

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen

Gesamtfakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Dipl.-Phys. Barbara Dobler

aus Regensburg

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2000

**Präzise Modellierung von
Risikoorganen und Zielvolumina
für die Protonentherapie intraocularer Tumoren**

Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Schlegel

Prof. Dr. Josef Bille

Präzise Modellierung von Risikoorganen und Zielvolumina für die Protonentherapie intraocularer Tumoren

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Verfahren zur präzisen Modellierung von Risikostrukturen und Zielvolumina für die Protonentherapie intraocularer Tumore entwickelt. Ziel ist, durch die genaue Kenntnis der Patientengeometrie die Gefahr von Überdosierungen im Normalgewebe und damit die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren. Es wurde ein dreidimensionales geometrisches Augenmodell entwickelt, das im Rahmen einer multimodalen modellbasierten Segmentierung auf Grundlage von 3D-Bilddaten präzise an die Geometrie des Auges angepasst werden kann. Da sich in den 3D-Daten jedoch das Zielvolumen nicht eindeutig abgrenzen läßt, werden hierzu Fotografien des Augenhintergrundes herangezogen. Dazu wurde eine Methode entwickelt, die die Informationen aus Modell, 3D-Daten und Fundusfotografie geometrisch korreliert in einem zweidimensionalen Diagramm des Augenhintergrundes vereinigt und eine eindeutige Zuordnung zwischen dem zweidimensionalen Fundusdiagramm und den 3D-Daten ermöglicht. Die dreidimensionale Tumoroberfläche wird aus der vom Benutzer direkt in das Fundusdiagramm eingezeichneten Tumorbasis und der aus Ultraschallmessungen gewonnenen Tumorphöhe automatisch berechnet. Dieses Verfahren ermöglicht die Erstellung eines dreidimensionalen Patientenmodells, das sowohl die einzelnen Strukturen des Auges als auch das Tumolvolumen präzise beschreibt. Zur Anwendung in der Protonentherapie von Augentumoren wurde hieraus ein Softwaremodul erstellt und in das Bestrahlungsplanungssystem *OCTOPUS* integriert.

Precise Modeling of Organs at Risk and Target Volume for the Proton Therapy of Intraocular Tumors

In the present work a new method was developed that allows precise modeling of organs at risk and target volume for proton therapy of intraocular tumors. The aim is to optimize the dose distribution and thus to reduce normal tissue complication probability. A geometrical 3D model was created that can be used for multi-modal modelbased segmentation of 3D patient data. The tumor volume cannot be clearly identified in CT and MR data, whereas the tumor outline can be discriminated very precisely in fundus photographs. Therefore, a multi-modal 2-dimensional fundus diagram was developed, which allows to correlate and display simultaneously the information from the eye model, 3D data and the fundus photograph. Thus, the connection of fundus photograph and 3D data is well-defined and the 3D volume can be calculated directly from the tumor outline drawn onto the fundus photograph and the height tumor height that can be measured by ultrasound. The method described in this thesis allows the calculation of a precise 3D eye model of the patient, including the different structures of the eye as well as the tumor volume. A tool based on this method was implemented in the planning system *OCTOPUS* for proton therapy of ocular tumors.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	3
2.1	Die Therapie von intraocularen Tumoren	3
2.1.1	Therapieformen	3
2.1.2	Durchführung der Protonentherapie	5
2.2	Das Auge	9
2.2.1	Anatomie des Auges	9
2.2.2	Strahlenempfindlichkeit und Toleranzdosen	13
2.3	Datenmaterial und darstellende Verfahren in der Ophthalmologie	13
2.3.1	Mechanische Vermessung	13
2.3.2	Ultraschall	14
2.3.3	Keratometrie	14
2.3.4	Computertomografie	14
2.3.5	Magnetresonanztomografie	15
2.3.6	Fundusfotografie	17
2.3.7	Fundusdiagramme	19
2.4	Die Bestrahlungsplanung	24
2.4.1	Das Planungssystem <i>EYEPLAN</i>	25
2.4.2	2D- und 3D - Bestrahlungsplanung	26
2.4.3	Geplanter Aufbau des Planungssystems <i>OCTOPUS</i>	27
2.5	Bildsegmentierung und Bildregistrierung	29
2.5.1	Bildsegmentierung	29
2.5.2	Bildregistrierung	30
2.5.3	Vorüberlegungen zur Entwicklung eines präzisen und effizienten Segmentierungsverfahrens	32
2.6	Das Patientenmodell	34
2.6.1	Das Augenmodell in <i>EYEPLAN</i>	34
2.6.2	Entwicklung eines geometrischen Modells für die präzise Modellierung der Risikostrukturen im Auge	35
2.7	Berechnung der Clippositionen am Augenmodell	42
2.7.1	Abstandsberechnung	42
2.7.2	Optimierungsverfahren	43

2.7.3	Wahl des Verfahrens	45
2.8	Entwicklung eines multimodalen Fundusdiagramms für die präzise Modellierung des Zielvolumens	46
2.8.1	Entwicklung der Projektionsverfahren	47
2.8.2	Entwicklung der Verfahren zur Rückprojektion	50
2.8.3	Darstellung der 3D-Daten	51
2.8.4	Dreidimensionale Tumormodellierung	52
2.8.5	Ray Tracing	53
3	Ergebnisse	58
3.1	Prozeß der Modellerstellung	58
3.2	Struktur des Augenmodells	61
3.3	Erzeugen des Augenmodells	65
3.4	Multimodale Segmentierung der 3D-Daten	67
3.4.1	Modellbasierte Segmentierung	67
3.4.2	Beispiele und Beurteilung	68
3.5	Berechnung der Clippositionen am Augenmodell	76
3.6	Tumoreingabe im multimodalen Fundusdiagramm	79
3.6.1	Projektionsverfahren	79
3.6.2	Darstellungsarten	80
3.6.3	Beurteilung der Korrelation	83
3.7	Dreidimensionale Tumormodellierung	85
3.8	Künstliche CT-Daten	88
3.9	Testfall	89
4	Zusammenfassung und Diskussion	96
	Literaturverzeichnis	102
	Danksagung	108

Kapitel 1

Einleitung

Das maligne Melanom der Aderhaut ist mit sechs bis sieben Neuerkrankungen pro Million Einwohner (USA) der häufigste primäre intraoculare Tumor im Erwachsenenalter [Alberti (1987), Brady (1985)]. Bei der Behandlung mit radioaktiven Applikatoren oder der Bestrahlung mit Protonen werden heute sehr gute Erfolge erzielt. Die lokale Tumorkontrolle der Protonentherapie liegt bei ca. 96%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 80% [Munzenrieder (1993)]. Die nach der Therapie verbleibende Sehfähigkeit ist signifikant abhängig vom Abstand des Tumors zu der Austrittsstelle des Sehnervs, der Papille, und zum Fleck des schärfsten Sehens, der Macula, sowie der auf Papille, Macula und Linse applizierten Dosis [Seddon (1986)].

Ziel der Strahlentherapie ist es, alle Tumorzellen bei minimalem Schaden für das umliegende Normalgewebe zu zerstören. Hierfür bietet die Protonentherapie besonders gute Voraussetzungen, da Protonen im Gewebe den Großteil ihrer Energie in einem scharfen Peak in einer definierten Tiefe abgeben und nur geringe laterale Streuung aufweisen. Aufgrund dieser Eigenschaften läßt sich eine hohe Konformation des bestrahlten Volumens an das Tumervolumen erreichen.

Zur Bestrahlungsplanung wird heute weltweit an fast allen existierenden Augen-Protonen-Therapie-Zentren das Programm *EYEPLAN* verwendet, das Anfang der achtziger Jahre entwickelt wurde [Goitein (1983a)]. Aufgrund der damals vorhandenen diagnostischen und computertechnischen Möglichkeiten berücksichtigt dieses Programm keine Informationen aus dreidimensionalen bildgebenden Verfahren und verwendet deshalb ein einfaches kugelförmiges Modell des Auges mit wenigen freien Parametern, das in einigen Fällen nur ungenau an die tatsächlichen Gegebenheiten wie beispielsweise an ein stark kurz- oder weitsichtiges Auge angepaßt werden kann. Durch Ungenauigkeiten in der Planung können aber gerade bei Tumoren nahe des Sehnervs oder der Macula vermeidbare Überdosierungen dieser strahlenempfindlichen Strukturen auftreten, die zu einer Verschlechterung oder dem Verlust der Sehfähigkeit führen können.

Im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Projektes sollte ein neues Planungssystem für die Protonentherapie von intraocularen Tumoren entwickelt werden, um die Genauigkeit der Therapieplanung zu verbessern. Als Ergebnis dieser Projektarbeit entstand das Planungsprogramm *OCTOPUS*, das sich grob in drei Teile gliedert: die Modellierung des Patienten, die Optimierung der Einstrahlparameter und die Berechnung der Dosisverteilung.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung von Verfahren zur präzisen Modellierung von Risikostrukturen und Zielvolumen. Durch die Erhöhung der Genauigkeit bei der Modellierung soll die Gefahr einer Überdosierung im Normalgewebe minimiert werden, um das Ausmaß von Nebenwirkungen zu reduzieren und insbesondere die Sehfähigkeit der Patienten zu erhalten. Dabei stand zunächst die Problemanalyse und Entwicklung von Ideen zur Verbesserung der Modellierung unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden diagnostischen Bildmodalitäten im Vordergrund. Hieraus entstand ein Verfahren, das sich grob in folgende Schritte gliedert: Für jeden Patienten wird ein geometrisches Augenmodell erstellt, das zu einer modellbasierten Segmentierung auf Basis von Bildsequenzen aus der Computer- (CT) und Magnetresonanztomographie (MR) verwendet wird und dadurch sehr präzise an die individuelle Geometrie des jeweiligen Patientenauges angepaßt werden kann. Da Tumore in CT und MR im allgemeinen nur ungenau zu erkennen sind, werden zur Modellierung des Tumors digitalisierte fotografische Aufnahmen des Augenhintergrundes verwendet, in denen sich die Grenzen des Tumors besonders gut abzeichnen. Um diese zweidimensionalen Fundusfotografien mit dem dreidimensionalen Augenmodell und den 3D-Bilddaten verknüpfen zu können, wurde ein multimodales Fundusdiagramm entwickelt, das die Möglichkeit bietet, die Informationen aus allen Bildmodalitäten in einem Diagramm überlagert darzustellen. Aus der vom Benutzer in dieses Diagramm eingezeichneten Tumorbasis und der Markierung des Apex wird dann die dreidimensionale Tumoroberfläche im Augenmodell berechnet. Damit ist die Modellierung von Auge und Tumor abgeschlossen, die die Grundlage für die weitere Planung bildet. Das Verfahren wird im folgenden Kapitel 2 ausführlich beschrieben, in Kapitel 3 werden erste Planungsergebnisse am Beispiel einiger Testfälle vorgestellt.

Kapitel 2

Material und Methoden

Dieses Kapitel befaßt sich zum einen mit Material und Methoden, die für die Erstellung der Arbeit zur Verfügung standen. Zum anderen beinhaltet dieser Teil der Arbeit jedoch auch die Entwicklung neuer Verfahren und Methoden zur präzisen Modellierung von Auge und Tumor.

Dabei wird in den Abschnitten 2.1 bis 2.3 zunächst ein Überblick über die Therapie intraocularer Tumoren, die Anatomie des Auges und diagnostische Verfahren in der Ophthalmologie gegeben. In Abschnitt 2.4 wird dann auf Grundlage bestehender Bestrahlungsplanungssysteme der Aufbau des neuen Planungssystems *OCTOPUS* vorgestellt, bevor in den Abschnitten 2.5 bis 2.8 die Entwicklung der einzelnen Verfahren zur präzisen Modellierung von Auge und Tumor im Detail beschrieben werden.

2.1 Die Therapie von intraocularen Tumoren

Zur Behandlung von Melanomen der Aderhaut existiert derzeit eine Reihe von Therapiemöglichkeiten mit verschiedenen Vor- und Nachteilen, die im folgenden beschrieben werden.

2.1.1 Therapieformen

2.1.1.1 Enukleation

Vor Einführung der Protonentherapie und der Therapie mit Plaques war bei einer Tumorerkrankung die Enukleation, d.h. die Entfernung des Auges, meist unumgänglich. Zwar kann durch eine Enukleation die Entfernung des Tumors, also die lokale Tumorkontrolle, sichergestellt werden, die Überlebensprognose der Patienten verbessert sich dadurch jedoch nicht, es wurde im Gegenteil in verschiedenen Behandlungsserien ein erheblicher Anstieg der Mortalität im zweiten postoperativen Jahr beobachtet. Möglicherweise wird durch den chirurgischen Eingriff eine

Metastasierung induziert [Zimmermann (1978)]. Nicht zu vernachlässigen sind auch der Verlust des Visus, der bei anderen Therapieformen möglicherweise erhalten werden kann, und die kosmetischen Folgen einer Enukleation, die zu einer starken psychischen Belastung des Patienten führen können. Die Enukleation wird heute daher nur noch bei sehr großen Tumoren durchgeführt, deren Durchmesser mehr als ca. 8 mm beträgt und die mehr als ca. 5 mm in das Auge hineinragen, da die modernen, bulbuserhaltenden Therapieformen für eine Anwendung auf diese Tumoren nicht geeignet sind [Hollwich (1988)]. Weitere Indikationen für eine Enukleation sind das Vorliegen eines Sekundärglaukoms sowie den Sehnerv infiltrierende Tumoren [Alberti (1987)].

2.1.1.2 Plaquetherapie

Bei der Plaquetherapie werden radioaktive Applikatoren auf die äußere Augenhaut, die Sclera, aufgenäht. Die Verteilung der Plaques auf der Sclera sowie die Zeit, die die Plaques für eine optimale Dosisverteilung auf dem Auge verbleiben müssen, werden mit Hilfe eines Planungsprogramms [Astrahan (1990a)] bestimmt. Die Zeit ist dabei neben der Strahleraktivität von der Höhe des Tumors und der gewünschten Dosis in der Tumorspitze (Apex) bzw. -basis abhängig. Bei besonders prominenten Tumoren mit einer Höhe von mehr als 5 mm müssen zum Erreichen einer gewünschten Dosis im Apex sehr hohe Dosen auf die Tumorbasis appliziert werden, die Dosisverteilung im Tumolvolumen wird sehr inhomogen, und man beobachtet eine hohe Rate an Therapieversagern [Alberti (1987)]. Diese Art von Therapie eignet sich daher besonders für die Behandlung kleiner Tumoren.

2.1.1.3 Photonentherapie

Die Bestrahlung mit Photonen wird insbesondere zur Behandlung größerer Aderhautmelanome mit dem Ziel der Erhaltung des Auges eingesetzt, sofern diese nicht zu nah am Sehnerv oder der Macula lokalisiert sind.

2.1.1.4 Protonentherapie

Die Therapie mit Protonen findet insbesondere bei Tumoren Anwendung, bei denen die obengenannten Behandlungsformen eine geringe Erfolgs- bzw. eine hohe Risikowahrscheinlichkeit aufweisen. Dies ist beispielsweise bei Tumoren der Fall, die in der Nähe besonders strahlenempfindlicher Strukturen, wie z.B. des Sehnervs oder der Macula, lokalisiert sind.

Protonen sind für die Behandlung solcher Fälle besonders gut geeignet: Der Energieverlust der Protonen im Gewebe steigt mit der Tiefe um einen Faktor 3 bis 4 an und endet in einem scharfen Peak mit steilem distalen Dosisabfall, dem

sogenannten Bragg Peak (Abbildung 2.1). Die Reichweite ist dabei von der Anfangsenergie abhängig und genau definiert. Die Streuung von Protonen im Gewebe ist im Vergleich zu Photonen und Elektronen sehr gering. Aufgrund dieser Eigenschaften lässt sich das bestrahlte Volumen durch entsprechende Wahl der Reichweite und einer lateralen Begrenzung des Feldes durch einen entsprechend geformten Kollimator sehr genau an das Tumervolumen anpassen. Entsprechend können besonders strahlenempfindliche Strukturen dadurch besonders gut ausgegrenzt werden. Man erreicht so eine hohe Dosiskonformation, die wiederum eine hochdosierte und damit hochwirksame Bestrahlung ermöglicht [Egger (1993)]. Mit der Protonentherapie werden heute eine lokale Tumorkontrolle von ca. 96% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 80% erreicht.

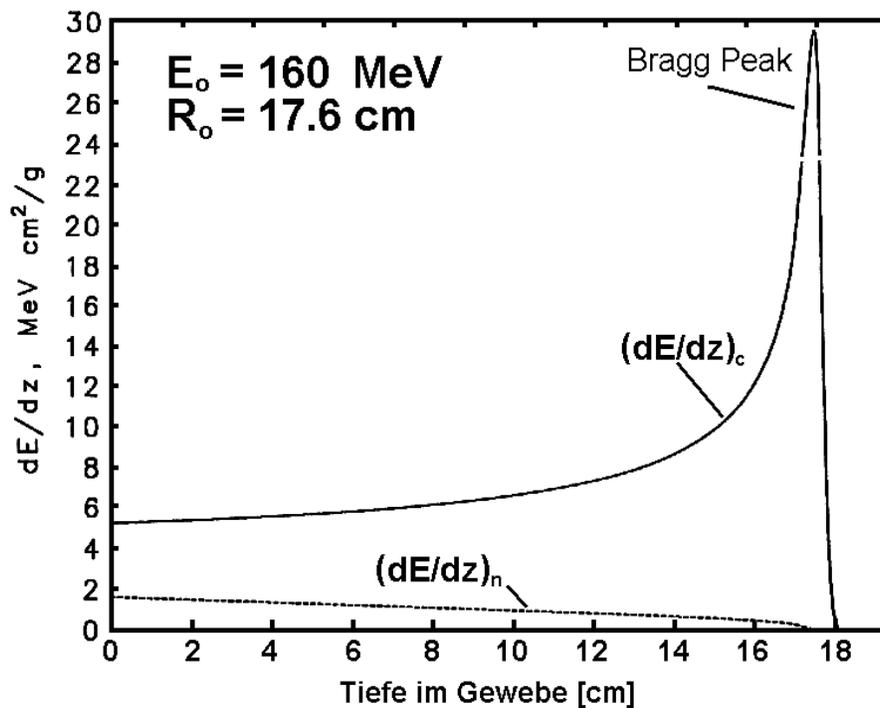


Abbildung 2.1: Braggpeak

2.1.2 Durchführung der Protonentherapie

Es existieren derzeit weltweit etwa 10 Protonentherapiezentren, die eine Einrichtung zur Therapie von Augentumoren besitzen [Kacperek (1995)], die erste Behandlung wurde 1975 in Boston durchgeführt [Gragoudas (1982)]. Am Hahn-Meitner-Institut in Berlin wurde im Juni 1998 die erste Protonentherapieanlage in Deutschland in Betrieb genommen. Dort steht ein 72 MeV Protonenstrahl für die Therapie zur Verfügung, womit eine maximale Eindringtiefe von ca. 40 mm in

Wasser erreicht werden kann. Diese Energie ist besonders für Anwendungen am Auge geeignet, da hier radiologische Tiefen von maximal 35 mm benötigt werden.

2.1.2.1 Aufbau der Bestrahlungseinrichtung

Der Protonenstrahl wird durch eine Streufolie zu einem homogenen Strahlenfeld aufgeweitet, um den Tumor in seiner gesamten lateralen Ausdehnung erfassen zu können. Die maximale Reichweite des Strahls kann durch einen Vorabsorber auf die für den jeweiligen Patienten benötigte Tiefe im Auge verkürzt werden. Um den Tumor über die gesamte Ausdehnung in der Tiefe bestrahlen zu können, wird der Strahl in seiner Reichweite variiert. Dies geschieht durch Verwendung eines Modulatorrades aus Plexiglas, das in verschieden dicke Segmente eingeteilt ist. Das Modulatorrad wird während der Bestrahlung im Strahlengang gedreht, wodurch eine wechselnde zusätzliche Absorption die Reichweite des Strahls moduliert. Durch Überlagerung der so entstehenden unterschiedlich tief liegenden Bragg-Peaks entsteht eine weitgehend homogene Dosisverteilung über den gewählten Tiefenbereich, das Bragg-Plateau oder der sogenannte Spread Out Bragg Peak (SOBP). Durch einen speziell für den jeweiligen Patienten angefertigten Kollimator wird direkt vor dem Auge der Strahl so geformt, daß eine möglichst tumorkonforme Bestrahlung erreicht wird.

2.1.2.2 Patientenpositionierung, Verifikation und Durchführung der Therapie

Während der Behandlung sitzt der Patient auf einem speziellen elektronisch verschiebbaren Stuhl, dessen absolute Positioniergenauigkeit 0.1 mm beträgt. Der Kopf des Patienten wird über eine am Stuhl befestigte Maske mit integriertem Beißblock immobilisiert (Abbildung 2.2). Bei dem oben beschriebenen Aufbau der Bestrahlungseinrichtung ist die Strahlrichtung fest und nicht, wie bei der konventionellen Bestrahlung mit Photonen oder Elektronen über eine Gantry veränderbar. Die Einstrahlrichtung wird in diesem Fall durch die Ausrichtung des Auges festgelegt. Dazu wird eine Leuchtdiode an der Bestrahlungseinheit angebracht, die so positioniert wird, daß man die gewünschte Einstrahlrichtung erhält, wenn der Patient den Blick auf die Diode richtet (Abbildung 2.3). Die für die jeweilige Einstrahlrichtung geeignete Position der Diode wird dabei vom Bestrahlungsplanungsprogramm berechnet.

Bei diesem Verfahren der Patientenpositionierung ist jedoch noch keine Möglichkeit gegeben, die tatsächliche Lage des Tumors relativ zum Strahl zu bestimmen. Deshalb werden als zusätzliches Hilfsmittel in einem operativen Eingriff unter Vollnarkose Tantalclips auf die Sclera aufgenäht, deren Abstände zueinander und zum Tumorrand gemessen und protokolliert werden. In der Bestrahlungsplanung werden für die gewählte Einstrahlrichtung Projektionen der Clips parallel und

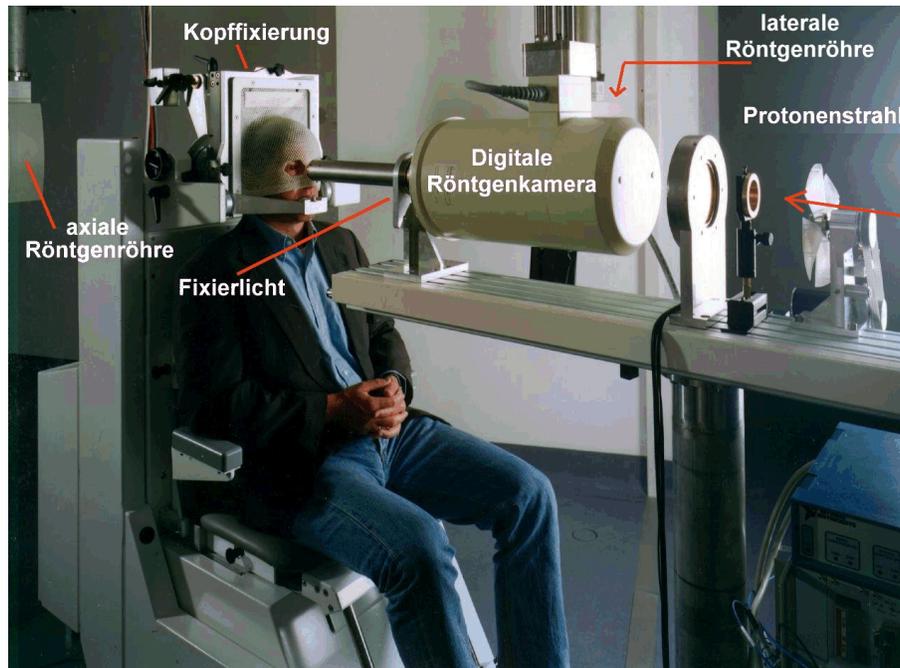


Abbildung 2.2: Patient in Behandlungsposition (mit freundlicher Genehmigung des HMI Berlin)

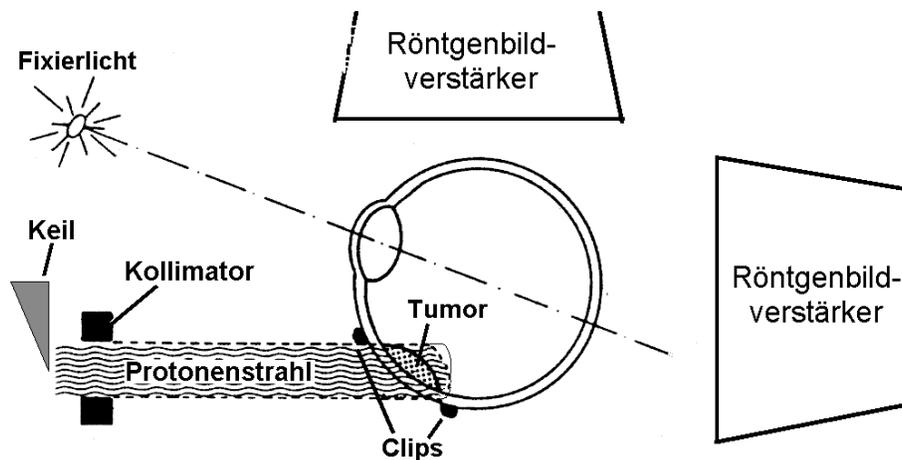


Abbildung 2.3: Schema der Patientenpositionierung mittels Fixierlicht: Der Patient richtet den Blick auf eine Leuchtdiode, die relativ zum Protonenstrahl so positioniert ist, daß sich dadurch die gewünschte Einstrahlrichtung ergibt. Die Positionierung wird über ein Paar orthogonale Röntgenaufnahmen, in denen sich die auf die Sclera aufgenähten Tantalclips deutlich abzeichnen, kontrolliert.

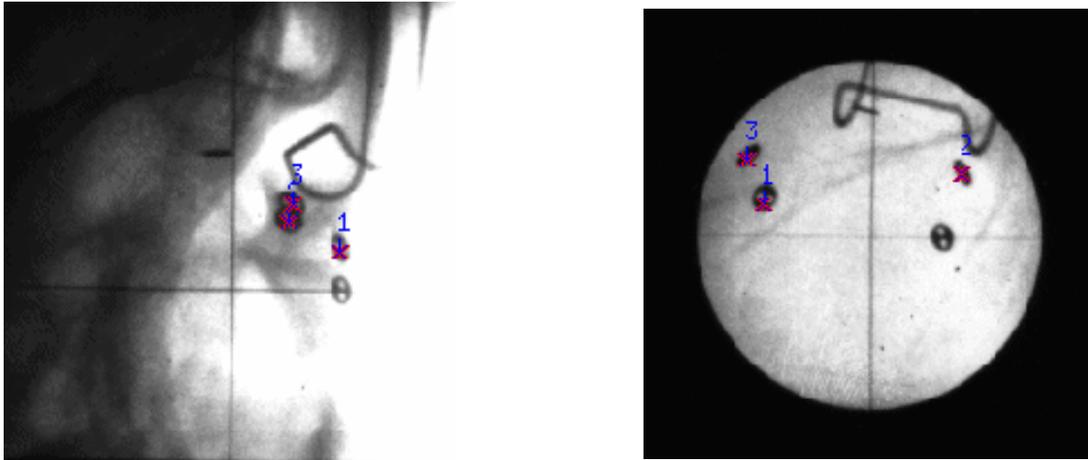


Abbildung 2.4: Laterale und axiale Röntgenaufnahmen der Clips: Die Clips zeichnen sich als dunkle Scheiben mit je zwei Löchern ab, die aus dem Planungssystem errechneten Sollpositionen der Clips sind durch rote Kreuze mit blauer Numerierung gekennzeichnet.

senkrecht zur Strahlachse berechnet. Nach der oben beschriebenen Vorpositionierung des Patienten werden dann Paare orthogonaler Röntgenaufnahmen parallel und senkrecht zur Strahlachse angefertigt, die die Projektionen der Clips zeigen (Abbildung 2.3, Abbildung 2.4). Der Vergleich der tatsächlichen Clippositionen in den Röntgenaufnahmen und der in der Planung berechneten Sollposition liefert eine Kontrolle über die Positionierung des Patienten, die gegebenenfalls mehrfach korrigiert werden muß, bis die erforderliche Genauigkeit von 0.1 mm erreicht ist.

Während der eigentlichen Bestrahlung, die im allgemeinen etwa 15 s dauert, wird die Position des Auges über eine Videokamera kontrolliert und der Strahl im Fall einer unzulässigen Augenbewegung unterbrochen.

2.2 Das Auge

2.2.1 Anatomie des Auges

Die wichtigsten Strukturen des Auges sind in Abbildung 2.2.1 dargestellt und werden im folgenden in ihrer Funktion und Geometrie beschrieben:

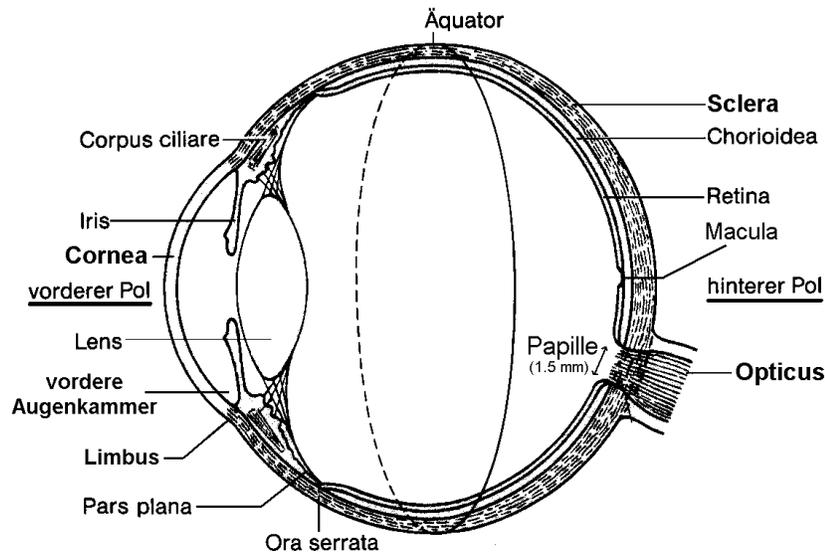


Abbildung 2.5: Anatomie des Auges nach [Hollwich (1988)]

2.2.1.1 Augapfel (Bulbus oculi)

Zur Beschreibung der Geometrie des Gesamtauges sind folgende Punkte und Achsen von Bedeutung: Der vordere und der hintere Pol, die in Abbildung 2.5 gekennzeichnet sind, sowie die optische und die visuelle Achse. Die optische Achse verläuft dabei durch die Zentren der optischen Elemente des Auges (Linse und Cornea). Die visuelle Achse verbindet den optischen Knotenpunkt¹ des reduzierten Auges² mit der Macula (Abbildung 2.6). Die beiden Achsen schließen einen Winkel von 5° ein [Duane (1982)]. Der Gesamtdurchmesser des Auges beträgt im erwachsenen Auge durchschnittlich 24 mm , wobei nach [Stenström (1946)] in

¹Die optischen Knotenpunkte einer Linse erhält man durch Verlängerung der Strahlen, die durch den Mittelpunkt der Linse verlaufen, bis zum Schnitt mit der optischen Achse. Die Schnittpunkte der Strahlen mit der optischen Achse werden als Knotenpunkte der Linse bezeichnet [Hecht (1989)]. Bei sphärischen Oberflächen fallen die beiden Knotenpunkte zusammen.

²Das reduzierte Auge ist ein schematisches Modell des Auges, in dem alle optischen Elemente durch eine einzige sphärische Oberfläche ersetzt werden. Das reduzierte Auge besitzt daher nur einen Knotenpunkt, der im Rotationszentrum der Kugel liegt und daher leicht zu bestimmen ist [Duane (1982)]

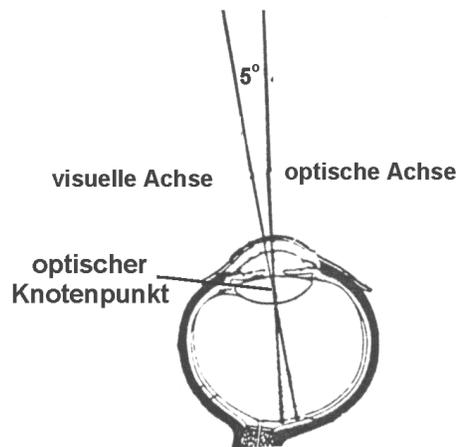


Abbildung 2.6: Die Achsen des Auges nach [Duane (1982)]

transversaler und vertikaler Richtungen Variationen zwischen 23 mm und 25 mm , in der Augenzlänge sogar zwischen 20 mm und 29 mm beobachtet wurden. Die Erfahrung am HMI in Berlin zeigte jedoch, daß sogar Augenzlängen von über 30 mm auftreten [Fuchs (1999)].

Der Augapfel wird von drei Hüllen umgeben:

- der äußeren Haut (Sclera und Cornea)
- der mittleren Haut (Uvea), die sich aus Iris, Corpus ciliare und Chorioidea (auch: Choroidea) zusammensetzt
- der inneren Haut (Retina)

2.2.1.2 Sclera (Lederhaut)

Die Sclera bedeckt ca. 80% der Augenoberfläche. Sie besitzt zwei Öffnungen, das vordere Foramen, das im sogenannten Sulcus durch die Cornea geschlossen wird, und das hintere Foramen, das die Austrittsöffnung für den Sehnerv bildet. Die Dicke der Sclera variiert zwischen ca. 0.4 mm und 1 mm in der Nähe des optischen Nerven [Jacobiec (1982)].

2.2.1.3 Cornea (Hornhaut)

Die Cornea ist mit einer Brechkraft von ca. 43 Dioptrien das wichtigste brechende Element des Auges. Ihre Oberfläche ist mit einem Tränenfilm überzogen, der die Grenzfläche zur Luft bildet [Duane (1982)]. Die Oberfläche der Cornea läßt sich näherungsweise durch einen elliptischen Meniskus mit einem Durchmesser von ca. 10.6 mm bis 11.7 mm beschreiben. Der Krümmungsradius der vorderen

Meniskenfläche beträgt ca. 7.8 mm und ist damit etwas größer als der der hinteren mit ca. 6.5 mm . Die Dicke der Cornea variiert zwischen 0.52 mm im Zentrum und 0.67 mm an der Peripherie [Davson (1969)].

2.2.1.4 Conjunctiva (Bindehaut)

Durch die Conjunctiva ist das Auge mit dem Augenlid verbunden. Sie stellt einen Schleimhautüberzug zum Schutz gegen Eindringen von Keimen und Fremdkörpern dar. Die Grenzfläche zwischen der nicht von Bindehaut bedeckten Cornea und der Conjunctiva bildet den sogenannten Limbus.

2.2.1.5 Uvea

Die Uvea besteht aus folgenden drei Abschnitten:

- Chorioidea (Aderhaut)
Der hintere Abschnitt der Uvea, die Chorioidea, besteht hauptsächlich aus Blutgefäßen und ist mit Nervenfasern und Pigmentzellen durchsetzt. Neben der Ernährung des Auges (insbesondere der Retina) besitzt sie die Funktion, die Retina von äußerem Lichteinfall abzuschirmen. Die Dicke der Chorioidea beträgt ca. 0.1 mm bis 0.3 mm [Jacobiec (1982)].
- Corpus ciliare (Ziliarkörper)
Der Ziliarkörper erstreckt sich von der Ora Serrata bis zur Iriswurzel und ist für die Akkommodation und Kammerwasserbildung verantwortlich [Hollwich (1988)]. Seine Dicke variiert zwischen ca. 2 mm posterior und 4.5 mm in der Nähe von Iris und Linse [Jacobiec (1982)].
- Regenbogenhaut (Iris)
Der vordere Teil der Uvea, die die Pupille bildende Iris, hat die Form einer Kreisscheibe mit einem Durchmesser von ca. 12 mm und einer Dicke von ca. 0.6 mm . Sie erfüllt die Aufgabe, durch Variation des Pupillendurchmessers den Lichteinfall auf die Retina zu regulieren [Hollwich (1988)].

2.2.1.6 Retina (Netzhaut)

Die Retina ist eine Membran aus lichtempfindlichen Strukturen und ihren direkten Nervenverbindungen und besitzt eine Dicke von durchschnittlich 0.1 mm bis 0.18 mm , in der Nähe des Sehnervs bis zu 0.5 mm . Sie stellt die innerste der drei Augenhäute dar und endet in der Ora Serrata, ca. 5 mm bis 6 mm vor dem Äquator bzw. 6.5 mm bis 8 mm hinter dem Limbus. Man unterscheidet zwei Arten von lichtempfindlichen Zellen: die Stäbchen für Bewegungs- und Dämmerungssehen und die Zapfen für das Hell- und Farbsehen. Die Dichte der Stäbchen und Zapfen ist nicht über die gesamte Retinafläche konstant [Hollwich (1988)]:

- Papille
An der Austrittsstelle des Sehnervs und der Blutgefäße, der sogenannten Papille befinden sich keine Photorezeptoren. Sie bildet den blinden oder Mariotttschen Fleck mit einem Durchmesser von ca. 1.5 mm . Das Zentrum der Papille liegt etwa 3 mm medial und etwa 1.5 mm superior zum hinteren Augenpol [Jacobiec (1982)].
- Macula
Die Macula bezeichnet den Fleck des schärfsten Sehens mit einem Durchmesser von ca. 2.5 mm . Sie enthält die Fovea centralis, eine ca. 1.5 mm große, stäbchenfreie Sehgrube, in der die Dichte der Zapfen und damit die Sehschärfe wesentlich höher ist als in den anderen Bereichen der Retina. Die Macula befindet sich etwa 1 mm temporal zum hinteren Augenpol.

2.2.1.7 Lens cristallina (Linse)

Die transparente, bikonvexe Linse ist nach der Cornea das zweitstärkste brechende Element des Auges mit einer Brechkraft von ca. 19 Dioptrien. Sie besitzt einen Durchmesser von ca. 9 mm bis 10 mm und eine Dicke von ca. 4 mm bis 5 mm . Der Krümmungsradius der vorderen Oberfläche beträgt ca. 9 mm bis 10 mm , der der hinteren ca. 5.5 mm bis 6 mm [Jacobiec (1982)]. Die vordere Linsenfläche berührt die Iris nahe der Pupille, ihre Äquatorialebene steht senkrecht auf der Verbindungslinie von vorderem und hinterem Augenpol.

2.2.1.8 Kammern

Das Auge ist in drei Räume aufgeteilt, die beiden mit Kammerwasser gefüllten Augenkammern und den Glaskörperraum.

- vordere Augenkammer
Die vordere Augenkammer wird von Cornea und Iris umschlossen und steht über die Pupille mit der hinteren Augenkammer in Verbindung. Ihre maximale Höhe beträgt ca. 3 mm .
- hintere Augenkammer
Die hintere Augenkammer befindet sich zwischen Iris, Ziliarkörper und Glaskörper, wobei die Grenze zum Glaskörper etwa auf Höhe der Ora Serrata liegt. Linse und Ziliarkörper liegen also im Bereich der hinteren Kammer.
- Corpus vitreum (Glaskörperraum)
Der gelartige Glaskörper füllt von der Ora Serrata ab den hinteren Abschnitt des Auges.

2.2.1.9 Nervus opticus (Sehnerv)

Der Sehnerv tritt in der Papille aus dem Augapfel aus und besitzt einen Durchmesser von etwa 3 bis 4 *mm*.

2.2.2 Strahlenempfindlichkeit und Toleranzdosen

Ein Maß für die Strahlenempfindlichkeit von Normalgewebe ist durch die von Rubin und Cassarett eingeführte Toleranzdosis gegeben [Rubin (1972)]. Mit TD 5/5 bzw. TD 50/5 wird die Dosis bezeichnet, bei deren Applikation eine 5%- bzw. 50%-ige Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten von Komplikationen innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Behandlung besteht. Hierbei muß beachtet werden, daß aufgrund von Reparaturmechanismen das Nebenwirkungsrisiko bei der gleichen fraktioniert applizierten Gesamtdosis niedriger ist als bei einer Einzelfraktion der gleichen Dosis. Daher sind Toleranzdosen immer in Bezug auf die Fraktionierung anzugeben.

Bei einer Bestrahlung des Auges können folgende Nebenwirkungen beobachtet werden, die in Tabelle 2.1 mit den entsprechenden Toleranzdosen für eine fraktionierte Therapie zusammengefasst sind [Emami (1991), Gordon (1995)].

Risikoorgan	Art der Nebenwirkung	TD 5/5	TD 50/5
Bindehaut	Conjunctivitis	55 Gy	
Cornea	Keratitis	30 Gy	
	Perforation	60 Gy	
Linse	Katarakt	10 Gy	18 Gy
Retina	Erblindung	45 Gy	65 Gy
Sehnerv	Erblindung	50 Gy	65 Gy

Tabelle 2.1: Nebenwirkungen und Toleranzdosen nach [Emami (1991)] und [Gordon (1995)] für fraktionierte Bestrahlung des Auges. Die Angabe der Toleranzdosen für Bindehaut und Cornea in [Gordon (1995)] war dabei ohne Aussage über die Häufigkeit der Nebenwirkungen.

2.3 Datenmaterial und darstellende Verfahren in der Ophthalmologie

Zur Erstellung eines präzisen Patientenmodells werden Methoden zur genauen Vermessung und Darstellung der Risikoorgane und Zielvolumina benötigt. In der Ophthalmologie stehen im wesentlichen folgende Methoden zur Verfügung:

2.3.1 Mechanische Vermessung

Während der Operation, bei der dem Patienten die für die Positionierung notwendigen Clips auf die Sclera genäht werden, hat der Arzt die Möglichkeit, bestimmte Parameter mechanisch, d.h. mit Hilfe einer Schieblehre, zu vermessen. Dies betrifft den Limbusdurchmesser, die Abstände der Clips zum Tumorrand und zueinander, sowie die Abstände der Clips zum Limbus. Auf diese Weise können auch Kontrollmessungen für Tumordurchmesser und Position durchgeführt werden.

2.3.2 Ultraschall

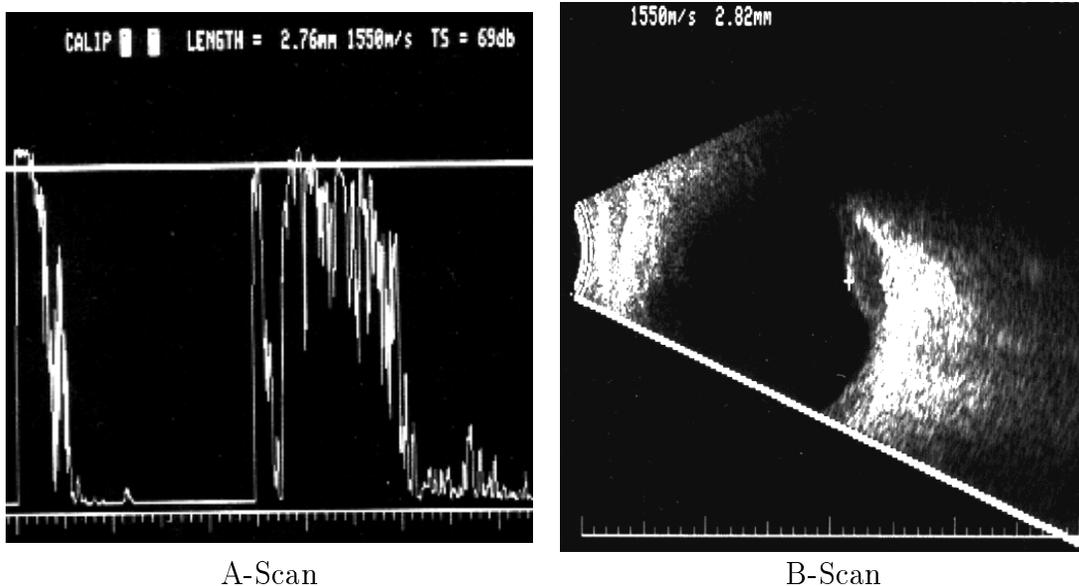


Abbildung 2.7: Ultraschallaufnahmen des Auges

Der Ultraschall ist die wichtigste Methode zur Bestimmung von Augenlänge, Linsendicke und -position, sowie Höhe, Form und Lage des Tumors. Es existieren verschiedene Verfahren, von denen die folgenden für die Vermessung des Auges wichtig sind: Der A-Scan stellt die Amplitude der Reflexion über die Tiefe dar und bietet somit eine Möglichkeit zur Vermessung der Lage von Gewebegrenzen in der Tiefe. Hieraus lassen sich Augenlänge, Linsendicke und Abstand der Linse von der Cornea bestimmen. Die Form, Lage und Höhe des Tumors erhält man aus der zweidimensionalen Grauwertdarstellung, dem B-Scan.

2.3.3 Keratometrie

Zur Vermessung der Krümmung der Corneaoberfläche existieren verschiedene Methoden, die in [Ophthalmology (1999)] beschrieben und verglichen werden. Diese

Methoden sind für die Modellierung des Auges insbesondere dann von Interesse, wenn dreidimensionale bildgebende Methoden nicht zur Verfügung stehen.

2.3.4 Computertomografie

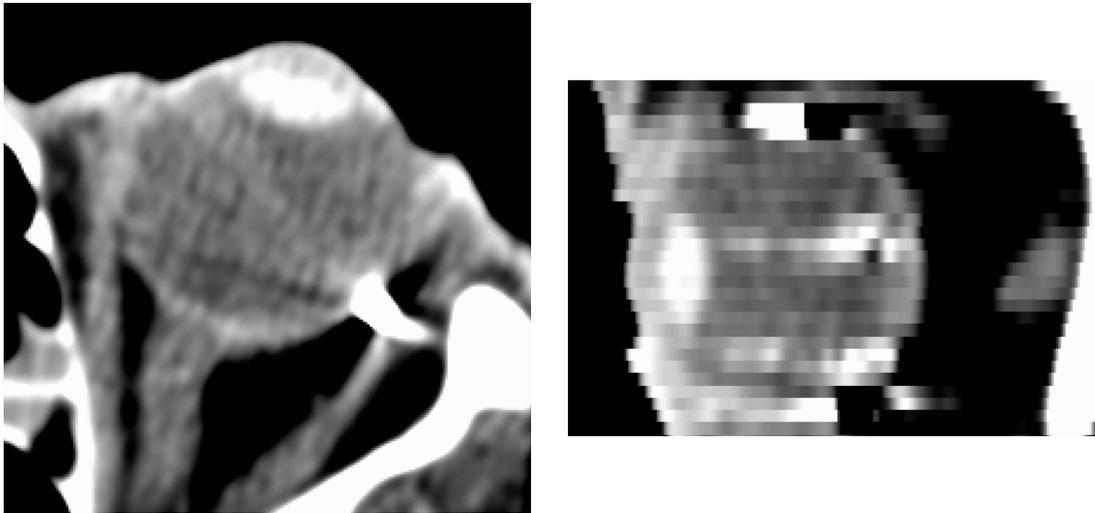


Abbildung 2.8: Transversale und sagittale Schicht einer CT-Aufnahme

In der Computertomografie (CT) wird der Hounsfieldwert H des Gewebes als Grauwert dargestellt. Der Hounsfieldwert ist dabei abhängig vom Schwächungskoeffizienten μ des Gewebes relativ zum Schwächungskoeffizienten μ_{H_2O} von Wasser [Hutten (1992), Krestel (1988)]:

$$H \propto \frac{\mu - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}}$$

Da sich die Schwächungskoeffizienten von Weichteilgewebe und Wasser nur wenig unterscheiden, ist der Weichteilkontrast eher gering, während Knochengewebe in CT-Daten besonders gut zu erkennen ist. In der 3D-Bestrahlungsplanung, auf die in Abschnitt 2.4.2 ausführlicher eingegangen wird, werden CT-Daten als Grundlage für eine genaue Dosisberechnung verwendet, da sie die hierfür benötigte Dichteinformation liefern.

Abbildung 2.8 zeigt eine transversale und eine sagittale CT-Schicht durch das Auge eines Protonentherapie-Patienten am HMI. Neben den Knochen lassen sich hier Augapfel, Sehnerv, die Augenmuskeln und die Linse gut erkennen, der Tumor zeichnet sich jedoch kaum ab und wird zusätzlich von Artefakten der Tantalclips überstrahlt. Typische Pixelgrößen der für die Therapieplanung am Auge verwendeten CT-Datensätze sind $0.2 \text{ mm} \times 0.2 \text{ mm}$ bei einer Schichtdicke von 1 mm .

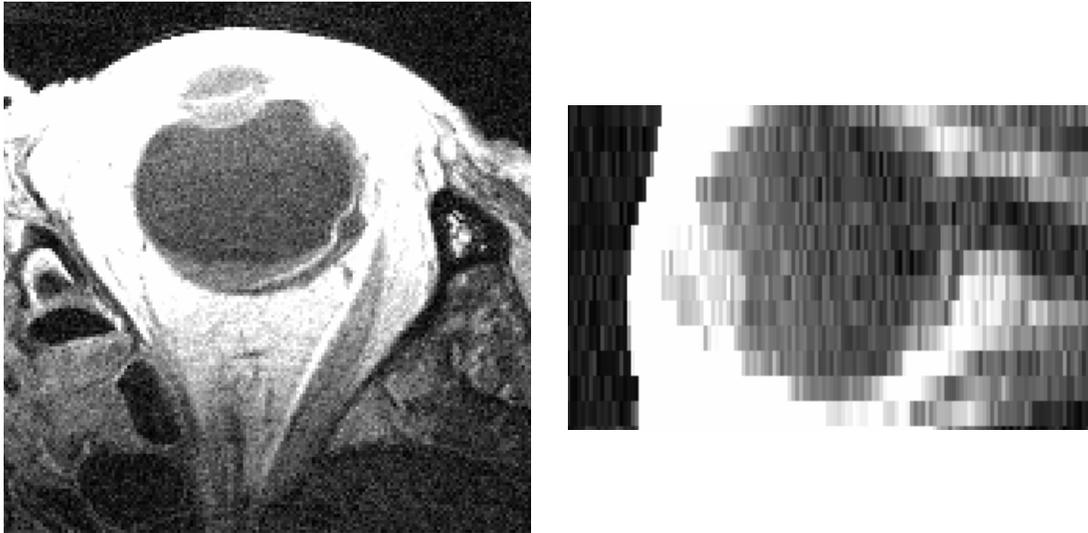


Abbildung 2.9: Transversale und sagittale Schicht einer MR-Aufnahme mit einer Auflösung von $0.2\text{ mm} \times 0.2\text{ mm}$ innerhalb der transversalen Schichten bei einer Schichtdicke von 2 mm



Abbildung 2.10: Transversale und sagittale Schicht einer isotropen MR-Aufnahme mit Auflösung von $0.3\text{ mm} \times 0.3\text{ mm} \times 0.3\text{ mm}$

2.3.5 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MR) basiert auf der Auslenkung von Protonenspins im Magnetfeld und der Bestimmung der Relaxationszeit nach Abschalten des Magnetfeldes [Hutten (1992)]. Im Gegensatz zum CT können hier hohe Weichteilkontraste erreicht werden. Für eine Bestimmung des Zielvolumens in der Augentumorthherapie ist die MR jedoch nur bedingt geeignet, da sich ein Tumor nicht immer von einer Netzhautablösung unterscheiden lässt [Bechrakis (1997)].

Die Ortsauflösung in der MR kann durch eine Erhöhung des Magnetfeldgradienten verbessert werden. Dies geht jedoch auf Kosten der Kontrastauflösung, die durch das Verhältnis S/R von Nutz- zu Rauschsignal bestimmt ist: Die Signalintensität in einem Voxel ist proportional zur Zahl der Protonen, die sich im betrachteten Voxel befinden. Je kleiner das Volumen ΔV eines Voxels ist, desto weniger Protonen befinden sich im betrachteten Voxel, die Signalintensität sinkt. Das Rauschen ist abhängig vom Nutzvolumen V_{Spule} der Meßspule und der Signalauslesezeit T . Insgesamt ergibt sich für das Signal-Rausch-Verhältnis [Hutten (1992)]

$$\frac{S}{R} \propto \Delta V \sqrt{\frac{T}{V_{Spule}}}. \quad (2.1)$$

Eine Erhöhung der Ortsauflösung durch Verkleinerung der Voxelgröße ist bei gleichbleibender Kontrastauflösung also nur möglich, wenn gleichzeitig die Auslesezeit erhöht wird (wodurch aber die Gefahr von Bewegungsartefakten steigt) oder Meßspulen mit kleinerem Durchmesser verwendet werden.

Für die MR von Augen wurden daher spezielle Oberflächenspulen mit kleinem Spulendurchmesser zum Auslesen des Meßsignals entwickelt, mit Hilfe derer sehr hohe Auflösungen innerhalb der Schichten erreicht werden können. Wie oben erläutert, kann die Voxelgröße dennoch nicht beliebig klein gewählt werden, wenn eine bestimmte Kontrastauflösung erhalten werden soll.

Im Rahmen dieser Arbeit standen MR-Datensätze mit Pixelgrößen von $0.2 \text{ mm} \times 0.2 \text{ mm}$ bei Schichtdicken von 2 mm zur Verfügung (Abbildung 2.9). Neuere Geräte, die allerdings zum Zeitpunkt der Programmentwicklung im Projekt noch nicht zur Verfügung standen, ermöglichen isotrope Auflösungen mit Voxeln der Kantenlänge 0.3 mm (Abbildung 2.10).

2.3.6 Fundusfotografie

Ein wichtiges Hilfsmittel für die ophthalmologische Diagnostik ist die Fundusfotografie. Der Augenhintergrund wird hierbei mit einer Spezialkamera durch die Pupille aufgenommen. Auf diesen Fotografien, die die gekrümmte Retinaoberfläche in eine Ebene projizieren, sind Blutgefäße, Macula und Papille sowie Läsionen erkennbar, was eine präzise Bestimmung der Form und Größe von Läsionen sowie ihrer relativen Lage zu den Augenstrukturen ermöglicht (Abbildung 2.11, Abbildung 2.12).

2.3.6.1 Konventionelle Fundusfotografie

Bei der konventionellen Fundusfotografie wird der Augenhintergrund durch die Pupille mit einem Öffnungswinkel von ca. 20° unter verschiedenen Eintrittswinkeln in das Auge fotografiert. Man erhält mehrere Einzelaufnahmen, die anhand



Abbildung 2.11: Funduspuzzle eines Tumorpatienten mit Markierung der Clippositionen 1 bis 5: Die Papille ist deutlich als hellere, kreisförmige Fläche (hier schwarz umrandet) erkennbar, in der sich die Blutgefäße vereinigen. Die Macula zeichnet sich undeutlicher als dunkelroter, von Blutgefäßen umgebener Fleck ab und wurde in diesem Beispiel vom Ophthalmologen durch einen schwarzen Punkt markiert. Der Tumor befindet sich in der linken oberen Hälfte des Bildes und wurde durch eine dunkelgrüne Umrandung gekennzeichnet.

der Gefäßverläufe manuell zu einem Gesamtbild (Funduspuzzle) zusammengefügt werden (Abbildung 2.11).

Aufgrund der individuellen Unterschiede in der Brechkraft des Auges, insbesondere der Cornea, lassen sich bereits bei den Einzelbildern keine genauen Angaben über die Geometrie der Darstellung, d.h. Projektionsart bzw. Verzerrungen, treffen. Bei Betrachtung des Funduspuzzles sind aufgrund der zusätzlichen, nicht kalkulierbaren Unsicherheit durch das manuelle Aneinanderfügen keine quantitativen Aussagen möglich.

2.3.6.2 Weitwinkelfundusfotografie

Eine neuere Technik erlaubt digitale real-time Aufnahmen des Fundus mit einem Öffnungswinkel von 120° (Abbildung 2.12). Der Aufnahmekopf des Gerätes wird hierbei, ähnlich wie bei Ultraschallgeräten, unter Verwendung eines Gels, dessen Brechungsindex gleich dem Brechungsindex der Cornea ist (Indexmatching),



Abbildung 2.12: Weitwinkelfundusaufnahme (mit freundlicher Genehmigung der Massie Laboratories Inc.): In dieser Aufnahme liegt die Macula am linken Bildrand an der Stelle, an der keine Gefäße abgebildet sind. Die Papille befindet sich rechts davon an der Stelle, in der die Gefäße zusammenlaufen. Der Tumor ist rechts oben als heller Fleck abgebildet.

direkt auf die Haut, d.h. die Cornea aufgesetzt. Die Brechung an der Cornea, die den Großteil der gesamten Brechkraft des Auges ausmacht, kann so eliminiert werden. Wegen der mit dem Alter zunehmenden Streuung im Auge sinkt jedoch der Bildkontrast, weshalb diese Technik nur bei Patienten unter ca. 50 Jahren angewendet werden kann. Nach Angaben des Herstellers ist der Abstand eines Punktes vom Zentrum der Aufnahme proportional zur Bogenlänge auf der Retinaoberfläche, wobei die maximale Verzerrung am äußersten Bildrand 5% beträgt [Massie (1999)]. Im Rahmen dieses Projektes stand diese Aufnahmetechnik jedoch nicht zur Verfügung.

2.3.7 Fundusdiagramme

Zur Angabe von Lokalisation, Form und Größe von Strukturen oder Läsionen werden in der Ophthalmologie unter anderem Zeichnungen des Augenhintergrundes, sogenannte Fundusdiagramme oder Retinogramme, verwendet, die man durch Projektion der Retinaoberfläche in eine Ebene erhält.

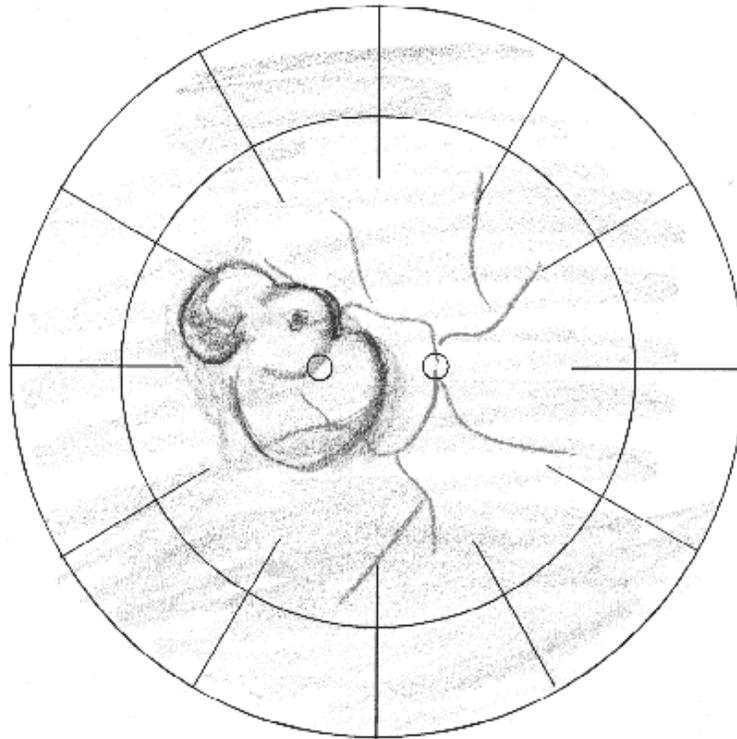
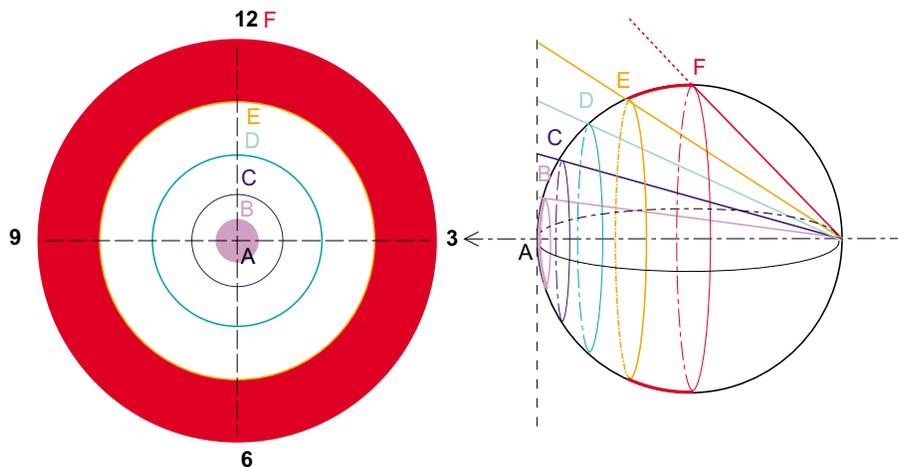


Abbildung 2.13: Beispiel eines Fundusdiagramms zur Angabe der Form und Lage eines Tumors: Der Tumor liegt im Diagramm innerhalb des Äquators zwischen 7-Uhr- und 10-Uhr-Position, im dreidimensionalen also in der rechten hinteren Hälfte des Auges. Als Referenzpunkte sind die Lage der vom Tumor bedeckten Macula und der wichtigsten Gefäße, die sich in der Papille vereinigen, angegeben. Da die Papille nasal zur Macula liegt, handelt es sich hier um ein rechtes Auge.

In diesem Abschnitt werden drei Projektionsverfahren vorgestellt, die in der Retinografie, der zweidimensionalen Darstellung der Netzhaut, verwendet werden [Evans (1993)] [Borodkin (1992)]. Bei allen beschriebenen Verfahren handelt es sich um Azimutalprojektionen, also um direkte Abbildungen in die 2D-Ebene. Im Gegensatz dazu wird die Oberfläche bei Zylinder- oder Kegeltwürfen auf eine Zylinder- bzw. Kegeloberfläche projiziert und anschließend abgewickelt [Hoschek (1984)]. Das Zentrum der Projektion (Funduszentrum) wird in allen Fällen durch den hinteren Augenpol gebildet, alle weiteren Punkte werden in Bezug auf ihre Lage zu diesem Pol aufgetragen. Der Abstand eines Bildpunktes vom Zentrum des Fundusdiagramms steigt daher in allen betrachteten Projektionsarten mit dem Abstand des Urbilds auf der Kugeloberfläche vom hinteren Augenpol. Betrachtet man beispielsweise Äquator, Ora Serrata und Limbus, so ergeben deren Projektionen drei konzentrische Kreise um das Funduszentrum, wobei der den

Äquator repräsentierende Kreis den kleinsten und der den Limbus repräsentierende den größten Radius besitzt. Die sogenannte *Clock-Position* gibt Auskunft über die Lage eines Punktes in der jeweiligen Frontalebene des Patienten: Die 3-Uhr-Position bezeichnet die linke Seite des Patienten, 9-Uhr bedeutet rechts, 12-Uhr cranial, d.h. oben, und 6-Uhr caudal, also unten.

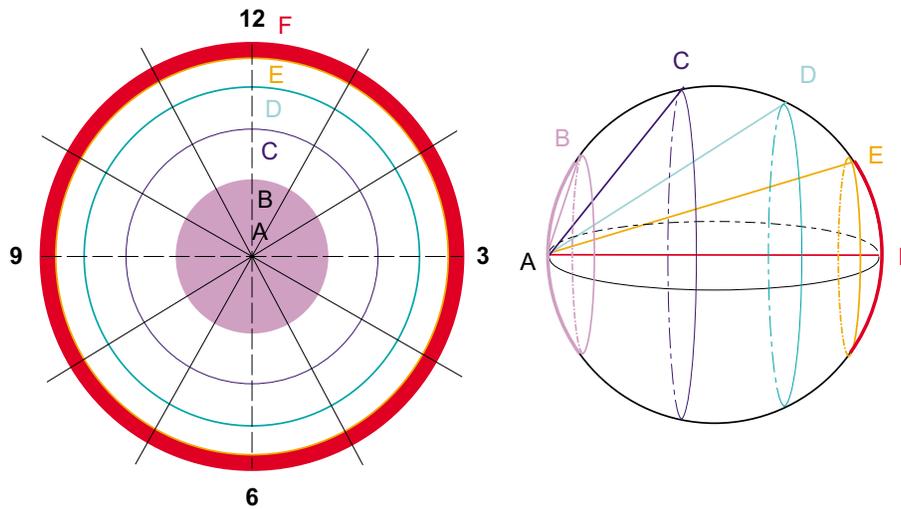
2.3.7.1 Stereografische Azimutalprojektion



Die Entstehung des Projektionsbildes durch die stereografische Projektion kann man sich wie folgt veranschaulichen: Eine imaginäre punktförmige Lichtquelle beleuchtet die transparente Retinaoberfläche, deren Strukturen auf einem Schirm hinter dem hinteren Augenpol Schatten werfen. Der Abstand zweier Kreise im Fundusdiagramm steigt dabei überproportional mit dem Abstand der korrespondierenden Breitenkreise vom hinteren Augenpol. Die in der Abbildung dargestellten Breitenkreise B bis F der Sphäre werden durch die stereografische Projektion in die entsprechenden konzentrischen Kreise B bis F im Fundusdiagramm abgebildet. Die violette Fläche innerhalb des Kreises B im Fundusdiagramm stellt das Bild der gekrümmten Fläche der Kugel zwischen hinterem Augenpol und dem Breitenkreis B dar. Entsprechend ist das Bild des Rings zwischen den Breitenkreisen E und F durch den roten Ring zwischen den Kreisen E und F im Fundusdiagramm gegeben.

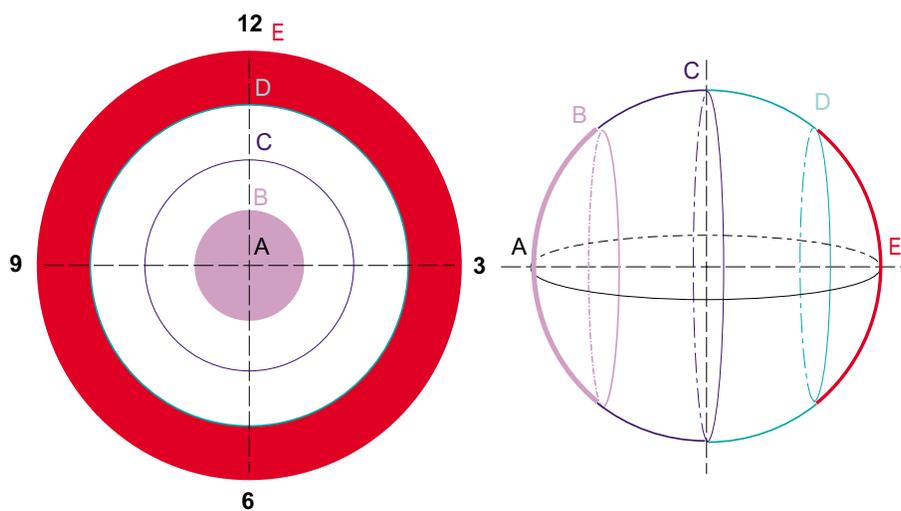
2.3.7.2 Flächentreue Azimutalprojektion

Bei der flächentreuen Azimutalprojektion wird für jeden Punkt der Retina der dreidimensionale Abstand vom hinteren Augenpol aufgetragen [Borodkin (1992)]. Der relative Abstand zweier Kreise im Fundusdiagramm sinkt also mit steigendem Abstand der Breitenkreise von hinteren Augenpol. Flächeninhalte von Strukturen werden proportional abgebildet, die Form der Strukturen bleibt jedoch nicht



erhalten. Die auf der rechten Seite verschiedenfarbig dargestellten Breitenkreise B bis F der Sphäre werden durch die flächentreue Projektion in die entsprechenden konzentrischen Kreise B bis F im Fundusdiagramm (linke Seite der Grafik) abgebildet. Die violette Fläche im Fundusdiagramm, die innerhalb des Kreises durch den Punkt B liegt, stellt das Bild der gekrümmten Fläche der Kugel zwischen hinterem Augenpol und dem Breitenkreis B dar. Entsprechend ist das Bild der Fläche zwischen den Breitenkreisen E und F durch den Ring zwischen den Kreisen E und F im Fundusdiagramm gegeben.

2.3.7.3 Abstandstreue Azimutalprojektion



Für sphärische Oberflächen wird auch die abstandstreue Azimutalprojektion verwendet. Der radiale Abstand eines Punktes vom Zentrum des Fundusdiagramms ist hier direkt proportional zu der Bogenlänge $l = r\varphi$ zwischen betrachtetem Punkt und hinterem Augenpol [Evans (1993)]. Zwei Breitenkreise des Auges werden also unter Erhaltung ihres Abstands in konzentrische Kreise im Fundusdiagramm abgebildet. Die violette Fläche im Fundusdiagramm, die innerhalb des Kreises durch den Punkt B liegt, stellt das Bild der gekrümmten Fläche der Kugel zwischen hinterem Augenpol und dem Breitenkreis B dar. Entsprechend ist das Bild der Fläche zwischen den Breitenkreisen D und E durch den Ring zwischen den Kreisen E und F im Fundusdiagramm gegeben.

2.4 Die Bestrahlungsplanung

Um bei einer Strahlentherapie die erforderliche Dosis im Tumor erreichen und gleichzeitig das umliegende Normalgewebe optimal schonen zu können, bedarf es einer präzisen Tumorlokalisation und Bestrahlungsplanung. Die Bestrahlungsplanung umfaßt eine Vielzahl von Einzelschritten, an deren Ende der Bestrahlungsplan steht, in dem alle Parameter der Behandlung, die vorausberechnete Dosisverteilung sowie Vorgaben zur Patientenpositionierung festgehalten sind.

Wichtiger Bestandteil der Planung ist die Definition der Lage und Ausdehnung von Zielvolumen und Risikobereichen, für die bestimmte Dosiswerte erreicht werden bzw. nicht überschritten werden sollen [ICRU 50 (1992)]. Das *Zielvolumen* bezeichnet hierbei das zu bestrahlende Volumen, das neben dem Tumor auch möglicherweise vom Tumor infiltrierte Gewebe sowie einen vom Tumortyp abhängigen Sicherheitssaum mit einschließt. *Risikobereiche* sind besonders strahlensensible Bereiche von Normalgewebe, deren Nebenwirkungsrisiko in der Planung berücksichtigt werden muß. Ziel der Optimierung ist, durch Variation der Bestrahlungsparameter die vorausberechnete Dosisverteilung an die vorgegebenen Solldosiswerte in Zielvolumen und Risikobereichen anzugleichen und so die bestmöglichen Einstrahlparameter zu finden.

Heute werden im allgemeinen Verfahren der zwei- und dreidimensionalen Therapieplanung auf Basis von 3D-Daten verwendet, die in Abschnitt 2.4.2 genauer beschrieben werden. Für spezielle Therapiearten, wie die Protonen- oder Plaque-therapie von Augentumoren, sind jedoch besondere Anforderungen zu erfüllen, denen die gängigen, auf die Strahlentherapie mit Photonen und Elektronen ausgerichteten Planungssysteme nicht entsprechen. Das bislang einzige verfügbare Planungsprogramm für die Protonentherapie am Auge ist das in Abschnitt 2.4.1 beschriebene Planungssystem *EYEPLAN*, das Anfang der achtziger Jahre von Michael Goitein und Thomas Miller für die Therapie am Harvard Cyclotron Laboratory entwickelt wurde [Goitein (1983a)]. Aufgrund der damals üblichen Rechnerleistungen ist *EYEPLAN* als menugesteuertes Programm ohne graphische Benutzeroberfläche realisiert und ermöglicht keine Nutzung von Informationen aus den modernen dreidimensionalen bildgebenden Verfahren.

Mit *OCTOPUS* soll ein neues Planungssystem für die dreidimensionale Therapieplanung zur Verfügung gestellt werden, das auf die speziellen Anforderungen der Augenprotonentherapie zugeschnitten ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Methoden und Verfahren zur präzisen Modellierung von Risikobereichen und Zielvolumen entwickelt, die in *OCTOPUS* integriert wurden. Dadurch wurde eine Möglichkeit geschaffen, diese neuen Verfahren auszutesten und für die klinische Anwendung zu nutzen. In Abschnitt 2.4.3 wird das Verfahren grob skizziert, die zur Implementierung nötigen Methoden und Verfahren werden im weiteren Verlauf des Kapitels 2, nach Planungsschritten gegliedert, beschrieben.

2.4.1 Das Planungssystem *EYEPLAN*

Die Therapieplanung mit *EYEPLAN* gliedert sich im wesentlichen in folgende Schritte:

1. Modellerstellung

Aus Voruntersuchungen sind Parameter wie Augenlänge, Dicke und Position der Linse und Limbusdurchmesser bekannt (Abschnitt 2.3). Aus diesen Parametern wird, wie in Abschnitt 2.6.1 beschrieben, ein einfaches, sphärisches Modell des Auges und seiner Risikoorgane erzeugt.

2. Clipanpassung

Nach dem Aufnähen der Clips werden in der sogenannten Simulation mehrere Paare von Röntgenbildern in verschiedenen potentiellen Therapiepositionen angefertigt. Aus diesen Aufnahmen sind die Clipkoordinaten bezüglich eines ortsfesten Koordinatensystems ersichtlich und werden in das Planungssystem übertragen. Durch Anpassung des Modells an die aus den Röntgenbildern bekannten Clippositionen erhält man die notwendigen Informationen über die Lage des Auges für die jeweilige Aufnahmesituation.

3. Tumoreingabe

Zur Modellierung des Tumors werden Fotografien des Augenhintergrundes (Abschnitt 2.3.6), die während der Operation angefertigten Skizzen zur Lage des Tumors und die aus der OP bekannten Abstände der Clips zum Tumorrand herangezogen: Aus dem Modell des Auges wird eine Projektion des Augenhintergrundes errechnet, in der Clips sowie Risikostrukturen erkennbar sind. Der Planer hat nun die Aufgabe, den Umriß und die Spitze des Tumors, den Apex, so in die künstliche Fundusprojektion einzuzeichnen, daß sie möglichst gut mit Foto und OP-Skizze sowie gemessenen Abständen zu den Clips übereinstimmen. Hieraus wird nun unter Berücksichtigung der im Ultraschall gemessenen Tumorhöhe im Apex die Tumoroberfläche modelliert.

4. Wahl der Einstrahlparameter

Im nächsten Schritt werden nun Position und Ausrichtung des Augenmodells relativ zum Strahl variiert, und für verschiedene Positionen die Dosisberechnung durchgeführt, um die optimale Einstrahlrichtung zu finden. Ziel ist, eine möglichst niedrige Dosis in Macula, Linse und Sehnerv bei maximaler Dosisapplikation auf den Tumor zu erreichen.

5. Dosisberechnung

Die Dosisberechnung wird auf Grundlage des Augenmodells durchgeführt, wobei für die einzelnen Strukturen homogene Dichtewerte angenommen werden.

6. Erstellung des Planungsprotokolls

Als Ergebnis der Optimierung werden folgende Parameter ausgegeben, anhand derer die Therapie nun, wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, durchgeführt werden kann:

- die Position des Fixierlichts zur Ausrichtung des Auges
- die Reichweite des Strahls und deren Modulation
- die Form der Kollimatoröffnung
- Referenzbilder für die Röntgenaufnahmen, die die Sollpositionen der Clips angeben

2.4.1.1 Probleme

Im Planungsschritt der Tumormodellierung zeigt sich häufig die Unzulänglichkeit des hier verwendeten Augenmodells: Beim Einzeichnen der Tumorbasis in die Fundusprojektion des Modells treten Probleme auf, wenn das Auge durch das sphärische Modell nur unzureichend beschrieben wird. Die Abmessungen in der künstlichen Fundusprojektion können dann oft nicht mit den tatsächlich am Auge gemessenen in Einklang gebracht werden (Abschnitt 2.6.1). Weder Zielvolumen noch Risikobereiche können in diesen Fällen korrekt angegeben werden, eine Vorhersage über die genaue Dosisverteilung ist daher nicht möglich. Über- oder Unterdosierungen der kritischen Strukturen, die zu Nekrosen bzw. Tumorrezidiven führen, können nicht ausgeschlossen werden. Da die Sehfähigkeit nach einer Strahlentherapie entscheidend von der auf Linse, Sehnerv und Macula applizierten Dosis abhängt, können derartige Unsicherheiten in der Planung einen vermeidbaren Verlust der Sehfähigkeit zur Folge haben.

2.4.2 2D- und 3D - Bestrahlungsplanung

Die modernen Verfahren der Bestrahlungsplanung verwenden Datensätze aus der Computertomographie (CT) und teilweise auch aus der Magnetresonanz- oder Kernspintomographie (MR) zur Tumorlokalisierung und Bestimmung von Zielvolumina und Risikostrukturen.

Bei der *zweidimensionalen Therapieplanung* werden eine oder mehrere ausgewählte Schichten des Tomographiedatensatzes verwendet, in die sogenannte *Regions of Interest (ROI)* zur Definition von Zielvolumina und Risikoorganen eingezeichnet werden. Durch die fehlende Information in der dritten Dimension entstehen jedoch Unsicherheiten in der Dosisberechnung, die zu Unter- oder Überdosierungen und damit zu Rezidiven bzw. Nekrosen führen können.

Die *dreidimensionale Therapieplanung* berücksichtigt dagegen den gesamten dreidimensionalen tomographischen Datensatz, aus dem mit Hilfe von Verfahren der

Bildsegmentierung (Abschnitt 2.5.1) ein dreidimensionales Modell des Patienten erstellt wird, das sich aus verschiedenen *Volumes of Interest (VOI)* zusammensetzt, die Zielvolumen und Risikoorgane definieren. Dieses Modell kann mit Hilfe der modernen Computergrafik nicht nur in 2D-Schnittbildern angezeigt, sondern auch als dreidimensionales Oberflächenmodell dargestellt werden. Um das Auffinden der optimalen Einstrahlrichtung zu erleichtern, wurde die sogenannte *Beam's Eye View* entwickelt [Goitein (1983c)], bei der das Patientenmodell aus Sicht des einfallenden Strahls dargestellt wird. Aus dieser Darstellung ist für den Therapeuten direkt erkennbar, ob Risikobereiche im Strahlbereich liegen. Auf Grundlage der CT-Daten kann nun die Dosisverteilung mit Hilfe von Pencil Beam Algorithmen [Ahnesjö (1992)] oder Monte Carlo Simulationen [Andreo (1991)] sehr genau berechnet und sowohl in den CT-Schichten als auch im Oberflächenmodell des Patienten dargestellt werden.

Am DKFZ wurde für die Strahlentherapie mit Photonen und Elektronen das 3D-Planungssystem *VIRTUOS* entwickelt [Bendl (1994)].

2.4.3 Geplanter Aufbau des Planungssystems *OCTOPUS*

Das neue Planungssystem soll nach dem Vorbild von *EYEPLAN* in die in Abschnitt 2.4.1 beschriebenen Planungsschritte unterteilt werden, da diese auf die speziellen Anforderungen der Protonentherapie von Augentumoren abgestimmt sind. Diese Planungsschritte sollen unter Verwendung der heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren und Rechnerleistungen verbessert werden, so daß man ein System erhält, das die Vorteile der dreidimensionalen Therapieplanung bietet. Dabei kann auf vorhandene Datenstrukturen und Methoden des 3D-Planungssystems *VIRTUOS* aufgebaut werden.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Entwicklung von Verfahren für die Planungsschritte 1 bis 3, deren wesentliche Inhalte im folgenden dargestellt sind:

1. Modellerstellung

Unter Verwendung von CT- und MR-Daten soll ein möglichst präzises Modell des Auges erstellt werden. Dazu sind Verfahren der Bildsegmentierung erforderlich, weshalb in Abschnitt 2.5.1 ein Überblick über die wichtigsten Segmentierungsverfahren gegeben wird. Will man beide Bildmodalitäten zur Segmentierung nutzen, benötigt man darüberhinaus Verfahren zur Registrierung von Bilddatensätzen, auf die in Abschnitt 2.5.2 eingegangen wird.

2. Clipanpassung

Aus den Koordinaten der Clips in den Röntgenkontrollaufnahmen soll durch Minimierung des Abstands der Clips von der Modelloberfläche die tatsächliche Position der Clips am Augenmodell berechnet werden. Die dazu notwendigen Verfahren zur Abstandsberechnung und Optimierung sind in Abschnitt 2.7 beschrieben.

3. Tumoreingabe und -modellierung

Auch wenn CT- und MR-Daten zur Verfügung stehen, soll weiterhin die Tumoreingabe durch Einzeichnen der Tumorbasis in ein Fundusdiagramm erfolgen. Dies ist dadurch begründet, daß die Tumore in CT-Daten meist nicht oder nur schwer erkennbar und oft von Clipartefakten überstrahlt sind. In MR-Daten kann eine Netzhautablösung irrtümlich als Tumor interpretiert werden [Bechrakis (1997)]. Insbesondere die Ränder eines Tumors sind in MR-Daten schwer abzugrenzen, da dort die Netzhaut häufig durch den Tumor abgehoben wird. Die genaueste Methode, die Grenzen eines Tumors zu bestimmen, ist die Fundusfotografie, in der sich die Tumorränder sehr präzise erkennen lassen.

Daher soll in *OCTOPUS* zur Eingabe des Tumors ein Fundusdiagramm erstellt werden, in das die aus dem Modell, den 3D-Daten und der Fundusfotografie verfügbaren Informationen integriert und somit miteinander korreliert werden. In Abschnitt 2.8 sind die zur Berechnung dieses Fundusdiagramms und der dreidimensionalen Modellierung des Tumors erforderlichen Verfahren erläutert.

Die Planungsschritte 4 und 5 sind Gegenstand weiterer Arbeiten, Schritt 4 wurde in [Pfeiffer (1999)] bereits ausführlich beschrieben.

2.5 Bildsegmentierung und Bildregistrierung

In der 3D-Strahlentherapieplanung wird ein präzises Modell des Patienten benötigt, um eine quantitative Aussage darüber treffen zu können, welcher Volumenanteil der einzelnen Strukturen mit welcher Dosis belastet wurde. Dies ist erforderlich, um eine Aussage über die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) und die Wahrscheinlichkeit, daß Schädigungen des Normalgewebes auftreten, (NT-CP) treffen zu können. Darüberhinaus kann das Modell für eine dreidimensionale Visualisierung verwendet werden.

Zur Erstellung eines solchen Patientenmodells werden Verfahren der *Bildsegmentierung* angewendet. Diese dienen der Einteilung von Bilddaten in verschiedene Bereiche, die aufgrund der Bildinhalte als zusammengehörig erkannt werden. Die segmentierten Bereiche müssen dann den anatomischen Strukturen zugeordnet werden. Diesen Schritt bezeichnet man als *Labeling* der Bereiche. Stehen mehrere, sich ergänzende Bildmodalitäten (wie beispielsweise CT und MR) zur Verfügung, kann die Genauigkeit des Patientenmodells erhöht werden, wenn alle Bildmodalitäten zur Segmentierung verwendet werden. Um nun eine solche multimodale Segmentierung durchführen zu können, müssen zunächst die Daten der verschiedenen Modalitäten geometrisch exakt überlagert werden. Dies kann man mit Verfahren der *Bildregistrierung* erreichen.

In den folgenden Abschnitten 2.5.1 und 2.5.2 werden gängige Verfahren zur Bildsegmentierung und Bildregistrierung kurz beschrieben und verglichen, um ein für die spezielle Anwendung im Rahmen dieser Arbeit geeignetes Verfahren zu bestimmen, auf das in Abschnitt 2.5.3 genauer eingegangen wird.

2.5.1 Bildsegmentierung

Segmentierung in der Bildverarbeitung bedeutet allgemein die Einteilung von Bilddaten gemäß ihrem Bildinhalt in Teilbereiche, die zweidimensionalen Regions of Interest (ROI) bzw. dreidimensionalen Volumes of Interest (VOI) [Jähne (1993), Wahl (1984)]. Diese Einteilung kann manuell erfolgen, es existieren aber auch verschiedene Möglichkeiten zur automatischen oder teilautomatischen Segmentierung, die sich allgemein in drei Gruppen gliedern: *punktorientierte Verfahren*, bei denen nur die Bildinformationen des betrachteten Bildpunktes berücksichtigt wird, *kantenorientierte Verfahren*, die auf Erkennung von Unstetigkeiten im Bildmaterial beruhen, und *regionenorientierte Verfahren*, bei denen Gebiete, die bestimmte Homogenitätskriterien erfüllen, zusammengefaßt werden.

Die Möglichkeiten einer *vollautomatischen* Segmentierung von CT- oder MR-Daten sind jedoch begrenzt, da das Bildmaterial häufig keine ausreichenden Merkmale liefert, sondern nur unter entsprechender Kenntnis der Anatomie bewertet werden kann. Durch eine *teilautomatische* Segmentierung, bei der der Planer die

Ergebnisse von automatischen Segmentierungsverfahren kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert, kann jedoch eine beträchtliche Zeitersparnis gegenüber der rein manuellen Segmentierung erreicht werden. Das Ergebnis einer *manuellen* Segmentierung von medizinischem Bildmaterial ist stark vom anatomischen Wissen und der Erfahrung des Benutzers abhängig.

Durch die limitierte Auflösung der tomographischen Bilddaten sind der Genauigkeit der Modellerstellung durch Segmentierung Grenzen gesetzt. Üblich sind derzeit Schichtdicken von mindestens 1 mm in CT und MR. Bei Anwendung am Auge, dessen Gesamtdurchmesser ca. 24 mm beträgt und dessen Risikoorgane zum Teil Abmessungen in der Größenordnung von 1 mm besitzen, führt eine schichtweise Segmentierung nicht zum gewünschten Ergebnis, da die Abmessungen der Strukturen teilweise unter der Auflösungsgrenze liegen (Abschnitt 2.2.1).

2.5.1.1 Modellbasierte Segmentierung

Eine Möglichkeit, den Segmentierungsprozeß zu erleichtern und beschleunigen, besteht in der Verwendung von anatomischen Modellen als Wissensbasis zur Unterstützung des Segmentierungsprozesses [Greitz (1991), Arata (1995), Pross (1994)]. Dabei wird das Patientenmodell nicht direkt aus den Bildinformationen erzeugt, sondern umgekehrt ein bereits existierendes Standardmodell, der Atlas, an die Bilddaten des jeweiligen Patienten angepaßt. Dieses Verfahren hat zusätzlich den Vorteil, daß das für die Modellerstellung in der Strahlentherapie erforderliche Labeling automatisch erfolgt, da im Standardmodell die Zuordnung zu den anatomischen Strukturen bereits enthalten ist.

2.5.2 Bildregistrierung

Unter Bildregistrierung versteht man in der Bildverarbeitung allgemein Verfahren, die ein Bild mit Hilfe von Transformationen mit einem zweiten Bild, dem sogenannten Referenzbild, zur Deckung bringen. Die bekannten Verfahren lassen sich nach folgenden Kriterien in verschiedene Kategorien einteilen [West (1997), Elsen (1993)]:

1. Benutzerinteraktion

Der Unterschied zwischen den manuellen, semiautomatischen und automatischen Verfahren besteht darin, in welchem Maß eine Interaktion des Benutzers erforderlich bzw. zugelassen ist. Bei den *manuellen* Verfahren wird die zur Registrierung nötige Transformation direkt durch die Interaktion des Benutzers bestimmt. Bei den *semiautomatischen* Verfahren wird die Transformation automatisch berechnet, der Benutzer bestimmt jedoch die verwendeten Bildmerkmale und Startparameter. Der Zeitaufwand kann

durch eine teilautomatische Registrierung im Vergleich zu den rein manuellen Verfahren beträchtlich reduziert werden. *Automatische Verfahren* erfordern keine Benutzerinteraktion.

2. Verwendung von Hilfsmitteln

Die prospektiven und retrospektiven Verfahren unterscheiden sich darin, ob für das Verfahren Hilfsmittel benötigt werden, die vor der Bildakquisition als Landmarken am Patienten angebracht werden:

Prospektive Verfahren

Bei den prospektiven Verfahren werden vor der Bildakquisition Marker am Patienten angebracht, die sich in den jeweiligen Bildmodalitäten deutlich als künstliche Landmarken abbilden. Die Registrierung der Bilddaten erfolgt dann durch Transformation der Landmarken des einen Bilddatensatzes auf die Landmarken im Referenzbild. Die Marker können dabei in einen stereotaktischen Rahmen integriert, dem Patienten implantiert oder auf die Haut aufgeklebt werden. Dabei besteht jedoch die Gefahr, daß die Marker zwischen Bildgebung und Therapie verrutschen. Bei der Verwendung von Markern in stereotaktischen Rahmen ist darüberhinaus zu beachten, daß die Marker außerhalb des interessierenden Bildbereichs liegen. Bildverzerrungen in diesem Bereich, wie sie in der MR auftreten können, gehen daher in die Berechnung der Transformation der Marker ein, obwohl der relevante Bildbereich möglicherweise nicht die gleiche Verzerrung aufweist und daher nicht korrekt transformiert wird.

Retrospektive Verfahren

Die retrospektiven Verfahren verwenden ausschließlich Bildinhalte zur Registrierung. Zum Zeitpunkt der Bildakquisition müssen keine besonderen Vorkehrungen getroffen werden.

Eine Möglichkeit der retrospektiven Registrierung besteht in der Extraktion von anatomischen Landmarken oder Oberflächen aus den beiden Datensätzen, die dann aufeinander abgebildet werden. Der Vorteil bei der Verwendung von anatomischen statt künstlichen Landmarken besteht darin, daß diese im relevanten Bildbereich gewählt werden können, so daß Bildverzerrungen in anderen Bereichen die Registrierung nicht beeinflussen. Nachteil ist, daß korrespondierende anatomische Landmarken gerade in unterschiedlichen, sich ergänzenden Bildmodalitäten nur schwer zu finden sind. Eine weitere retrospektive Methode basiert auf der Verwendung von Ähnlichkeitsmetriken. Dabei wird die gesuchte Transformation durch Maximierung einer Ähnlichkeitsmetrik, beispielsweise der Kreuzkorrelation oder der Mutual Information [Maes (1997)], berechnet.

3. Elastizität der Transformationen

Die rigiden und nicht rigiden Verfahren unterscheiden sich in der Art der zulässigen Transformationen. *Rigide* Verfahren lassen nur solche Transfor-

mationen zu, die den Abstand zwischen je zwei Punkten unverändert lassen. Diese lassen sich in Translationen, Rotationen und Spiegelungen an Achsen zerlegen. *Affine* Verfahren erlauben affine (lineare) Transformationen, die gerade Linien auf gerade Linien unter Erhaltung von Parallelität abbilden. Neben den rigiden Transformationen gehören zu dieser Gruppe auch Skalierungen und Scherungen. Bei den *Projektiven* Verfahren werden gerade Linien in gerade Linien ab, wobei Parallelität nicht erhalten bleiben muß. Diese Transformationen lassen sich durch als affine Transformationen in einem höherdimensionalen Raum beschreiben. Dazu führt man als zusätzliche Dimension die homogenen Koordinaten ein [Elsen (1993)]. Bei den *elastischen* Verfahren können gerade Linien auch auf Kurven abgebildet werden. Elastische Verfahren eignen sich unter anderem zur Korrektur von Verzerrungen in MR-Daten oder zum Vergleich prä- und postoperativer Bilddaten nach einer Tumorresektion.

4. Bereich der Transformationen

Bei *globalen* Verfahren wirkt sich eine Veränderung eines Transformationsparameters auf das gesamte Bild aus, während sie bei *lokalen* Verfahren lediglich einen Teil des Bilds betrifft.

Ein spezielles Verfahren der Bildregistrierung wurde in [Christensen (1995)] vorgestellt: Dabei wird ein digitalisierter anatomischer Atlas, ein deformierbares Textbook elastisch an die zu registrierenden Bilder angepaßt. Durch inverse Transformation werden die Bilddaten dann mit dem Textbook registriert. Dies wird vor allem zum Vergleich von Gehirnfunktionen verschiedener Patienten verwendet, da dieses Verfahren individuelle Unterschiede in der Geometrie eliminiert.

2.5.3 Vorüberlegungen zur Entwicklung eines präzisen und effizienten Segmentierungsverfahrens

In *OCTOPUS* sollen CT- und MR-Daten registriert und zur Erstellung des Patientenmodells durch multimodale Segmentierung verwendet werden. In den beiden vorhergehenden Abschnitten hat sich gezeigt, daß digitalisierte anatomische Atlanten sowohl zur Segmentierung mit gleichzeitigem Labeling der Strukturen, als auch zur Bildregistrierung verwendet werden können. Bei der Anwendung am Auge könnte ein solches Verfahren neben der Zeitersparnis weitere entscheidende Vorteile bieten: Durch das anatomische Vorwissen und die Integration weiterer diagnostischer Methoden könnten auch solche Strukturen modelliert werden, die in den CT- bzw. MR-Daten nicht erkennbar sind und daher, wie in Abschnitt 2.5.1 erläutert wurde, mit Hilfe von schichtweisen Segmentierungsmethoden nicht erfaßt werden können.

Für die modellbasierte Segmentierung des Gehirns wurden bereits verschiedene Standardmodelle entwickelt [Greitz (1991), Arata (1995), Pross (1994)]. Um die

Methoden der modellbasierten Segmentierung zur Modellierung des Auges nutzen zu können, wird jedoch ein entsprechendes Standardmodell des Auges benötigt. Daher soll im Rahmen dieser Arbeit ein Modell des Auges entwickelt werden, das als Atlas für die Segmentierung und Registrierung von Bilddaten verwendet werden kann (Abschnitt 2.6). Die Wahl der für die Segmentierung und Registrierung zulässigen Transformationen ist abhängig von der Geometrie des Modells und wird daher als Ergebnis der Modellentwicklung in Abschnitt 3.4.1 erläutert.

2.6 Das Patientenmodell

Um eine modellbasierte Segmentierung und Registrierung von 3D-Daten durchführen zu können, benötigt man zunächst ein Standardmodell, das alle interessierenden Strukturen beinhaltet. Das Modell soll jedoch auch zur Therapieplanung von Patienten verwendet werden können, von denen keine digitalen 3D-Daten vorliegen. In diesem Fall muß in *OCTOPUS* ein Werkzeug zur Verfügung gestellt werden, das erlaubt, anhand von Parametern, die aus anderen Meßverfahren bekannt sind, ein möglichst präzises Modell zu erstellen.

Ein Ziel dieser Arbeit ist daher die Entwicklung eines parametrisierten geometrischen Modells, das sowohl durch die Angabe der Parameter präzise an die individuelle Geometrie angepaßt, als auch zur Segmentierung und Registrierung von 3D-Daten verwendet werden kann. Als Grundlage hierfür dient zum einen die Beschreibung der Anatomie des Auges in Abschnitt 2.2. Zum anderen wurde die Struktur des Patientenmodells aus *EYEPLAN* untersucht (Abschnitt 2.6.1) und als Basis für den Aufbau des Augenmodells in *OCTOPUS* verwendet.

Da der geometrische Aufbau des Modells Voraussetzung für die Herleitung von Berechnungen zu den weiteren Planungsschritten in Abschnitt 2.7 und 2.8 ist, wird dieser bereits in Abschnitt 2.6.2 dieses Kapitels beschrieben.

2.6.1 Das Augenmodell in *EYEPLAN*

Die Modellierung des Auges in *EYEPLAN* stützt sich auf die Ergebnisse der mechanischen Vermessung und Ultraschalldaten und damit im wesentlichen auf folgende Eingabewerte: Die Gesamtlänge des Auges, Dicke und Position der Linse und den Limbusdurchmesser.

- **Bulbus, Cornea und Limbus**
Die Augenlänge wird mit Hilfe von Ultraschall von der Corneaoberfläche bis zur inneren Sclerooberfläche gemessen (Abbildung 2.7). Bulbus und Cornea werden daraus als zwei sich schneidende Kugelflächen berechnet, deren Radien in festem Verhältnis zur gemessenen Augenlänge und zueinander stehen. Aus dem mechanisch während der OP gemessenen Limbusdurchmesser wird der Kugelschnitt der Cornea senkrecht zur Längsachse des Auges berechnet, dessen Durchmesser gleich dem Limbusdurchmesser ist. Der Umfang dieses Kugelschnitts bezeichnet im Modell den Limbus. Ein Problem hierbei ist, daß der so berechnete Limbus nicht notwendigerweise auf der Grenzfläche von Cornea und Sclera zu liegen kommt.
- **Linse**
Die Dicke der Linse und ihre Position relativ zur Corneaoberfläche werden aus der Ultraschallmessung direkt ins Modell übernommen. Der Linsendurchmesser wird als proportional zur Augenlänge angenommen.

- Ziliarkörper
Die Oberfläche des Ziliarkörpers wird über drei Ringe berechnet, deren äußere und innere Radien sowie z -Positionen proportional zur Augenlänge sind.
- Macula, Papille und Sehnerv
Die Durchmesser von Macula, Papille und Sehnerv sind fest, ebenso ihre Position: Die Macula liegt am hinteren Augenpol, Papille und damit auch der Sehnerv 4.3 mm nasal und 0.5 mm superior dazu.

Die Verwendung dieses Modells wirft Probleme auf, sobald ein Auge modelliert werden soll, dessen Proportionen nicht dem Normauge entsprechen. Wie in Abschnitt 2.2.1 erwähnt, variiert die Augenlänge bei verschiedenen Menschen in wesentlich höherem Maß als die Breite oder Höhe des Auges. Bei dem hier verwendeten Modell wird ein längeres Auge jedoch zwangsläufig auch breiter und höher modelliert, da nur ein gemeinsamer Durchmesser für die drei Raumrichtungen verwendet wird. Ebenso ist die Variation der Corneakrümmung unabhängig von der Augenlänge und nicht, wie in diesem Modell vorausgesetzt, proportional dazu. Der Limbus wird nur auf Grundlage seiner Position relativ zur Cornea berechnet und liegt daher im Modell nicht immer auf der Grenzfläche von Sclera und Cornea.

Eingabeparameter	Meßmethode
Gesamtlänge des Auges	Ultraschall A-Scan
Scleradicke	keine
Linsendicke	Ultraschall A-Scan
Linsenposition	Ultraschall A-Scan
Limbusdurchmesser	mechanische Vermessung
Tumorhöhe	Ultraschall B-Scan
Tumorprofil	Ultraschall B-Scan
Ausdehnung und Form der Tumorbasis	mechanische Vermessung Fundusfotografie
Clips: Abstände zwischen den Clips Abstände Clips - Tumor Abstände vordere Clips - Limbus	mechanische Vermessung

2.6.2 Entwicklung eines geometrischen Modells für die präzise Modellierung der Risikostrukturen im Auge

Die in *EYEPLAN* verwendeten Kugel- und Zylinderformen sind Spezialfälle der Ellipsoide bzw. elliptischen Zylinder. Daher wird zu den allgemeinen Gleichungen von Ellipsoid und elliptischem Zylinder übergegangen, um eine höhere Flexibilität des Modells zu erreichen.

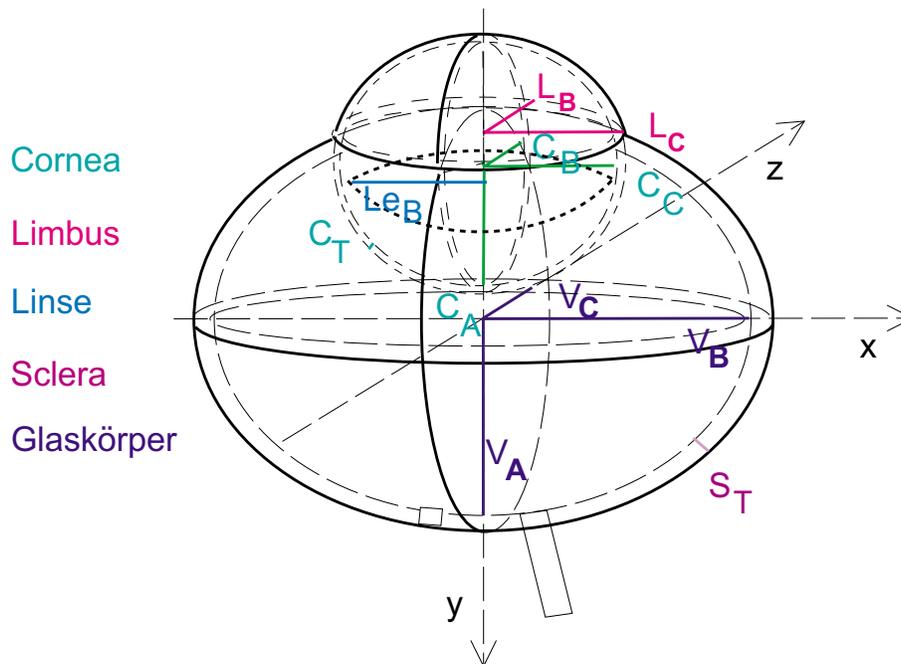


Abbildung 2.14: Geometrie des neuen Augenmodells

Zur Berechnung des Modells und seiner Konturen in Schichten der 3D-Bilddatensätze werden die in den folgenden Abschnitten 2.6.2.2 und 2.6.2.3 aufgeführten mathematischen Grundlagen benötigt. Auf die Auswirkungen des Übergangs von Kugel- zu Ellipsoidformen auf die weiteren Planungsschritte wird in Abschnitt 2.7 bzw. 2.8 eingegangen.

2.6.2.1 Aufbau des Modells

Ausgehend von dem in *EYEPLAN* verwendeten Augenmodell werden die einzelnen Strukturen des Auges daher wie folgt modelliert:

- Bulbus, Cornea und Limbus
Sclera und Cornea bzw. Glaskörper und vordere Augenkammer werden als sich im Limbus schneidende Ellipsoide mit je drei unabhängigen Achsen beschrieben. Die Corneakrümmung ist mit Mitteln der Keratometrie meßbar und kann frei eingegeben werden. Dadurch skaliert sie nicht mehr notwendiger Weise mit der Augenlänge, die in *EYEPLAN* vorausgesetzte Proportionalität kann dadurch aufgehoben werden. Die Längshalbachsen der Ellipsoide, die Sclera und Glaskörper beschreiben, sind nicht meßbar, sondern müssen aus der Gesamtlänge des Auges, den Durchmessern von Limbus und Cornea sowie den beiden anderen Halbachsen berechnet werden. Dabei ergibt sich jedoch folgendes Problem: Da das Auge kompliziertere Geometrien aufweisen kann, wie beispielsweise eine gekrümmte Grenzfläche von Cornea

und Sclera oder eine nicht über das ganze Auge konstante Sclera- oder Corneadicke, besteht die Gefahr, daß die Berechnung des Limbus als ebener Schnittfläche von Sclera und Cornea aus den Eingabeparametern unlösbar wird. Um dies zu vermeiden, wird bei der Erzeugung des Modells zunächst eine Reduzierung der Freiheitsgrade eingeführt, indem eine Rotationssymmetrie um die Längsachse des Auges, die y -Achse angenommen wird. Damit reduziert sich die Berechnung auf ein zweidimensionales, eindeutig lösbares Problem, dessen Lösung in Abschnitt 2.6.2.3 beschrieben wird. Die Rotationssymmetrie kann nach der Berechnung durch unabhängige Skalierung in x - und z -Richtung wieder aufgehoben werden.

- **Retina und Chorioidea**
Aufgrund der geringen Dicke der Retina in der Größenordnung von 0.1 mm lassen sich diese nicht geeignet als Volumen in CT-Datensätzen mit einer minimalen Voxelgröße von $0.3\text{ mm} \times 0.3\text{ mm} \times 1.0\text{ mm}$ darstellen. Daher wird die Retina als Oberfläche des Glaskörpers betrachtet und nicht explizit als VOI in das Modell aufgenommen. Auf eine Modellierung der weniger strahlenempfindlichen Chorioidea wird ganz verzichtet.
- **Linse**
Dicke und Durchmesser der Linse ändern sich mit der Stärke der Akkommodation. Daher wäre für eine genaue Modellierung dieser Strukturen erforderlich, daß die Akkommodation des Auges während der Vermessung der Akkommodation während der Therapie entspricht. Dies ist aber bei der zur Bestimmung der Linsenparameter verwendeten Ultraschallmessung nicht möglich, da hierbei der Ultraschallkopf direkt auf das geschlossene Augenlid aufgesetzt wird. Daher genügt für die Berechnung der Linse im Standardmodell zunächst ein einfaches Modell auf Basis der Ultraschalldaten, das dann im Rahmen der modellbasierten Segmentierung in den drei Hauptachsenrichtungen entsprechend skaliert werden kann: Entsprechend *EYEPLAN* wird die Linse im Standardmodell daher durch zwei sich schneidende Kugelflächen beschrieben.
- **Iris**
Die Iris wird durch eine Ellipsenscheibe mit frei wählbaren Durchmessern in x - und z -Richtung und einer festen Dicke von 0.6 mm modelliert.
- **Ziliarkörper**
Der Ziliarkörper ist er mit Hilfe der in Abschnitt 2.3 beschriebenen Methoden nicht direkt vermeßbar. Daher wird der Ziliarkörper anhand von Standardparametern modelliert. Die Position der Ora Serrata wird dabei 7 mm hinter dem Limbus gewählt (Abschnitt 2.2.1). Die Dicke des Ziliarkörpers wird von der Iris bis zur Mitte der Linse aus der Differenz der

Radien von Glaskörper und Linse an dieser Stelle bestimmt. Von der Linsenmitte nimmt sie zur Ora Serrata hin kontinuierlich bis auf einen Wert von etwa 2 mm ab.

- Macula, Papille und Sehnerv

Die Durchmesser von Macula, Papille und Sehnerv können ebenfalls nicht direkt vermessen werden und werden daher durch elliptische Zylinder unter Verwendung von Standardparametern beschrieben. Nach Abschnitt 2.2.1 werden Papille und Sehnerv dabei 3 mm medial und 1.5 mm superior, die Macula 1 mm temporal zum hinteren Augenpol positioniert.

Zur Bestimmung der Modellparameter kann zusätzlich zu den in der Tabelle in Abschnitt 2.6.1 aufgelisteten Meßmethoden die Keratometrie zur Bestimmung der Corneakrümmung verwendet werden.

2.6.2.2 Ellipsen- und Ellipsoidgleichungen

Die Ellipsoidgleichung ist Ausgangspunkt für alle folgenden Berechnungen am Augenmodell.

Ellipsoidgleichung in karthesischen Koordinaten

Für die folgenden Betrachtungen am Ellipsoid wird der Einfachheit halber der Koordinatenursprung als Mittelpunkt des Ellipsoids gewählt. Die Ellipsoidgleichung lautet dann [Bartsch (1986)]

$$\frac{x^2}{B^2} + \frac{y^2}{A^2} + \frac{z^2}{C^2} = 1, \quad (2.2)$$

wobei $B > 0$, $A > 0$, $C > 0$ die Halbachsen in x -, y -, z - Richtung bezeichnen.

Die Schnittfläche mit einer beliebigen Ebene $bx + ay + cz + d = 0$ durch den Mittelpunkt des Ellipsoids ist eine Ellipse: Aus

$$\frac{x^2}{B^2} + \frac{y^2}{A^2} + \frac{z^2}{C^2} - 1 = bx + ay + cz + d = 0$$

folgt

$$x^2 \left(\frac{1}{B^2} + \frac{b^2}{c^2 C^2} \right) + y^2 \left(\frac{1}{A^2} + \frac{a^2}{c^2 C^2} \right) + 2 \frac{ab}{c^2 C^2} xy + 2bdx + 2ady + (d^2 - 1) = 0.$$

Dies genügt der allgemeinen Ellipsengleichung [Bartsch (1986)]

$$ex^2 + 2fxy + gy^2 + 2hx + 2iy + j = 0. \quad (2.3)$$

Die Berechnung der Konturen eines Ellipsoids in einer beliebigen Ebene führt daher auf die Berechnung der entsprechenden Schnittellipse. Darüberhinaus können

Berechnungen für Punkte auf der Ellipsoidoberfläche durch die Betrachtung geeigneter Schnittellipsen vereinfacht werden.

Ellipsengleichung in karthesischen Koordinaten

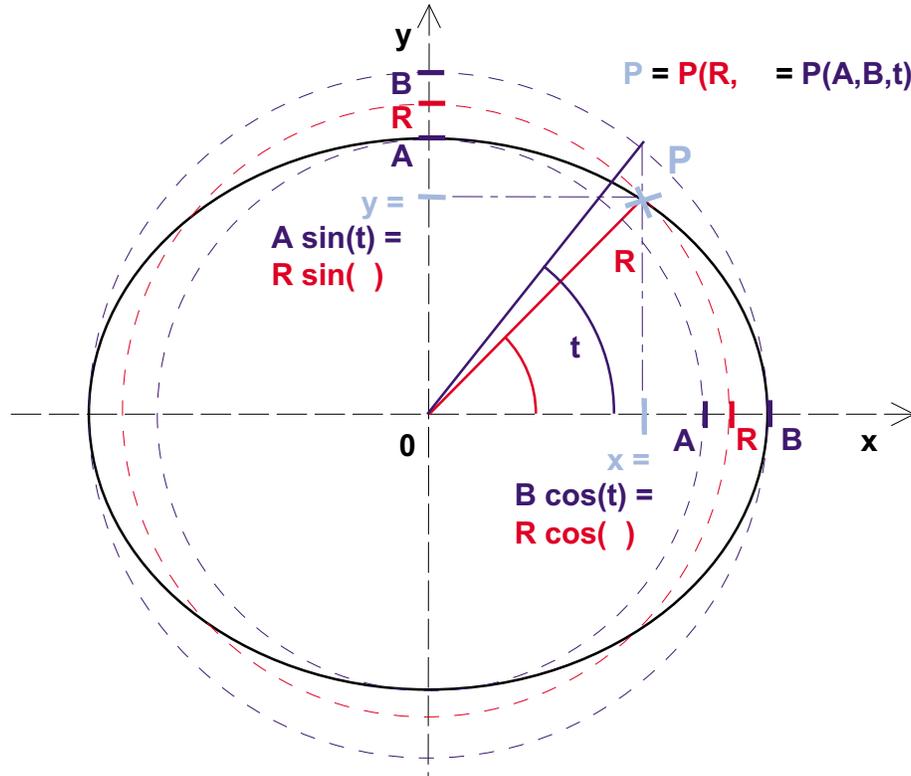


Abbildung 2.15: Ellipse

Die Mittelpunktsleichung einer Ellipse mit den Halbachsen $B > 0$, $A > 0$ in x - bzw. y - Richtung lautet [Bartsch (1986)]

$$\frac{x^2}{B^2} + \frac{y^2}{A^2} = 1. \tag{2.4}$$

Dabei läßt sich der Bogen der Ellipse als Funktion der *exzentrischen Anomalie* t beschreiben (Abbildung 2.15):

$$\begin{aligned} f: [0, 2\pi] &\longrightarrow \mathbf{R}^2, \\ t &\longrightarrow \vec{P}(t) = (x, y) = (B \cos t, A \sin t). \end{aligned} \tag{2.5}$$

Ellipsengleichung in Polarkoordinaten

Die Polarkoordinaten eines Punktes $\vec{P}(t)$ der Ellipse um den Ursprung erhält man über die Parametrisierung des Ellipsenbogens: Aus

$$\vec{P}(t) = (B \cos t, A \sin t) = (R \cos \varphi, R \sin \varphi) = \vec{P}(R, \varphi) \tag{2.6}$$

folgt

$$\tan \varphi = \frac{A}{B} \tan t. \quad (2.7)$$

Unter Verwendung von Gleichung 2.7 und den Additionstheoreme der Trigonometrie ergibt sich die Länge R des Vektors $\vec{P}(R, \varphi)$ als

$$\begin{aligned} R^2 &= B^2 \cos^2 t + A^2 \sin^2 t \\ &= \frac{A^2 B^2}{B^2 + A^2 \cos^2 \varphi - B^2 \cos^2 \varphi} \end{aligned} \quad (2.8)$$

Dies läßt sich vereinfachen zu:

$$R^2 = \frac{B^2}{1 - \varepsilon^2 \sin^2 \varphi} \quad \text{für } A \geq B \quad (2.9)$$

bzw.

$$R^2 = \frac{A^2}{1 - \varepsilon'^2 \cos^2 \varphi} \quad \text{für } B \geq A. \quad (2.10)$$

Der Parameter $e = \sqrt{A^2 - B^2}$ bzw. $e' = \sqrt{B^2 - A^2}$ wird als *lineare Exzentrizität*, $\varepsilon = e/B$ bzw. $\varepsilon' = e'/A$ als *numerische Exzentrizität* der Ellipse bezeichnet.

2.6.2.3 Berechnung der Limbusebene im Augenmodell

Die Gesamtlänge des Auges D , der Krümmungsradius C_A bzw. C_B der Cornea, und der Limbusradius L_B sind mit Hilfe von Ultraschall, Keratometrie bzw. direkt mechanisch meßbar und werden als gegeben angenommen. Für die Halbachse V_B des Bulbus in x-Richtung wird, sofern sie nicht aus CT-Daten bekannt ist, wegen der geringen individuellen Variation der Standardwert angenommen. Entsprechendes gilt für die Dicke S_T der Sclera. Gesucht sind die y-Halbachse V_A des Glaskörpers sowie die Position des Limbus L_{yc} und L_y an Cornea und Glaskörper.

Aus der Ellipsengleichung Gleichung 2.4 folgt für die y-Positionen L_{yc} und L_y des Limbus an den die Cornea bzw. den Bulbus beschreibenden Ellipsen

$$\frac{L_B^2}{C_B^2} + \frac{L_{yc}^2}{C_A^2} = 1 \quad \text{bzw.} \quad \frac{L_B^2}{(V_B + S_T)^2} + \frac{L_y^2}{(V_A + S_T)^2} = 1,$$

also

$$L_{yc} = C_A \sqrt{1 - \frac{L_B^2}{C_B^2}} \quad \text{bzw.} \quad L_y = (V_A + S_T) \sqrt{1 - \frac{L_B^2}{(V_B + S_T)^2}}. \quad (2.11)$$

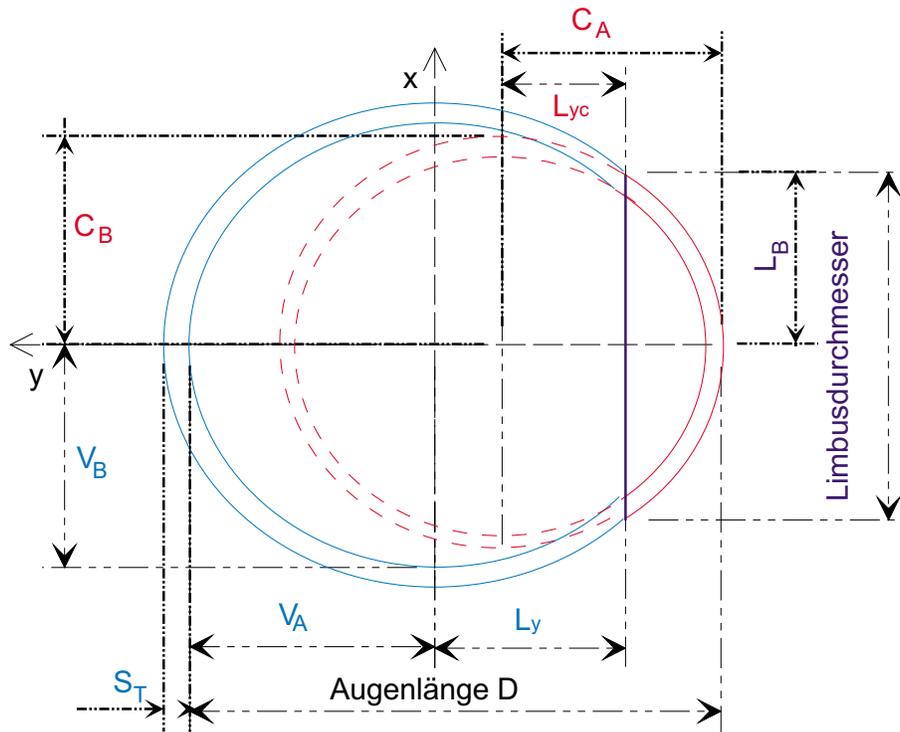


Abbildung 2.16: Berechnung der Position der Limbusebene im Augenmodell

Da sich die im Ultraschall meßbare Gesamtlänge des Auges, wie aus Abbildung 2.16 ersichtlich, als

$$D = V_A + L_y + (C_A - L_{yc})$$

ausdrücken läßt, folgt durch Einsetzen von Gleichung 2.11 und Auflösung nach V_A

$$V_A = \frac{D - (C_A - L_{yc}) - S_T k}{1 + k} \quad \text{mit} \quad k := \sqrt{1 - \frac{L_B^2}{(V_B + S_T)^2}}$$

2.7 Berechnung der Clippositionen am Augenmodell

Wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, werden vor der Therapie Tantalclips als Marker auf die Sclera aufgenäht. Diese Clips dienen einerseits als Hilfe für die Tumoreingabe im Fundusdiagramm, zum anderen zur Kontrolle der Patientenpositionierung vor jeder Bestrahlung. Daher muß nach Erstellung und Anpassung des Augenmodells die Position der Clips relativ zum Augenmodell berechnet werden, um daraus ihre Lage im Fundusdiagramm sowie die für eine bestimmte Bestrahlungsposition zu erwartenden Clippositionen in den Röntgenbildern berechnen zu können.

Dazu werden vor Beginn der Planung in der sogenannten Simulation Paare orthogonaler Röntgenbilder aufgenommen und die Koordinaten der Clips in den Aufnahmen bestimmt. Die Positionen der Clips am Augenmodell werden dann durch Minimierung des mittleren Abstands der Clips zur Sclerooberfläche berechnet. Dieses Verfahren hat sich bewährt und soll auch für die Therapieplanung mit *OCTOPUS* zur Verfügung gestellt werden.

Im folgenden Abschnitt wird daher ein kurzer Überblick über verschiedene Optimierungsverfahren gegeben und das für die Implementierung gewählte Verfahren ausführlicher beschrieben. Eine Beschreibung der Zielfunktion findet sich in Abschnitt 2.7.1.

2.7.1 Abstandsberechnung

Der Abstand eines Clips von einer Kugeloberfläche läßt sich leicht über die Verbindung vom Clip zum Mittelpunkt der Kugel berechnen, wenn der Radius der Kugel bekannt ist. Die Berechnung des exakten Abstands von einer Ellipsoidoberfläche ist jedoch komplizierter, da dazu zunächst die Senkrechte auf die Oberfläche gefunden werden muß. Zur Anpassung der Clipkoordinaten an das Augenmodell ist jedoch nicht der exakte Abstand, sondern eine Minimierung des mittleren quadratischen Abstands aller Clips zur Oberfläche notwendig. Daher genügt es, eine Funktion zu finden, deren Minimalstelle der gesuchten entspricht. Zur Vereinfachung wird daher der Abstand

$$d = |\vec{c} - \vec{P}| = |r - R|$$

des Clips \vec{c} zum Schnittpunkt \vec{P} des Clipvektors mit der Modelloberfläche verwendet, wobei der Mittelpunkt des Ellipsoid im Ursprung liegt. Dieser Schnittpunkt liegt auf der Schnittellipse des Ellipsoid mit einer Ebene, die \vec{c} enthält. Die Länge von \vec{P} kann daher nach Abschnitt 2.6.2.2 über die Polarkoordinaten eines Ellipsenpunktes berechnet werden.

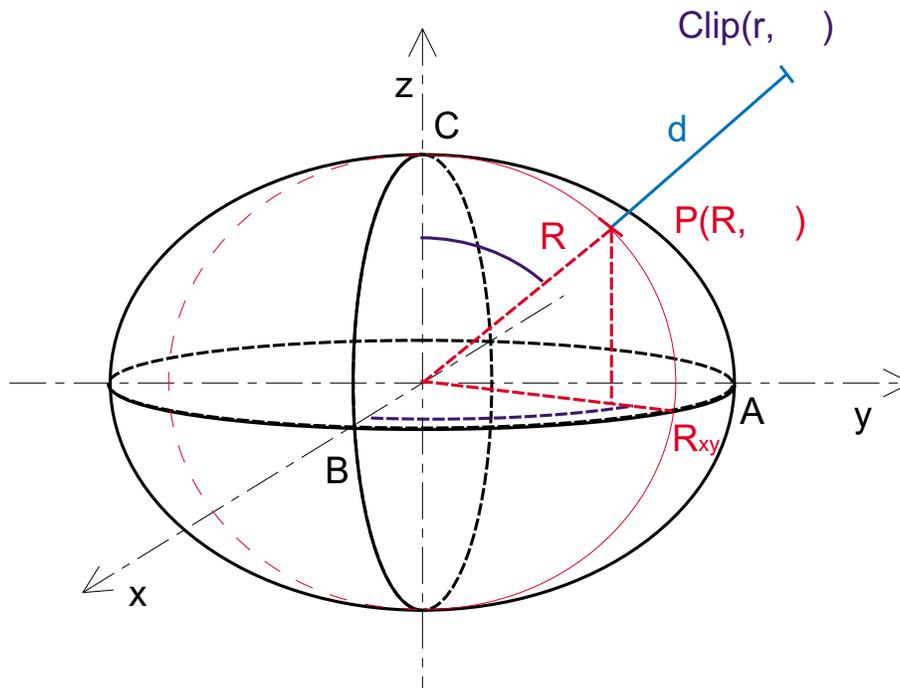


Abbildung 2.17: Berechnung des Abstands eines Clips zur Modelloberfläche

2.7.2 Optimierungsverfahren

Optimierungsprobleme werden mathematisch durch sogenannte *Ziel-* oder *Energiefunktionen* beschrieben, deren Maxima die bestmöglichen Lösungen des Problems darstellen. Solche Extremwertaufgaben sind mit Methoden der Analysis nur für zweimal stetig differenzierbare Zielfunktionen lösbar. In der Praxis sind diese Voraussetzungen jedoch meist nicht erfüllt, oder die Zielfunktionen sind so komplex, daß eine Lösung kaum möglich ist [Kinnebrock (1994)]. In solchen Fällen bedient man sich numerischer Optimierungsverfahren. Diese tasten sich iterativ durch Veränderung der Funktionsparameter an das gesuchte Extremum heran, bis eine bestimmte Abbruchbedingung erfüllt ist.

Allgemein läßt sich eine Optimierungsaufgabe also folgendermaßen formulieren: Endlich oder unendlich viele Zustände, die durch Parameter p_1, p_2, \dots, p_n definiert sind, bilden den *Suchraum* S , auf dem die Zielfunktion definiert ist. Die Zielfunktion $d : S \rightarrow \mathbf{R}$ bildet jeden Zustand in einen reellen Wert ab. Gesucht ist nun der Zustand für den d ein Maximum annimmt.

Es existiert eine Reihe von numerische Optimierungsverfahren, einige davon werden im folgenden kurz beschrieben:

2.7.2.1 Klassische Verfahren

Die klassischen iterativen Optimierungsverfahren, sind nur unter bestimmten Voraussetzungen anwendbar. Unter anderem zählen hierzu folgende Methoden:

- **Suchmethoden** durchsuchen einen endlichen Suchraum systematisch nach dem Extremum.
- **Gradientenmethoden** berechnen für einfach differenzierbare Funktionen in einem Startwert die Richtung des steilsten Anstiegs und legen in dieser Richtung den neuen Zustand fest.

2.7.2.2 Evolutionäre Verfahren

Während bei den klassischen Verfahren die Zustandsparameter nach einem bestimmten System verändert werden, um dem Maximum bei jeder Iteration näherzukommen, werden sie bei den evolutionären Verfahren mit Hilfe eines Zufalls-generators verändert. Diese Verfahren können daher prinzipiell auf jede Art von Zielfunktion angewendet werden.

- **Mutations-Selektions-Verfahren**

Das Mutations-Selektions-Verfahren stellt das einfachste der evolutionären Verfahren dar. Nach Veränderung des Ausgangszustandes Z_0 wird die Zielfunktion des neuen Zustandes Z_1 berechnet und mit dem Wert der Funktion für Z_0 verglichen. Ist $d(Z_1) > d(Z_0)$, wird Z_1 übernommen, andernfalls verwirft man Z_1 und kehrt zurück zu Z_0 . Dies wird iterativ wiederholt, bis ein bestimmtes Abbruchkriterium erfüllt ist. Dabei würfelt man die neuen Zustände üblicherweise aus immer kleiner werdenden Bereichen, um das Maximum möglichst genau eingrenzen zu können. Dadurch entsteht jedoch die Gefahr, in einem lokalen statt dem gesuchten globalen Maximum zu enden. Daher eignet sich dieses Verfahren für Zielfunktionen mit lokalen Maxima nur dann, wenn der Startzustand aufgrund von Zusatzinformationen geeignet gewählt werden kann.

- **Threshold Accepting**

Eine Möglichkeit, zu verhindern, daß die Optimierung in einem lokalen Maximum endet, besteht in folgender Variation des Mutations-Selektions-Verfahrens: Ein neuer Zustand, bei dem eine Verschlechterung der Zielfunktion auftritt, wird nur dann verworfen, wenn die Verschlechterung höchstens einen Betrag $T(i) \geq 0$ beträgt, also $d(Z_{i+1}) < d(Z_i) - T(i)$. Dabei wird die Toleranzschwelle (Threshold) $T(i)$ im Laufe der Iteration bis zum Wert $T = 0$ verkleinert. Auf diese Weise wird ein Verlassen lokaler Maxima ermöglicht.

- **Simulated Annealing**

Auch beim Simulated Annealing wird ein Akzeptieren schlechterer Zustände zugelassen. In diesem Fall wird die Entscheidung jedoch mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit nach der Boltzmannverteilung getroffen: Dabei ist die Wahrscheinlichkeit, daß der Zustand akzeptiert wird, obwohl er schlechter ist als der alte, umso größer, je besser der Wert der Zielfunktion des neuen Zustands ist.

2.7.3 Wahl des Verfahrens

Aufgrund der Komplexität der mehrdimensionalen Abstandsfunktion wurde ein numerisches Optimierungsverfahren mit der in Abschnitt 2.7.1 beschriebenen näherungsweise Abstandsfunktion als Zielfunktion verwendet. Als Optimierungsverfahren wurde nach folgenden Überlegungen das Mutations-Selektions-Verfahren gewählt: Bei den bisher zur Verfügung stehenden Patientendaten waren jeweils 4 Clips auf die Sclera aufgenäht. Die Abstandsfunktion besitzt dann aufgrund der Ellipsoidsymmetrie im allgemeinen zwei gleichwertige Minima. Das gesuchte Minimum kann daher auch durch aufwendigere Verfahren nicht eindeutig bestimmt werden. In den meisten Fällen werden die Clips auf die hintere Hälfte des Auges aufgenäht, so daß das gesuchte Minimum über die Angabe von Nebenbedingungen bestimmt werden kann. Bisher gibt es jedoch keine für jeden Patienten gültige Nebenbedingung, die in den Algorithmus implementiert werden konnte, so daß eine Kontrolle durch den Benutzer über einen Vergleich mit den CT-Daten und der Fundusfotografie unerlässlich ist.

2.8 Entwicklung eines multimodalen Fundusdiagramms für die präzise Modellierung des Zielvolumens

Die Tumoreingabe in *EYEPLAN* erfolgt, wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, durch Eingabe von Tumorbasis und -apex über Cursortasten in eine schematische Darstellung des Augenfundus, die die Positionen der Clips, des Sehnerven und der Macula enthält. Die aus den Fundusfotografien ersichtliche Ausdehnung und Lage des Tumors wird dabei frei Hand in die Fundusdarstellung übertragen, wobei die Positionen von Clips, Sehnerv und Macula als Orientierung dienen.

Um die Tumoreingabe zu erleichtern und präzisieren, soll im Rahmen dieser Arbeit ein multimodales Fundusdiagramm erstellt werden, in das alle verfügbaren Informationen integriert sind, so daß diese beim Einzeichnen von Tumorbasis und -apex in das Fundusdiagramm direkt berücksichtigt werden können:

- Augenmodell
- Clippositionen aus den Röntgenkontrollaufnahmen
- 3D-Daten
- Fundusfotografie

Zur Berechnung des Fundusdiagramms sind Projektionsvorschriften von der gekrümmten Retinaoberfläche in eine Ebene erforderlich. Neben der eigentlichen Projektion muß dabei auch deren Umkehrung bekannt sein, da zur Abbildung der 3D-Daten für jedes Pixel des Fundusdiagramms das entsprechende Voxel im 3D-Datensatz berechnet werden muß. Die Rückprojektion von zweidimensionalen Funduskoordinaten in dreidimensionale Koordinaten des Modellsystems wird darüberhinaus auch für die dreidimensionale Modellierung der Tumoroberfläche benötigt.

Von der Integration der 3D-Daten erhofft man sich eine Extraktion von Landmarken, die zur Registrierung der Fundusfotografie mit dem Modell und den 3D-Daten verwendet werden können. Hierfür kommen verschiedene Darstellungsarten in Frage, die in Abschnitt 2.8.3 beschrieben werden.

Vorüberlegungen zur Wahl der Projektionsverfahren

Die in Abschnitt 2.3.7 erwähnten Projektionsverfahren sind in der Literatur nur für Kugeloberflächen beschrieben. Daher muß zunächst ein Verfahren zur Projektion von Ellipsoidoberflächen in eine Ebene entwickelt werden. Da das Ziel

ist, Modell, 3D-Daten und Fundusfotografie korreliert in einem Diagramm darzustellen, wird eine Projektion benötigt, deren Abbildungseigenschaften zusätzlich denen der Fundusfotografie möglichst gut entspricht. Für sphärische Oberflächen wurde eine gute Übereinstimmung der Abbildungseigenschaften der Funduskameras mit der abstandstreuen Projektion festgestellt [Evans (1993), Massie (1999)].

Daher werden die Abbildungsvorschriften des abstandstreuen Verfahrens so modifiziert, daß sie allgemein für Ellipsoidoberflächen gültig sind. Zu Vergleichszwecken wird auch das flächentreue Verfahren entsprechend modifiziert. Die dazu benötigten Formeln werden in den Abschnitten 2.8.1 und 2.8.2 hergeleitet.

In den folgenden Berechnungen liegen o.B.d.A. die Mittelpunkte von Ellipsoiden und Ellipsen sowie das Zentrum des Fundusdiagramms immer im Ursprung des jeweiligen Koordinatensystems.

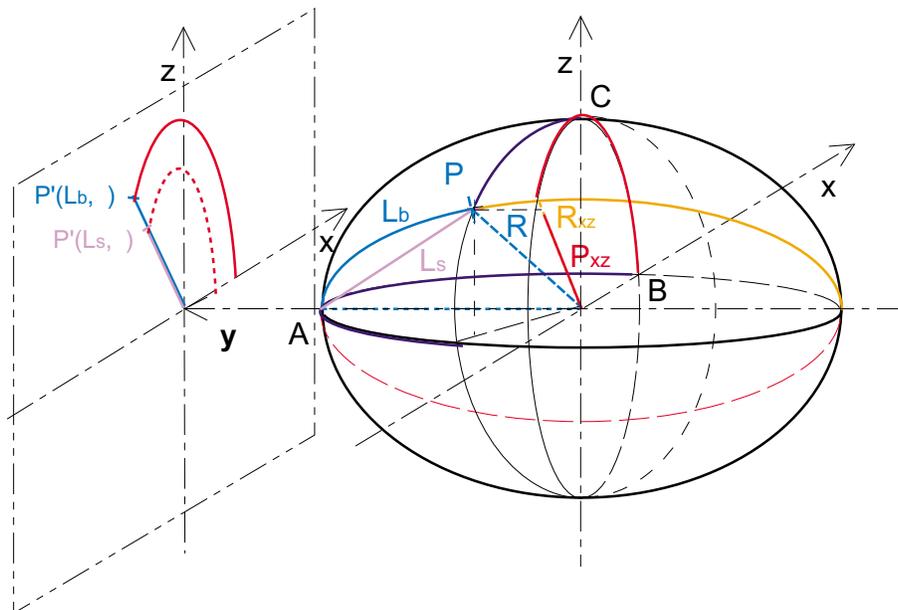


Abbildung 2.18: Berechnung der Projektion einer Ellipsoidoberfläche in eine Ebene

2.8.1 Entwicklung der Projektionsverfahren

Die beiden Projektionsarten unterscheiden sich in der Berechnung des Abstandes L des Bildpunktes vom Funduszentrum:

- **Flächentreue Projektion**

Im Fall der flächentreuen Projektion ist L_S proportional zur Länge der Sehne zwischen den beiden Punkten und läßt sich daher leicht über den dreidimensionalen euklidischen Abstand berechnen.

- **Abstandstreue Projektion**

Der Abstand L_B ist proportional zur Bogenlänge des Ellipsoid zwischen hinterem Augenpol und \vec{P} . Der Bogen zwischen zwei Punkten einer Ellipsoidoberfläche entspricht dem Bogen zwischen den beiden Punkten auf der Schnittellipse, die durch die beiden Punkte und den Mittelpunkt des Ellipsoids festgelegt ist. Daher wird ein Verfahren benötigt, das erlaubt, die Länge des Bogens zwischen zwei Punkten einer Ellipse zu ermitteln. Die Herleitung dieses Verfahrens findet sich in Abschnitt 2.8.1.1.

Der Polarwinkel β des Bildpunktes \vec{P}' eines dreidimensionalen Punktes \vec{P} der Ellipsoidoberfläche im Fundusdiagramm ist unabhängig von der Projektionsart. Er ergibt sich aus der Projektion von \vec{P} in die Äquatorialebene des Auges, also die xz -Ebene des Modells (Abbildung 2.18).

2.8.1.1 Herleitung der Bogenlänge einer Ellipse

Die Länge L einer ebenen Kurve

$$\begin{aligned} f: [0, t_0] &\longrightarrow \mathbf{R}^2, \\ t &\longmapsto f(t), \end{aligned}$$

ist allgemein gegeben durch [Forster II (1984)]

$$L(t_0) = \int_0^{t_0} \|f'(t)\| dt. \quad (2.12)$$

Die Länge des Ellipsenbogens von 0 bis t_0 ergibt sich also aus der Ableitung der Funktion des Ellipsenbogens (Gleichung 2.5)

$$f'(t) = (-B \sin t, A \cos t)$$

durch

$$\begin{aligned} L(t_0) &= \int_0^{t_0} \|f'(t)\| dt \\ &= \int_0^{t_0} \sqrt{B^2 \sin^2 t + A^2 \cos^2 t} dt \\ &= A \int_0^{t_0} \sqrt{1 - \left(1 - \left(\frac{B}{A}\right)^2\right) \sin^2 t} dt \quad \text{für } A \geq B. \end{aligned}$$

Zusammen mit der Definition der numerischen Exzentrizität $\varepsilon^2 := 1 - \left(\frac{B}{A}\right)^2$ ergibt sich somit das elliptische Integral zweiter Gattung

$$L(t_0) = A \int_0^{t_0} \sqrt{1 - \varepsilon^2 \sin^2 t} dt \quad \text{mit } A \geq B. \quad (2.13)$$

Für $A \leq B$ folgt analog mit $0 \leq \varepsilon'^2 := 1 - (\frac{A}{B})^2 < 1$

$$L(t_0) = B \int_0^{t_0} \sqrt{1 - \varepsilon'^2 \cos^2 t} dt \quad \text{mit } A \leq B. \quad (2.14)$$

Die Integrale in Gleichung 2.13 bzw. 2.14 sind analytisch nicht lösbar und müssen, wie in Abschnitt 2.8.1.2 beschrieben, durch numerische Verfahren genähert werden.

2.8.1.2 Numerische Berechnung des elliptischen Integrals zweiter Gattung

Elliptische Integrale zweiter Gattung lassen sich durch Potenzreihenentwicklung in Partialsummen zerlegen. Die Potenzreihenentwicklung

$$(1+x)^r = \sum_{i=0}^{\infty} \binom{r}{i} x^i \quad \text{für } r \in \mathbf{R} \quad \text{und} \quad |x| < 1$$

mit den verallgemeinerten Binomialkoeffizienten [Bartsch (1986)]

$$\binom{r}{i+1} = \binom{r}{i} \cdot \frac{r-i}{i+1} \quad \text{mit} \quad \binom{r}{0} = 1$$

liefert für den Integranden die unendliche Reihe

$$\begin{aligned} \sqrt{1 - \varepsilon^2 \sin^2 t} &= \sum_{i=0}^{\infty} \binom{\frac{1}{2}}{i} (-\varepsilon^2 \sin^2 t)^i \\ &= 1 - \frac{1}{2} \varepsilon^2 \sin^2 t - \frac{1}{8} (\varepsilon^2 \sin^2 t)^2 - \frac{1}{16} (\varepsilon^2 \sin^2 t)^3 \\ &\quad - \frac{5}{128} (\varepsilon^2 \sin^2 t)^4 - \frac{7}{256} (\varepsilon^2 \sin^2 t)^5 - \dots \end{aligned}$$

Die Partialsummen sind Riemann-integrierbare Funktionen, die gleichmäßig gegen die Ausgangsfunktion konvergieren. Die Integration vertauscht dann mit der Summe. Es ergibt sich für die Bogenlänge der Ellipse nach Gleichung 2.13 für $A \geq B$

$$\begin{aligned} L(t_0) &= A \int_0^{t_0} \sqrt{1 - \varepsilon^2 \sin^2 t} dt \\ &= A \int_0^{t_0} \sum_{i=0}^{\infty} \binom{\frac{1}{2}}{i} (-\varepsilon^2 \sin^2 t)^i dt \\ &= A \sum_{i=0}^{\infty} \binom{\frac{1}{2}}{i} (-\varepsilon^2)^i \int_0^{t_0} \sin^{2i} t dt \\ &= A \left(\int_0^{t_0} dt - \frac{1}{2} \varepsilon^2 \int_0^{t_0} \sin^2 t dt - \frac{1}{8} \varepsilon^4 \int_0^{t_0} \sin^4 t dt - \frac{1}{16} \varepsilon^6 \int_0^{t_0} \sin^6 t dt \right. \\ &\quad \left. - \frac{5}{128} \varepsilon^8 \int_0^{t_0} \sin^8 t dt - \frac{7}{256} \varepsilon^{10} \int_0^{t_0} \sin^{10} t dt - \dots \right) \end{aligned}$$

Wird die Reihe nach dem n -ten Glied abgebrochen, so ist der Fehler höchstens $At_0 \sum_{i=n}^{\infty} \varepsilon^{2i} = At_0 \frac{\varepsilon^{2n}}{1-\varepsilon^2}$, da der Binomialkoeffizient und ε^2 betragsmäßig kleiner als 1 sind und das Integral maximal $t_0 \leq 2\pi$ ist. Um den Fehler unter δ zu drücken, genügt es

$$n > \frac{\ln\left(\frac{\delta(1-\varepsilon^2)}{At_0}\right)}{\ln \varepsilon^2} \quad (2.15)$$

zu wählen.

Zur Berechnung der Einzelintegrale kann die Rekursion

$$\int_0^{t_0} \sin^{2i} t \, dt = -\frac{1}{2i} \sin^{2i-1} t_0 \cos t_0 + \frac{2i-1}{2i} \int_0^{t_0} \sin^{2i-2} t \, dt$$

verwendet werden [Bronstein (1987)]. Analoge Berechnungen gelten für Gleichung 2.14 durch Entwicklung von

$$\sqrt{1 - \varepsilon'^2 \cos^2 t} = \sum_{i=0}^{\infty} \binom{\frac{1}{2}}{i} \left(-\varepsilon'^2 \cos^2 t\right)^i$$

und unter Verwendung von

$$\int_0^{t_0} \cos^{2i} t \, dt = \frac{1}{2i} \cos^{2i-1} t_0 \sin t_0 + \frac{2i-1}{2i} \int_0^{t_0} \cos^{2i-2} t \, dt.$$

2.8.2 Entwicklung der Verfahren zur Rückprojektion

Aus dem zweidimensionalen Bildpunkt $P'(\vec{L}, \beta)$ im Fundusdiagramm läßt sich der dreidimensionale Punkt \vec{P} auf der Ellipsoidoberfläche am einfachsten in der Darstellung

$$\vec{P} = R \begin{pmatrix} \sin \alpha \cos \beta \\ \cos \alpha \\ \sin \alpha \sin \beta \end{pmatrix} \quad (2.16)$$

berechnen. Der Winkel β entspricht dabei dem Polarwinkel von \vec{P}' im Fundusdiagramm. Der Winkel α zwischen hinterem Augenpol und dem gesuchten 3D-Punkt \vec{P} sowie die Länge R müssen aus der Länge L des Vektors \vec{P}' im Fundusdiagramm bestimmt werden. Dazu bestimmt man zunächst unter Verwendung von β die Schnittellipse mit der Ebene, die von der Projektion von \vec{P} in die xz -Ebene und der y -Achse aufgespannt wird.

- **Flächentreue Projektion**

Die Berechnung von α aus der Länge der Sehne erfolgt unter Verwendung des Satzes von Pythagoras.

- **Abstandstreue Projektion**

Da die Berechnung der Bogenlänge $L(\alpha)$ analytisch nicht umkehrbar ist, muß die Lösung durch numerische Verfahren approximiert werden. Dazu kann das Newtonsche Verfahren zur Bestimmung von Nullstellen für die Funktion $\tilde{L}(\alpha) = L(\alpha) - l$ verwendet werden.

Die Länge R von \vec{P} erhält man nun wieder unabhängig von der Projektionsart über die Ellipsengleichung in Polarkoordinaten Abschnitt 2.6.2.2.

2.8.2.1 Newtonsches Verfahren zur Nullstellenbestimmung

Für eine zweimal stetig differenzierbare, abschnittsweise konvexe bzw. konkave Funktion $g: [a, b] \rightarrow \mathbf{R}$ mit einer Nullstelle $s \in [a, b]$ und $g'(x) \neq 0$ für $x \in [a, b]$ konvergiert nach dem Newtonschen Satz [Forster I (1987), Schmeisser (1976)] die Folge

$$x_{n+1} := x_n - \frac{g(x_n)}{g'(x_n)} \in [a, b] \quad \text{für } n \in \mathbf{N}_0 \quad (2.17)$$

bei geeigneter Wahl des Startwerts x_0 monoton und quadratisch gegen die Nullstelle s der Funktion g .

2.8.3 Darstellung der 3D-Daten

Für die Darstellung der 3D-Daten im Fundusdiagramm wird zunächst für jedes Pixel des Fundusdiagramms über die Rückprojektion der korrespondierende dreidimensionale Punkt auf der Modelloberfläche und im entsprechenden 3D-Datensatz berechnet. Dem Funduspixel wird dann wahlweise nach einer der im folgenden beschriebenen Renderingmethoden ein Wert zugeordnet. Diesen Methoden liegen Ray-Tracing-Verfahren zugrunde, die in Abschnitt 2.8.5 beschrieben werden.

2.8.3.1 Mittelwertbildung

Bei der Darstellung der CT-Daten sind insbesondere die Positionen der Clips von Interesse. Die Clips werden im CT durch extrem hohe Hounsfieldwerte abgebildet. Daher kann eine Abbildung der Clips im Fundusdiagramm wie folgt erreicht werden: Man verfolgt mittels Ray Tracing den Strahl vom Augemittelpunkt zum jeweiligen Voxel und bildet den Mittelwert der Hounsfieldwerte der Voxel, die vom Strahl getroffen werden. Berücksichtigt man bei der Mittelwertbildung nur solche Voxel, deren Hounsfieldwerte in einem geeigneten Intervall liegen, erhält man eine selektive Darstellung der Clips.

2.8.3.2 Shaded Surface Display (SSD)

Um ein Oberflächenprofil des Augenfundus aus 3D-Daten zu erhalten, wurde das Shaded Surface Display nach der Beschreibung in [Hearn (1986)] implementiert. Dabei wird die Oberfläche aus den 3D-Daten mittels Ray-Tracing extrahiert: Ein Strahl wird so lange verfolgt, bis er auf das erste Voxel trifft, das aufgrund seiner Bildinformation als zur Struktur zugehörig erkannt wird. Die Oberfläche der Struktur ist dann durch die Voxel bestimmt, in denen der Ray-Tracer abgebrochen wurde. Es existieren verschiedene Methoden zur Darstellung der Oberfläche. Da hier nur die Form von Oberflächen und keine weiteren Texturen oder Muster interessieren, wurde ein einfaches Beleuchtungsmodell gewählt: Man betrachtet den Strahl als imaginäre Lichtquelle und ordnet dem Bildpunkt einen Wert zu, der der Intensität der Lichtreflexion entspricht. Diese Intensität ist proportional zum Skalarprodukt der Oberflächennormale \vec{t} mit dem Richtungsvektor \vec{s} des Lichtstrahls. Die Oberflächennormale läßt sich dabei durch den Grauwertgradienten im jeweiligen Punkt der Oberfläche berechnen.

2.8.4 Dreidimensionale Tumormodellierung

Aus den zweidimensionalen Koordinaten der Tumorbasis im Fundusdiagramm soll nun ein VOI-Modell des Tumors erzeugt werden. Dazu wird ein Verfahren benötigt, das erlaubt, aus den zweidimensionalen Koordinaten der Tumorbasis und der Höhe und Lage des Apex die dreidimensionalen Koordinaten der Tumoroberfläche zu berechnen. Die Höhe des Tumors im Apex ist dabei aus dem A-Scan des Ultraschalls bekannt. Da jedoch im Fundusdiagramm keine Informationen über das Höhenprofil des Tumors enthalten sind, müssen hierfür zusätzliche Annahmen gemacht werden: Aus den B-Scan Ultraschall-Daten kann die ungefähre Form des Tumors abgeschätzt und durch eine analytische Funktion beschrieben werden, die in die Berechnung der Tumoroberfläche eingeht.

2.8.4.1 Entwicklung des Verfahrens

Zur Berechnung der dreidimensionalen Tumoroberfläche wird wie folgt vorgegangen: Zunächst werden aus den zweidimensionalen Koordinaten der Tumorbasis über die in Abschnitt 2.8 beschriebene Rückprojektion die 3D-Koordinaten der Tumorbasis bestimmt. Für jeden Punkt der Tumorbasis erhält man aus der Oberflächenfunktion die Tumorphöhe in diesem Punkt. In einem mit dem Wert 0 initialisierten Datenwürfel findet man die zum Tumolvolumen gehörigen Voxel des CT-Datensatzes mit Hilfe eines Ray-Tracing-Verfahrens, auf das in Abschnitt 2.8.5 eingegangen wird, indem für jeden Punkt der dreidimensionalen Tumorbasis ein Strahl in Richtung des Augenzentrums verfolgt wird, bis seine Länge die Tumorphöhe im jeweiligen Basispunkt erreicht. Die vom Strahl getroffenen Voxel liegen im Tumolvolumen, ihnen wird der Wert 1 zugeordnet. Die Konturen der

Tumoroberfläche erhält man dann über ein bereits in *VIRTUOS* implementiertes Verfahren zur Kantenextraktion in 3D-Daten, die Oberfläche durch Triangulierung der Konturen.

2.8.4.2 Wahl der Oberflächenfunktion

Nach den Erfahrungen in der Augen-Protonen-Therapie ist die häufigste Tumormorphologie durch einen quadratischen Abfall der Tumorrhöhe mit dem Abstand vom Apex gekennzeichnet. Zur Berechnung der Tumorrhöhe $h_{\vec{P}}$ in jedem Punkt \vec{P} der Tumorbasis wurde daher eine Oberflächenfunktion implementiert, bei der die Tumorrhöhe quadratisch mit dem relativen Abstand d des Punktes vom Apex \vec{A} abnimmt:

$$h_{\vec{P}} = h_{\vec{A}}(1 - d^2) \quad (2.18)$$

Dabei wird der relative Abstand d aus dem zweidimensionalen Abstand der Bildpunkte im Fundusdiagramm wie folgt ermittelt:

$$d = \frac{|\vec{P}' - \vec{A}'|_{2D}}{|\vec{B}' - \vec{A}'|_{2D}} \quad (2.19)$$

Dabei sind \vec{P}' der betrachtete Basispunkt und \vec{A}' der Apex im Fundusdiagramm. Der Punkt der äußeren Grenzlinie des Tumors, der auf der Halbgeraden von \vec{A}' nach \vec{P}' liegt, ist mit \vec{B}' bezeichnet.

Eine Untersuchung über die verschiedenen Oberflächenformen der Tumore könnte Hinweise auf weitere sinnvolle Oberflächenfunktionen geben, die dann zusätzlich implementiert und vom Benutzer nach Bedarf ausgewählt werden könnten.

2.8.5 Ray Tracing

Durch Ray Tracing ist allgemein eine Methode gegeben, einen simulierten Strahl im Raum zu verfolgen und so festzustellen, welche Objekte im Raum von ihm getroffen werden. Dies findet vor allem Verwendung bei der Darstellung von dreidimensionalen Szenen in der Computergrafik, wo der Verlauf von Strahlen einer Lichtquelle unter Berücksichtigung von Reflexion und Brechung simuliert wird, wodurch ein plastischer Eindruck der Szene gewonnen wird [Hearn (1986)]. In der Medizin wird Ray Tracing unter anderem zur Dosisberechnung, zur Erstellung von Digitalen Rekonstruierten Röntgenbildern (DRR) aus CT-Daten oder zur Oberflächendarstellung von Daten ohne vorherige Segmentierung verwendet.

Im Rahmen dieser Arbeit werden zur Berechnung der Darstellung von 3D-Daten mit den in Abschnitt 2.8.3 beschriebenen Verfahren sowie zur dreidimensionalen Modellierung des Tumors nach Abschnitt 2.8.4 geeignete Ray-Tracing-Verfahren benötigt. Daher werden im folgenden zwei gängige Ray-Tracing-Verfahren beschrieben und verglichen, um ein für die hier gestellten speziellen Anforderungen geeignetes Verfahren bestimmen zu können.

2.8.5.1 Ray Tracer nach Amanatides und Woo

Dem Ray Tracer nach Amanatides und Woo [Amanatides (1987)] liegt ein einfacher und schneller Algorithmus zugrunde, der für die Computergrafik entwickelt wurde. Er basiert im wesentlichen darauf, daß für Voxel jeweils das Nachbarvoxel gesucht wird, das vom Strahl als nächstes getroffen wird, ohne die genauen Ein- und Austrittspunkte oder Weglängen für jedes Voxel zu berechnen.

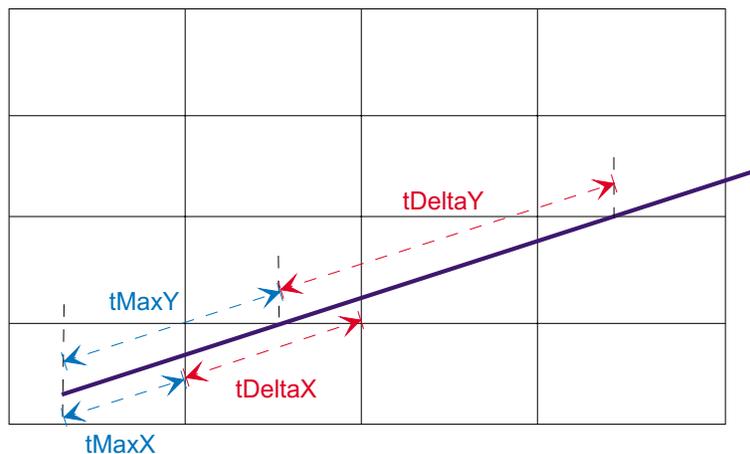


Abbildung 2.19: Funktionsweise des Ray Tracers nach Amanatides und Woo

Der Strahl wird beschrieben durch $\vec{u} + t\vec{v}$ mit $t \geq 0$ wobei \vec{u} den Startpunkt und \vec{v} den Richtungsvektor des Strahls bezeichnen.

Der Algorithmus besteht aus zwei Phasen, die im folgenden für den zweidimensionalen Fall beschrieben werden:

- In der Initialisierungsphase wird das Startvoxel berechnet. Liegt die Quelle des Strahls, wie bei unserer Anwendung innerhalb des Datensatzes, ist das Startvoxel direkt durch \vec{u} gegeben. Ausgehend vom Startpunkt werden die Werte $tMaxX$ und $tMaxY$ für t berechnet, für die der Strahl die erste vertikale bzw. horizontale Voxelgrenze trifft. Entsprechend bestimmt man die Werte $tDeltaX$ und $tDeltaY$ in t , für die die horizontale bzw. vertikale Komponente des Strahls einer Voxelbreite bzw. Voxelhöhe entspricht (Abbildung 2.19). Die Vorzeichen $stepX$ und $stepY$ der Komponenten des Richtungsvektors \vec{v} besagen, ob sich die Voxelnummer beim Überschreiten einer Voxelgrenze erhöht oder erniedrigt.
- In der Phase der Iteration wird durch Vergleich der Werte für $tMaxX$ und $tMaxY$ bestimmt, in welcher Richtung das nächste Voxel vom Strahl getroffen wird: Der kleinere Wert wird um das entsprechende $tDelta$ erhöht, die

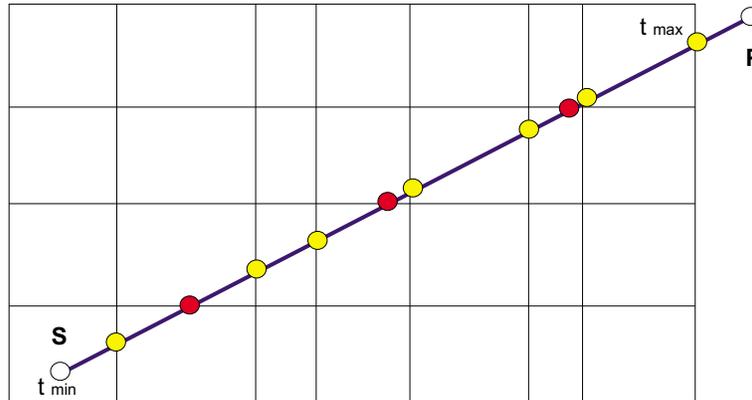


Abbildung 2.20: Funktionsweise des Ray Tracers nach Siddon

Voxelnummer steigt bzw. fällt in der entsprechenden Dimension um eins. Die Iteration wird so lange durchgeführt, bis ein geeignetes Abbruchkriterium erfüllt oder der Datenwürfel verlassen wird.

2.8.5.2 Ray Tracing nach Siddon

Der Ray Tracer nach Siddon berechnet den Verlauf eines Strahls in einem Volumendatensatz anhand seiner Schnittpunkte mit den Grenzflächen zwischen den Voxeln (Abbildung 2.20) [Siddon (1985)].

Die parallelen Grenzflächen eines 3D-Datensatzes von (N_x, N_y, N_z) Voxeln sind gegeben durch

$$\begin{aligned} x_i &= x_{i-1} + d_x(i) & \text{mit } i &\in 1, \dots, N_x, \\ y_j &= y_{j-1} + d_y(j) & \text{mit } j &\in 1, \dots, N_y, \\ z_k &= z_{k-1} + d_z(k) & \text{mit } k &\in 1, \dots, N_z, \end{aligned}$$

wobei x_i, y_j, z_k die Position der jeweiligen Grenzfläche und $d_x(i), d_y(j), d_z(k)$ den Abstand zur Grenzfläche mit der nächstniedrigeren Ordnungszahl bezeichnen.

Für einen Strahl

$$\vec{r} = \vec{s} + t(\vec{p} - \vec{s}) \quad \text{mit } 0 \leq t \leq 1$$

vom Startpunkt $\vec{s} = (s_x, s_y, s_z)$ zum Endpunkt $\vec{p} = (p_x, p_y, p_z)$ ergeben sich die Schnittpunkte mit den Ebenen durch die Strahlparameter

$$\begin{aligned} t &= t_x(i) = \frac{x_i - s_x}{p_x - s_x} & \text{mit } p_x - s_x &\neq 0, \\ t &= t_y(j) = \frac{y_j - s_y}{p_y - s_y} & \text{mit } p_y - s_y &\neq 0, \\ t &= t_z(k) = \frac{z_k - s_z}{p_z - s_z} & \text{mit } p_z - s_z &\neq 0. \end{aligned}$$

Wird der Nenner einer der Gleichungen gleich 0, verläuft der Strahl parallel zur entsprechenden Ebene. Die deshalb nicht definierten Werte von t_x, t_y bzw. t_z werden im weiteren nicht berücksichtigt. Gleiches gilt für Werte von t_x, t_y bzw. t_z , die nicht im zulässigen Wertebereich $[t_{min}, t_{max}]$, der die endliche Ausdehnung des Datenwürfels berücksichtigt, liegen. Dieser Wertebereich ist durch

$$\begin{aligned} t_{min} &= \max\{0, \min[t_x(0), t_x(N_x)], \min[t_y(0), t_y(N_y)], \min[t_z(0), t_z(N_z)]\} \\ t_{max} &= \min\{1, \max[t_x(0), t_x(N_x)], \max[t_y(0), t_y(N_y)], \max[t_z(0), t_z(N_z)]\} \end{aligned}$$

gegeben.

Die Schnittpunkte des Strahls werden nun nach ihrem Wert für t in aufsteigender Reihenfolge sortiert. Daraus erhält man die vom Strahl getroffenen Voxel inklusive der jeweiligen Länge des Strahls im Voxel.

2.8.5.3 Vergleich der Verfahren

Der Siddon-Ray-Tracer bietet die Möglichkeit einer sehr präzisen Strahlmodellierung, da bei diesem Verfahren für jedes Voxel die anteilige Schnittlänge des Strahls berechnet wird. Dadurch wird eine Wichtung der Voxel im Prozeß des Rendings und damit eine vergleichsweise artefaktarme Darstellung möglich. Nachteil des Verfahrens ist ein durch die Anzahl der Rechenoperationen bedingter hoher Zeitaufwand.

Das Verfahren nach Amanatides und Woo liefert keine Information über die Schnittlänge des Strahls in einem Voxel, wodurch stärkere Bildartefakte resultieren können. Vorteil des Verfahrens ist der geringe Zeitaufwand aufgrund der geringen Anzahl von benötigten Rechenoperationen.

Ein ausführlicher Vergleich der beiden beschriebenen Verfahren wurde in [Kress (1999)] durchgeführt. Dabei betrug der für den Siddon-Ray-Tracer benötigte Zeitaufwand das etwa 20-fache des Zeitaufwandes, der für den Algorithmus nach Amanatides und Woo festgestellt wurde.

2.8.5.4 Wahl des Verfahrens

Da sowohl die Berechnung des Fundusdiagramms, als auch die dreidimensionale Modellierung des Tumors während der eigentlichen Therapieplanung durchgeführt werden, soll ein möglichst zeitsparendes Verfahren eingesetzt werden: Durch eine Minimierung des Zeitaufwands für die in der Therapieplanung verwendeten automatischen Verfahren steht mehr Zeit für die Planungsschritte zur Verfügung, die eine Benutzerinteraktion erfordern. Daher wurde in beiden Fällen der Ray Tracer nach Amanatides und Woo implementiert, der aufgrund folgender Überlegungen für die jeweilige Zielsetzung auch ausreichend genau erschien:

- Projektion der 3D-Daten

Da bei der Projektion der 3D-Daten die Verfolgung des Strahls vom Augenzentrum zur Retinaoberfläche fast ausschließlich den Glaskörperraum betrifft, in dem nur eine geringe oder ohnehin hauptsächlich durch Artefakte bedingte Schwankung der Grauwerte zu erwarten ist, ist hier eine Wichtung der Bildwerte der einzelnen Voxel, wie sie mit Hilfe des Verfahrens nach Siddon möglich wäre, nicht von Bedeutung.

- 3D-Modellierung des Tumors

Bei der 3D-Modellierung des Tumors wird allen vom Strahl getroffenen Voxeln ohnehin ein einheitlicher Wert zugewiesen, weshalb in diesem Fall eine Information über die Schnittlänge des Strahls mit den einzelnen Voxeln nicht von Interesse ist.

Kapitel 3

Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Verfahren zur präzisen Modellierung von Auge und Tumor für die Protonentherapie von Augentumoren entwickelt und in die Umgebung des 3D-Bestrahlungsprogramms *OCTOPUS* integriert. In diesem Kapitel wird zunächst ein Überblick über den gesamten Prozeß der Modellierung gegeben, bevor in den Abschnitten 3.3 bis 3.8 erste Planungsergebnisse präsentiert werden. Die Entwicklung des Programms sowie die Herleitung der dafür notwendigen Verfahren wurde bereits in Kapitel 2 in den Abschnitten 2.5 bis 2.8 beschrieben.

3.1 Prozeß der Modellerstellung

Der gesamte Prozeß der Erstellung eines präzisen Patientenmodells für die dreidimensionale Therapieplanung gliedert sich, wie in Abbildung 3.1 dargestellt, in folgende Schritte:

1. **Erzeugen des Modells**

Zunächst wird aus Standardwerten und den verfügbaren Zusatzinformationen, die man aus der Vermessung des Auges mit Hilfe von Ultraschall, mechanischer Vermessung und Keratometrie erhält, ein Modell des Auges erstellt.

2. **Anpassung des Modells**

Dieses Modell wird dann - sofern 3D-Daten des Patienten in digitaler Form vorliegen - als Atlas für eine modellbasierte Segmentierung benutzt. Dabei wird das Modell interaktiv an 3D-Bilddaten angepaßt, wodurch man schnell eine präzise Beschreibung der individuellen Patientengeometrie erhält. Falls keine 3D-Daten des Patienten zur Verfügung stehen, kann dieser Schritt übersprungen werden, da er für das weitere Vorgehen nicht zwingend erforderlich ist. Da jedoch nicht alle Parameter des Augenmodells direkt meßbar

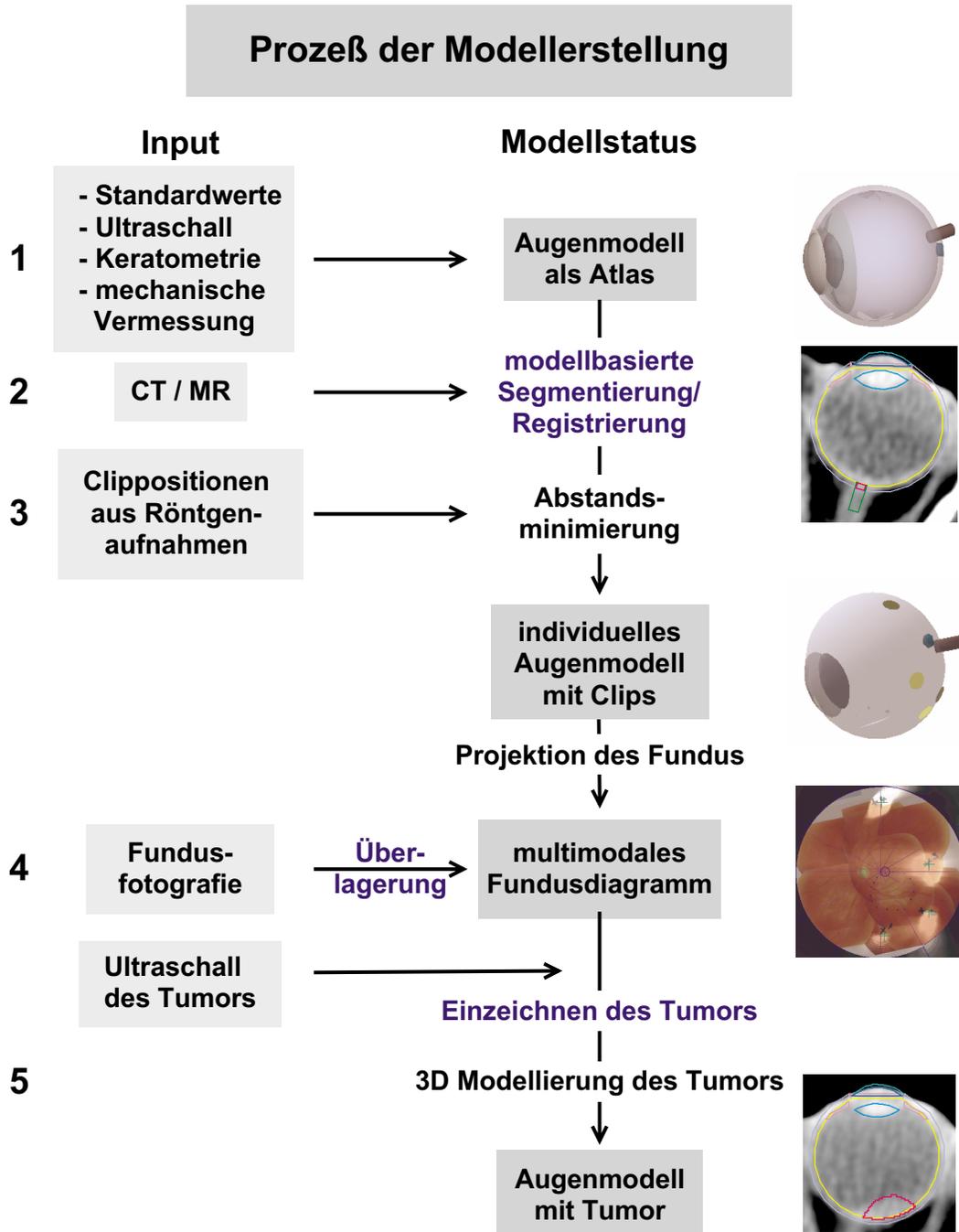


Abbildung 3.1: Prozeß der Modellerstellung

sind, müssen zum Teil Standardwerte verwendet werden, und man muß Abstriche bei der Genauigkeit des Modells machen. Zudem geht ein weiterer Vorteil der modellbasierten Segmentierung verloren. Durch die Anpassung an CT-Daten erhält man redundante Informationen und damit die Möglichkeit einer Konsistenzprüfung. So können beispielsweise bei der Ultraschallmessung der Augenlänge Fehler dadurch entstehen, daß bei der Vermessung nicht genau die Längsachse des Auges getroffen und ein Wert entlang einer falschen Achse bestimmt wird. Solche Fehler können durch Überlagerung des Modells mit den CT-Daten detektiert und durch entsprechende Skalierung des Modells beseitigt werden.

3. Berechnung der Clippositionen am Augenmodell

Nach Abschluß der Modellerstellung und -anpassung wird die Position der Clips am Augenmodell berechnet. Dazu werden, wie in Abschnitt 2.7 beschrieben, die aus den Röntgenkontrollaufnahmen relativ zum ortsfesten Koordinatensystem der Bestrahlungseinheit bekannten Clippositionen mit Hilfe von Optimierungsverfahren in das Referenzkoordinatensystem des Augenmodells transformiert.

4. Tumoreingabe im multimodalen Fundusdiagramm

Die Tumoreingabe erfolgt in einem zweidimensionalen Fundusdiagramm, in dem die Informationen aus Augenmodell, 3D-Daten und Fundusfotografie überlagert dargestellt werden. Dabei dienen die Positionen der Clips, die aus CT, Fundusfoto und Augenmodell extrahiert und zur Kontrolle miteinander verglichen werden können, als Orientierung. Vorteil der unabhängigen Clipbestimmung aus CT, Modell und Foto ist die Möglichkeit der Konsistenzprüfung: Zum einen kann durch eine Abweichung der Positionen in CT und Modell eine schlechte Anpassung des Modells an die CT-Daten in Schritt 2 oder eine Fehlberechnung der Clippositionen am Modell (Schritt 3) detektiert werden. Zum anderen liefert ein Vergleich mit den in der Fundusfotografie markierten Positionen Hinweise auf eine unkorrekte Markierung der Clips oder eine schlechte Korrelation von Fotografie und Fundusdiagramm. Von einer Segmentierung des Tumors in den MR-Daten ist abzusehen, da sich die Tumoroberfläche dort nicht präzise gegen eine eventuelle Netzhautablösung abgrenzen läßt.

5. Dreidimensionale Tumormodellierung

Aus der zweidimensionalen Eingabe von Tumorbasis und -apex sowie der Tumorrhöhe im Apex wird die dreidimensionale Tumoroberfläche automatisch berechnet. Hierzu werden Parabelfunktionen verwendet, da dies nach den Erfahrungen in der Augentumorthherapie die häufigste Tumorform ist. Die Implementierung weiterer Funktionen zur Beschreibung der Oberfläche, die je nach individueller Tumorform ausgewählt werden können, ist geplant.

Dazu ist jedoch eine Untersuchung und Analyse der verschiedenen auftretenden Tumorformen nötig, die erst durchgeführt werden kann, wenn eine ausreichende Menge an Datenmaterial vorliegt.

6. Erstellung eines künstlichen CT-Datensatzes

Im Verlauf des Projektes hat sich gezeigt, daß sich die Original-CT-Daten aufgrund von starken Clipartefakten häufig nicht als Grundlage für eine präzise Dosisberechnung eignen. Daher wurde eine Möglichkeit geschaffen, aus dem Augenmodell einen künstlichen CT-Datensatz zu erzeugen, der für eine genauere Dosisberechnung verwendet werden kann.

3.2 Struktur des Augenmodells

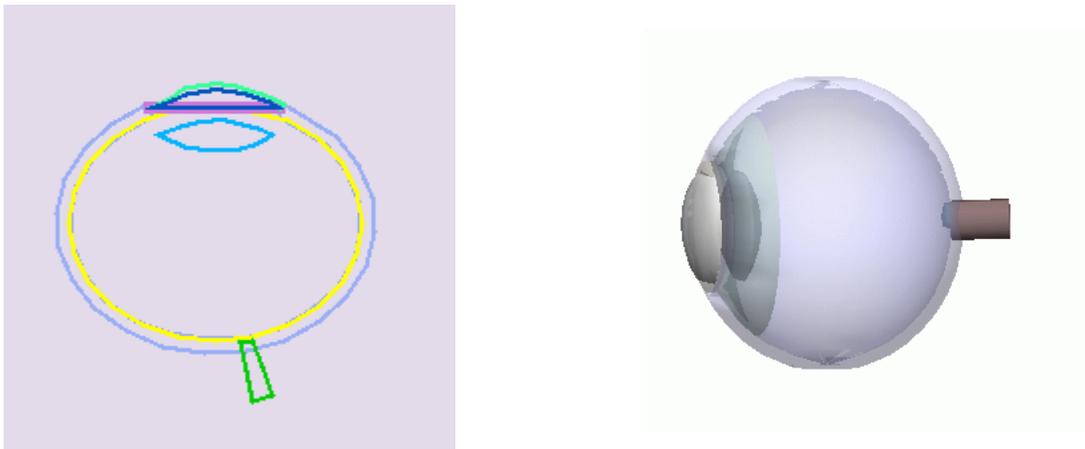


Abbildung 3.2: Beispiel eines Augenmodells: links die Konturen in einem transversalen Schnitt durch das Modell, rechts die dreidimensionale Grafik

Das geometrische Modell beschreibt die Strukturen des Auges durch die Funktionen von Ellipsoiden und elliptischen Zylindern. Dabei werden Sclera, Glaskörper, Cornea, vordere Augenkammer und Linse über Ellipsoide, Macula, Sehnerv und Papille als elliptische Zylinder modelliert. Iris und Ziliarkörper werden unter Verwendung von Ellipsen dargestellt. Der Aufbau des geometrischen Modells ist im Detail in Abschnitt 2.6.2 beschrieben. In Tabelle 3.1 findet sich eine Übersicht über die einzelnen Strukturen des Auges, ihre Beschreibung durch geometrische Formen und die dazu benötigten Parameter. Die angegebenen Parameterwerte sind die aus der Literatur abgeleiteten Standardwerte und werden bei der Modellerstellung durch Meßwerte ersetzt, soweit diese zur Verfügung stehen.

Man erhält so ein flexibel an die jeweilige Patientengeometrie anpaßbares Modell, das universell einsetzbar ist und auch in anderen Bereichen, wie beispielsweise der Plaquetherapie von Augentumoren (siehe Abschnitt 2.1.1) von Nutzen sein kann.

Organ	Geometrie	Parameter	Standardwert
Glaskörper	Ellipsoid	Halbachse in x Halbachse in y Halbachse in z	$V_B = 11.5 \text{ mm}$ $V_A = 12.0 \text{ mm}$ $V_C = 11.5 \text{ mm}$
Sclera	Ellipsoidschale	Dicke innere HA \equiv HA des Glaskörpers äußere HA \equiv innere HA + Dicke	$S_T = 1.0 \text{ mm}$
Ziliarkörper		aus Limbus und Glaskörper	
Iris	Ellipsenscheibe	äußere Halbachse in x äußere Halbachse in z innere Halbachse in x innere Halbachse in z Dicke	$I_{Ba} = 5.3 \text{ mm}$ $I_{Ca} = 5.3 \text{ mm}$ $I_{Bi} = 0.8 \text{ mm}$ $I_{Ci} = 0.8 \text{ mm}$ $I_T = 0.6 \text{ mm}$
Limbus	Ellipse	Halbachse in x Halbachse in z	$L_B = 5.3 \text{ mm}$ $L_C = 5.3 \text{ mm}$
Kammer	Ellipsoid	Halbachse in x Halbachse in y Halbachse in z	$C_B = 7.8 \text{ mm}$ $C_A = 7.8 \text{ mm}$ $C_C = 7.8 \text{ mm}$
Cornea	Ellipsoidschale	Dicke innere HA \equiv HA der Kammer äußere HA \equiv innere HA + Dicke	$C_T = 0.52 \text{ mm}$
Linse	Ellipsoid	Halbachse in x Halbachse in y Halbachse in z Dicke Position der hinteren Grenzfläche	$Lens_B = 5.0 \text{ mm}$ $Lens_A = 5.0 \text{ mm}$ $Lens_C = 5.0 \text{ mm}$ $Lens_T = 1.0 \text{ mm}$
Macula	elliptischer Zylinder	Halbachse in x Halbachse in z Höhe	$M_B = 0.6 \text{ mm}$ $M_C = 0.6 \text{ mm}$ $M_H = 1.0 \text{ mm}$
Sehnerv	elliptischer Zylinder	Halbachse in x Halbachse in z Höhe	$N_B = 1.5 \text{ mm}$ $N_C = 1.5 \text{ mm}$ $N_H = 5.0 \text{ mm}$
Papille	elliptischer Zylinder	Halbachse in x Halbachse in z Höhe	$P_B = 0.75 \text{ mm}$ $P_C = 0.75 \text{ mm}$ $P_H = 1.0 \text{ mm}$

Tabelle 3.1: Parametrisierung des geometrischen Augenmodells und Voreinstellungen der einzelnen Parameter

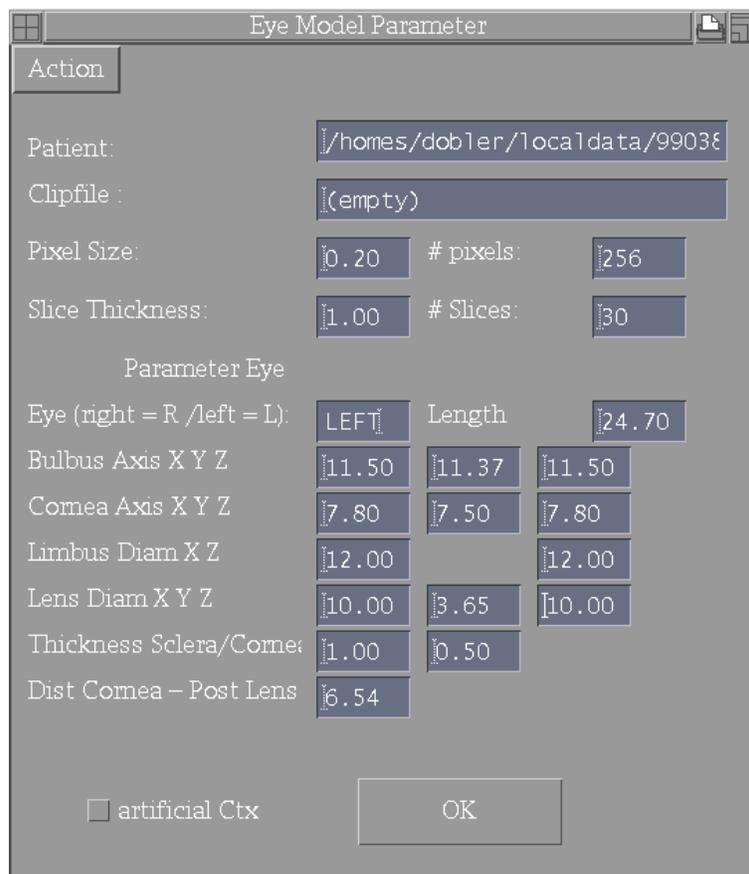


Abbildung 3.3: Benutzeroberfläche für die Eingabe und Anzeige der Modellparameter

Die Beschreibung des Modells durch analytische Funktionen nicht zur Visualisierung in Form eines Oberflächenmodells oder zur Überlagerung der Modellkonturen in Schichten von 3D-Daten geeignet. Daher wird aus dem geometrischen Modell ein digitalisiertes VOI-Modell erstellt: Dazu werden zunächst durch Schnitte des Modells mit den 2D-Schichten eines 3D-Datensatzes die Konturen des Modells berechnet, die dann in diesen Schichten angezeigt werden können. Transformationen im Rahmen der modellbasierten Segmentierung wirken sich direkt auf das digitalisierte Modell aus und werden in Echtzeit in den eingeblendeten Konturen angezeigt. Zur Darstellung der Oberfläche wird aus den Konturen durch Triangulierung ein digitales dreidimensionales VOI-Modell erstellt, das direkt für die 3D-Visualisierung verwendet werden kann. Durch interaktive Veränderung der Positionierung dieses Modells relativ zum Protonenstrahl können geeignete Einstrahlwinkel gefunden und die Dosisverteilung für die jeweilige Positionierung berechnet werden. Zur Berechnung der Clippositionen und des Fundusdiagramms wird jedoch das geometrische Modell verwendet, da diese Berechnungen auf Grundlage

analytischer Funktionen schneller und präziser durchgeführt werden können.

Hierarchie des Modells

Um eine Anpassung der VOIs an 3D-Bilddaten zu erleichtern, wird das Modell hierarchisch gegliedert. Alle VOIs stehen dabei in einem definierten Verhältnis zueinander, das durch Eltern-Kind-Beziehungen beschrieben werden kann. Wird nun für ein bestimmtes VOI eine Transformation aufgerufen, wird diese nicht nur für das jeweilige VOI, sondern auch für dessen Kinder und alle weiteren Nachkommen ausgeführt. Ein Vorteil dieser hierarchischen Anordnung ist eine Erleichterung und Beschleunigung des Segmentierungsprozesses, da die Transformationen nicht für jede einzelne Struktur extra aufgerufen werden müssen: Stattdessen kann zunächst durch Transformation der obersten Hierarchiestufe eine Anpassung des Gesamtmodells erfolgen und im Anschluß die relative Lage einzelner Strukturen im Gesamtmodell korrigiert werden. Darüberhinaus können dadurch Fehler in der Segmentierung vermieden werden, die durch Übersehen einzelner, insbesondere kleiner Strukturen leicht entstehen können. Die Hierarchie des Augenmodells wurde entsprechend Abbildung 3.4 realisiert.

Diese Erweiterung des VOI-Modells ist in allen Bereichen der Strahlentherapie von Nutzen und wurde daher allgemein in *VIRTUOS* implementiert und auf diesem Wege allgemein für die Therapieplanung zugänglich gemacht.

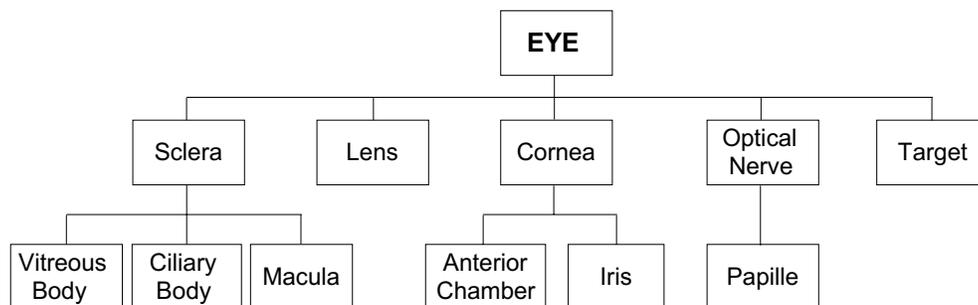


Abbildung 3.4: Hierarchie des Augenmodells

3.3 Erzeugen des Augenmodells

Das Augenmodell wird, wie in Abbildung 3.5 veranschaulicht, über folgende Einzelschritte erzeugt:

1. Zunächst werden in einem Datenblatt die bereits eingetragenen Standardwerte aus Tabelle 3.1 gegebenenfalls durch Meßwerte aus Ultraschall- und mechanischen Vermessungen ersetzt (siehe Abbildung 3.3). Auf Grundlage dieser Daten wird, wie in Abschnitt 2.6.2 beschrieben, anhand von Ellipsoiden und elliptischen Zylindern ein geometrisches Modell erstellt.
2. Aus dem geometrischen Modell werden durch Schnitte mit den parallelen Schichten eines Datenwürfels die Konturen des VOI-Modells berechnet und in den Schichten des Datensatzes angezeigt.
3. Durch Triangulierung der Konturen erhält man ein Oberflächenmodell für die Dosisberechnung und eine dreidimensionale Darstellung des Modells. Hierzu wurde das von Boissonnat und Geiger entwickelte Triangulierungsprogramm *NUAGES* verwendet [Boissonnat (1988), Geiger (1993)].

Die Verwendung von Meßdaten aus Ultraschall, Keratometrie und mechanischer Vermessung zur Berechnung des Modells bietet verschiedene Vorteile: Zum einen kann der Segmentierungsprozeß um einige Skalierungsschritte reduziert und dadurch beschleunigt werden, wenn die Abmessungen des Modells bereits gut mit den Abmessungen des Patienten übereinstimmen. Zum anderen kann dies auch als Konsistenzprüfung dienen, da redundante Informationen, wie beispielsweise die mit Ultraschall vermessene Augenlänge und die CT-Daten, verwendet werden. Darüberhinaus wird dadurch eine genauere Modellerstellung auch für solche Patienten möglich, von denen keine 3D-Daten vorliegen.

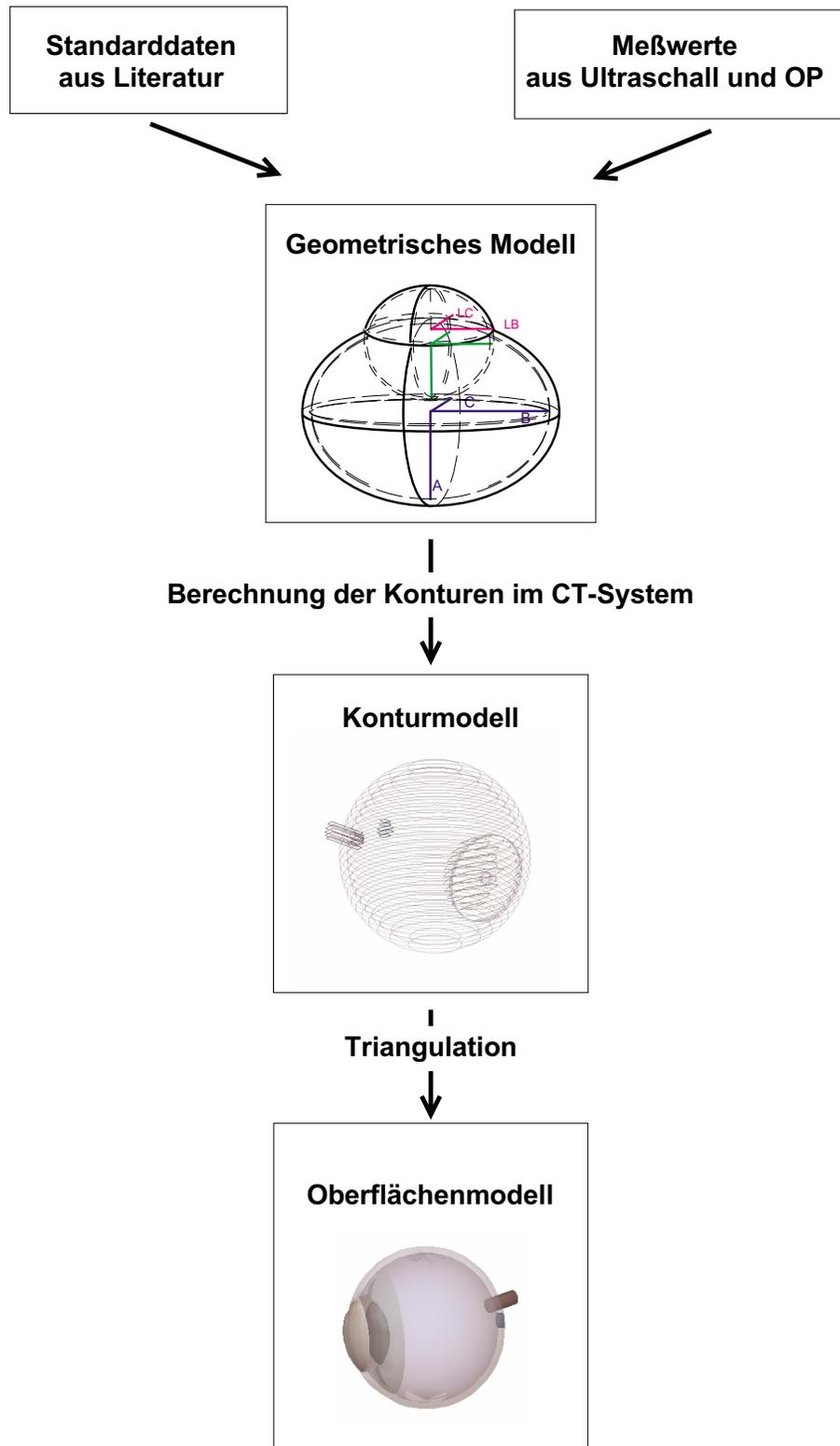


Abbildung 3.5: Erzeugen des Augenmodells

3.4 Multimodale Segmentierung der 3D-Daten

Die multimodale Segmentierung von 3D-Daten bietet den Vorteil, daß Informationen aus verschiedenen, sich ergänzenden bildgebenden Verfahren in die Modellierung einfließen, wodurch die Qualität des Segmentierungsergebnisses weiter verbessert werden kann. Für eine solche multimodale Segmentierung müssen jedoch die 3D-Daten zunächst korreliert werden. Da die eigentliche Segmentierung der 3D-Daten über ein modellbasiertes Verfahren erfolgt, kann man diese direkt zur Registrierung der Bilddaten nutzen und so einen zusätzlichen Prozeßschritt zur Registrierung einsparen. Verwendet man das an den Referenzdatensatz angepaßte Modell als Atlas zur Segmentierung des zweiten Datensatzes, erhält man die zur Registrierung nötige Transformation als Nebenprodukt der Segmentierung. Der Datensatz wird durch die Inverse der Transformation, die bei der Segmentierung auf das gesamte Modell, also die oberste Hierarchiestufe der VOI-Modells, angewendet wurde, mit den Referenzdaten korreliert. Die Transformation der Datenwürfel wurde mit Hilfe eines Algorithmus durchgeführt, der in *VIRTUOS* bereits zur Verfügung stand [Ebert (1998)].

Das Verfahren zur Anpassung des Augenmodells wird anhand von CT- und MR-Daten beschrieben, da im Rahmen dieses Projektes keine Daten anderer 3D-Bildmodalitäten zur Verfügung standen. Prinzipiell ist mit diesem Verfahren aber die Segmentierung und Registrierung beliebiger 3D-Bilddaten möglich. Der gesamte Prozeß der multimodalen Segmentierung gliedert sich dann in folgende Schritte:

1. Modellbasierte Segmentierung der CT-Daten unter Verwendung des nach Abschnitt 3.3 erzeugten Augenmodells als Atlas
2. Modellbasierte Segmentierung der MR-Daten unter Verwendung des bereits mit den CT-Daten registrierten Augenmodells als Atlas
3. Registrierung der Datensätze durch Transformation von Modell und MR-Daten mit der Inversen der Modelltransformation
4. Eventuelle Anpassung der einzelnen Strukturen im Detail auf Grundlage der jeweils geeigneteren Bildmodalität

3.4.1 Modellbasierte Segmentierung

Das Verfahren

Zur modellbasierten Segmentierung von 3D-Datensätzen wurde ein manuelles Verfahren implementiert. Dabei wird vom Benutzer das gewünschte VOI ausgewählt und interaktiv durch Translationen, Rotationen und Skalierungen an den jeweiligen Datensatz angepaßt. Dabei spezifiziert der Benutzer mit Hilfe von

Schiebereglern die einzelnen Transformationen, wobei jede Veränderung direkt in den Schichten des Datensatzes durch Einblendung der VOI-Konturen angezeigt wird.

Wahl der zulässigen Transformationen

Bei der modellbasierten Segmentierung des Auges soll das Standardmodell zusätzliche Informationen über die Geometrie des Auges liefern, die aufgrund der unzureichenden Auflösung der 3D-Daten aus diesen nicht ersichtlich sind. Daher ist es sinnvoll, nur Transformationen des Modells zuzulassen, die die geometrische Form der einzelnen VOIs erhalten. Im Fall der Ellipsoide und elliptischen Zylinder ist dies für die affinen Transformationen erfüllt [DTV 1 (1998)]. Da man aber zusätzlich die Orthogonalität des Referenzsystems der VOIs erhalten möchte, sollen darüberhinaus Scherungen ausgeschlossen werden. Daher werden Skalierungen nur in Richtung der orthogonalen Koordinatenachsen des Referenzsystems des jeweiligen VOI zugelassen.

3.4.2 Beispiele und Beurteilung

In den Abbildung 3.6 bis 3.12 werden Beispiele für die modellbasierte Segmentierung und Registrierung unter Verwendung des neuen Augenmodells dargestellt und mit anderen Methoden verglichen. Die einzelnen Strukturen sind dabei jeweils farblich wie folgt gekennzeichnet: die Sclera hellblau, der Glaskörper gelb, die Cornea grün, die vordere Augenkammer dunkelblau, die Linse hellblau, Iris und Ziliarkörper lila, der Sehnerv grün, die Papille rot und die Macula blau. Nähere Erläuterungen finden sich im Text der jeweiligen Abbildungen.

Multimodale modellbasierte Segmentierung

Ein Beispiel einer multimodalen Segmentierung mit Registrierung zweier Bildmodalitäten ist in den Abbildungen 3.6 bis 3.8 gegeben. Dabei zeigen die Abbildungen 3.6 und 3.7 jeweils Ausgangspunkt und Ergebnis der modellbasierten Segmentierung der CT- bzw. MR-Daten. In Abbildung 3.8 sind sich entsprechende Schichten der registrierten Daten dargestellt. Die Güte der Registrierung läßt sich an der Überlagerung der beiden Datensätze erkennen: Dabei werden in Abbildung 3.9 die beiden Datensätze aus Abbildung 3.8 schachbrettartig überlagert, so daß die Übereinstimmung insbesondere an den Grenzen der Quadrate kontrolliert werden kann, in Abbildung 3.10 wurden die beiden Datensätze unterschiedlich eingefärbt und überlagert. Aus beiden Darstellungen ist ersichtlich, daß die Lage der Strukturen sehr gut übereinstimmt.

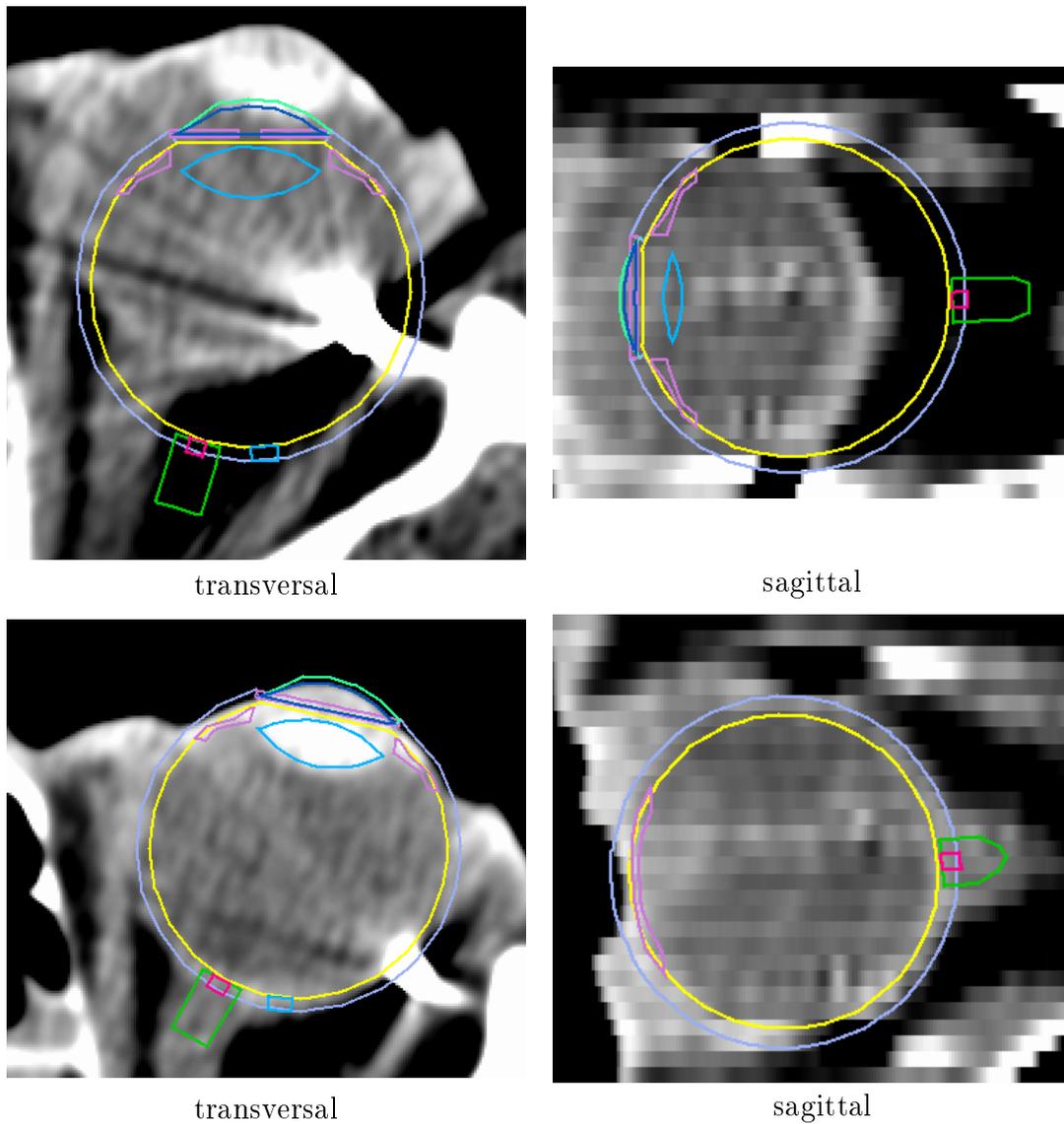


Abbildung 3.6: Modellbasierte Segmentierung von CT-Daten: Die Abbildung zeigt transversale und sagittale Schichten eines CT-Datensatzes, denen die entsprechenden Konturen des Augenmodells überlagert wurden. Oben sind die Konturen vor, unten nach der Anpassung dargestellt. In den CT-Daten lassen sich Augapfel, Linse und Sehnerv unterscheiden. Die Tantalclips zeichnen sich als sehr helle Stellen ab und bilden strahlenförmige Artefakte, die sich durch die gesamte Schicht ziehen.

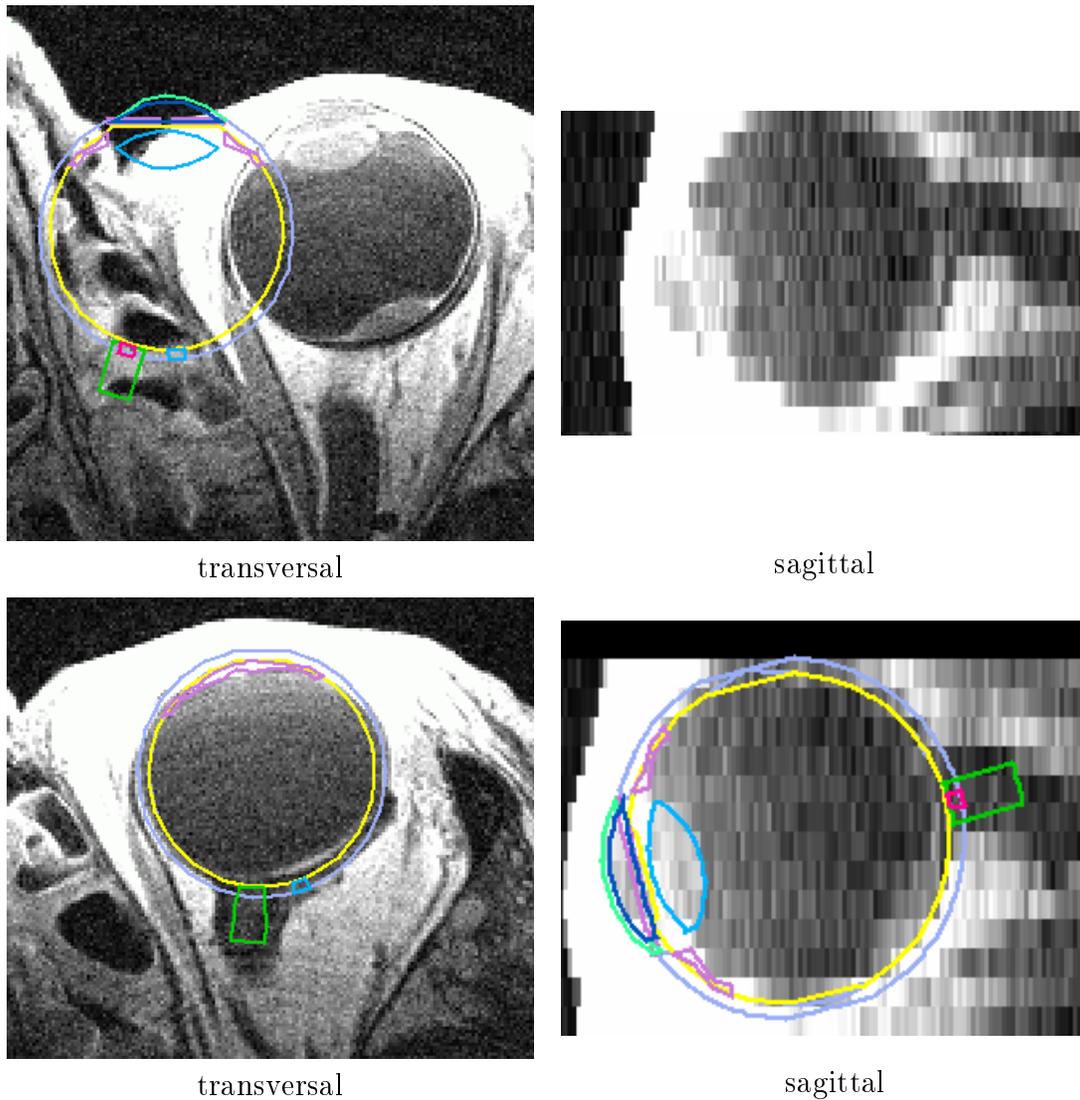


Abbildung 3.7: Modellbasierte Segmentierung von MR-Daten: Die Abbildung zeigt transversale und sagittale Schichten eines MR-Datensatzes, denen die entsprechenden Konturen des Augenmodells überlagert wurden. In den MR-Daten lassen sich innerhalb des Auges weitere Strukturen unterscheiden. So ist hier neben der Linse in den transversalen Schichten auch die Uvea erkennbar, wobei sich Iris, Ziliarkörper und Aderhaut nicht direkt aus den Bilddaten, sondern nur aufgrund anatomischer Kenntnisse voneinander unterscheiden lassen. Durch die Schichtdicke von 2 mm sind in der sagittalen Ansicht jedoch selbst die Grenzen der Linse schwer zu bestimmen.

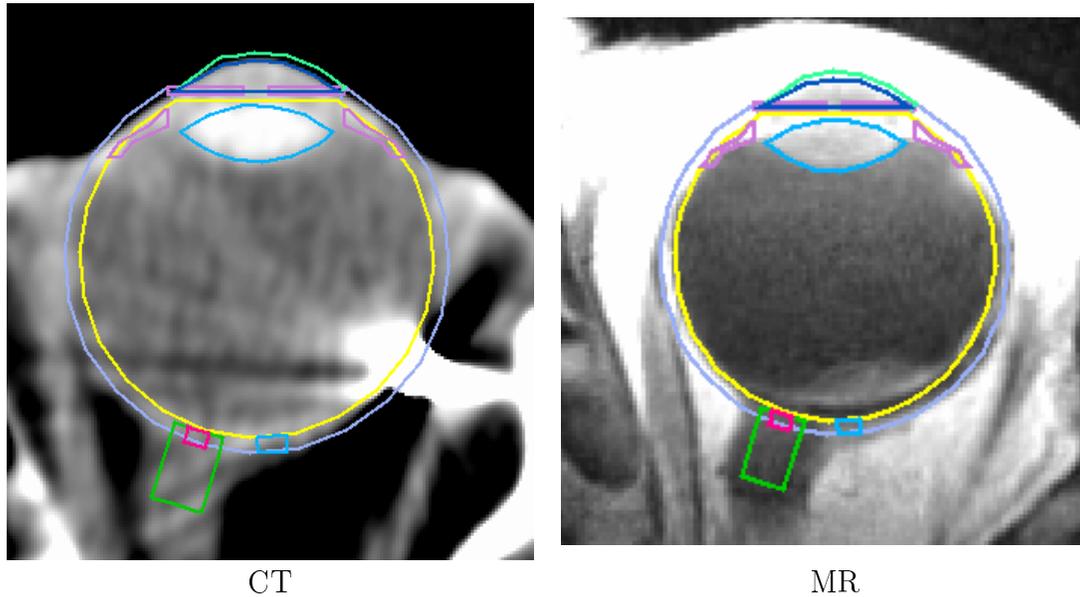


Abbildung 3.8: Transversale Schichten durch den CT- und MR-Datensatz aus dem Beispiel in Abbildung 3.6 und 3.7, die mit Hilfe des modellbasierten Registrierungsverfahrens korreliert wurden.

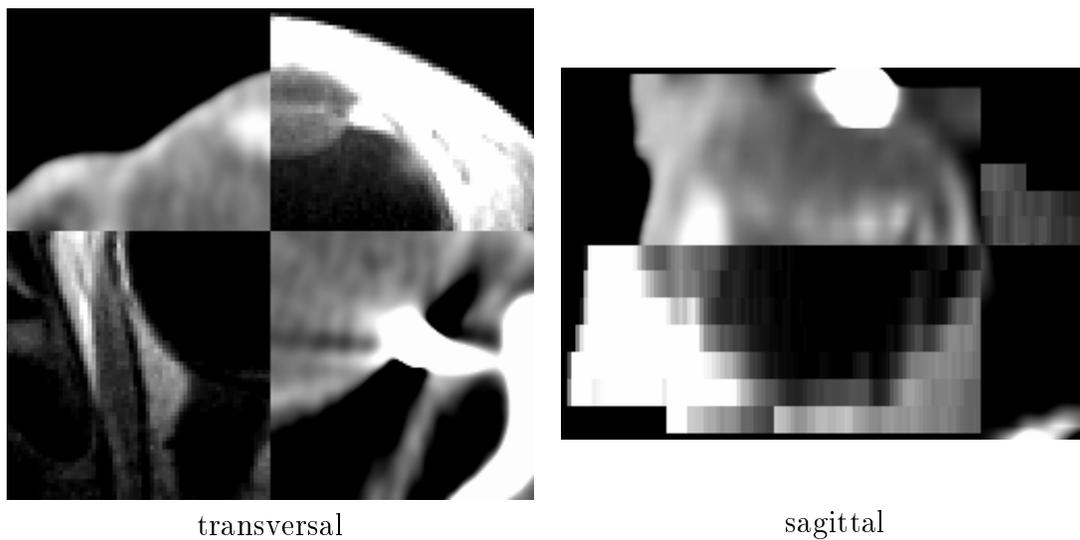


Abbildung 3.9: Die registrierten Datensätze können zur Kontrolle schachbrettartig überlagert dargestellt werden: Dabei enthalten die Quadrate abwechselnd die Informationen aus CT und MR, wodurch eine Kontrolle insbesondere an den Grenzen der Quadrate ermöglicht wird.

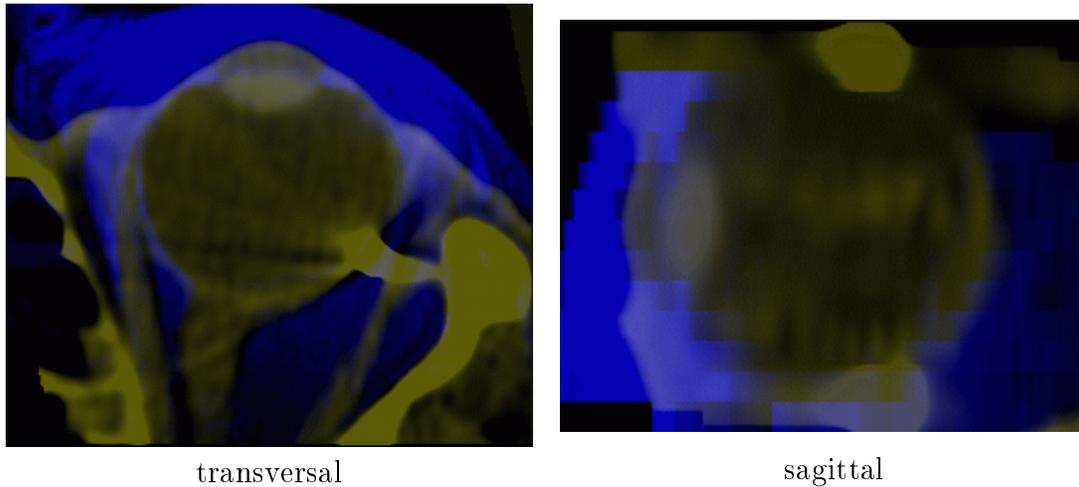


Abbildung 3.10: Eine gleichzeitige Darstellung von ganzen Schichten registrierter 3D-Daten wird durch die unterschiedliche Einfärbung der beiden Datensätze ermöglicht: In diesem Beispiel sind die CT-Daten gelb, die MR-Daten blau dargestellt.

Vergleich zu konventionellen Segmentierungsmethoden

Zum Vergleich mit konventionellen Segmentierungsmethoden wurde eine schichtweise manuelle Segmentierung eines CT-Datensatzes durchgeführt. Dabei definiert der Arzt mit Hilfe der Maus Schicht für Schicht die Konturen der einzelnen Strukturen. Hierfür stehen Zeichenwerkzeuge in Form von Kreisen und Ellipsen zur Verfügung. Problematisch ist dabei jedoch die Verknüpfung der einzelnen Schichten zu einer möglichst glatten Oberfläche. Insbesondere bei den hier vorliegenden hohen Schichtdicken im CT und MR von 1 mm bzw. 2 mm und den durch die Clips verursachten Artefakten im CT ist eine solche schichtweise manuelle Segmentierung sehr mühsam und zeitaufwendig und liefert dennoch ein nur wenig zufriedenstellendes Ergebnis. Für die so durchgeführte schichtweise Segmentierung der Außenkontur des Auges, der Linse und des Sehnervs, deren Ergebnis in Abbildung 3.11 links dargestellt ist, wurden etwa 50 Minuten benötigt. Dabei wurden bei der Definition der Konturen einer Schicht jeweils die benachbarten Schichten mitbetrachtet, um eine möglichst glatte, runde Oberfläche zu erhalten. Dennoch konnte aufgrund der beschränkten Qualität des Datenmaterials kein wirklich zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden. Die modellbasierte Segmentierung desselben Datensatzes ergab in weniger als 10 Minuten das in Abbildung 3.11 rechts dargestellte Ergebnis. Da dabei über den Atlas zusätzliches Wissen in die Segmentierung mit einfließt, konnte in kürzerer Zeit ein präziseres Modell des Patientenauges erstellt werden.

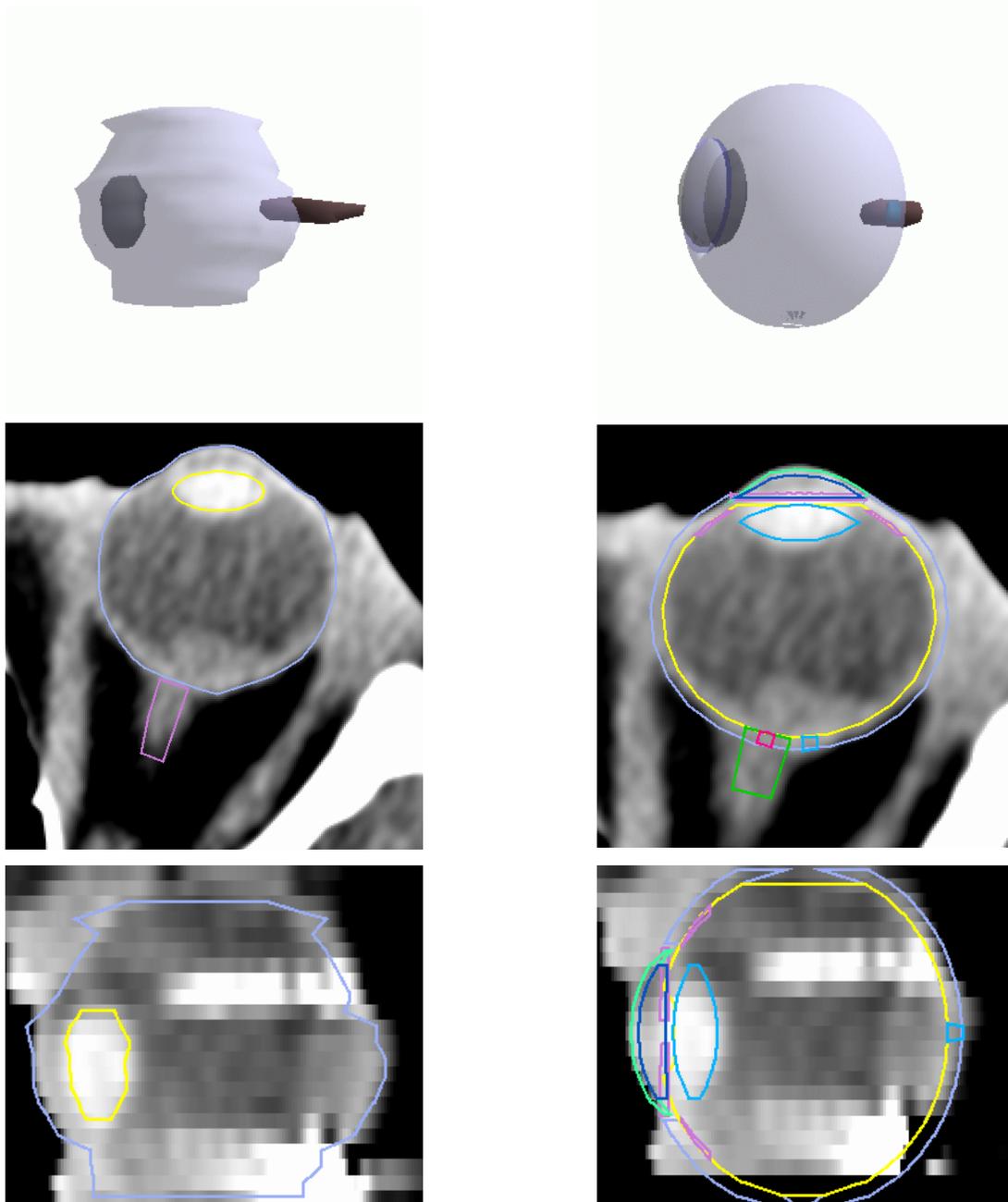


Abbildung 3.11: Vergleich von schichtweiser manueller und modellbasierter Segmentierung: Das links dargestellte vereinfachte Patientenmodell, das ausschließlich Bulbus (blau), Linse (gelb) und Sehnerv (lila) enthält, wurde mit einem Zeitaufwand von etwa 50 Minuten durch schichtweise manuelle Segmentierung der CT-Daten erstellt. Mit Hilfe der modellbasierten Segmentierung wurde dagegen in nur etwa 10 Minuten das rechts dargestellte Patientenmodell erzeugt, das insgesamt 10 Strukturen beschreibt.

Vergleich zur Modellierung in *EYEPLAN*

Zum Vergleich des neuen Augenmodells mit der in *EYEPLAN* verwendeten Modellstruktur wurde aus den für den Beispielpatienten zur Verfügung stehenden Meßwerten aus Ultraschall und OP ein Kugelmodell entsprechend *EYEPLAN* erzeugt. Die Konturen dieses Modells wurden in Schichten des CT-Datensatzes eingeblendet und unter Verwendung von rigiden Transformationen des Gesamtmodells, also ohne Verwendung von Skalierungen oder Transformationen einzelner VOIs, möglichst gut an den CT-Datensatz angepaßt. Dabei zeigte sich, daß das Kugelmodell mit den CT-Daten nur unzureichend zur Deckung gebracht werden konnte: Abweichungen in der Größenordnung von bis zu 2 mm ergaben sich insbesondere für die Position der Linse relativ zum Gesamtmodell sowie die Breite des Glaskörpers (siehe Abbildung 3.12 oben). Unter Verwendung des neuen Augenmodells konnte mit Hilfe von Skalierungen und Transformationen einzelner VOIs eine wesentlich präzisere Segmentierung desselben Datensatzes vorgenommen werden (siehe Abbildung 3.12 unten).

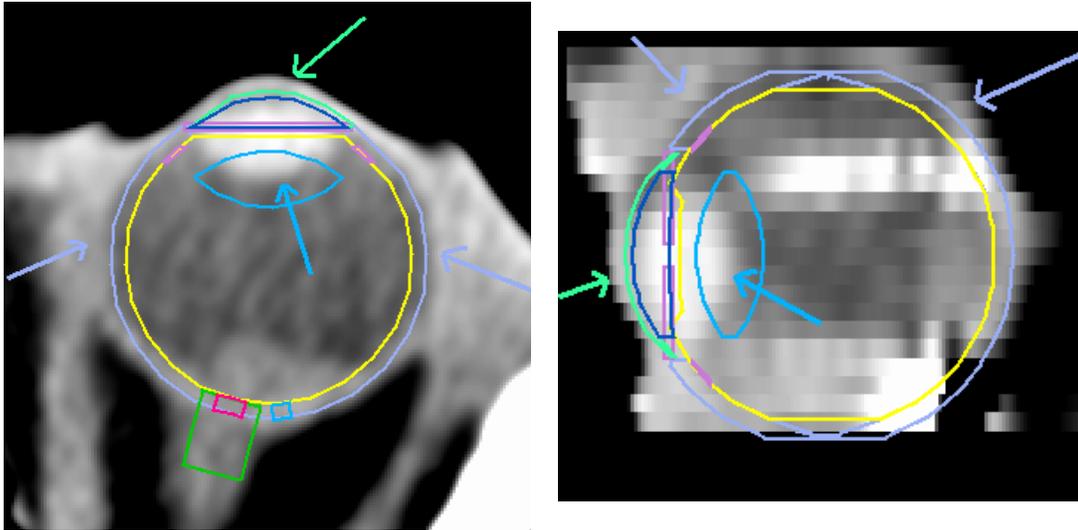
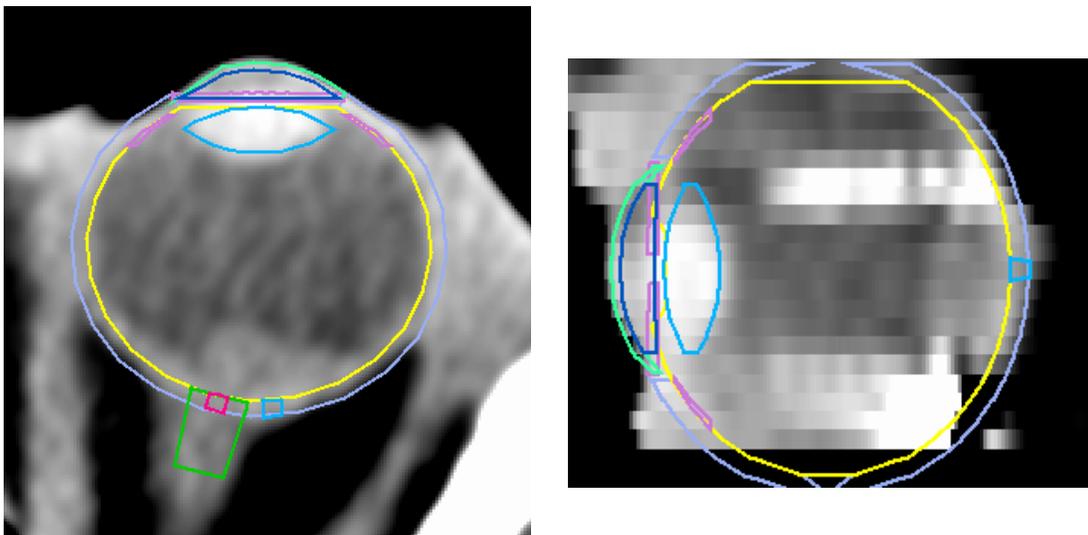
Kugelmodell nach *EYEPLAN*elliptisches Modell in *OCTOPUS*

Abbildung 3.12: Vergleich des neuen Augenmodells mit dem in *EYEPLAN* verwendeten Kugelmodell: Zur Anpassung des Augenmodells nach *EYEPLAN* an die CT-Daten wurden ausschließlich rigide Transformationen zugelassen, um die durch das sphärische Augenmodell verursachten Restriktionen zu illustrieren. Es zeigt sich eine ungenügende Segmentierung von Bulbus und Linse: Der Bulbus ist um etwa 2 mm zu schmal modelliert, während die Linse im Modell knapp 2 mm zu weit von der Cornea entfernt liegt. In *OCTOPUS* können diese Fehler durch Verwendung des elliptischen Augenmodells über getrennte Skalierungen der Bulbus-Halbachsen und unabhängige Translation der Linse behoben werden.

3.5 Berechnung der Clippositionen am Augenmodell

Sobald die eigentliche Modellierung der Risikostrukturen durch Registrierung von Augenmodell und den verschiedenen 3D-Bildmodalitäten abgeschlossen ist, müssen aus den Röntgenaufnahmen die Positionen der Clips am Augenmodell berechnet werden, da man diese als Landmarken bei der Tumoreingabe im Fundusdiagramm benötigt.

Dazu wurde das in Abschnitt 2.7 beschriebene Verfahren zur Berechnung der Clippositionen durch Abstandsminimierung unter Verwendung des Mutations-Selektions-Verfahrens implementiert. Die gewünschte Ausrichtung des Auges bei der Aufnahme ist über die Positionierung des Fixierlichtes bestimmt und bekannt. Bei einigen Patienten weicht jedoch die tatsächliche Ausrichtung des Auges von der geplanten ab, da sie aufgrund des Tumors das Licht nicht präzise fixieren können. Solche Abweichungen von der geplanten Ausrichtung müssen bei der weiteren Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden. Daher wird vor Beginn der Optimierung eine Starttransformation entsprechend der geplanten Ausrichtung des Auges durchgeführt. Zur Optimierung werden dann ausschließlich Translationen zugelassen. Durch einen Vergleich der Clippositionen am Augenmodell und in den CT-Daten können dann etwaige Abweichungen von der gewünschten Blickrichtung oder Rotationen um die Längsachse des Auges (Twist) detektiert und in der weiteren Planung berücksichtigt werden.

Das Verfahren

1. Nach dem Laden der gewünschten Clipdatei werden die Parameter, die die Blickrichtung des Auges während der Aufnahme bestimmen, vom Benutzer in das Planungssystem eingegeben werden. Die Blickrichtung ist dabei aus der Positionierung des Fixierlichtes bekannt. Gegebenenfalls kann hier auch ein Twistwinkel eingegeben werden.
2. Unter Berücksichtigung der eingegebenen Startparameter werden nun die Clips automatisch dementsprechend transformiert, daß ihr Abstand zum Augenmodell minimal wird. Die dadurch ermittelten Clippositionen und die jeweiligen Abstände der Clips von der Modelloberfläche werden für das Planungsprotokoll in eine Datei ausgegeben.
3. Durch Einblenden von CT-Schichten in die dreidimensionale Darstellung von Augenmodell und Clips können die berechneten Clippositionen auf Konsistenz mit den Positionen der Clips in den CT-Daten geprüft werden (Abbildung 3.14). Eine weitere Kontrollmöglichkeit ist, wie in Abschnitt 3.6 erläutert wird, durch die gleichzeitige Anzeige von Clips und CT-Daten im

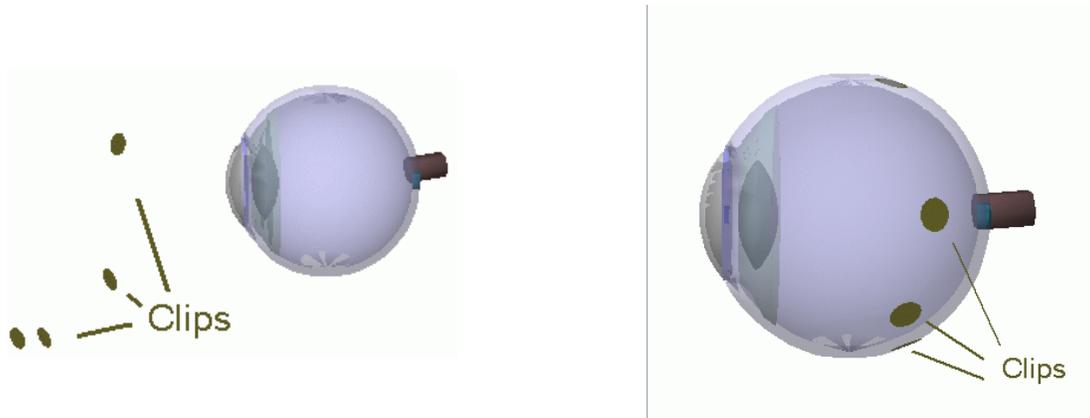


Abbildung 3.13: 3D-Ansicht des Augenmodells mit Anzeige der Clips: links vor der Anpassung, rechts nach der Anpassung an das Augenmodell

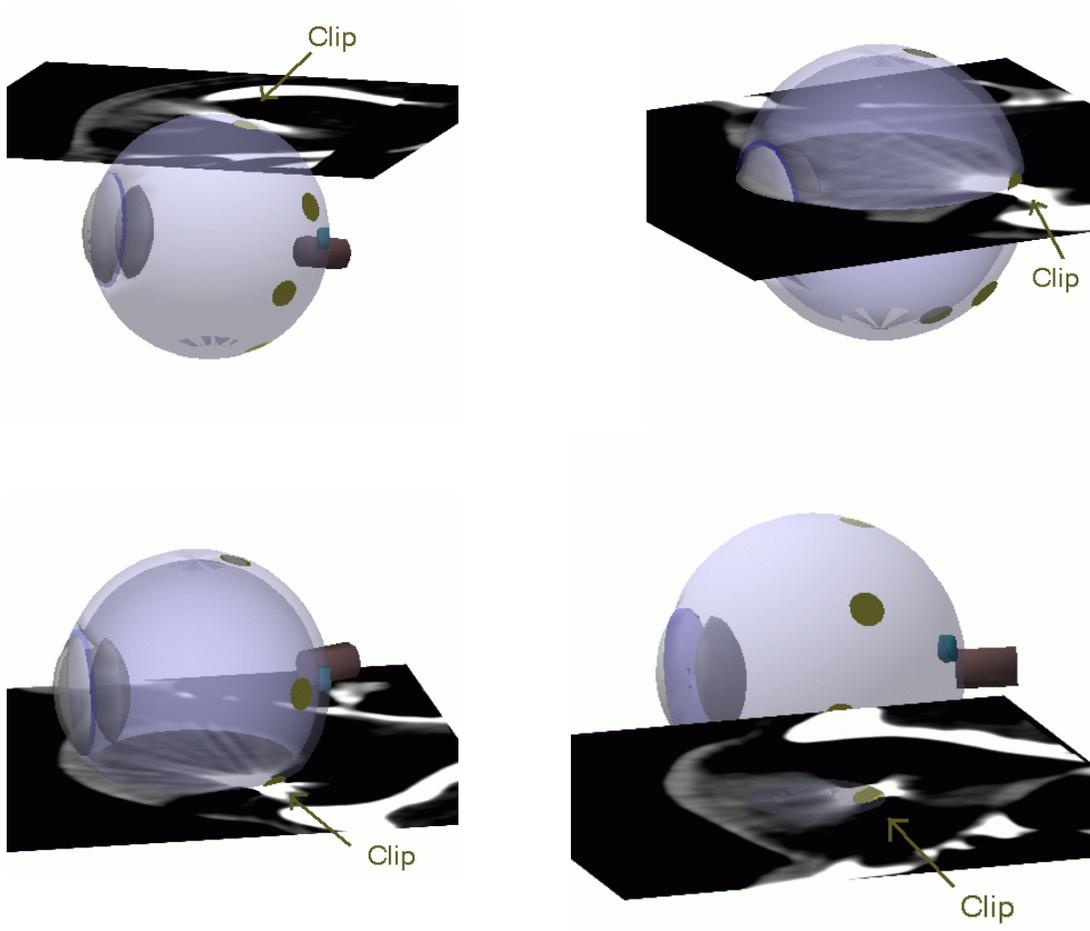


Abbildung 3.14: Clippositionen am Augenmodell relativ zu den Clipartefakten in den entsprechenden CT-Schichten: Man erkennt die gute Übereinstimmung zwischen den Positionen in CT und Modell in allen Fällen.

Fundusdiagramm gegeben. Auf diese Weise kann ein Twist oder eine eventuelle Fehlpositionierung des Auges detektiert werden. In diesem Fall muß die Optimierung unter Verwendung neuer Startparametern wiederholt werden.

Implementierung und Konvergenz des Verfahrens

Um geeignete Startbedingungen für die Optimierung zu erhalten, wird zunächst das Röntgenkoordinatensystem in den Ursprung des Augenmodells verschoben und entsprechend der Blickrichtung des Patienten während der Aufnahme rotiert. Bei jedem Iterationsschritt werden die Einzeltransformationen dann als Translationen in x -, y - und z -Richtung um Zufallswerte zwischen 0.01 mm und 10 mm gewürfelt. In einem Test mit jeweils 4 Clipdateien von 5 Patienten wurde damit nach weniger als 2000 Iterationen ein geforderter mittlerer Abstand von weniger als 0.05 mm erreicht. Ein Abstand von maximal 0.1 mm , der für die hier gegebene Anwendung ausreichend ist, wurde bereits nach unter 500 Iterationen erreicht. In einigen wenigen Fällen mußte die Optimierung wiederholt werden, da die Clips nach der Optimierung auf der falschen Hälfte des Auges positioniert waren, was sich, wie in Abschnitt 2.7.3 erläutert, aufgrund fehlender Nebenbedingungen nicht vollständig vermeiden läßt.

3.6 Tumoreingabe im multimodalen Fundusdiagramm

Um die Tumoreingabe zu erleichtern und die dabei erzielbare Genauigkeit zu erhöhen, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Verfahren entwickelt und implementiert, das eine korrelierte Darstellung von Augenmodell, 3D-Daten und Fundusfotografie in einem gemeinsamen zweidimensionalen Fundusdiagramm ermöglicht. Dieses Diagramm dient als Oberfläche zur Eingabe von Tumorbasis und -apex durch den Benutzer. Dazu wurden Projektionsverfahren benötigt, die eine eindeutige Zuordnung zwischen Punkten im Diagramm und auf der Modelloberfläche ermöglichen.

3.6.1 Projektionsverfahren

Da in der Literatur die Projektion des Augenfundus nur für sphärische Oberflächen beschrieben ist, mußte zunächst ein für die spezielle Geometrie des neuen Augenmodells geeignetes Projektionsverfahren entwickelt werden. Dazu wurden die aus der Literatur bekannten Verfahren der flächentreuen und abstandstreuen Projektion entsprechend modifiziert und für die Anwendung auf Ellipsoidgeometrien erweitert. Die Entwicklung der Projektionsverfahren sowie die Herleitung der dafür notwendigen mathematischen Grundlagen wurde bereits in Abschnitt 2.8 beschrieben.

Konvergenz des abstandstreuen Verfahrens

Zur Überprüfung der Konvergenz der für die abstandstreue Projektion verwendeten numerischen Verfahren wurde folgender Test durchgeführt: Für Ellipsen mit Halbachsenlängen A und B im relevanten Bereich zwischen 10 mm und 15 mm wurde für verschiedene Winkel $0^\circ < \alpha < 180^\circ$ über das Projektionsverfahren die Bogenlänge und aus dieser durch Rückprojektion wiederum der Winkel berechnet.

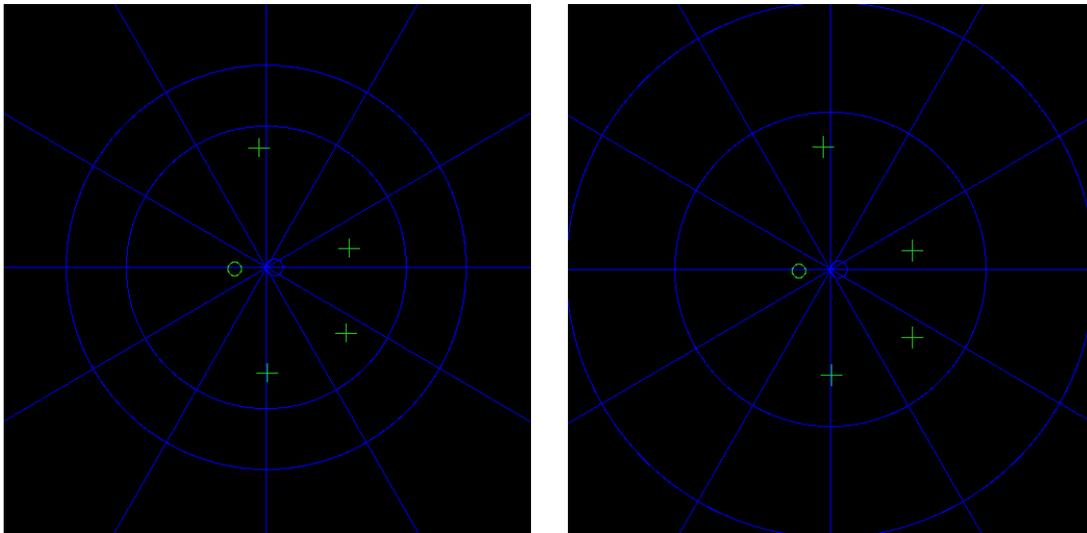
Dabei wurden für die Berechnung der Bogenlänge in Abhängigkeit von Winkel und Verhältnis der Halbachsen 3 bis 19 Iterationsschritte benötigt, um eine geforderte Präzision von 0.01% des Ellipsenumfangs, also etwa 0.01 mm zu erzielen. Bei Rückprojektion mit Hilfe des Newton-Verfahrens war eine geforderte Präzision von 0.01% des Umfangs, also 0.036° nach maximal 4 Iterationsschritten erreicht. Die Abweichung zwischen Ein- und Ausgabewert des Winkels betrug maximal 0.005° . Ein entsprechendes Verfahren zum Vergleich von Ein- und Ausgabewert der Bogenlänge lieferte eine Abweichung von maximal 0.001 mm bei einer geforderten Präzision von 0.01% des Ellipsenumfangs für Projektion und Rückprojektion.

3.6.2 Darstellungsarten

Der Benutzer kann wahlweise die flächentreue oder abstandstreue Projektion nach Abschnitt 2.8 für die Darstellung des Augenfundus verwenden. Die Informationen aus den verschiedenen Bildmodalitäten werden dabei wie folgt in das Diagramm eingetragen.

3.6.2.1 Darstellung der Modellinformationen

Für die Korrelation der verschiedenen Bildmodalitäten und die präzise Eingabe der Tumorbasis im Fundusdiagramm werden die folgenden Strukturen des Augenmodells als Landmarken verwendet: Die Positionen von Papille und Macula werden durch Kreise von 1.5 mm Durchmesser dargestellt, die Papille grün, die Macula blau. Limbus und Äquator des Auges werden durch konzentrische blaue Kreise um das Zentrum des Diagramms, das durch den hinteren Augenpol gebildet wird, dargestellt. Die Positionen der Clips am Augenmodell werden durch grüne Kreuze angegeben, wobei zu beachten ist, daß die Kreuze die Mittelpunkte der Clips markieren und eine Vergrößerung bzw. Verzerrung der Clipflächen im Diagramm nicht dargestellt wird. Abbildung 3.15 zeigt die Positionen dieser Strukturen in der flächentreuen und in der abstandstreuen Projektion für einen Beispielpatienten.



flächentreu

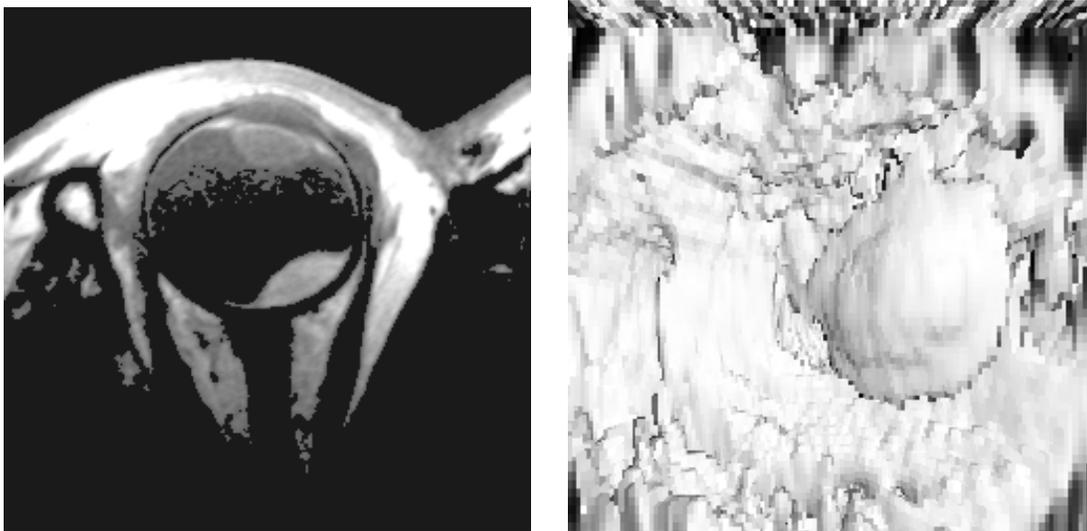
abstandstreu

Abbildung 3.15: Vergleich der flächentreuen und abstandstreuen Azimutalprojektion der Modellinformationen: Die Halbachsen der Bildellipsen von Äquator und Limbus sind in der flächentreuen Darstellung proportional zum dreidimensionalen Abstand vom hinteren Augenpol und damit kleiner als in der abstandstreuen Darstellung, in der die Halbachsen proportional zur Bogenlänge auf der Ellipsoidoberfläche aufgetragen werden.

3.6.2.2 Darstellung der dreidimensionalen Bilddaten

Zur Darstellung der Informationen aus den 3D-Daten werden für jedes Pixel des Fundusdiagramms mit Hilfe der jeweiligen Rückprojektion die dreidimensionalen Koordinaten und damit das korrespondierende Voxel im 3D-Datensatz berechnet. Dem Funduspixel wird dann wahlweise ein Bildwert entsprechend dem Shaded Surface Display (SSD) oder durch Mittelwertbildung zugeordnet (Abschnitt 2.8.3). Alternativ kann auch direkt der Grauwert des korrespondierenden Voxels als Bildwert des Funduspixels übernommen werden.

Shaded Surface Display auf MR-Daten



transversale Schicht

Shaded Surface Display

Abbildung 3.16: Projektion der MR-Daten im Fundusdiagramm als Shaded Surface Display auf Grundlage geglätteter und interpolierter MR-Daten: links die Ansicht einer transversalen Schicht durch den geglätteten, interpolierten Datensatz in einer Fensterung entsprechend dem Schwellwert, der für das SSD verwendet wurde, rechts das Ergebnis des Volume Renderings. Hier ist neben der Oberfläche des Tumors auch der Sehnervaustritt erkennbar.

Zunächst wurde das Shaded Surface Display mit dem Ziel implementiert, anatomische Landmarken aus den 3D-Daten zu extrahieren, die zur Registrierung mit der Fundusfotografie verwendet werden können. Aufgrund der Qualität des zur Verfügung stehenden Datenmaterials konnten damit jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden: Bei der derzeit möglichen Auflösung der MR-Daten konnten nur der Tumor sowie der Sehnervaustritt dargestellt werden. Da zusätzlich der Tumor im MR nicht eindeutig gegen eine eventuelle Netzhautablösung abzugrenzen ist, bleibt als einzige Landmarke der Sehnerv, der darüber hinaus häufig vom Tumor überdeckt ist. Daher kann diese Methode bei den derzeit

zur Verfügung stehenden 3D-Verfahren nicht zur Korrelation mit den Fundusfotografien verwendet werden.

Mittelwertbildung auf CT-Daten

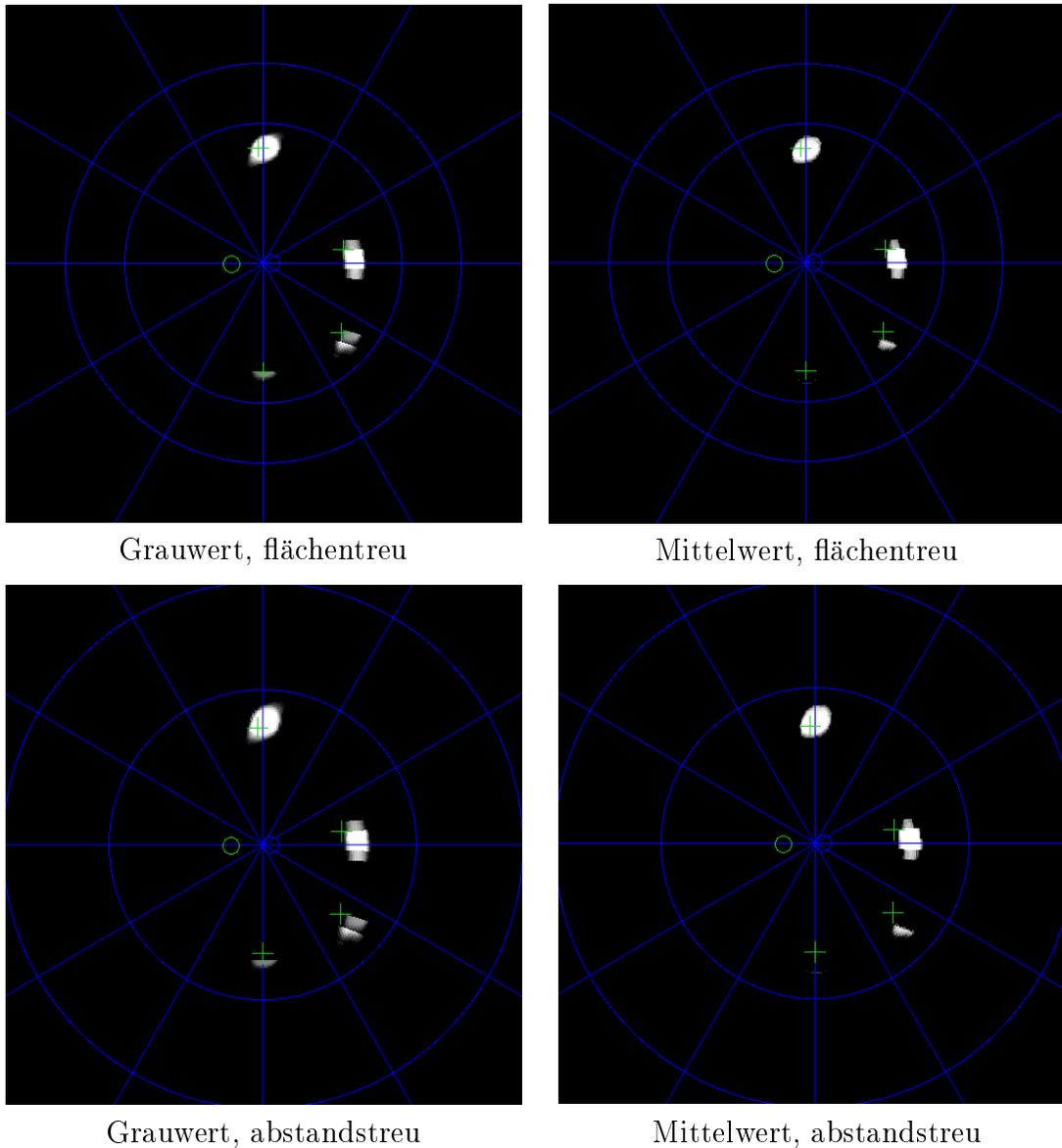


Abbildung 3.17: Flächentreue und abstandstreue Projektion der CT-Daten im Fundusdiagramm bei geeigneter Wahl des Grauwertfensters. Dabei wurde im jeweils linken Bild der Grauwert des korrespondierenden Voxels, im rechten Bild der Mittelwert entlang eines Strahls vom Augenzentrum zum entsprechenden Voxel dargestellt. Ein Vergleich der verschiedenen Darstellungsarten zeigt die Gleichwertigkeit der Verfahren in Bezug auf die Darstellung von CT- und Modellinformationen.

Da aus den MR-Daten keine zufriedenstellenden anatomischen Landmarken extrahiert werden konnten, wurde statt dessen das Verfahren der Mittelwertbildung auf die CT-Daten angewendet, um daraus die Positionen der Tantalclips als künstliche Landmarken zu berechnen. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.17 dargestellt. Die aus den CT-Daten extrahierten Clippositionen grenzen sich deutlich als helle Stellen im Fundusdiagramm ab. Sie bieten einerseits eine Kontrollmöglichkeit für die Berechnung der Clippositionen am Augenmodell, andererseits stellen sie die gesuchten künstlichen Landmarken für die Korrelation der 3D-Daten mit der Fundusfotografie dar. Da die MR-Daten bereits mit den CT-Daten korreliert wurden, ist durch die Korrelation von CT und Fundusfotografie automatisch auch die Korrelation von MR und Fotografie erreicht.

3.6.2.3 Darstellung der Fundusfotografie

Zur Integration der Fundusfotografie wurde ein Werkzeug zur Verfügung gestellt, das erlaubt, das digitalisierte Foto dem Fundusdiagramm zu überlagern. Durch manuelle Translation, Rotation und Skalierung wird das Foto so an das Diagramm angepaßt, daß die Referenzpunkte Macula und Papille zur Deckung gebracht werden (Abbildung 3.18).

3.6.3 Beurteilung der Korrelation

Da Modell und 3D-Daten über das gleiche Projektionsverfahren in das Fundusdiagramm abgebildet werden, ist die Korrelation von der Präzision der Registrierung des Modells mit den 3D-Daten im Rahmen der modellbasierten Segmentierung abhängig. Das Fundusdiagramm bietet also bei präziser Anpassung des Modells an die CT-Daten ein zusätzliches Instrument zur Beurteilung der Clippositionen. So läßt sich beispielsweise der Winkel eines Twists des Auges um dessen Längsachse aus der Gradeinteilung des Fundusdiagramms ablesen und so mit dem in Abschnitt 3.5 beschriebenen Verfahren schnell korrigieren.

Eine geometrisch exakte Integration der Fundusfotografie in das Fundusdiagramm ist mit den zur Verfügung stehenden Funduspuzzles nicht möglich. Da das Gesamtbild des Augenhintergrundes durch Aneinanderkleben einzelner Aufnahmen erstellt wird, wobei der Verlauf der Blutgefäße als Anhaltspunkt dient, kann über die Abbildungseigenschaften zwischen Retina und Funduspuzzle keine allgemeingültige, präzise Aussage getroffen werden. Zur Beurteilung der Übereinstimmung der Projektion mit den Abbildungseigenschaften der Weitwinkelfundusfotografie stand im Rahmen dieser Arbeit kein Datenmaterial zur Verfügung. Die Lage der Clips wird per Hand in die Fotografie eingetragen, wobei ebenfalls die Gefäßverläufe als Orientierung dienen. Dabei können Fehler unterlaufen, die durch Vergleich der Clippositionen in der Fundusprojektion der CT-Daten festgestellt und gegebenenfalls korrigiert werden können.

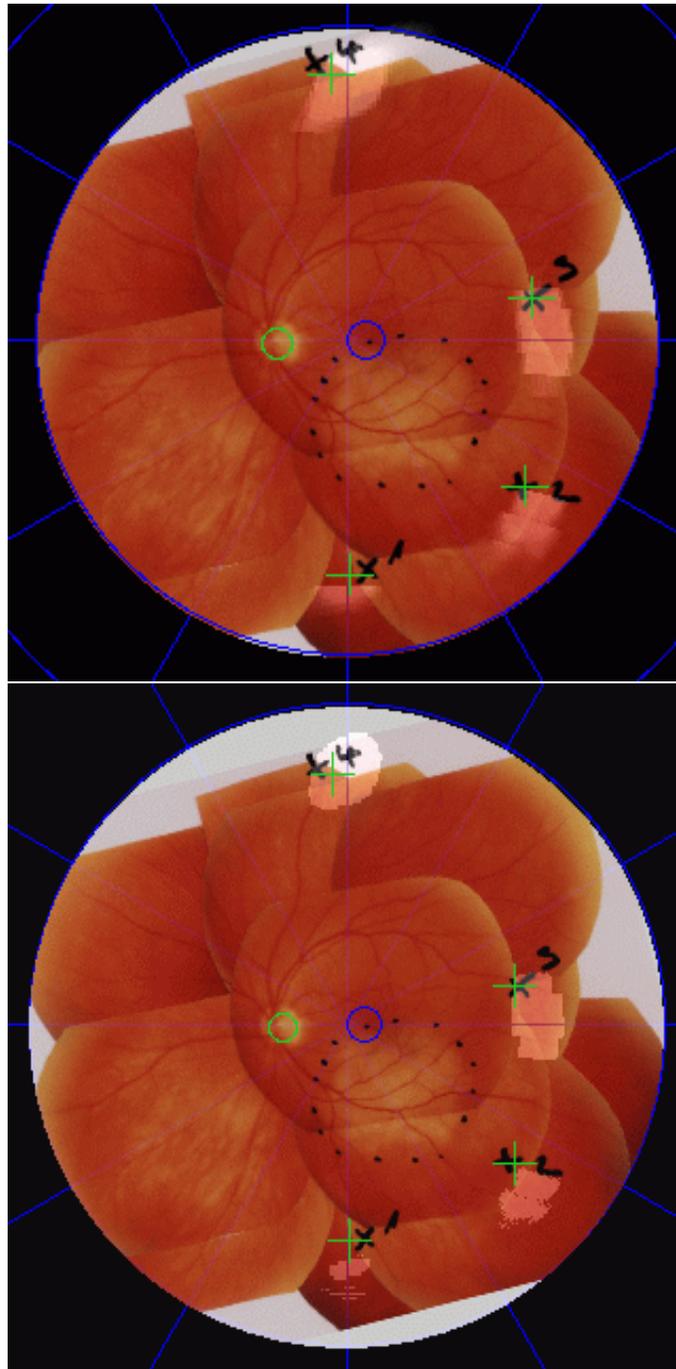


Abbildung 3.18: Integration der Fundusfotografie in das Fundusdiagramm: Hinterlegt man das Foto so, daß Papille und Macula mit den Positionen im Modell übereinstimmen, ergibt sich für die Positionen der Clips in beiden Projektionsarten eine sehr gute Übereinstimmung mit den Positionen in CT und Augenmodell. Die flächentreue Projektion ist hier im oberen, die abstandstreue im unteren Bild dargestellt.

Ein Vergleich von flächentreuem und abstandstreuem Diagramm bezüglich der Korrelation mit der Fundusfotografie ist in Abbildung 3.18 gezeigt. Die Fundusfotografie wurde dem Diagramm dabei jeweils unter Verwendung von Macula und Papille als Landmarken überlagert. Die Positionen der Clipszentren in der Fotografie stimmen in beiden Projektionen sehr gut mit den Positionen aus Modell und CT überein. Dieses Ergebnis zeigt, daß die für die Fundusfotografie verwendeten Kameras Abbildungseigenschaften besitzen, die sich nicht nur bei Anwendung auf sphärische, sondern allgemein auf Ellipsoidoberflächen gut durch eine abstandstreue Projektion beschreiben lassen. Für die flächentreue Projektion wurden bisher keine derartigen Untersuchungen veröffentlicht. Da die abstandstreue Projektion erlaubt, Abstände auf der Modelloberfläche direkt im Fundusdiagramm zu vermessen, hat man bei diesem Verfahren im Gegensatz zur flächentreuen Projektion eine Möglichkeit der Quantifizierung von eventuellen Abweichungen zwischen den Clippositionen aus den verschiedenen Modalitäten. Darüberhinaus bietet dies eine zusätzliche Hilfe beim Einzeichnen der Tumorbasis, da die Abstände zwischen Tumorgrenzen und Clips, Macula und Papille im Fundusdiagramm und damit auf der Modelloberfläche ebenfalls absolut berechnet werden können. Daher wird im folgenden ausschließlich die abstandstreue Projektion verwendet.

3.7 Dreidimensionale Tumormodellierung

Zur Berechnung von Tumoroberfläche und -volumen wurde ein Verfahren entwickelt, das aus den zweidimensionalen Koordinaten der Tumorbasis und des Apex im Fundusdiagramm automatisch die dreidimensionalen Koordinaten der Tumoroberfläche berechnet. Dabei werden zur Beschreibung des Höhenprofils des Tumors Parabelfunktionen verwendet.

Der Algorithmus wurde in Abschnitt 2.8.4 entwickelt und beschrieben. Er gliedert sich grob in folgende Schritte:

1. Bestimmung der 3D-Koordinaten der Tumorbasis
2. Berechnung und Markierung der zum Tumor gehörenden Voxel eines 3D-Datensatzes mittels Ray-Tracing
3. Extraktion der Konturen in Schichten des 3D-Datensatzes durch Kantendetektion
4. Oberflächenberechnung durch Triangulierung der Konturen unter Verwendung des Triangulierungsprogrammes *NUAGES*

Die Abbildungen 3.20 bis 3.22 zeigen das Ergebnis der Tumormodellierung in 3D-Darstellung bzw. in Schichten des CT- und MR-Datensatzes.

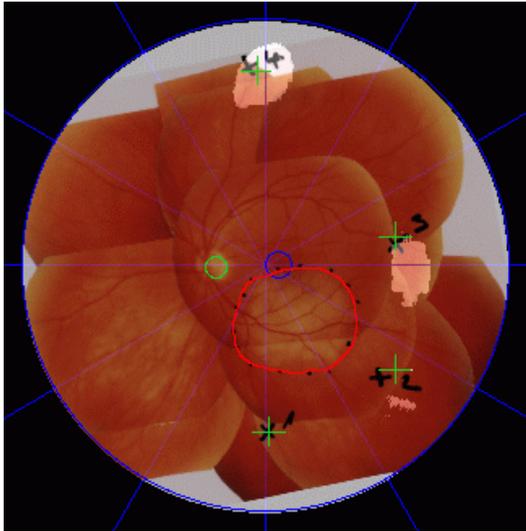


Abbildung 3.19: Tumoreingabe im Fundusdiagramm

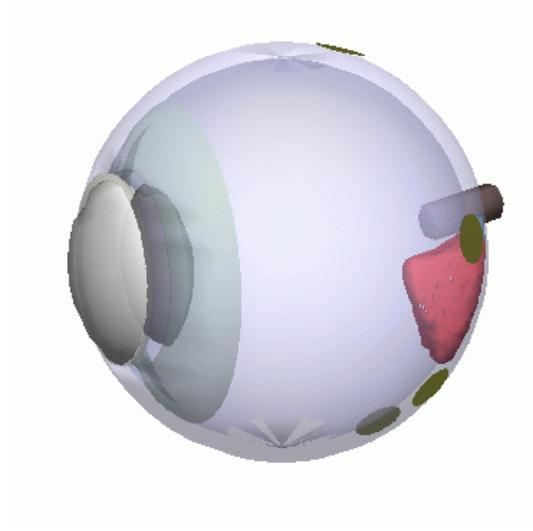


Abbildung 3.20: 3D-Darstellung des Augenmodells mit Tumor

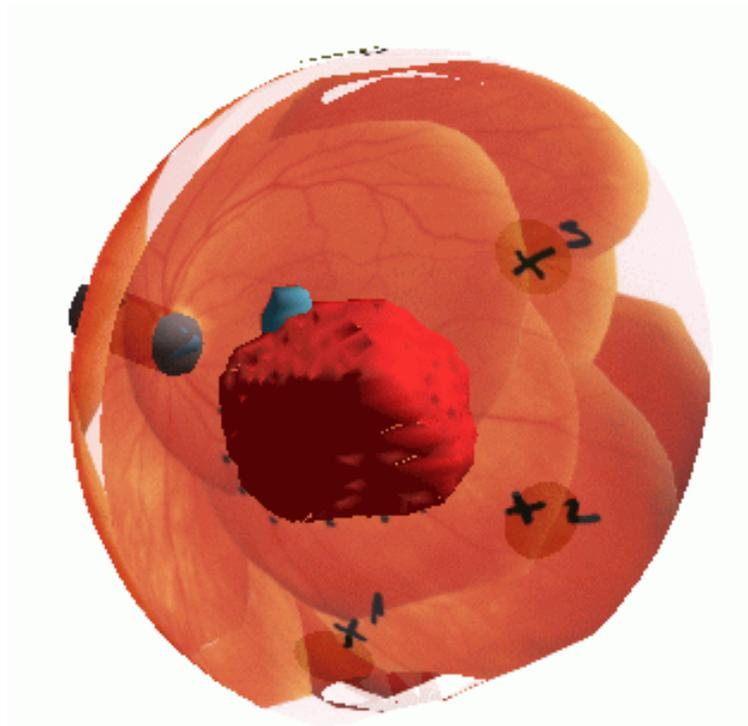


Abbildung 3.21: 3D-Darstellung des Tumors im Augenmodell mit eingeblendeter Fundusfotografie. Der Sehnerv liegt etwa 2 mm vom Tumorrund entfernt, die Macula liegt etwa zur Hälfte im Tumorbereich. Die Clippositionen im Fundusfoto sind durch schwarze Kreuze markiert, die Clips im Augenmodell als dunklere Kreisflächen dargestellt.

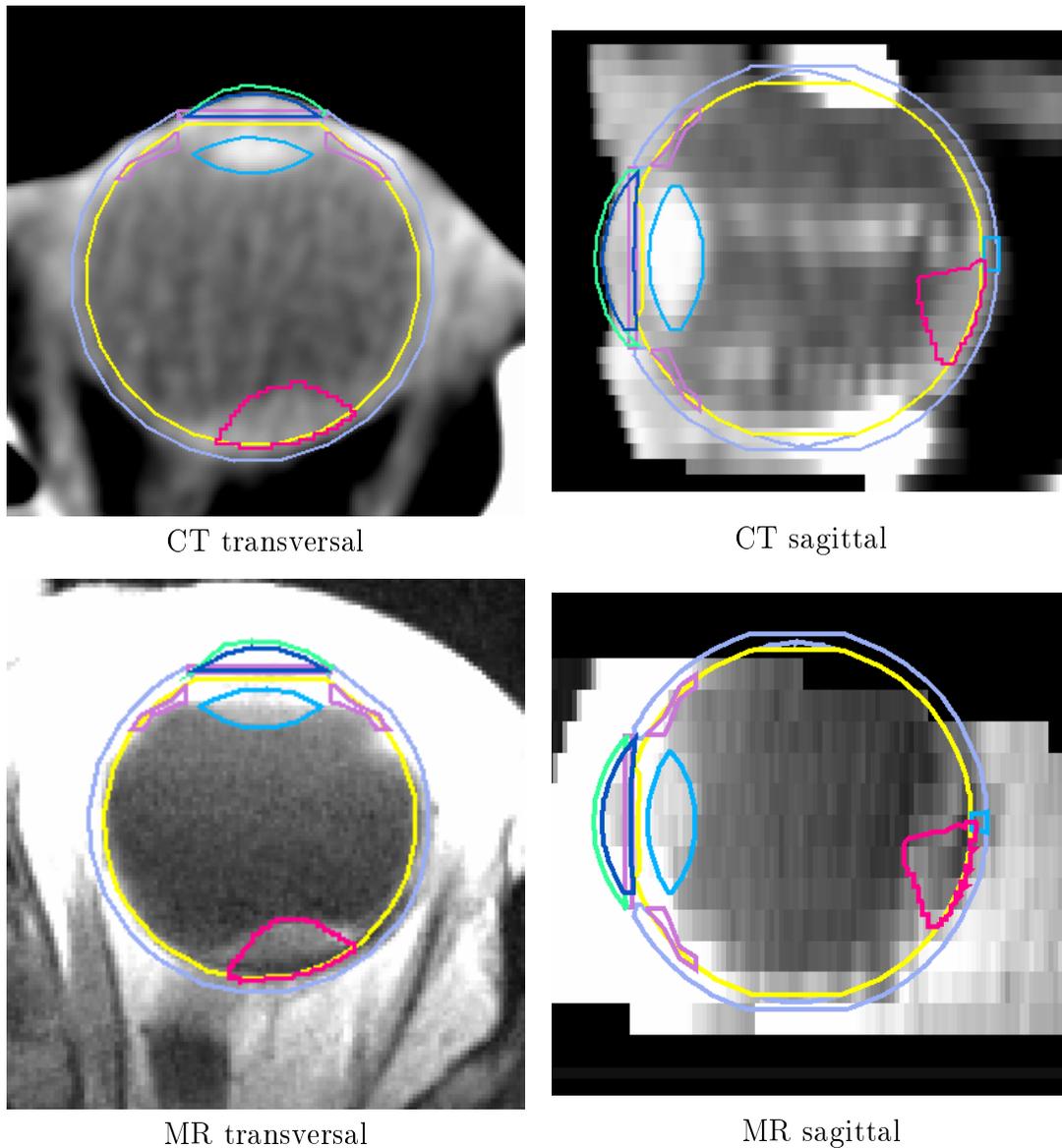


Abbildung 3.22: Überlagerung der Konturen des Tumormodells mit den 3D-Daten

Durch die Überlagerung der Konturen des Tumormodells mit den MR-Daten wird deutlich, daß das Tumormodell nicht den gesamten helleren Bereich umschließt, der als Tumolvolumen interpretiert werden könnte und den Austritt des Sehnerven etwa zur Hälfte bedeckt, während die Konturen des Tumormodells den Sehnerv freilassen. Ein Vergleich mit dem dazugehörigen, zur Tumoreingabe verwendeten Fundusfoto des Patienten (Abbildung 3.19) zeigt, daß die Tumorgrenzen im Modell wie in der Fotografie etwa einen Papillendurchmesser (etwa 2 mm) entfernt vom Papillenrand verlaufen und nur die Macula teilweise bedecken. Die fehlende Übereinstimmung zwischen Modell und MR-Daten ist also nicht durch

eine mangelhafte Berechnung des 3D-Modells verursacht, sondern besteht bereits zwischen Fotografie und MR-Daten. Die vergrößerte Darstellung des Tumors in den MR-Daten ist vermutlich in einer Netzhautablösung an den Tumorrändern begründet.

3.8 Künstliche CT-Daten

Aufgrund der starken Clipartefakte in den CT-Daten (siehe Abbildung 3.23) ist eine Dosisberechnung auf den Original-CT-Daten mit erheblichen Fehlern behaftet. Daher wurde die Möglichkeit geschaffen, bei Bedarf einen künstliche CT-Datensatz auf Grundlage des Augenmodells für die Dosisberechnung zu erzeugen. Dadurch wird außerdem die Berechnung der Dosis für solche Patienten ermöglicht, von denen keine Original-CT-Daten vorliegen. Ein Beispiel eines solchen künstlichen CT-Datensatzes ist in Abbildung 3.24 gezeigt.

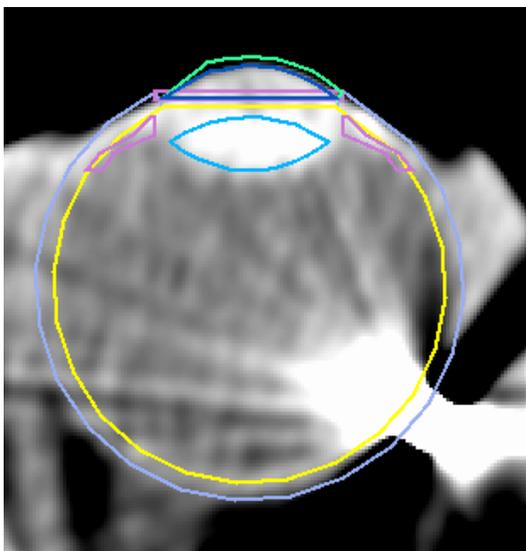


Abbildung 3.23: Original CT-Schicht mit Clipartefakten

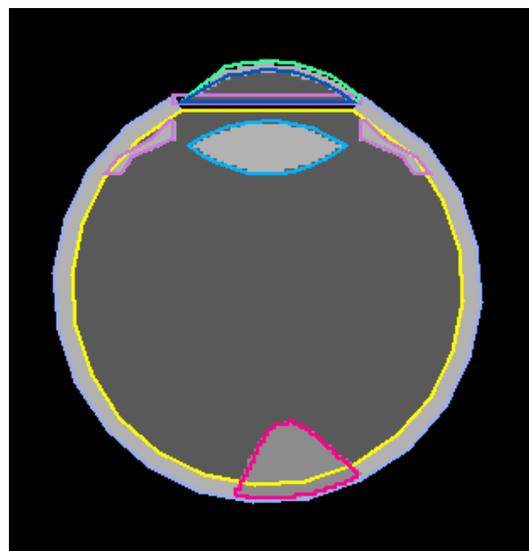


Abbildung 3.24: Schicht der künstlichen CT-Daten

Für die Berechnung des künstlichen Datensatzes wird die Dichteverteilung innerhalb der einzelnen Strukturen als homogen angenommen. Für jede Struktur werden die zum entsprechenden VOI gehörenden Voxel eines 3D-Datensatzes mit einem Standardwert gefüllt, der aus verschiedenen segmentierten CT-Datensätzen ermittelt wurde. Dies betrifft vorerst nur die Strukturen innerhalb des Auges. Da die Oberfläche der Bindehaut und der Patientenaußenkontur von der für die Bestrahlung gewählten Blickrichtung des Patienten abhängt, kann die Berücksichtigung dieser Strukturen erst direkt nach der Festlegung der Einstrahlparameter

während der eigentlichen Planung erfolgen und wurde daher an dieser Stelle nicht implementiert.

3.9 Testfall

In diesem Abschnitt wird der gesamte Prozeß der Modellierung für einen weiteren Testfall durchgeführt. Bei diesem Patienten grenzt der Tumor sehr nahe an die Papille, ohne diese zu bedecken. Daher ist eine präzise Modellierung in diesem Fall besonders entscheidend für eine mögliche Erhaltung der Sehfähigkeit des Patienten.

Die modellbasierte Segmentierung des Auges ergab im Vergleich zum Kugelmodell eine Vergrößerung der Glaskörper-Halbachsen in x - und z -Richtung um jeweils 0.9 mm von 10.4 mm auf 11.3 mm , und eine Verkürzung des Abstandes von Cornea zu Linse um 1.2 mm (Abbildung 3.25). Die Anpassung der Clips an das Augenmodell lieferte eine sehr gute Übereinstimmung mit den Positionen der Clips im CT (Abbildung 3.26). Die Korrelation der Fundusfotografie mit den Modell- und CT-Daten im abstandstreuen Fundusdiagramm ergab jedoch nur für drei der vier Clips eine gute Übereinstimmung. Dies weist auf eine fehlerhafte Markierung der Position des Clips mit der Nummer 4 in der Fotografie hin (Abbildung 3.27). Über die Tumoreingabe im Fundusdiagramm konnte eine sehr präzise Abgrenzung des Tumorumfanges gegen die Papille erreicht werden, die in den Abbildungen 3.28 bis 3.30 dargestellt ist. Die Auswirkungen der präzisen Modellierung auf die Dosisverteilung und die Möglichkeit einer Reduzierung von Sicherheitsabständen konnten allerdings nicht untersucht werden, da eine genaue Dosisberechnung mit flexiblen Sicherheitsmargins bisher noch nicht verfügbar ist.

Die einzelnen Planungsschritte sind im folgenden durch Abbildungen illustriert und jeweils im Abbildungstext genauer erläutert. Der Sehnerv wurde in diesem Beispiel bewußt nur mit dem Papillendurchmesser modelliert, um die Abgrenzung des Tumors zum Papillenrand in der dreidimensionalen Darstellung besser verdeutlichen zu können. Für diesen Patienten standen keine MR-Daten zur Verfügung.

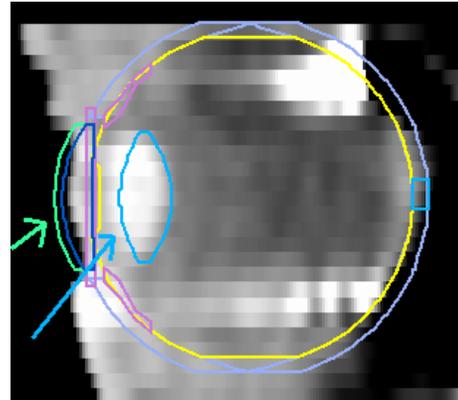
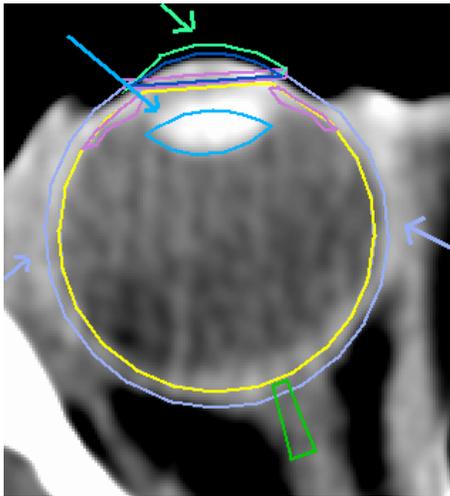
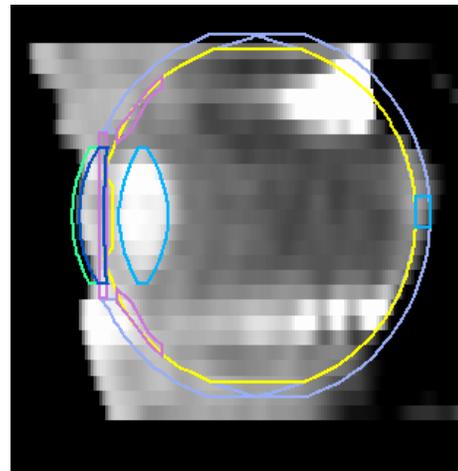
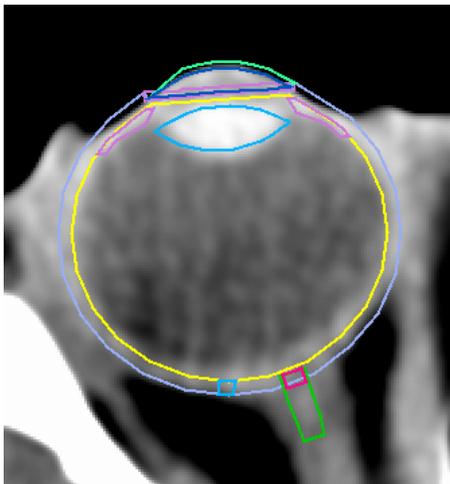
Kugelmodell nach *EYEPLAN*elliptisches Modell in *OCTOPUS*

Abbildung 3.25: Vergleich des neuen Augenmodells mit dem in *EYEPLAN* verwendeten Kugelmodell: Durch Verwendung des neuen Augenmodells ergab sich eine Vergrößerung der Halbachsen des Glaskörpers um 0.9 mm , die Linse wurde um 1.2 mm nach vorne verschoben. Man erhält so eine präzisere Modellierung des Auges, die in der unteren Bildreihe dargestellt ist.

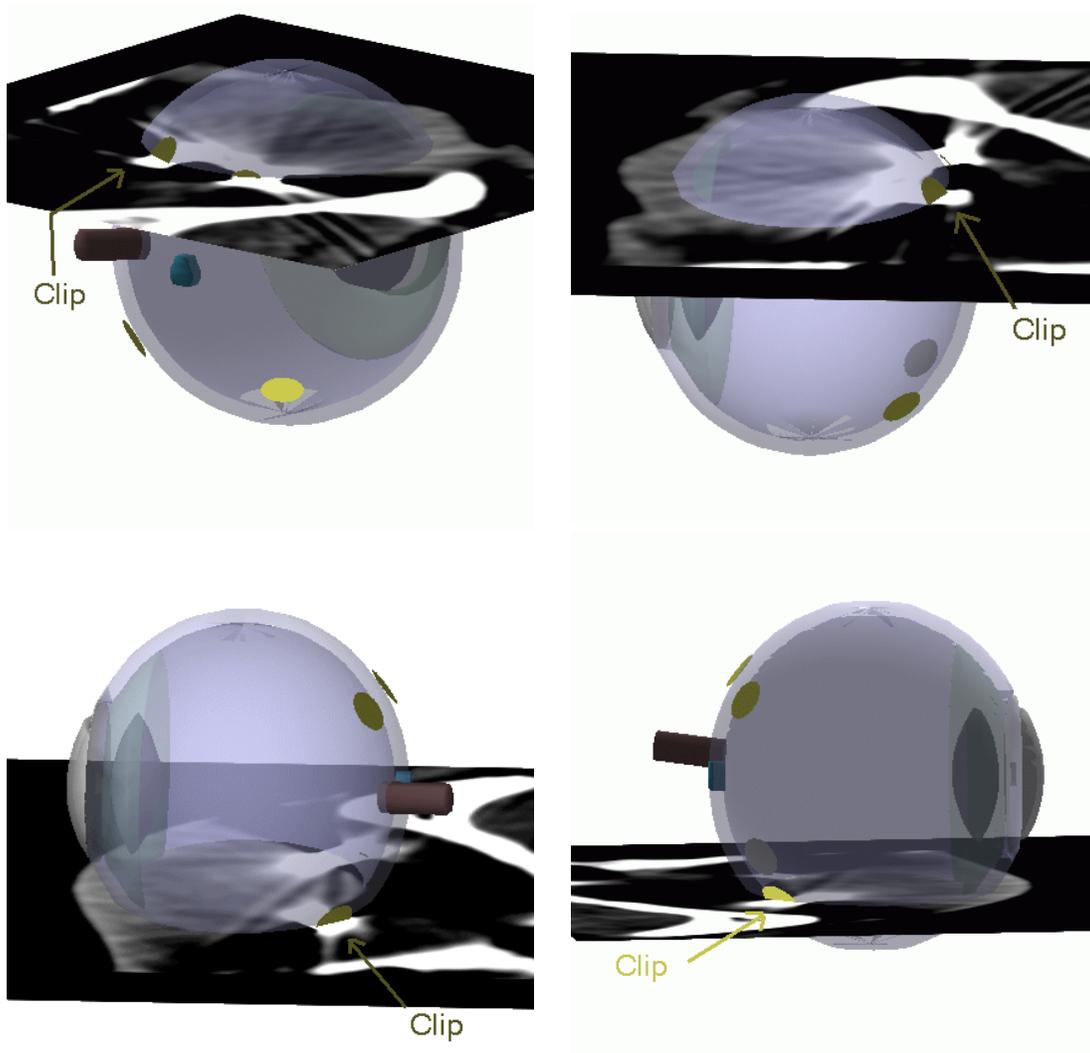


Abbildung 3.26: Ergebnis der Berechnung der Clippositionen durch Minimierung des mittleren quadratischen Abstands: Ein Vergleich der berechneten Clippositionen mit den Positionen der Clipartefakte in den CT-Schichten zeigt eine sehr gute Übereinstimmung. Der mittlere Abstand der Clips von der Modelloberfläche beträgt in diesem Fall 0.03 mm .

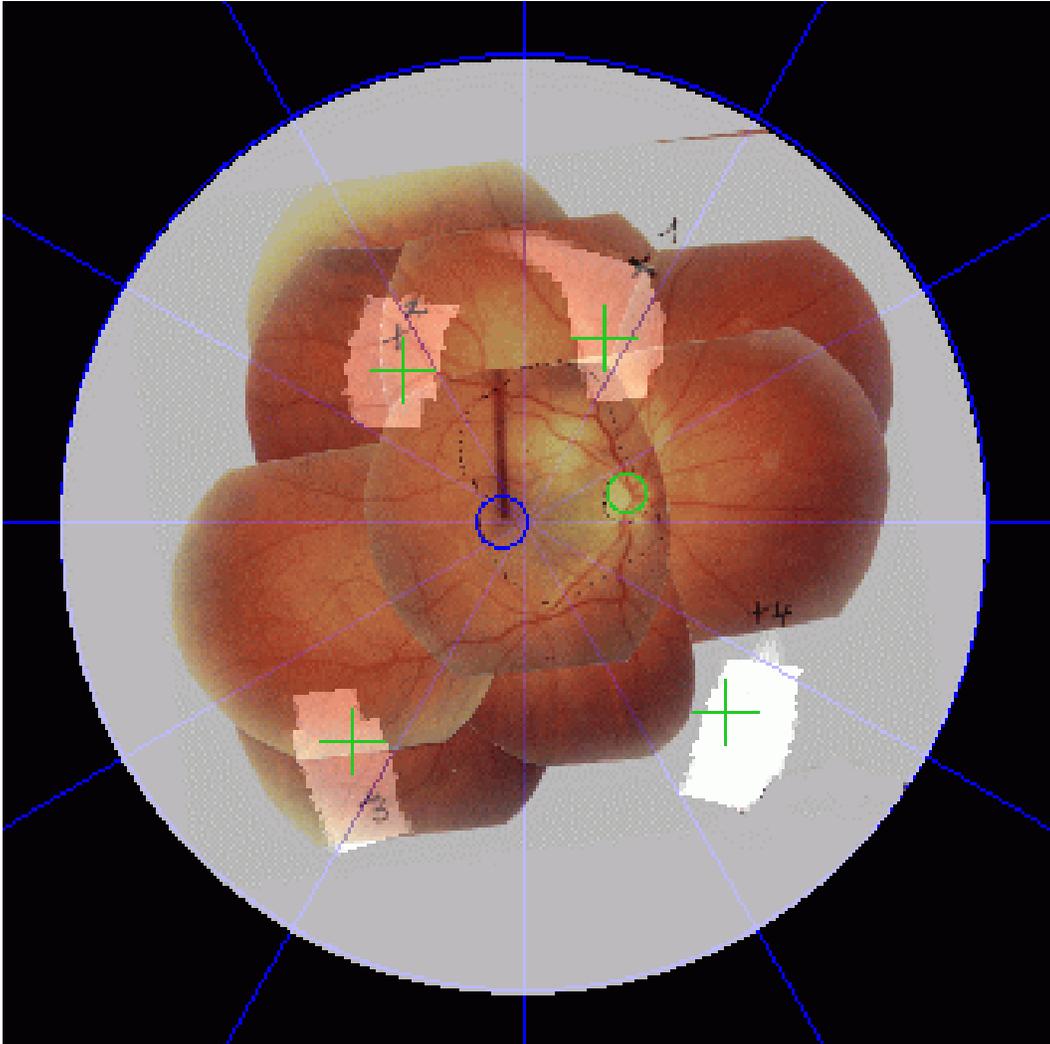


Abbildung 3.27: Ergebnis der Überlagerung der Informationen aus Augenmodell und CT-Datensatz mit der Fundusfotografie im abstandstreuen Fundusdiagramm: Ein Vergleich der Clippositionen bestätigt die gute Übereinstimmung der Clippositionen im Augenmodell (grüne Kreuze) und den CT-Daten (helle Flecken). Die Markierung der Clippositionen durch schwarze Kreuze in der Fundusfotografie stimmt jedoch nur für die Clips mit den Nummern 2 und 3 hinreichend gut mit den Positionen aus CT und Modell überein, während sich für die Clips mit den Nummern 1 und 4 Abweichungen ergeben. Da diese Abweichungen jedoch nicht zwischen Modell und CT auftreten, ist dies ein Hinweis auf eine fehlerhafte Übertragung der Positionen in das Fundusfoto durch den Arzt.

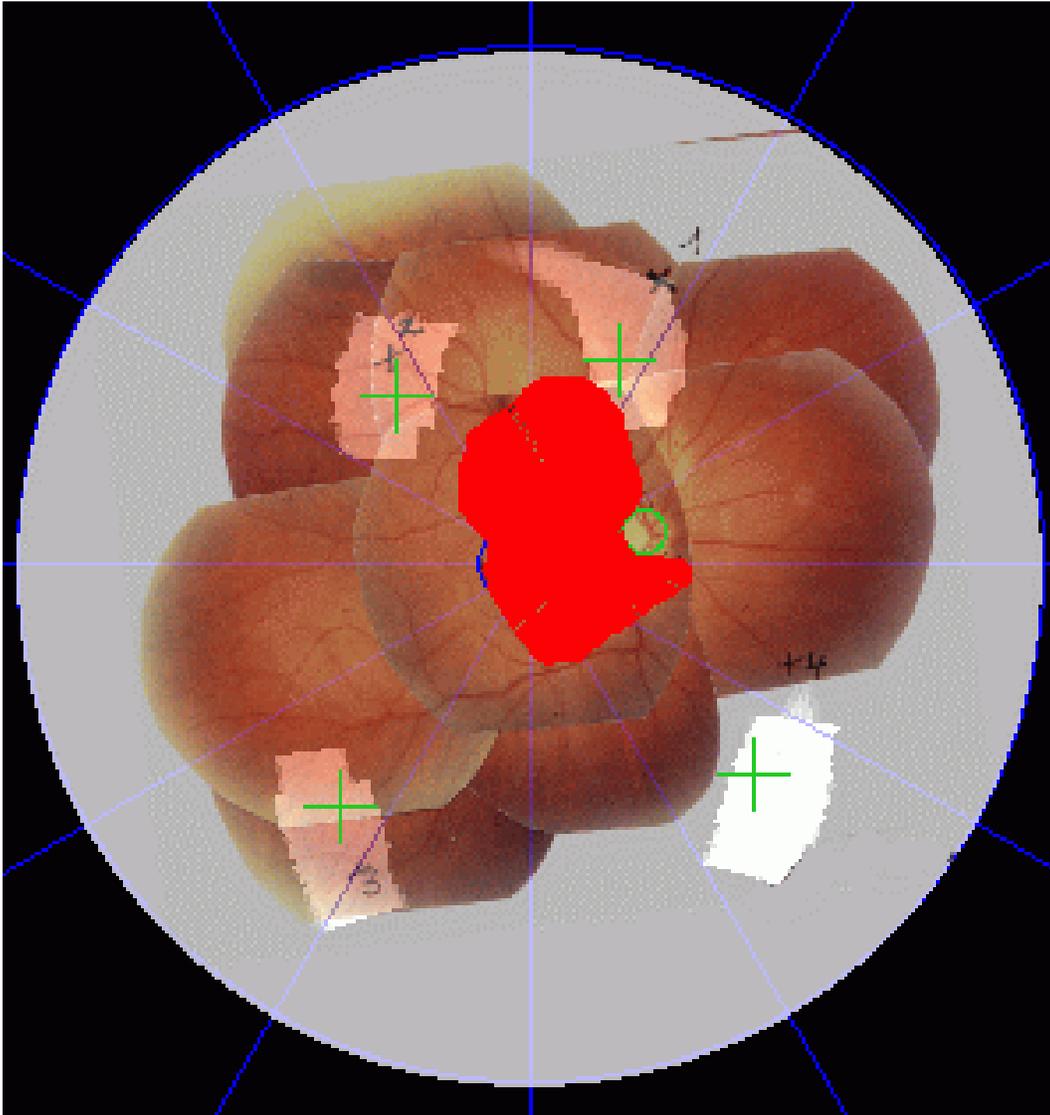


Abbildung 3.28: Tumoreingabe im abstandstreuen Fundusdiagramm: Der Benutzer definiert mit Hilfe der Maus interaktiv die Tumorgrenzen sowie die Lage des Apex. Die Höhe des Tumors wird in ein Textfeld eingegeben. Hieraus ergeben sich die zur Tumorbasis gehörenden Pixel des Fundusdiagramms (rote Fläche), aus denen unter Berücksichtigung der Tumorthöhe die dreidimensionale Oberfläche des Tumors automatisch berechnet wird.

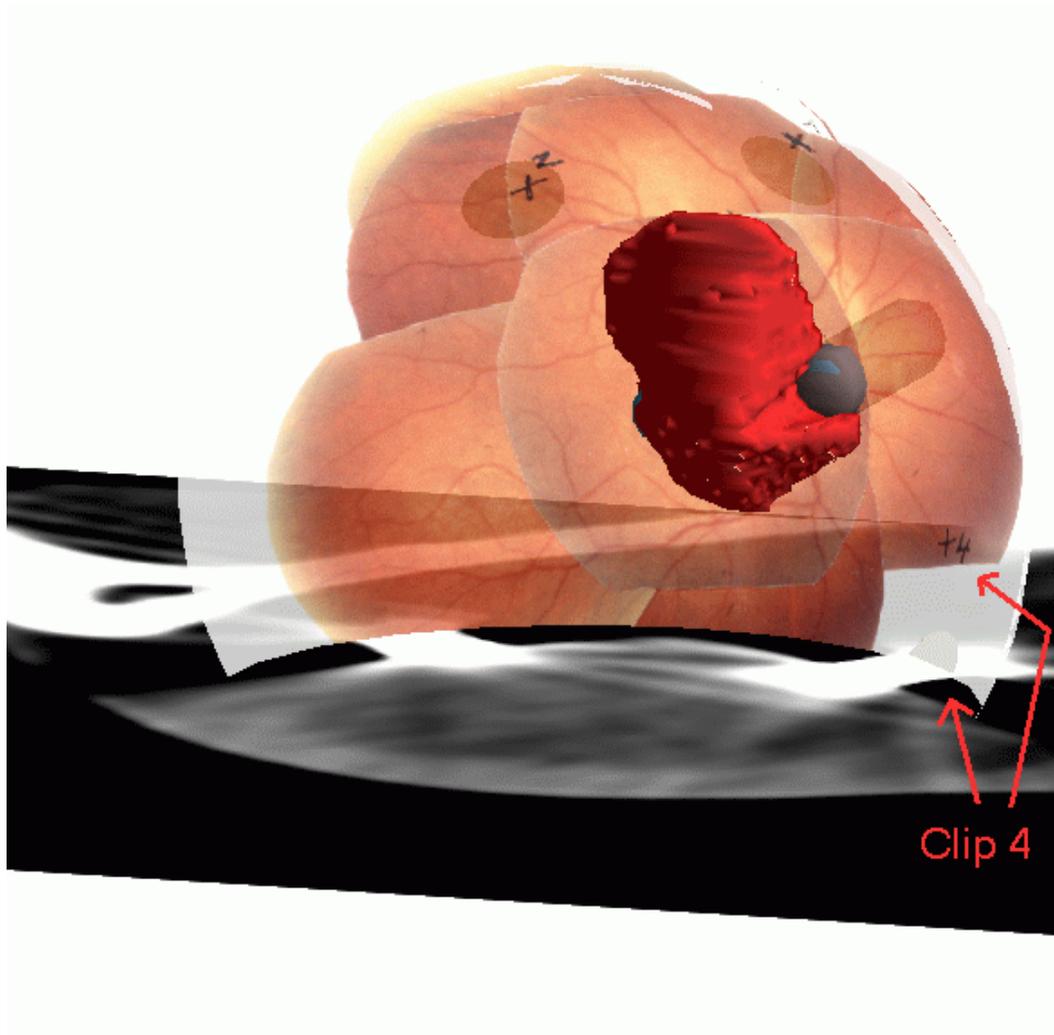


Abbildung 3.29: Ergebnis der dreidimensionalen Tumormodellierung: Entsprechend der Eingabe im Fundusdiagramm grenzt der Tumor direkt an die Papille an, ohne sie zu überdecken, während die Macula fast vollständig im Tumorgebiet liegt. Die eingeblendete CT-Schicht zeigt, daß die Positionen des 4. Clips in CT und Modell gut übereinstimmen, während die im Fundusfoto markierte Position davon abweicht.

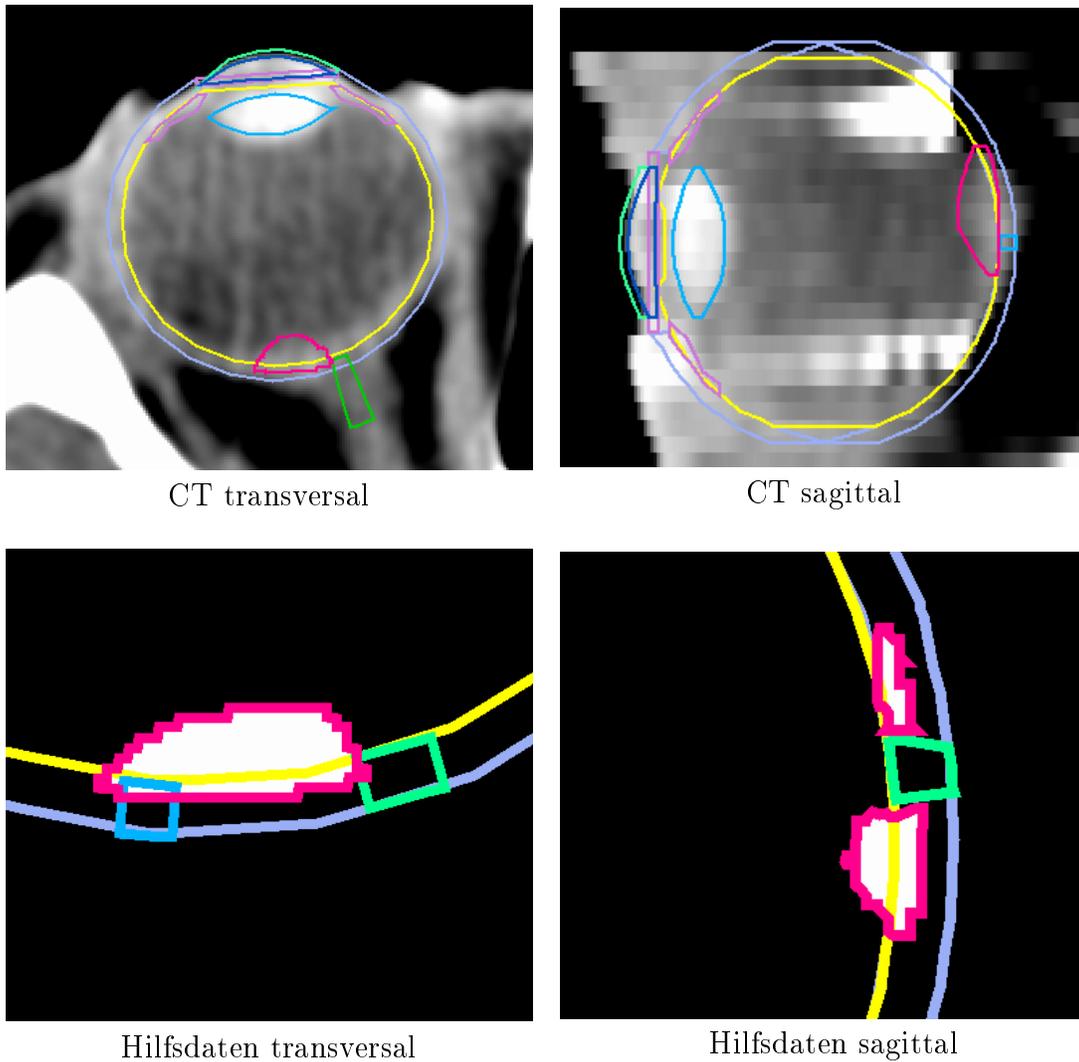


Abbildung 3.30: Ergebnis der dreidimensionalen Tumormodellierung, dargestellt als Konturen in Schichten des CT- bzw. des Hilfsdatensatzes für die Berechnung von Tumolvolumen und -oberfläche. Die vergrößerte Darstellung des Tumors im Hilfsdatensatz verdeutlicht die exakte Aussparung der Papille (grün) entsprechend der Tumoreingabe im Fundusdiagramm.

Kapitel 4

Zusammenfassung und Diskussion

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Entwicklung von Verfahren zur präzisen Modellierung von Risikoorganen und Zielvolumina in der Bestrahlungsplanung für die Protonentherapie von intraocularen Tumoren. Um diese Verfahren verifizieren und für die Anwendung am Patienten nutzen zu können, wurden sie in das neue 3D-Therapieplanungssystem für die Protonentherapie von Augentumoren *OCTOPUS* implementiert.

Bisher stand für die Bestrahlungsplanung in diesem Bereich weltweit ausschließlich die Anfang der achtziger Jahre entwickelte Planungssoftware *EYEPLAN* zur Verfügung, die aufgrund der damals verwendeten diagnostischen Verfahren und üblichen Rechnerleistungen keine Integration von digitalen 3D-Bilddaten in den Planungsprozeß erlaubt. *EYEPLAN* verwendet daher ein einfaches geometrisches Modell des Auges, das auf Kugelsymmetrien und festen Proportionalitäten basiert und die Geometrie der Patienten nach den Erfahrungen in der Protonentherapie in etwa 20% der Fälle nur unzureichend beschreibt. Dies ist beispielsweise bei stark kurz- oder weitsichtigen Patienten, deren Augapfel verlängert bzw. verkürzt ist, der Fall. Da eine ungenaue Modellierung des Auges jedoch zu Unsicherheiten in der Planung und damit zu einer Erhöhung der Sicherheitsabstände führt, steigt für diese Patienten das Risiko von Überdosierungen im Normalgewebe und damit insbesondere das Risiko einer Erblindung.

Ein zentraler Bestandteil der Entwicklungsarbeit an *OCTOPUS* war daher, dem Benutzer ein Werkzeug zur Verfügung zu stellen, mit dessen Hilfe Auge und Tumor präzise modelliert werden können. Die Entwicklung von Verfahren, die hierzu benötigt werden, ist Thema der vorliegenden Arbeit. Das gesamte verwendete Datenmaterial wurde, soweit nicht ausdrücklich anders vermerkt, vom Hahn-Meitner-Institut in Berlin zur Verfügung gestellt.

Modellierung der Risikostrukturen

In der 3D-Bestrahlungsplanung ist heute die Modellierung von Risikoorganen und Zielvolumen durch Segmentierung von 3D-Daten üblich. Da jedoch die Abmessungen strahlenempfindlicher Strukturen im Auge, beispielsweise von Macula und Papille, zum Teil unter der Auflösungsgrenze der heute zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren liegen bzw. die Strukturen mit Hilfe dieser Verfahren nicht abgebildet werden können, führt eine schichtweise Segmentierung auf Basis von CT- und MR-Daten nicht zu einem zufriedenstellenden Ergebnis. Zur Modellerstellung in *OCTOPUS* wurde daher ein modellbasiertes Segmentierungsverfahren entwickelt und implementiert: Aus verschiedenen meßbaren Eingabeparametern und anatomischem Wissen wird ein geometrisches Modell des Auges und seiner Risikostrukturen erstellt, aus dem die Volumes of Interest (VOIs) berechnet werden, die man für die Kalkulation der Dosis-Volumen-Histogramme zur Beurteilung eines Bestrahlungsplans und die Darstellung in Form von Oberflächen- oder Konturmodellen benötigt. Das Modell ist so parametrisiert, daß jede einzelne Struktur über affine Transformationen flexibel und genau an die individuelle Patientengeometrie angepaßt werden kann. Für die geometrische Beschreibung der Strukturen wurden Ellipsoide und elliptische Zylinder gewählt, die ihre Form unter affinen Transformationen erhalten.

Um die Handhabung und Effizienz des Segmentierungsprozesses zu optimieren, wurde das Modell hierarchisch gegliedert und die Transformation eines VOI so realisiert, daß alle untergeordneten Strukturen automatisch mittransformiert werden. Eine Transformation des gesamten Modells läßt sich so durch eine Transformation der obersten Hierarchiestufe realisieren. Die Einführung dieser Hierarchie bietet neben der Zeitersparnis auch den Vorteil, daß einzelne kleine Strukturen bei der Transformation nicht so leicht übersehen und vergessen werden können. Im Fall von Macula und Papille wird eine direkte Transformation nicht zugelassen, da deren relative Position bezüglich Bulbus bzw. Sehnerv patientenunabhängig bekannt und in den 3D-Daten ohnehin nicht erkennbar ist. Alle weiteren Strukturen des Auges können jedoch auch einzeln an die Patientendaten angepaßt werden.

Da sich verschiedene 3D-Bildmodalitäten wie CT und MR in ihrer Bildinformation ergänzen, sollen diese für eine präzise Segmentierung des Auges parallel verwendet werden. Dazu wurde eine Methode zur Registrierung der verschiedenen Bilddatensätze benötigt. Aufgrund der Entscheidung für ein modellbasiertes Segmentierungsverfahren erschien hier die Implementierung eines modellbasierten Registrierungsverfahrens auf Basis des bereits für die Segmentierung entwickelten Atlas geeignet: Die Registrierung muß dabei nicht vor der Segmentierung in einem getrennten Prozeßschritt erfolgen, sondern verwendet die für die Segmentierung der einzelnen Bildmodalitäten erforderlichen Modelltransformationen direkt für die Transformation der Bilddaten. Man erhält die Registrierung der Bilddaten also als Nebenprodukt der modellbasierten Segmentierung, wodurch ein

eigener, zeitaufwendiger Prozeßschritt zur Registrierung eingespart werden kann (Abschnitt 3.4.1).

Die Segmentierung verschiedener Beispieldaten mit Hilfe des oben beschriebenen Verfahrens bewirkte Veränderungen von bis zu etwa 2 mm im Vergleich zu einer Modellierung über Kugelformen entsprechend *EYEPLAN* (Abschnitt 3.4.2). Im Vergleich zu einer manuellen Segmentierung konnte eine enorme Reduzierung des Zeitaufwands erreicht werden: In etwa 20% der Zeit, die für die konventionelle schichtweise Segmentierung von Bulbus, Linse und Sehnerv benötigt wurde, konnte mit Hilfe der modellbasierten Methode ein präzises Modell, das 7 zusätzliche Strukturen enthält, erzeugt und an die 3D-Daten angepaßt werden.

Das neue geometrische Augenmodell kann nicht nur zu einer Verbesserung der Planung der Protonentherapie beitragen, sondern prinzipiell auch in anderen Bereichen, beispielsweise der Plaque- oder Photonentherapie, von Nutzen sein. Die Methoden für die modellbasierte Segmentierung und Registrierung sowie der hierarchische Aufbau des VOI-Modells sind auch in den anderen Bereichen der 3D-Therapieplanung von Nutzen und wurden daher allgemein in *VIRTUOS* implementiert und somit auch für die konventionelle 3D-Strahlentherapie-Planung zur Verfügung gestellt. Das für die jeweilige Anwendung benötigte Patientenmodell für andere Anwendungen als am Auge müßte hierfür noch implementiert werden.

Zur Kontrolle der Patientenpositionierung vor der Bestrahlung werden Tantalclips von etwa 2 mm Durchmesser und 0.3 mm Dicke auf die Sclera des betroffenen Auges aufgenäht, die in Röntgenkontrollaufnahmen zu erkennen sind. Um nun aus der Therapieplanung eine Sollvorgabe für die Positionen der Clips in den Röntgenkontrollaufnahmen zu erhalten, müssen die Positionen der Clips am Augenmodell bekannt sein. Dazu werden vor Beginn der Planung bereits für verschiedene Patientenpositionierungen Röntgenbilder aufgenommen. Aus den Positionen der Clips in diesen Aufnahmen werden durch Minimierung des mittleren quadratischen Abstands zur Modelloberfläche die Positionen der Clips am Augenmodell berechnet. Mit Hilfe des implementierten Mutations-Selektions-Verfahrens konnte in allen untersuchten Fällen geforderter mittlerer Höchstabstand von 0.05 mm erreicht werden, der angesichts der Genauigkeit der aus den Röntgenbildern ablesbaren Clippositionen und der Ausdehnung der Clips ausreichend ist.

Modellierung des Tumors

Die Tumoreingabe erfolgt in *OCTOPUS* wie in *EYEPLAN* über ein zweidimensionales Fundusdiagramm. Eine direkte Segmentierung des Tumors in CT- oder MR-Daten ist nicht sinnvoll, da der Tumor in CT-Daten meist nicht oder nur schwer erkennbar und zusätzlich von Artefakten der Tantalclips überstrahlt ist. In den MR-Daten läßt sich eine Netzhautablösung am Tumorrand nicht vom eigentlichen Tumor unterscheiden, weshalb eine präzise Abgrenzung des Tumors

gegen Risikostrukturen nicht möglich ist. Verwendungsmöglichkeiten von 3D-Ultraschalldaten wurden untersucht, aber aufgrund der bei den heutigen Verfahren noch unzureichenden Bildqualität nicht weiter verfolgt.

In *EYEPLAN* enthält das Fundusdiagramm ausschließlich die im Augenmodell enthaltenen Informationen inklusive der berechneten Clippositionen. Die in der Fundusfotografie erkennbaren Grenzen der Tumorbasis werden per Hand in dieses Diagramm übertragen, wobei die Positionen von Papille, Macula und Clips als Orientierung dienen. Häufig ist es jedoch nicht möglich, die Tumorbasis entsprechend der Angaben im Fundusdiagramm einzugeben, da die Positionen der Clips im Diagramm und in der Fotografie nicht in Einklang gebracht werden können. Dies kann zum einen in einer ungenauen Modellierung des Auges, zum anderen in der schlechten Übereinstimmung der Projektion der sphärischen Oberfläche in die Ebene mit den Abbildungseigenschaften der Fundusfotografie begründet sein. Die verwendeten Funduspuzzles werden aus bis zu 15 Einzelaufnahmen manuell zusammengesetzt, wobei die Gefäßverläufe als Orientierung dienen. Daher sind die tatsächlichen Abbildungseigenschaften der Funduspuzzles unbekannt und nicht berechenbar. Die Positionen der Clips, die als Landmarken für die Tumoreingabe verwendet werden, werden vom Ophthalmologen ebenfalls anhand von Gefäßverläufen abgeschätzt und manuell in das Funduspuzzle eingetragen. Dabei können beliebige Fehler auftreten, die sich, wenn sie unbemerkt bleiben, gravierend in der Tumoreingabe und -modellierung fortpflanzen.

Daher wurde für die Tumoreingabe in *OCTOPUS* ein Fundusdiagramm auf Basis des verbesserten Augenmodells entwickelt, in dem die Informationen aus Augenmodell, 3D-Daten und Fundusfotografie gleichzeitig dargestellt und als Referenz für die Eingabe verwendet werden können. So können zum einen die Positionen von Macula, Papille und Clips in Modell und Fotografie direkt verglichen werden, zum anderen aus den CT-Daten ebenfalls die tatsächlichen Positionen der Clips extrahiert und dargestellt werden. Dadurch erhält man redundante Informationen, die ermöglichen, die Quelle von Diskrepanzen in den Clippositionen zu ermitteln. Stimmen die Positionen in Modell und CT gut überein, während sie in der Fotografie systematisch in zu großer oder kleiner Entfernung vom Funduszentrum liegen, entspricht die zur Berechnung des Diagramms verwendete Projektion nicht genau den Abbildungseigenschaften der Fotografie, was im allgemeinen durch die Verwendung von Funduspuzzles begründet ist. Liegt dagegen nur ein Clip sehr weit abseits, spricht dies für eine falsche Markierung in der Fotografie. Weichen die Positionen der Clips bereits in CT und Modell voneinander ab, kann eine schlechte Anpassung des Modells, aber auch eine Fehlpositionierung oder ein Twist des Auges bei der Röntgenkontrollaufnahme, die als Grundlage für die Berechnung der Clippositionen im Augenmodell dient, Ursache sein.

Zur Erstellung des Fundusdiagramms wurden ein abstandstreues und ein flächentreues Verfahren für die Projektion von Ellipsoidoberflächen in eine Ebene ent-

wickelt und implementiert. Zur Darstellung der 3D-Daten wurden verschiedene Renderingverfahren zur Verfügung gestellt, die unter Verwendung des Ray-Tracers nach Amanatides und Woo implementiert wurden: Die Anwendung der Mittelwertbildung auf die CT-Daten ergab unter Verwendung eines geeignet gewählten Intervalls von Hounsfieldwerten eine genaue Abbildung der Clippositionen. Das Intervall kann dabei vom Benutzer nach den Hounsfieldwerten der Clips und Clipartefakte für den jeweiligen Datensatz so gewählt werden, daß die Clipartefakte unterdrückt und dadurch die Clips relativ scharf abgebildet werden. Das Shaded Surface Display wurde vor allem für potentielle Anwendungen in der Zukunft implementiert, wenn 3D-Ultraschalldaten in ausreichender Auflösung zur Verfügung stehen, so daß die Oberflächendarstellung des Tumors aus den Ultraschalldaten möglicherweise direkt zur Abgrenzung der Tumorbasis im Fundusdiagramm verwendet werden kann. Zunächst wurde das Verfahren an MR-Daten ausgetestet, wobei diese jedoch, wie oben erwähnt, aufgrund der fehlenden Abgrenzungsmöglichkeit zu einer eventuellen Netzhautablösung nicht zur Segmentierung des Tumors verwendet werden sollten. Mit dem bisher zur Verfügung stehenden Datenmaterial konnten jedoch nur mäßige Ergebnisse erzielt werden: Zum einen mußte aufgrund des Rauschens und der hohen Schichtdicken zunächst eine Glättung und Interpolation der Daten durchgeführt werden, um eine zufriedenstellende Darstellung der Tumoroberfläche zu ermöglichen. Zum anderen waren die Ausschnitte der MR-Daten meist so knapp gewählt, daß das Auge häufig nicht in der ganzen Höhe erfaßt war, so daß sich im Fundusdiagramm Lücken ergaben. Eine Oberflächendarstellung des Tumors war mit diesem Verfahren jedoch prinzipiell möglich und sollte in Zukunft weiter verfolgt werden, wenn diagnostisches Material in verbesserter Qualität zur Verfügung steht.

In den Untersuchungen, die im Rahmen dieser Arbeit zur Beurteilung der Projektion durchgeführt wurden, konnte in allen Fällen für beide Projektionsarten eine sehr gute Übereinstimmung der Clippositionen aus Modell und CT festgestellt werden. Aus einem Vergleich der beiden Projektionsarten mit den eingeblendeten Fundusfotografien ergab sich, daß die abstandstreue Projektion den Abbildungseigenschaften der Fotografie näher kommt als die flächentreue Abbildung. Dabei wurden in der abstandstreuen Projektion im allgemeinen Abweichungen der Clipzentren in der Größenordnung von etwa 1 mm bis 2 mm , also etwa einem Clipdurchmesser beobachtet. In einigen Fällen waren jedoch die Abweichungen zwischen Fotografie und Modell bzw. CT für einzelne Clips in beiden Projektionsarten entschieden größer, was auf eine mangelhafte Markierung der Clips durch den Ophthalmologen hindeutet.

Zur dreidimensionalen Modellierung des Tumors wird zunächst die im zweidimensionalen Fundusdiagramm eingegebene Tumorbasis mit Hilfe der Rückprojektion auf die dreidimensionale Oberfläche des Glaskörpers abgebildet. Die maximale Tumorthöhe im Apex sowie die ungefähre Tumorform können mit Hilfe von Ul-

traschallmessungen bestimmt werden, eine präzise Vermessung der Tumoroberfläche im dreidimensionalen ist jedoch bisher mit den zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren nicht möglich. Da nach den Erfahrungen in der Protonentherapie die Höhe des Tumors häufig quadratisch mit dem Abstand vom Apex abnimmt wurde vorerst als Grundlage für die Berechnung der Oberfläche exemplarisch eine Parabelfunktion implementiert. Die Implementierung weiterer Funktionen ist geplant, dafür sollte jedoch zunächst eine Analyse der häufigsten Tumorformen durchgeführt werden. Aus diesen Vorgaben läßt sich nun für jeden Punkt der Tumorbasis die jeweilige Tumorthöhe approximieren. Tumolvolumen und -oberfläche findet man dann über ein Ray-Tracing-Verfahren, bei dem der Strahl von der dreidimensionalen Tumorbasis Richtung Augenzentrum verfolgt und bei Erreichen der jeweiligen Tumorthöhe abgebrochen wird. Es konnte gezeigt werden, daß dieses Verfahren eine präzise Übertragung der eingegebenen Tumorbasis ins dreidimensionale Modell liefert (Abschnitt 3.7 und 3.9).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Verfahren entwickelt, das eine sehr präzise Modellierung von Risikostrukturen und Zielvolumina in der Augentumorthherapie ermöglicht. Dieses Verfahren wurde zur Anwendung am Patienten bereits in das neue Bestrahlungsplanungssystem *OCTOPUS* für die Protonentherapie implementiert. Man hofft, durch eine präzise Modellierung die Sicherheitsabstände bei der Bestrahlung absenken und damit Schäden im Normalgewebe reduzieren zu können. Eine Untersuchung bezüglich der Auswirkungen der präzisen Modellierung auf die Dosisverteilung und die Möglichkeiten der Reduktion von Sicherheitsmargins konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch kein Programmmodul zur präzisen Dosisberechnung mit flexiblen Sicherheitsmargins verfügbar war.

Literaturverzeichnis

- [Ahnesjö (1992)] A. Ahnesjö, M. Saxner, A. Trepp: *A Pencil Beam Model for Photon Dose Calculation*; Med. Phys. 19, 295 - 301 (1992)
- [Alberti (1987)] W. Alberti, J. Halama: *Spezielle Strahlentherapie der malignen Tumoren: Auge*; In E. Scherer (Hrsg.): *Strahlentherapie - radiologische Onkologie*; Springer Verlag Berlin Heidelberg, 3. Auflage (1987)
- [Amanatides (1987)] J. Amanatides, A. Woo: *A fast voxel traversal algorithm for ray tracing*; in G. Maréchal (Hrsg.): *EUROGRAPHICS '87*, Elsevier Science Publishers B.V. (North-Holland), 3-10, (1987)
- [Andreo (1991)] P. Andreo: *Monte Carlo Techniques in Medical Radiation Physics*; Phys. Med. Biol. 36, 861 - 920 (1991)
- [Arata (1995)] L.K. Arata, A.P. Dhawan et al: *Three-Dimensional Anatomical Model-Based Segmentation of MR Brain Images Through Principal Axes Registration*; IEEE Trans. Biomed. Eng. 42(11), 1069 - 1077 (1995)
- [Astrahan (1990a)] M. Astrahan, G. Luxton, G. Jozsef: *An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque radiotherapy*; Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18, 679 - 687, (1990)
- [Astrahan (1990b)] M. Astrahan, G. Luxton, G. Jozsef: *Optimization of I-125 ophthalmic plaque brachytherapy*; Med. Phys. 17, 1053 - 1057 (1990)
- [Bartsch (1986)] H.-J. Bartsch: *Taschenbuch mathematischer Formeln*; Verlag Harri Deutsch, Thun und Frankfurt/Main, 7.-9. Auflage (1986)
- [Bechrakis (1997)] N. Bechrakis, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin: *Persönliche Mitteilungen* (1997)
- [Bendl (1994)] R. Bendl et al.: *VIRTUOS - A Program for Virtual Radiotherapy Simulation and Verification*; Proc of XIth Int. Conf. on The Use of Computers in Radiation Therapy; A.R. Hounsell Stockport, UK, Jandley Printers Limited, 226 (1994)

- [Boissonnat (1988)] J.D. Boissonnat: *Shape Reconstruction from Planar Cross Sections*; Computer, Vision, Graphics, and Image Processing 44, 1-29 (1988)
- [Borodkin (1992)] M.J. Borodkin, J.T. Thompson: *Retinal cartography - An analysis of two-dimensional mapping of the retina*; Retina 12 (3), 273 - 280, (1992)
- [Brady (1985)] L.W. Brady, J.A. Shields, J.J. Augsburger, J.L. Day, A.M. Markoe, J.R. Castro, H.D. Suit: *Radiation therapy for malignant intraocular tumors*; In C. Martinez (ed) Diagnostic Imaging in Ophthalmology; Springer Berlin Heidelberg New York Tokyo (1985)
- [Bronstein (1987)] I.N. Bronstein, K.A. Semendjajew: *Taschenbuch der Mathematik*; Verlag Harri Deutsch, Thun und Frankfurt/Main, 23. Auflage (1987)
- [Christensen (1995)] G.E. Christensen, M.I. Miller et al: *Automatic Analysis of Medical Images Using a Deformable Textbook*; Computer Assisted Radiology, Proc. CAR 95, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 146-151 (1995)
- [Davson (1969)] H. Davson: *The Eye*; 2nd ed. London, Academic, vol. 1, (1969)
- [Dobler (1999)] B. Dobler, K. Pfeiffer et al.: *A new eye model for precise proton therapy of ocular tumours*; Radioth. Oncol. 51, p.8 (1999)
- [DTV 1 (1998)] F. Reinhard, H. Soeder: *dtv-Atlas Mathematik, Band 1, Grundlagen, Algebra und Geometrie*; Deutscher Taschenbuch Verlag, 11. Auflage, April 1998
- [Duane (1982)] *Eye as optical instrument*; In Duane, Jäger (ed): Clinical Ophthalmology, vol. 1, Harper and Row Publishers Philadelphia (1982)
- [Ebert (1998)] M. Ebert: *Entwicklung und Evaluation von Algorithmen zur Rekonstruktion multimodaler, stereotaktischer Bildwürfel auf Basis unterschiedlicher stereotaktischer Lokalisationssysteme für die Strahlentherapie und Neurochirurgie*; Diplomarbeit im Studiengang Medizinische Informatik, Universität Heidelberg, Fachhochschule Heilbronn (1998)
- [Egger (1993)] E. Egger, L. Zografos, C. Perret, C. Gailloud: *Proton Beam Irradiation of Choroidal Melanomas at the PSI: Technique and Results*; In W.E. Alberti, R.H. Sagerman (Hrsg.): *Radiotherapy of Intraocular and Orbital Tumors*; Springer Verlag Berlin Heidelberg, (1993)
- [Elsen (1993)] P.E. van den Elsen, E.J.D. Pol, M.A. Viergever: *Medical image matching - a review with classification*; IEEE Eng. Med. Biol. 12(1), 26 - 39 (1993)

- [Emami (1991)] B. Emami, J. Lyman et al.: *Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Irradiation*; Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21 (1), 123 - 135 (1991)
- [Evans (1993)] M. Evans, M. Astrahan, R. Bate: *Tumor localisation using fundus view photography for episcleral plaque therapy*; Med. Phys. 20 (3), 769 -775, (May/Jun 1993)
- [Fischer (1996)] H.-J. Fischer: *Ein objektorientiertes Konzept zur Modellierung, Verwaltung und Manipulation geometrischer Daten und medizinisch-therapeutischem Wissen von anatomischen Strukturen in der 3D-Therapieplanung*; Diplomarbeit im Studiengang Medizinische Informatik, Universität Heidelberg, Fachhochschule Heilbronn (1996)
- [Forster I (1987)] O. Forster: *Analysis 1 - Differential- und Integralrechnung einer Veränderlichen*; Verlag Friedr. Vieweg und Sohn, Braunschweig/Wiesbaden, 4. Auflage (1987)
- [Forster II (1984)] O. Forster: *Analysis 2 - Differentialrechnung im \mathbf{R}^n , Gewöhnliche Differentialgleichungen*; Verlag Friedr. Vieweg und Sohn, Braunschweig/Wiesbaden, 5. Auflage (1984)
- [Fuchs (1999)] H. Fuchs, Hahn-Meitner-Institut Berlin: *Persönliche Mitteilungen* (1999)
- [Gademann (1995)] G. Gademann: *Warum 3D-Therapieplanung? Motivation aus medizinischer Sicht*; In W. Schlegel, T. Bortfeld, J. Stein (Hrsg): *Dreidimensionale Strahlentherapieplanung*; Tagungsband des 3D-Workshops 1995, DKFZ (1995)
- [Geiger (1993)] B. Geiger: *Construction et utilisation des modèles d'organes en vue de l'assistance au diagnostic et aux intervention chirurgicales*; These pour obtenir le Titre de Docteur en Informatique Temps Réel - Robotique - Automatique, L'Ecole des Mines de Paris (1993)
- [Goitein (1983a)] M. Goitein, T. Miller: *Planning proton therapy of the eye*; Med. Phys 10:275 - 283, (1983)
- [Goitein (1983b)] M. Goitein, M. Abrams: *Multi Dimensional Treatment Planning: I. Delineation of Anatomy*; Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9, 777 -787 (1983)
- [Goitein (1983c)] M. Goitein et al: *Multi Dimensional Treatment Planning: II. Beam's Eye View, Backprojection and Projection through CT-Sections*; Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9, 789 -797 (1983)

- [Gordon (1995)] K.B. Gordon, D.H. Char, R.H. Sagermann: *Late Effects of Radiation on the Eye and Ocular Adnexa*; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 31, No. 5, pp. 1123-1139 (1995)
- [Gragoudas (1982)] E.S. Gragoudas, M. Goitein, L. Verhey et al.: *Proton Beam irradiation of Uveal Melanomas - Results of 51/2-Year Study*; Arch. Ophthalmol. 100:928-934 (1982)
- [Greitz (1991)] T. Greitz, C. Bohm, S. Holte, L. Eriksson: *A Computerized Brain Atlas: Construction, Anatomical Content and Some Applications*; J. Comp. Assist. Tomography 15(1), 26-38 (1991)
- [Gullstrand (1909)] A. Gullstrand: *Die optische Abbildung*; III Helmholtz Handbuch der physiologischen Optik, Hamburg, (1909)
- [Hecht (1989)] E. Hecht: *Optik*; Addison-Wesley Deutschland GmbH (1989)
- [Hearn (1986)] D. Hearn, M.P. Baker: *Computer Graphics*; Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey 07632, (1986)
- [Hogan (1971)] M.J. Hogan, J.A. Alvarado, J.E. Wedel: *Histology of the Human Eye - an Atlas and Textbook*; Philadelphia, W B Saunders, (1971)
- [Hollwich (1988)] F. Hollwich: *Augenheilkunde*; Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 11. Aufl.,(1988)
- [Hoschek (1984)] J. Hoschek: *Mathematische Grundlagen der Kartographie*; BI Wissenschaftsverlag Mannheim Wien Zürich, 2. Auflage (1984)
- [Hutten (1992)] H. Hutten (Hrsg.): *Biomedizinische Technik 1 - Diagnostik und bildgebende Verfahren*; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1992)
- [ICRU 50 (1992)] International Commission on Radiation Units and Measurements: *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*; ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington) (1992)
- [Jacobiec (1982)] F.A. Jacobiec, V. Ozanics: *General Topographic Anatomy of the Eye*; In F.A. Jacobiec, editor: *Ocular Anatomy, Embryology and Teratology*. Biomedical Foundations of Ophthalmology (T. Duane, Editor-in-Chief). Hagerstown MD: Harper & Row (1982) (Loose-leaf)
- [Jähne (1993)] B. Jähne: *Digitale Bildverarbeitung*; Springer Verlag Berlin Heidelberg, 3. Auflage (1993)
- [Kacperek (1995)] A. Kacperek: *Ophthalmological Proton Facilities*; In U. Linz: *Ion Beams in Medicine*; Chapman & Hall GmbH (1995)

- [Kinnebrock (1994)] W. Kinnebrock: *Optimierung mit genetischen und selektiven Algorithmen*; R. Oldenbourg Verlag GmbH, München (1994)
- [Kress (1999)] J. Kress: *Digitale Projektionsbilder und Rekonstruierte Schnittbilder in der Therapieplanung und Positionsverifikation*; Dissertation, Universität Heidelberg (1999)
- [Krestel (1988)] E. Krestel (Hrsg.): *Bildgebende Systeme für die Medizinische Diagnostik*; Siemens-AG, Berlin (1988)
- [Maes (1997)] F. Maes, A. Collignon et al: *Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information*; IEEE Trans. Med. Imaging, vol 16, no 2, 187-197 (1997)
- [Massie (1999)] B. Massie, Massie Laboratories Inc.: *Persönliche Mitteilungen* (1999)
- [Munzenrieder (1993)] J.E. Munzenrieder: *Particle Treatment of the Eye*; In W.E. Alberti, R.H. Sagerman (Hrsg.): *Radiotherapy of Intraocular and Orbital Tumors*; Springer Verlag Berlin Heidelberg, (1993)
- [Ophthalmology (1999)] American Academy of Ophthalmology: *Corneal Topography*; Ophthalmology, vol 106, no 8, (1999)
- [Paton (1998)] K. Paton, Vancouver Eye Care Center: *Persönliche Mitteilungen* (1998)
- [Pfeiffer (1999)] K. Pfeiffer: *Implementierung eines Echtzeitdosisalgorithmus für die Protonentherapieplanung bei Augentumoren*; Dissertation, Universität Heidelberg (1999)
- [Pfeiffer (2000)] K. Pfeiffer, B. Dobler et al.: *OCTOPUS, a Planning Tool for Proton Therapy of Ocular Tumours*; Schlegel, Bortfeld (Editors): *The Use of Computers in Radiation Therapy*; XIII Int. Conf., Heidelberg, Germany, May 22 - 25, 2000; Springer Verlag Berlin Heidelberg, 329 - 331, (2000)
- [Pross (1994)] J. Pross: *Modellbasierte Segmentierung von Risikoorganen des Kopfbereichs für die 3D Bestrahlungsplanung*; Dissertation Universität Heidelberg (1994)
- [Rubin (1972)] P. Rubin, G. Cassarett: *A direction for clinical radiation pathology*; In Vaeth, J.M. et al. (eds): *Frontiers of radiation therapy and oncology VI*. Baltimore: University Park Press; 1-16 (1972)
- [Rubin (1994)] G.D. Rubin, M.D. Dake et al: *Spiral CT of Renal Artery Stenosis: Comparison of Three-dimensional Rendering Techniques*; Radiology 190, 181-189 (1994)

- [Schlegel (1995)] W. Schlegel: *Funktionalität eines 3D-Bestrahlungssystems*; In W. Schlegel, T. Bortfeld, J. Stein (Hrsg): *Dreidimensionale Strahlentherapieplanung*; Tagungsband des 3D-Workshops 1995, DKFZ (1995)
- [Schmeisser (1976)] G. Schmeißer, H. Schirmeier: *Praktische Mathematik*; Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York (1976)
- [Seddon (1986)] J.M. Seddon, E.S. Gragoudas, L. Polivogianis et al.: *Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma*; *Ophthalmology* 93:666 - 674, (1986)
- [Siddon (1985)] R.L. Siddon: *Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array*; *Med. Phys.* 12(2), 252 -255 (1985)
- [Stenström (1946)] S. Stenström: *Untersuchungen über die Variation und Kovariation der optischen Elemente des menschlichen Auges*; *Acta Ophthal.* 26, 1, (1946)
- [Wahl (1984)] F.M. Wahl: *Digitale Bildverarbeitung*; Springer Verlag Berlin Heidelberg, 3. Auflage (1984)
- [West (1997)] J. West, M. Fitzpatrick et al.: *Comparison and Evaluation of Retrospective Intermodality Brain Image Registration Techniques*; *J. of Comp. Assist. Tomography*, 21(4), 554-566 (1997)
- [Zimmermann (1978)] L.E. Zimmermann, I.W. McLean, W.D. Foster: *Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells*; *Br. J. Ophthalmol* 62: 420-425 (1978)

Danksagung

Zum Schluß möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben:

Herrn Prof. Schlegel danke ich für die Überlassung eines interessanten und vielseitigen Themas und sein Interesse am Fortgang meiner Arbeit, Herrn Prof. Bille dafür, daß er sich bereit erklärt hat, meine Arbeit als Koreferent zu betreuen. Mein besonderer Dank gilt Dr. Rolf Bendl, der die fachliche Betreuung meiner Arbeit übernommen hat, für viele Anregungen, sein Verständnis für meine Interessen und nicht zuletzt für seine Geduld und seinen Humor, mit dem er die Zusammenarbeit mit mir ertragen hat. Meinem Kollegen Dr. Karsten Pfeiffer danke ich für die fachliche Unterstützung, seine Tips und Ratschläge, aber auch für stets frischen Kaffee und so manche Joggingpausen.

Herr Müller, Dr. Andreas Mahr und Dr. Mark-Alexi Keller-Reichenbecher waren mir eine große Hilfe bei computertechnischen Problemen, Matthias Ebert wußte stets Rat in C++ Fragen. Ihnen, aber auch allen anderen Mitarbeitern der Abteilung Medizinische Physik sei für ihre Hilfe und die angenehme Atmosphäre, die sie in der Abteilung geschaffen haben, gedankt.

Den Kollegen vom Hahn-Meitner-Institut in Berlin schulde ich großen Dank für die Überlassung des Datenmaterials, ohne das diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, aber auch für ihre Gastfreundschaft bei unseren Besuchen am HMI in Berlin und wertvolle Hinweise aus der klinischen Erfahrung. Besonders danke ich auch Herrn Dr. Bechrakis und Herrn Dr. Nausner für ihr Interesse und ihre Bereitschaft, meine medizinischen Fragen zu beantworten, obwohl sie dem Projekt in keiner Weise verpflichtet waren.

Großer Dank gilt auch Dr. Ewart Blackmore für die freundliche Aufnahme und Unterstützung während meines Aufenthalts am TRIUMF in Vancouver, sowie Dr. Cheryl Duzenli und Dr. Katherine Paton für die viele Hinweise und Informationen aus Sicht der klinischen Routine. Dr. Uwe Oelfke sei an dieser Stelle nochmals herzlich für seine Initiative gedankt, die mir diesen Aufenthalt überhaupt ermöglicht hat.

Zum Abschluß möchte ich mich bei Rainer, Karsten, Gerd und Eva bedanken, die die Aufgabe der kritischen Korrekturleser übernommen und mich dadurch gegen Ende dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben.