösse, Verbindungen oder das Einwachsen in andere Strukturen abhängt. Zur Grösse kann gesagt werden, dass kleine Tumore eine grössere Mobilität besitzen als grosse Tumore. Eine valide Benennung der Begriffe gross/klein als absolute Zahl war aber aufgrund der geringen Fallzahl und der anderen Einflussfaktoren auf die Tumorbewegung nicht möglich.

Hinsichtlich der Bewegungsrichtung zeigten alle Tumoren, in Analogie zur Lunge, die grösste Bewegungsausdehnung in cranio-caudaler Richtung. Die ipsilaterale Seite des Diaphragmas spielt hierbei eine grössere Rolle bei der Beeinflussung der Tumorbewegung als die Gegenseite. Die ermittelten Bewegungstrajektorien selbst zeigten nicht bei allen Tumoren, respektive Achsen, eine geordnete Bahn. Hierfür waren, neben der Güte der Datensätze und Segmentierung, insbesondere geringe Bewegungsausmasse ≤ 2 Voxel ursächlich.

Die allgemeine Aussage, dass unser Verfahren der halbautomatischen Segmentierung bei physiologischen Strukturen sehr valide Ergebnisse erzeugt, beruht auf zahlreichen Messungen: so zeigte sich eine sehr hohe positive Korrelation zwischen Spirometriewerten und dem, aus der entsprechenden Segmentierung und zugehörigen CT-Datensatz errechneten, *AirContent*. Genauso erbrachte die Korrelationsanalyse von Segmentierung und *AirContent* physiologisch sinnvolle Ergebnisse. Ferner konnte gezeigt werden, dass bei dem, aus der Differenz von Segmentierung und berechnetem *AirContent* ermitteltem Parenchymvolumen es in der Regel bei einem Anstieg des Gesamtvolumens der Segmentierung auch zu einem Anstieg des Parenchymvolumens kommt. Dies sehen wir am ehesten in physiologischen Phänomenen, wie dem sogenannten *Saug-Druck-Pumpeneffekt*, erklärt. Wie bereits Eingangs bei der Zusammenfassung erwähnt, erbrachten die Masseschwerpunktberechnungen der Lunge im Gegensatz zu den Landmarken in allen Achsen sinnvolle Korrelationen. Insgesamt bestätigten sie den, bereits im Landmarken-Abschnitt vermuteten, Eindruck einer in der Regel cranio-caudalen grössten Bewegung. Zusätzlich zeigten sich hier anders als bei den Landmarken, auch anterior-posteriore und laterale Bewegungen als verwertbar. Somit zeigt sich

die Bewegungsdetektion mit berechneten Punkten, wie den Masseschwerpunkten, den manuell gesetzten Punkten, wie den Landmarken, insbesondere bei kleinen Bewegungsamplituden überlegen.

Verbesserungen und Erweiterungen für Folgearbeiten zu diesem Thema sollten, neben der Sammlung grösserer Datenmengen, insbesondere auf die beobachteten Fehlerquellen eingehen und die Erstellung von Guidelines für das Erzeugen möglichst reihungsfähiger Ergebnisse zum Ziel haben. Auf technischer Seite sollte neben der stetigen technischen Verbesserung der CT-Scanner (z.B. Verringerung des *Partialvolumeneffekts* durch höhere Auflösungen, weniger Cluster zur Rekonstruktion durch schnellere Scanzeiten), Verbesserung von Algorithmen, Verringerung des *semantic gaps*, im Vordergrund stehen. Eine weitere Herausforderung wird, insbesondere bei Einsatz im klinischen Alltag, die Speicherung der anfallenden Datenmenge sein.

Analysis of respiration induced tumor and organ movement on the basis of 4D CT data

Abstract

Modern clinical application of computed tomography includes the planning of target volumes in radiotherapy of tumor patients. In this research project we analyse respiration induced tumor and organ movement within the thorax on the basis of 4D CT data. Our goal is to explore if the additional 4th dimension in the planning of radiotherapy could add benefit to the traditional use of 3D data sets. We therefore analysed the movement of several anatomic structures and tumors, which we separated from the 4D CT data in the first line. This separation (also called segmentation) itself was performed with the *MeVisLab*© application from MeVis Medical Solutions AG and the Fraunhofer Insitute for Medical Image Computing, Bremen, Germany.

We conclude that semi-automated segmentation is, especially for physiological structures, a valid procedure to separate structures. For tumors, the method crucially depends on the quality of the reconstructed data sets and the expertise of the user. The same statement could be made for the center of mass calculations, where results from physiological structures showed valid results while the results from tumor movement were strongly dependent on the quality of segmentation. Manually set landmarks used for calculation could yield valid results, if the movement is big enough but its results are inferior to calculated points like the center of mass points. Especially movements ≤ 2 voxels in the time of one breathing cycle resulted mostly in noise.

In detail, our analysis of tumor movement showed that the movement during a breathing cycle depends on several factors. Factors which influence tumors movement that could be determined from our data are location, size and connections or infiltration into other structures. The biggest physiological influence on tumors mobility comes from the diaphragm. Tumors located more remotely from the diaphragm tend to be less mobile. Tumors within the region of the apex pulmonis showed the smallest movements, but it could not be concluded that there is a linear

gradient of reduction of movement from diaphragm to apex, as this depends on a lot of other aforementioned factors such as size, connection or infiltration.

In terms of size, it can be said that smaller tumors show larger movements than bigger tumors, but an absolute definition of size could not be made owing to the relatively small amount of data and other influencing factors.

Regarding the direction of movement, we found that the main axis for tumor and lung movement is the cranio-caudal axis. The ipsilateral side of the diaphragm shows a stronger influence on the mobility of the tumor than the contralateral side. Trajectories of movement did not show clear paths for all tumor entities or axis respectively. Besides the quality of data, a clear path was especially difficult to detect for movements ≤ 2 voxels.

The general conclusion that our method of semi-automated segmentation offers valid results on physiological structures is based on the following: the analysis from spirometry data and the *AirContent* that we calculated from our data sets and segmentations was highly positively correlated. Also, the results of the correlation analysis from segmentation and *AirContent* showed physiologically plausible results. Furthermore, our results from calculated parenchymal tissue showed that its volume rises along the air volume at inspiration, what we associated with physiological phenomenas such as the *pressure propulsion pump* function of the heart. As stated earlier, center of mass calculations from the lungs showed valid results within all axes, with the biggest movement within the cranio-caudal axis, followed by movement in the anterior-posterior axis and the lateral axis. Compared with this, manually set landmarks only showed valid results in the cranio-caudal axis.

For future projects within this field the main points, next to collecting more data, are to attain sources of errors and the establishment of guidelines to get consistent results. On the technical side, apart from technical improvement of the CT-scanners (e.g. better resolution to lower the *partial volume effect*, faster scanning times to get less clusters for reconstruction), improvements of algorithms and the closure of the *semantic gap* should be the focus. Another big challenge for the future, especially when 4D CT data would be used on a regular basis, will be to find an appropriate storage solution for the large amount of data.

6. Datensätze

LUNG CANCER PATIENTS

Patient	Stage	TNM	Lokalisation	Histologie	Grösse	RTx (Gy)	CTx	Chir Tx
01	n.a.	n.a.	LUL	n.a.	mittel	n.a.	n.a.	n.a.
02	n.a.	n.a.	RLL	n.a.	klein	n.a.	n.a.	n.a.
03	n.a.	n.a.	RUL	n.a.	klein	n.a.	n.a.	n.a.
04	n.a.	n.a.	LUL	n.a.	klein	n.a.	n.a.	n.a.
23	IA	T1N0M0	LUL	Adenocarcinom	klein	6000	nein	nein
35	IIIB	T4N2M0	RUL	Adenocarcinom	mittel	4320	ja	nein
36	IV	T2N0M1	L Lingula, R Hilum	Plattenepithel-Ca	klein/groß	5400/6930		ja
41	IV nein	T1N0M1	RUL, LUL	Adenocarcinom	klein	6000		nein
44	IIA	T1N1M0	Hilär LN	Plattenepithel-Ca	mittel	7000	nein	nein
45	IIIB	T1N3M0	RLL	Plattenepithel-Ca		5940	ja	nein
48	IB	T2N0M0	RUL	Plattenepithel-Ca	groß	7000	ja	nein
53	IIIB	T4N1M0	RML	SCLC	groß	1470	ja	nein

LUL = Linke obere Lappen (Left upper lobe), RLL = Rechte untere Lappen (Right lower lobe), RUL = Rechte obere Lappen (Right upper lobe), RML = Rechter Mittellappen (Right middle lobe).

Die Ergebnisse der Messungen und Korrelationsanalysen zu dieser Dissertation umfassen ca. 100 Excel-Sheets. Der Übersichtlichkeit halber wurde hier im Anhang auf Einfügen dieser Sheets verzichtet. Diese stehen zur Einsicht im Institut für Medizinische Informatik der Universität zu Lübeck bei Bedarf zur Verfügung.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Hounsfield GN, „ Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system.“, The British Journal of Radiology 1973;46:1016–22.
- [2] Ambrose J, „Computerised transverse axial scanning (tomography): Part 2. Clinical application.“, The British Journal of Radiology 1973;46:1023–47.
- [3] Beckmann EC, „CT scanning the early days.“, Br J Radiol. 2006 Jan;79(937):5-8.
- [4] Toshiba Medical Systema mittels Toshiba Aquilion ONE 2011
<http://www.toshiba-medical.de/computertomographie/aquilion-one>,
 [Stand 03. Mai 2013]
- [5] Low DA et al., „A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing“, Medical Physics Vol. 30(6):1254-63, 2003
- [6] Keall PJ et al., „Respiratory motion in radiation oncology“, Medical Physics, Vol. 33(10): 3874-900,2006
- [7] Handels H et al., „4D medical image computing and visualization of lung tumor mobility in spatio-temporal CT image data“, International Journal of Medical Informatics 76S, S433–S439, 2007
- [8] van Sörnsen de Koste JR et al., „Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors: A 3D Analysis of Data generated from multiple CT Scans“, International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics, Vol. 56, No. 2, pp. 348–354, 2003
- [9] Ehrhardt J et al., „An *optical flow* based method for improved reconstruction of 4D CT data sets acquired during free breathing“, Medical Physics, Vol. 34(2): 711-21,2007

- [10] Liu HH et al., „Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using fourdimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer“, International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics, Vol. 68, No. 2, pp. 531–540, 2007
- [11] Lu W et al., „Quantitation of the reconstruction quality of a four-dimensional computed tomography process for lung cancer patients“, Medical Physics, 32(4):890-901], 2005
- [12] Herold G et al., „Innere Medizin 2013“, Verlag: Gerd Herold, Auflage 2012
- [13] Lehmann TM, „Kapitel: Medizinische Bildverarbeitung“ in: Kramme R, „Medizintechnik Verfahren – Systeme – Informationsverarbeitung“. 4. Auflage, Springer Verlag 2011
- [14] Handels H, „Medizinische Bildverarbeitung: Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie“, 2. Auflage, Vieweg+Teubner Verlag 2009
- [15] „TNM Classification of Malignant Tumours“, Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage 2009
- [16] Hick A, „Kurzlehrbuch der Physiologie“, 7. Auflage, Elsevier Verlag 2013
- [17] Exner H, „Medizinische Biometrie“, 13. Auflage, Thieme Verlag 2002
- [18] Duden: Fremdwörterbuch, 10. Auflage, Bibliographisches Institut 2010
- [19] Stevens C.W. et al, „Respiratory-Driven Lung Tumor Motion Is Independent Of Tumor Size, Tumor Location, And Pulmonary Function“, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 51, No. 1, pp. 62–68, 2001

8. Danksagung

Ich danke meiner Frau, Eva Wohlfarth, meinem Doktorvater Prof. Dr. rer. nat. H. Handels, sowie meinen Betreuern Dr. Jan Ehrhardt, Dr. René Werner und M. Sc. Matthias Wilms.

9. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: