

Lehrstuhl für Computerunterstützte Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Lothar R. Schad)

**Framework für interventionelle 2D-3D-Bildregistrierung  
multipler Objekte**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von  
Gordian Konrad Kabelitz, M. Sc.  
aus  
Leipzig

2020



Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Lothar R. Schad



## Abstract

### **Framework für interventionelle 2D-3D-Bildregistrierung multipler Objekte**

Die Anzahl der interventionellen Eingriffe steigt und die Unterstützung durch robotische oder digitale Assistenzsysteme nimmt zu. Zeitgleich steigt der Informationsgehalt der diagnostischen Daten, die vor der Intervention über den Patienten erhoben werden. Der Transfer der präinterventionellen Daten in den Interventionsraum kann für Interventionalist und Assistenzsystem entscheidende Vorteile in Planung und Durchführung bedeuten. Derzeit bedeutet die interventionelle Bildgebung entweder zweidimensionale Projektionen ohne Tiefeninformation oder dreidimensionale Aufnahmen, die unter hohem Strahlungsaufwand gewonnen werden. Die interventionelle 2D-3D-Registrierung schließt diesen Informationsbruch durch die räumliche Registrierung der drei-dimensionalen präinterventionellen Daten durch eine oder mehrere Projektionen.

In dieser Arbeit wird ein flexibles Bildregistrierungsframework vorgestellt, das dreidimensionale Daten mit zweidimensionalen Aufnahmen registriert. Dazu wurde die mathematische Beschreibung der interdimensionalen Registrierung analysiert, die Komponenten identifiziert und deren Einfluss auf die Registrierungsperformanz evaluiert. Als Ergebnis der Laufzeitanalyse ist in das Framework ein hardware-beschleunigter Projektionsalgorithmus mit minimalen Datentransfer integriert. Für spezifische Anwendungen können sowohl die Komponenten, Transformationstyp, metrische Funktion und Optimierungsalgorithmus, gewählt werden, als auch die Anzahl der Objekte, die mit den Referenzaufnahmen registriert werden.

Für die Instantiierung und Initialisierung des Frameworks werden weniger als eine Millisekunde benötigt, so dass für neue Aufnahmen das Framework rekonfiguriert werden kann. Es ist vollständig in die weitverbreitete *open-source*-Software *Insight Segmentation and Registration Toolkit* für die Bildverarbeitung integrierbar und funktioniert mit verschiedenen Kombinationen von Metriken und Optimierungsfunktionen. Stellvertretend wurde die erfolgreiche 2D-3D-Registrierung mit der Mutual-Information-Metrik und der Powell-Optimierungsfunktion gezeigt.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Motivation . . . . .	1
1.2	Wissenschaftliche Fragestellung . . . . .	4
1.3	Aufbau der Arbeit . . . . .	5
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>7</b>
2.1	Bildrepräsentation . . . . .	7
2.1.1	Intensitätswerte, Bildgradienten und -features . . . . .	9
2.1.2	Bildgeometrie . . . . .	10
2.2	Segmentierung . . . . .	11
2.2.1	Klassische Segmentierungsverfahren . . . . .	12
2.2.2	Segmentierung und <i>Deep Learning</i> . . . . .	16
2.2.3	Evaluation von Segmentierungen . . . . .	18
2.3	Registrierung . . . . .	21
2.3.1	Transformationen . . . . .	23
2.3.2	Interpolationsfunktionen . . . . .	25
2.3.3	Ähnlichkeitsmaße . . . . .	28
2.3.4	Optimierung . . . . .	31
2.4	Parallele Verarbeitung . . . . .	32
2.4.1	CPU-Datenverarbeitung . . . . .	32
2.4.2	GPU-Datenverarbeitung . . . . .	33

2.4.3	<i>Amdahls law</i> und theoretischer Geschwindigkeitszuwachs . . . . .	33
<b>3</b>	<b>Medizinisch-physikalische Grundlagen und State-of-the-Art</b>	<b>35</b>
3.1	Medizinische Röntgenbildgebung . . . . .	35
3.1.1	Röntgenstrahlung und deren Erzeugung . . . . .	36
3.1.2	Wechselwirkung von Photonen mit Materie . . . . .	41
3.1.3	Computertomographie . . . . .	47
3.1.4	<i>Hounsfield</i> -Einheiten . . . . .	48
3.2	Medizinische Bildregistrierung . . . . .	49
3.2.1	Anforderungen an die interventionelle Bildregistrierung . . . . .	51
3.2.2	State-of-the-Art . . . . .	52
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>61</b>
4.1	MultiObjectRegistrationFramework . . . . .	62
4.1.1	Framework Design . . . . .	62
4.1.2	Technische Vorarbeiten . . . . .	65
4.1.3	Implementierung MultiObjectRegistrationFramework . . . . .	71
4.1.4	Registrierungskomponenten . . . . .	76
4.2	Evaluation . . . . .	89
4.2.1	Testsystem . . . . .	89
4.2.2	Evaluation von Registrierung . . . . .	91
4.2.3	Evaluationphantome . . . . .	93
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>99</b>
5.1	Simulationsergebnisse . . . . .	99
5.1.1	Basiskonfiguration . . . . .	99
5.1.2	Templateobjekte . . . . .	100
5.1.3	Referenzprojektionen . . . . .	101
5.1.4	Virtuelle Projektionen . . . . .	103



5.1.5	Interpolation . . . . .	103
5.1.6	Metrik . . . . .	105
5.1.7	Optimierungsfunktionen . . . . .	110
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>121</b>
6.1	MultiObjectRegistrationFramework . . . . .	121
6.2	Templateobjekte . . . . .	122
6.3	Referenzaufnahmen . . . . .	123
6.4	Transformationen . . . . .	124
6.5	Virtuelle Projektion . . . . .	125
6.6	Interpolation . . . . .	125
6.7	Metriken . . . . .	126
6.8	Optimierungsfunktion . . . . .	127
6.9	Registrierungsqualität . . . . .	128
6.10	Laufzeitkomplexität . . . . .	129
6.11	Weitere Betrachtungen . . . . .	129
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>131</b>
	<b>Literatur</b>	<b>134</b>
	<b>Curriculum Vitae</b>	<b>162</b>
	<b>Veröffentlichungen</b>	<b>165</b>
<b>A</b>	<b>Code Listings</b>	<b>169</b>
<b>B</b>	<b>Ergänzende Abbildungen</b>	<b>173</b>



# Abkürzungsverzeichnis

ALARA	„as low as reasonable possible“-Prinzip
CPU	<i>Central processing unit</i>
CT	Computertomographie
DCS	<i>Device coordinate system</i>
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DRR	<i>Digital Rendered Radiographs</i>
fCNN	fully convolutional neuronal networks
FEM	Finite Elemente Methode
FFD	<i>Free Form Deformation</i>
FPD	<i>Flat-Panel-Detektoren</i>
GD	Gradientendifferenzmetrik
GPU	<i>Graphics Processing Unit</i>
HFS	<i>head-first-supine</i>
HOG	<i>Histogram of Oriented Gradients</i>
HU	<i>Hounsfield-Einheiten</i>
HXPS	<i>Humanoid XCAT Phantom Series</i>
ITK	<i>Insight Segmentation and Registration Toolkit</i>

M<sup>2</sup>OLIE Mannheim Molecular Intervention Environment  
MGSP *Multiple Geometrical Segments Phantom*  
MI *Mutual Information*  
MITK Medical Imaging Interaction Toolkit  
MORF **M**ulti**O**bject**R**egistration**F**ramework  
mRPD *mean Reprojection Distance*  
MRT Magnetresonanztomographie  
MSCT Multi-Slice-Computertomographie  
mTRE *mean Target Registration Error*  
NCC normalisierte Kreuzkorrelation  
NIST *National Institute of Standards and Technology*  
OMD *Oligometastasis disease*  
PCA *Principal component analysis*  
PCS Patientenkoordinatensystem  
PET Positronenemissionstomographie  
PSNR *Peak signal-to-noise ratio*  
RAM *Random Access Memory*  
RMS *Root-mean-Square*  
RTK *Open Reconstruction Toolkit*  
SIFT *Scale-Invariant Feature Transform*  
SPSA *Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation*  
STP *Simple Test Phantom*  
SURF *Speed-Up Robust Features*  
TCD *Target Centroid Distance*

TFT *thin-film transistors*

TRE *Target Registration Error*



# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Motivation

Als Metastasen werden in der Onkologie Sekundärtumore bezeichnet, die sich vom Primärtumor über das Lymph- oder das Blutsystem an einer Stelle im Körper angesiedelt haben. Einige Krebstypen, wie Darmkrebs, zeichnen sich durch eine starke Metastasierung aus, die sich mit hoher Wahrscheinlichkeit an bestimmten Stellen, wie der Leber, manifestiert [1]. Mit dem Entstehen und der Anzahl der Metastasen sinkt die Überlebensrate der Patienten, da die Metastasen entweder aufgrund ihrer Größe und Typus schwieriger zu identifizieren und zu therapieren sind [2]. Hellmann und Weichselbaum führten 1995 Betrachtung des oligometastasierten Karzinoms (*Oligometastasis disease* (OMD)) als Zwischenstufe einer lokal beschränkten Krebserkrankung und einer systemischen Ausbreitung ein [3], [4]. Zudem muss in Betracht gezogen werden, dass nicht alle Metastasen eine gleiche molekulare Struktur ausweisen [5]. Der Nachweis einer OMD kann durch bildgebende Verfahren erfolgen. Diese Verfahren haben eine hohe Spezifität (79-100%) und eine Sensitivität von 44 – 94% [6]–[8]. Für eine Detektion, insbesondere von kleinen Tumoren, ist eine multimodale Bildgebung nahezulegen [9], [10]. Ist die bildgebende Diagnostik nicht ausreichend empfiehlt die Leitlinie des Deutschen Ärzteblatts eine feinnadelgestützte Gewebeentnahme (Biopsie). Die histologische Sicherung und molekulare Analyse sind therapieentscheidende Faktoren im Behandlungsverlauf [11]–[13]. Die molekulare Charakterisierung des Tumors spielt eine wichtige Rolle in der Ermittlung der Karzinogenese und der Auswahl von Therapieansätzen, um tumorspezifische Behandlungen durchführen zu können, die das umgebende Gewebe

schonen und die Prognose positiv beeinflussen [14]. Als Behandlungsoption ist die lokale Therapie im Gespräch [10], [15], [16]. Vor dem Hintergrund der sich entwickelnden personalisierten Medizin wird der Biopsie von Lebertumoren in den letzten Jahren ein wachsendes Gewicht eingeräumt [17]–[21]. Für eine brauchbare Charakterisierung muss das entnommene Material das Tumorprofil ausreichend abbilden [22]. Die multimodale Bildgebung aus (kontrastmittelunterstützter) Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissionstomographie (PET) sind geeignet, um eine initiale Diagnostik zu bekommen, die als Basis für differenzierte Untersuchungen (z.B. Feinnadelbiopsie) dient [23]. So können interessante Zielregionen für eine Biopsie während der Diagnose ermittelt werden.

Der interdisziplinäre Forschungscampus Mannheimer Molecular Intervention Environment (M<sup>2</sup>OLIE) fokussiert seine Forschungsbemühungen auf die bildgeführte minimalinvasive Intervention in Kombination mit robotischen Assistenzsystemen und individualisierter Theranostika M<sup>2</sup>olie -Campus zur Behandlung von OMD. Im Zentrum des M<sup>2</sup>OLIE-Workflows steht der intelligente Interventionsraum, der über die Bildakquise hinaus durch Bildverarbeitungsalgorithmen Informationen für die Assistenzsysteme und Interventionalisten gewinnt. Dazu gehört die Auswertung der Bilddaten aus vorangegangenen Schritten des diagnostischen und therapeutischen Ablaufs. Die diagnostischen Bilddaten sind (kontrastverstärkte) CT-, MRT- und PET-Aufnahmen mit morphologischen und funktionellen Informationen. Bietet die CT eine gute geometrische Stabilität und auch funktionelle Ansätze, wie Perfusionsmessungen, erreicht die MRT einen ausgezeichneten Weichteilkontrast und erlaubt die Messung unterschiedlicher funktioneller Parameter, wie Natriumdichte, Diffusionstensor und Perfusion [24]–[30]. Zusammen erlauben die Bildgebungsverfahren durch Bildverarbeitungsprozesse wie Perfusionsbestimmung und Segmentierung bzw. Klassifizierung eine weiterführende Tumorcharakterisierung. Diese vielfältigen Information kommen einer präzisen Diagnose entgegen [9] und bieten ein detailliertes Bild der Tumorerkrankung. Durch Bildfusion werden diese Informationen zu einem patientenspezifischen multimodalen Datensatz zusammengefasst.

Als zentrales bildgebendes Gerät im Interventionsraum des Forschungscampus M<sup>2</sup>OLIE befindet sich ein Siemens Artis zeego (s. Abb. 1.1). Für die Bildgebung befindet sich am Gerät ein C-Bogen mit Röntgenröhre und Vollfelddetektor an einem Roboterarm installiert. Dieser Aufbau erlaubt eine quasi-freie Positionierung des Aufnahmeapparates im



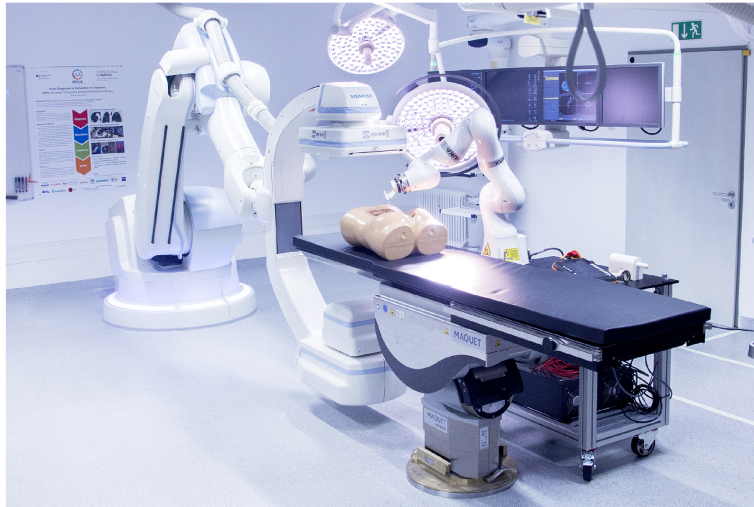


Abbildung 1.1: Aufnahme des M<sup>2</sup>OLIE Interventionsraumes mit integrierten Systemen: C-Arm-Roboter Siemens Artis zeego, KUKA Leichtbauroboter, Maquet Interventionstisch. ©by IPA Fraunhofer, Mannheim.

Interventionsraum. Damit wird eine zwei- und dreidimensionale Bildgebung ermöglicht. Für drei-dimensionale Bilddaten folgt der C-Bogen einer kreisförmigen Trajektorie um das Messobjekt während dieser zwei-dimensionalen Projektionen aufgenommen werden. Diese Projektionen werden mittels Rekonstruktionsalgorithmen (z.B. Feldkamp-David-Kress-Algorithmus [31]) zu einem 3D-Volumen rekonstruiert. Alternativ können einzelne zwei-dimensionalen Projektionen aufgenommen werden, wobei die Bewegungsfreiheit des C-Bogen-Systems kaum Einschränkungen bezüglich der Projektionsrichtung setzt. Diese sogenannten Durchleuchtungen und oder strahlungsärmere Fluoroskopien sind für die kontinuierliche Bildgebung essentiell. Durch sie können u.a. Aufnahmen für die Katheternavigation gewonnen werden.

Ein kritischer Punkt für die interventionelle Bildgebung ist die Zeit. Die Dauer der Bildakquise benötigt für Projektionsaufnahmen Millisekunden bis zum angezeigten Bild; eine drei-dimensionale Rekonstruktion hingegen benötigt Sekunden bis Minuten für das Ausführen des Aufnahmeprotokolls. Hinzu kommt die Dauer der Rekonstruktion. Die Informationen, die die Assistenzsysteme und der medizinische Anwender benötigen, um einen laufenden Eingriff steuern zu können, sollten idealerweise zeitnah zur Aufnahme errechnet werden, um die Prozeduren und damit die Belastung für den Patienten zu minimieren. Insbesondere automatisierte Systeme profitieren von aktuellen Informationen, da sie ihren Prozess an die sich ändernde Situation anpassen müssen (z.B. Biopsienadelplatzierung). Das ermöglicht einen schnelleren Ablauf der Intervention [32]. Gleichzeitig

soll durch eine minimale Anzahl an Bildgebungen die Strahlenbelastung für Patient und Personal gering gehalten werden. Die drei-dimensionalen Aufnahmen applizieren, aufgrund der Vielzahl an Projektionen, eine höhere Strahlendosis als Einzelprojektionen, bieten hingegen Informationen in drei Dimensionen. Diese Tiefeninformationen sind bei der Planung, Platzierung und Kontrolle von Biopsienadeln essentiell. Die Aufnahmetechnik sollte sich nach dem „*as low as reasonable possible*“-Prinzip (ALARA) richten [33]. Passend dazu findet eine Trendänderung in den Operationseinrichtungen statt. Die bildgestützte Interventionen (Image-guided interventions) als Teilbereich der minimalinvasiven Chirurgie werden immer häufiger (2007: 68.645 Eingriffe - 2017: 93.114 Eingriffe), ebenso hat sich die Anzahl an perkutanen (Nadel-)Biopsien in den letzten 10 Jahren von 74.860 (2007) auf 138.810 (2017) fast verdoppelt. Im gleichen Zeitraum ist die Anzahl der Einsätze von robotischen Assistenten stark angestiegen (2007: 1562 Einsätze - 2017: 18271 Einsätze) [34], [35].

## 1.2 Wissenschaftliche Fragestellung

Um diese neuen Trends zu unterstützen und mit den klinischen Arbeitsweisen zu verknüpfen, legt diese Arbeit eine neue Form der interventionellen Bildregistrierung vor. Sie soll ermöglichen, die Anzahl der Aufnahmen mit hoher Strahlenbelastung gering zu halten, indem sie das drei-dimensionale, multimodale Bildmaterial aus den diagnostischen Aufnahmen zur Wiederverwendung zu gebraucht. Denn die diagnostischen Bildgebungsverfahren bieten komplementäre oder prozessierte Bildinformationen an. Sie enthalten die (kritischen) Morphologien in hoher Auflösung, erlauben präinterventionelle Planung und sind als multimodaler Datensatz aufbereitet.

Die in den Interventionen eingesetzten C-Bögen mit Röntgenröhre und Vollfelddetektor erlauben eine hohe Flexibilität in der Bildgebung. Diese Flexibilität kommt mit dem Kompromiss einer Bildgebung, die qualitativ niedriger ist als die diagnostischen Bildgebung. Das liegt an der komplexen Integration der multimodale Bildgebung in den Interventionsraum und die zeitlichen Limitierungen für eine ausreichende Bildgebung. Dennoch liegen hochaufgelöste Bilddaten aus der Diagnose vor, auf denen Annotationen gemacht wurden oder Nadeltrajektorien für eine Biopsien geplant werden können. Wurde eine umfassende multimodale Bildgebung gefahren, können aus deren Analyse und Interpretation komplexere Bilddatensätze berechnet werden, die in der Intervention einen Mehrwert bedeuten. Diese Informationen sind für den Operateur und digitale, robotische Assistenzsysteme von therapeutischem Nutzen, da die interventionelle Bildgebung in der Regel zur Navigation dient und mit kontrastarmen Aufnahmen relevante Informationen

nicht dargestellt werden können. Für die in den vergangenen Jahren zugenommene Präsenz von robotischen Assistenzsystem zeigt diese Arbeit eine Möglichkeiten die erweiterten Informationen im operativen Einsatz zu nutzen. Dazu wird ein Registrierungsframework vorgestellt, das eine zielgerichtete, objektbasierte Registrierung für spezifische Interventionsszenarien mit minimalem Dosisaufwand bedient. Gleichzeitig soll die Fragestellung der Registrierungs geschwindigkeit bearbeitet werden, da sie für die Anwendung essentiell ist.

### 1.3 Aufbau der Arbeit

Diese Arbeit ist in sechs Kapitel gegliedert. Diese **erste Kapitel** gibt eine Einleitung zum Thema gegeben und leitet daraus die wissenschaftlichen Fragestellung ab. Das **zweite Kapitel** führt in die physikalischen Prozesse der medizinischen Bildgebung und die in der Arbeit verwendeten Aufnahmemodalitäten ein. Darüber hinaus wird eine Einführung in die Bildregistrierung gegeben, sowie der State-of-the-Art der interventionellen Registrierung behandelt. Besonders liegt der Fokus auf der interdimensionalen Registrierung (2D-3D-Registrierung). Das **dritte Kapitel** definiert die verwendeten Begrifflichkeiten und gibt einen informationstheoretischen Hintergrund zur Arbeit. Der Fokus dieses Kapitels ist die Bildverarbeitung und -registrierung. Im **vierten Kapitel** geht es um die Umsetzung der in Kapitel 2 und 3 vorgestellten Konzepte und Überlegungen in ein interventionelles Registrierungsframework. Die Schwerpunkte sind die verwendeten Toolkits, die Implementierung des Registrierungsverfahrens und die Messungen an den (digitalen) Phantomen. Das **fünfte Kapitel** fasst die Ergebnisse der Messungen zusammen. Die Messungen sind gegliedert nach den in Kapitel 3 beschriebenen Messszenarien. Die Diskussion im **sechste Kapitel** leitet Erkenntnisse ab und erläutert die Anwendungsszenarien und Limitierungen des vorgestellten Registrierungsframeworks. Die Arbeit wird im **siebten Kapitel** mit einer Zusammenfassung und dem Ausblick auf folgende Entwicklungen beschlossen.



# Kapitel 2

## Grundlagen

Dieses Kapitel ist eine Einführung in die informationstechnischen Grundlagen der Bildregistrierung. Bei den in dieser Arbeit vorgestellten Methoden spielt die Bildrepräsentation eine zentrale Rolle und wird daher eingehend betrachtet und definiert. Danach folgt eine Einführung in Bildsegmentierung, da diese grundlegend für diese Arbeit genutzt wird. Ein weitere Teile des Kapitels umfassen die Theorie der Bildregistrierung und den speziellen Anwendungsfall dieser Arbeit. Dafür wird der Registrierungsprozess in seinen funktionellen Bestandteilen vorgestellt. Abschließend wird ein kurzer Blick in parallele Datenverarbeitung geworfen.

### 2.1 Bildrepräsentation

Die Wahrnehmung unserer Umgebung erfolgt beim menschlichen Auge in kontinuierlicher Art und Weise. Um darstellbare Objekt digital zu repräsentieren, muss eine computerlesbare Darstellung gefunden werden. im Gegensatz zur kontinuierlichen Wahrnehmung des Auges werden die Bildinformationen digital durch Bildpunkte dargestellt. Diese Bildpunkte werden in Bildern als Pixel und in Volumina als Voxel bezeichnet. Im weiteren Verlauf wird die Bezeichnung Pixel verwendet, unabhängig von der Dimensionalität. Jedem Pixel  $p$  ist in einem Bild  $B$  ein Wert  $p[x] \in \mathbb{R}^n$  zugeordnet, der eine bestimmte Eigenschaft repräsentiert. So ist zum Beispiel der Pixelwert in einem CT-Bild eine Darstellung der Hounsfieldeinheit in diesem Bildpunkt, damit ist  $p[x] \in [-1024, 3071]$  (s. Abb. 2.2(a)). Da die Repräsentation von Strukturen durch die Ausgabe an medizinischen Geräten diskretisiert wird, wird einer bestimmten Domäne

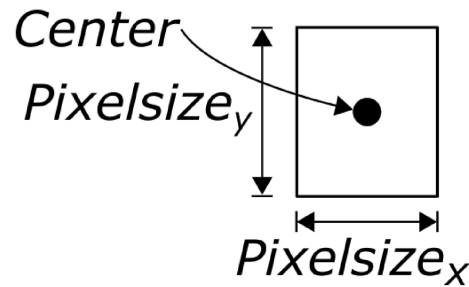


Abbildung 2.1: Pixelrepräsentation im ITK: Die Pixel sind durch ein Zentrum und der Größe eines Pixels definiert [36].

(mit einer definierten Größe) ein Wert zugeordnet, der auf diese (Pixel-)Domäne beschränkt ist. Deshalb sind Pixel durch ein Zentrum (*Center*,  $C$ ) und eine Ausdehnung (*Spacing*,  $S$ ) definiert. Ein Beispiel eines zweidimensionalen Pixels befindet sich in Abb. 2.1. Der Bildpunktwert setzt sich aus den gemessenen Signalen in dem entsprechenden Aufnahmebereich zusammen. Wechselt der Wert zwischen zwei Pixeln entsteht eine Kante, die im Bild zu sehen sein oder eine homogene Region mit Bildrauschen ist vorhanden. Ist der Wertewechsel zwischen mehreren Pixeln mit einer Tendenz behaftet, wird von einem Regionenwechsel und damit einer Kante gesprochen (s. Abb. 2.2(b)). Die Diskretisierung kann in eine kontinuierliche Funktion überführt werden, wenn eine entsprechende Interpolationsfunktion  $\mathfrak{J}$  gewählt wird und Indizes erlaubt, die keine natürliche Zahlen sind [37] (zu Interpolationsfunktionen s. Abschnitt 2.3.2):

$$p[x] \xrightarrow{\mathfrak{J}} p(x) : x \in \mathbb{N} \xrightarrow{\mathfrak{J}} x \in \mathbb{R}, x \geq 0 \quad (2.1)$$

Des Weiteren werden Indizes mit eckigen Klammern  $[\ ]$  bezeichnet und die physikalische Repräsentation mit runden Klammern  $(\ )$ . Mehrere Pixel zusammen ergeben ein Bild bzw. ein Volumen  $B = f\{\Omega_B\}$ , das auf der Bilddomäne  $\Omega_B \in \mathbb{R}^n$  definiert ist. Die Domäne  $\Omega_B$  hat eine physikalische Ausdehnung, deren Größe meist in Bezug auf die Anzahl der Pixel in die vorhandenen Dimensionen angegeben wird:

$$\Omega_B = (0, p_m)^n \quad (2.2)$$

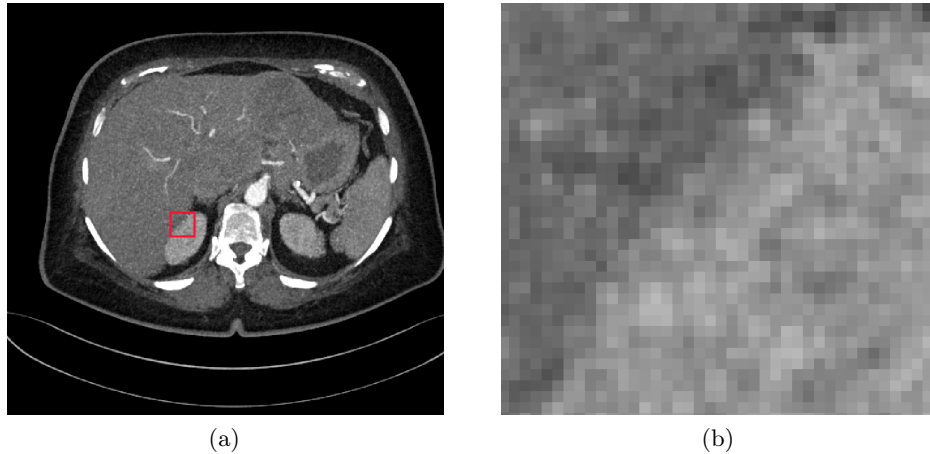


Abbildung 2.2: Bildbeispiel CT: (a) Coronalschicht einer CT-Aufnahme mit Kontrastmittelgabe; (b) Vergrößerung des roten Quadrats aus (a) erkennbare Pixel und Beispiel für einen Grauwertverlauf zwischen zwei benachbarten Organen.

mit  $n, m \in \mathbb{N}$  und finit. Damit bilden die Pixel eine sogenannte Bildmatrix (siehe Abb. 2.3). In der medizinischen Bildverarbeitung ist die Dimensionalität in der Regel auf  $n \in \{2, 3\}$  beschränkt. Alle Pixel innerhalb von  $\Omega_B$  in  $B$  besitzen die gleiche Ausdehnung und aber eine unterschiedliche Position, wobei der Abstand zwischen zwei *Centern* innerhalb einer Reihe oder Spalte  $1S$  beträgt.

Die globale Repräsentation von  $B$  wird durch die Bildgeometrie gegeben. Insbesondere in der medizinischen Bildverarbeitung stellt die korrekte Darstellung von Bildinformation und deren geometrischen Kontext eine kritische Eigenschaft von Bilder dar, da die Transformationen sonst zu keinem nutzbaren Ergebnis führen. Die informationstechnische Seite der Bildrepräsentation kann ausführlicher in den Guidelines des *Insight Segmentation and Registration Toolkit* (ITK) [36, Abs. 4.1] nachgelesen werden.

### 2.1.1 Intensitätswerte, Bildgradienten und -features

Wie bereits erklärt stellen die Pixel eines Bildes einen Messwert dar. Der einfache Messwert (in der CT z.B. der HU-Wert) wird i.d.R. als Intensitäts- oder Grauwert bezeichnet. Aus diesen Messwerten können weitere Informationen abgeleitet werden. So gibt der Gradient den Verlauf zwischen Messwerten an. In der Bildverarbeitung werden zur Berechnung des Gradienten unterschiedliche Verfahren eingesetzt. So wird

der diskrete Gradient über die Differenz eines Pixels zum nächsten berechnet:

$$\nabla f[\mathbf{x}_n] = p[\mathbf{x}_n] - p[\mathbf{x}_{n+1}] \quad (2.3)$$

Für bessere Gradientenbilder hat sich die Faltung mit richtungsabhängigem Sobel-Operator herausgestellt:

$$G_x = S_x * B = \begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 2 & 0 & -2 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix} * B \quad (2.4)$$

Für  $G_y$  oder weitere Dimensionen werden dazu orthogonale Faltungsfilter verwendet. Neben dem Sobel-Filter finden andere Gradientenfilter Anwendung, wie z.B. Prewitt-, Roberts- oder Laplace-Filter. Unter (Bild-) Features werden Punkte oder Bereich in einem Bild bezeichnet, die durch einen bestimmten Algorithmus von Rest des Bildes extrahiert werden können. Ein einfaches Bildfeature wären Ecken (veränderte Gradientenrichtung). Komplexere Bildfeatures wären *Histogram of Oriented Gradients* (HOG), *Speed-Up Robust Features* (SURF) oder *Scale-Invariant Feature Transform* (SIFT) [38]–[40].

### 2.1.2 Bildgeometrie

Die Bildgeometrie beschreibt die Positionierung des Bildes im (Bild-)Koordinatensystem. Die Domäne, auf der das Bild im Koordinatensystem definiert ist, wird durch die Parameter Ursprung  $O$ , Ausrichtung  $D$  und Größe  $s$  bestimmt. Als Ursprung des Bildes wird das *Center* des mit dem Index  $[0]^n$  indizierten Pixels definiert. Der Ursprung wird vom bildgebenden Gerät in Bezug auf das Gerätekoordinatensystem vergeben. Die Ausrichtung definiert in welcher Richtung sich das folgende Pixelzentrum befindet, wenn man in der zugehörigen Dimension den nächsten Bildpunkt erreichen möchte. Die räumliche Größe entspricht der Bilddomäne  $\Omega_B$ . Ein Beispiel für die bildbeschreibenden Parameter ist in Abb. 2.3 zu sehen. Über die Geometrieparameter lässt sich aus einem



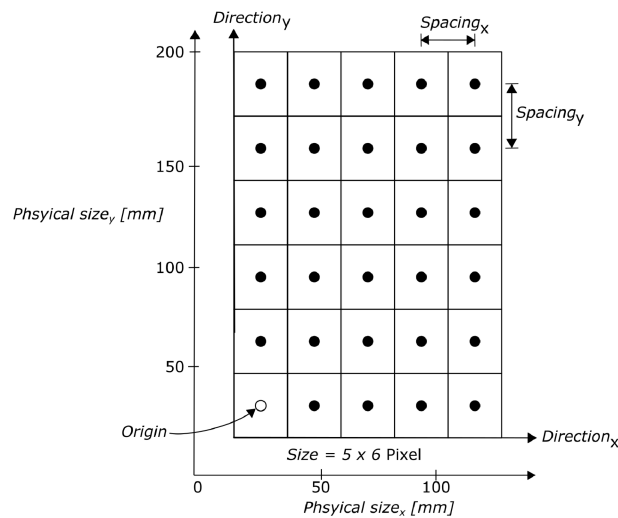


Abbildung 2.3: Bildrepräsentation im ITK: Die Pixel sind durch ein Zentrum und die Auflösung bestimmt. Das Bild wird durch den Ursprung, die Größe und die Ausrichtung beschrieben [36].

Pixelindex  $i$  eine kontinuierliche Position  $x$  im Bildkoordinatensystem errechnen:

$$\mathbf{x} = \mathbf{O} + \mathbf{D}([i] \cdot \mathbf{S}). \quad (2.5)$$

## 2.2 Segmentierung

Die Segmentierung eines (medizinischen) Bildes ist die Unterteilung des Bildes anhand eines oder mehrerer Homogenitätskriterien. Das Ziel ist u.a. eine Abgrenzung verschiedener Objekte, die diagnostisch oder therapeutische Relevanz besitzen. Die Segmentierung stellt die Grundlage für weitere Analyseverfahren mit regionenbasierten Merkmalen dar. In der medizinische Bildverarbeitung sind Organe, Knochenstrukturen oder Tumoren besonders im Fokus, da erst nach der Segmentierung die Objekteigenschaften quantitativ analysiert werden können [41]. Die Hauptunterteilung der Segmentierungsverfahren erfolgt in zwei Klassen:

- Art der Funktionsweise
  - Bildbasiert (Pixel, Kanten, Regionen)
  - Modellbasiert

- Grad der Interaktion
  - Manuell oder interaktiv
  - Semi-automatisch
  - Automatisch

Darüber hinaus gibt es eine weitere Unterteilung in Einzelobjektsegmentierungen, die sich auf ein Objekt spezialisieren, und Multi-Objekt-Segmentierungen, die einen bestimmten Katalog an Objekten segmentieren. Für tiefere Einblicke sei auf [41], [42] verwiesen.

Im folgenden wird ein kurzer Abriss über Vertreter einiger prominenter Segmentierungsalgorithmen gegeben. Dieser Abschnitt ist eingeteilt in klassische Verfahren, die seit Jahrzehnten zum Bildverarbeitungsrepertoire gehören, und die neueren Verfahren unter Verwendung von Maschinellern Sehen und *Deep Learning*.

### 2.2.1 Klassische Segmentierungsverfahren

Die einfachste Form einer Segmentierung medizinischer Bilddaten, die meist in Grauwerten vorliegen, ist das Gruppieren von Voxeln mit einem ähnlichen Grauwert. Diese Verfahren werden als Schwellwertverfahren bezeichnet. Die Regionen werden durch zwei Schwellwerte  $t$  von einander definiert. Das Ergebnis ist ein Binärbild  $B$  mit folgender Funktion:

$$B(\Omega) = \begin{cases} 1 & t_{unten} \leq f(\Omega) \leq t_{oben} \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.6)$$

wobei  $f$  das Eingabebild ist und die Grenzwerte  $t_{unten}$ ,  $t_{oben}$  werden entweder interaktiv gewählt oder aus bereits bekannten Informationen, wie der statistischen Grauwertverteilung, gewonnen werden. Für eine präzise Segmentierung sind Schwellwertverfahren jedoch ungeeignet, wie in der Abbildung 2.4(a) dargestellt wird [41]. Die Schwellwertverfahren werden eher als Teil einer Prozesskette verwendet oder aufgrund ihrer Geschwindigkeit für Segmentierungen verwendet, deren Zielstrukturen im Bildwertspektrum klar getrennt zu finden sind.

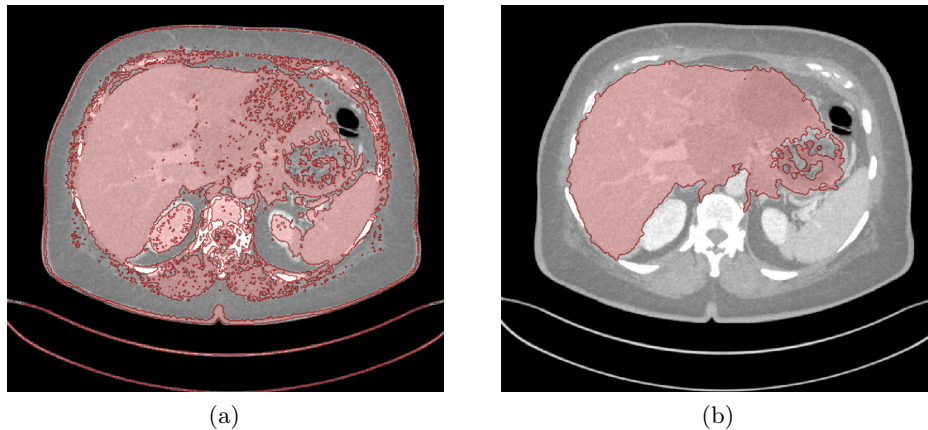


Abbildung 2.4: (a) Grenzwertsegmentierung. Durch die ähnlichen HU-Werte des Weichgewebes ist keine organspezifische Segmentierung möglich. (b) Segmentierte Region nach interaktiver Auswahl eines Saatpunktes für den *Region-Growing-Algorithmus*.

Ein weiteres auf den Bildwerten basierendes Verfahrensgruppe sind die Regionen-Wachstumsverfahren (*Region growing*). Diese Verfahren haben gemein, dass von Punkten (sog. *Seed points*), die zum zu segmentierenden Objekt gehören, nach einem Homogenitätskriterium umliegende Punkte als zur Region dazugehörig oder regionsfremd eingeordnet werden. Im Gegensatz zu den globalen Schwellwertverfahren ist das Ergebnis eine zusammenhängende Struktur (s. Abb. 2.4(b)). Die *Seed points* werden i.d.R. vom Nutzer interaktiv gesetzt. Das Homogenitätskriterium kann aus der Auswahl der *Seed points* oder auf bereits vorhandenen Strukturinformationen gewonnen werden. In einem Iterationsschritt werden die benachbarten Bildpunkte identifiziert. Erfüllen die Punkte das Homogenitätskriterium werden sie der Menge der Objektpunkte hinzugefügt und die neuen Nachbarn ebenfalls auf Homogenität überprüft. Wird kein Nachbar mehr als zum Objekt zugehörig eingestuft, werden folglich keine weiteren Punkte für die Untersuchung hinzugefügt und der Prozess endet. Dieser Algorithmus reagiert sensibel auf starke Schwankungen in der zu segmentierenden Region und der Erfolg hängt von der Initialisierung der *Seed points* ab. Die Laufzeit wird durch die Pixelanzahl des Objektes bestimmt [41], [43]. In modernen Verfahren wird das *Region growing* als Teil einer Verarbeitungskette genutzt. Zahlreiche Variationen (z.B. mit automatischer *Seed point*-Wahl oder adaptiver Reevaluierung der Regionsstatistik) sind im Laufe der Jahre vorgestellt wurden [44], [45].

Semi-automatische Verfahren berechnen ihre Segmentierungen basierten auf den Eingaben des Nutzers. So verwendet das Live-Wire-Verfahren die Nutzereingaben eines

Startpunktes und einer Führung der Linie in der Nähe des zu segmentierenden Objektes, um die Kostenfunktion der Linie anhand der Gradienten zu minimieren [46]. Es wird die Berechnung der Kante als ein graphentheoretisches Optimierungsproblem angesehen. Der Graph  $G = (V, E, c)$  ist durch die Knoten  $V$ , die Kanten  $E$  und die Kostenfunktion  $c$  beschrieben. Adjazente Pixel sind durch eine Kante verbunden. In iterativen Schritten werden Pixel vom Anwender ausgewählt und für die beiden letzten gewählten Pixel wird ein Pfad berechnet. Der gesuchte Pfad bzw. die Kontur sind die Kanten und Punkte, die das Minimum der Kosten anhand der Kostenfunktion  $c$  unter Verwendung eines Optimierungsansatzes, ergeben. Die simpelste Kostenfunktion basiert ausschließlich auf den Gradienten der Pixel entlang des Graphen:

$$c_{Gradient} = 1 - \frac{|grad f|}{max\{|grad f|\}} \in [0, 1] \quad (2.7)$$

Weitere optionale Terme der Kostenfunktion nach [46] sind die Anwendung des Laplace-Operators und die Richtung des Gradienten. Als Optimierungsverfahren kann im Fall der *Live-Wire*-Segmentierung z.B. der Dijkstra-Algorithmus benutzt werden [47]. Dieses semi-automatische Verfahren kann durch Variationen erweitert werden, wie die vereinfachte Punktauswahl durch sog. *Kontur-Snapping*. Auch eine Erweiterung auf atlasbasierte Segmentierung von 3D-Objekten wurde vorgestellt [48].

Die bisher vorgestellten Algorithmen ermitteln die Segmentierung ohne explizites Vorwissen oder Kenntnis der zu segmentierenden Strukturen und sind daher unspezifische Verfahren. Im Weiteren werden Verfahren vorgestellt, die für eine erfolgreiche Ausführung mit Vorwissen über das zu segmentierende Objekt ausgestattet werden müssen, d.h. es gibt in der Anwendung des Algorithmus eine Phase in der ein bestimmtes Set an Parametern, die das zu segmentierende Objekt von anderen Strukturen trennt, inkooperiert werden muss. Aus der Gruppe der maschinenlernbaren Modellen werden hier exemplarisch punktbasierte statistische Verfahren vorgestellt. Diese Verfahren führen für Strukturen, die im Körper eindeutig identifizierbar über die Form sind, gleichzeitig eine Klassifizierung durch, da das Modell auf eine bestimmte Struktur angepasst ist. Die Modelle werden aus sog. *Point Distribution Models* gewonnen, die die Oberfläche der Struktur durch eine Punktwolke abbilden. Aus diesen Punktwolken der zum Training verwendeten Objekte werden korrespondierenden Landmarkensets ermittelt, die durch lineare Registrierung in ein Koordinatensystem überführt werden. Der mittlere

Formvektor  $\bar{\mathbf{F}} \in \mathbb{R}^n$  stellt die statistisch mittlere Form der Struktur dar:

$$\bar{\mathbf{F}} = \frac{1}{s} \sum_{j=1}^s \mathbf{F}_j \quad (2.8)$$

Beim Training wird der mittlere Formvektor  $\bar{\mathbf{F}}$  und per Hauptkomponentenanalyse (engl. *Principal component analysis* (PCA)) die Komponenten  $\mathbf{u}_i \in \mathbb{R}^n$  Komponenten ermittelt, die zu den größten Eigenwerten  $\lambda_i \in \mathbb{R}$  gehören. Dadurch können alle Strukturen erzeugt werden, die eine Variation der mittleren Form und den ersten  $m$  Hauptkomponenten darstellt:

$$\mathbf{F} = \bar{\mathbf{F}} + \sum_{i=1}^m c_i \mathbf{u}_i, \quad (2.9)$$

wobei  $c_i \in \mathbb{R}$  derart gewählt wird, dass Komponenten mit kleinen Eigenwerten unterdrückt werden, was eine rauschbedingte Schwankung der Oberflächen reduziert und typische Objektformen und ihre Variationen dargestellt werden. Der Koeffizient  $c_i$  wird in der Literatur mit

$$-3\sqrt{\lambda_i} \leq c_i \leq 3\sqrt{\lambda_i} (i = 1, \dots, m) \quad (2.10)$$

gewählt [49], [50].

*Active Shape Models* nutzen die statistischen Formmodelle für eine Segmentierung. In der Nähe des zu segmentierenden Objektes positioniert und ausgehend von der mittleren Form  $\bar{\mathbf{F}}$  werden die Koeffizienten  $c_i \in \mathbb{R}$  so bestimmt, dass die quadratischen Abstände zwischen den Oberflächenpunkten und den korrespondierenden Landmarken des Modells minimiert werden. Dazu werden iterativ die Landmarken anhand des Gradientenbildes in der lokalen Umgebung ausgewertet und unter der Randbedingung 2.10 gewährleistet, dass sich das Ergebnis im *shape space* befindet, d.h. es werden Objekte mit untypischer Objektform ausgeschlossen. Das führt dazu, dass sich die *Active Shape Models* für Strukturen mit einer geringen interindividuellen Variabilität eignen. Strukturen, die eine

unstrukturierte Form haben, wie Tumore, können mithilfe der *Active Shape Models* nicht mit hohem Konfidenzniveau segmentiert werden. Eine Weiterentwicklung der *Active Shape Models* sind die *Active Appearance Models*. Sie beziehen in die Modellbildung nicht nur die Form, sondern auch die charakteristische Punktumgebung des Objektes ein. Sie sind daher nicht nur auf die lokalen Eigenschaften, wie Glattheit, beschränkt [51]. Neben formbeschreibender Verfahren nutzen andere maschinelle Verfahren andere Parameter, wie Texturen oder temporale Entwicklungen.

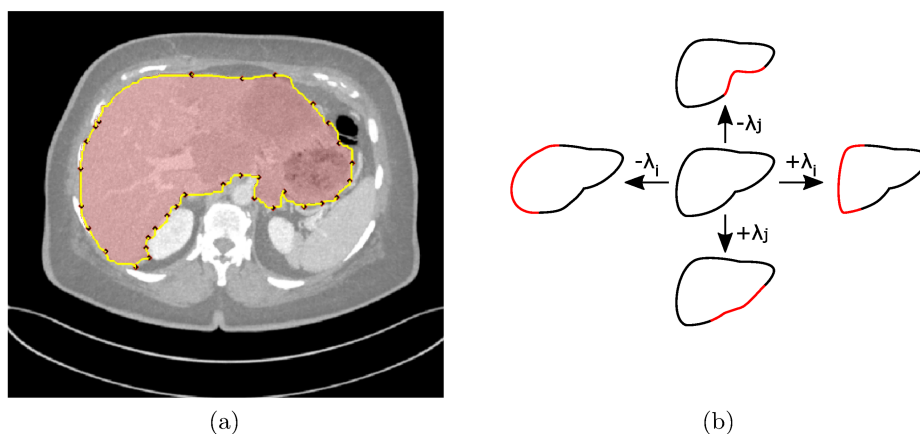


Abbildung 2.5: (a) *LiveWire*-Segmentierung. Die Punkte sind die manuell gesetzten Marken, die gelbe Linie ist der Pfad minimaler Energie. (b) Von dem mittleren Formvektor  $\bar{\mathbf{F}}$  werden je nach Hauptkomponente unterschiedliche Formen abgeleitet. Jede Achse entspricht dabei einem Formenmerkmal. Hier sind exemplarisch zwei Achsen angegeben.

## 2.2.2 Segmentierung und *Deep Learning*

Mit dem Aufkommen der *deep learning*-basierten Segmentierungsalgorithmen hat es einen Umbruch in der Verwendung der Segmentierung gegeben. Viele der neuen Segmentierungsstrategien beruhen auf den sogenannten neuronalen Netzwerken, deren Verbindungen auf Basis eines vorsegmentierten Sets gewichtet werden und in der Lage sind, das trainierte Verhalten an unbekanntem Bildern auszuführen. Diese als *deep learning* bezeichnete Gruppe ist eine Untergruppe des maschinellen Lernens, die sich Netzwerke mit nicht-linearen Zwischenschritten zwischen Eingabe- und Ausgabeschicht zu Nutze macht. Dabei ist zu beachten, dass die Netzwerke auf einen bestimmten Anwendungsfall trainiert werden und für diesen Anwendungsfall eine Generalisierung durchführen, wenn das Trainingsset ausreichend groß ist. Auf die unterliegende Theorie und Details zum Training von Neuronale Netzwerke wird in dieser Arbeit nicht

eingegangen. Der geneigte Leser sei diesbezüglich auf [52] verwiesen.

In den letzten Jahren ist das Interesse an Anwendungen der neuronalen Netze im Bereich der Bildsegmentierung und -klassifizierung stark gestiegen. Die klassischen Segmentierungsansätzen wurden bezüglich der Genauigkeit und Geschwindigkeit von den *deep-learning*-Ansätzen eingeholt [53], [54]. Häufig genutzte Netzwerkarchitekturen für die Bildsegmentierung sind die fully convolutional neuronal networks (fCNN) oder das *U-Net* [55].

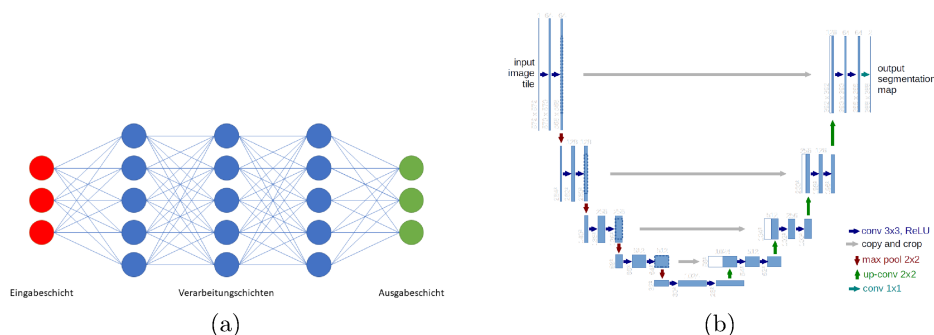


Abbildung 2.6: (a) Ein neuronales Netz für die Bildverarbeitung besteht im Grundaufbau aus einer Eingabeschicht, den Verarbeitungsschichten, in denen die Gewichte und Aktivierungsfunktionen der einzelnen Knoten das Resultat bestimmen und einer Ausgabeschicht, die die Wahrscheinlichkeiten für die ausgeführte Operation ausgeben. (b) U-Net-Architektur. Der absteigende Ast implementiert die Objektcodierung, die Querverbindungen beinhalten die räumliche Lokalisation der Objekte. Abbildung nach [55]

Die Segmentierung ist eine Vorverarbeitungsschritt der Klassifizierung, da es bei der Segmentierung ausschließlich um das Begrenzen von Regionen durch ein Satz von Homogenitätskriterien geht ohne eine Interpretation dieser Region mit einzuschließen. Die Klassifizierung hingegen umfasst neben einer quantitativen Bildanalyse der Region auch eine interpretative Funktion, die der Region oder dem Objekt ein Label zuordnet. Dieses Label wird durch eine Klassifikator vergebenen, der das aus einer vorklassifizierten Stichprobe erlernte Wissen auf ihm unbekannte Regionen anwendet. Kann der Klassifikator die unbekannte Regionen mit dem erlernten Merkmalsvektor erkennen, wird diese Region mit einer Klasse versehen [41]. Mit dem Einzug der modellbasierten Segmentierung und den neuronalen Netzen in die medizinische Bildverarbeitung sind die Grenzen zwischen einer Segmentierung, der Detektierung und der Klassifizierung aufgeweicht wurden, da das Trainieren der Modelle oder Netzwerke für die Segmentierung bestimmter Organe oder Strukturen eine Klassifizierung impliziert. Daher bieten die Segmentierungen der Neuronalen Netze zusätzlich ein *Label* für die gefundene Region an, was den Arbeitsschritt der Klassifizierung vorwegnimmt.

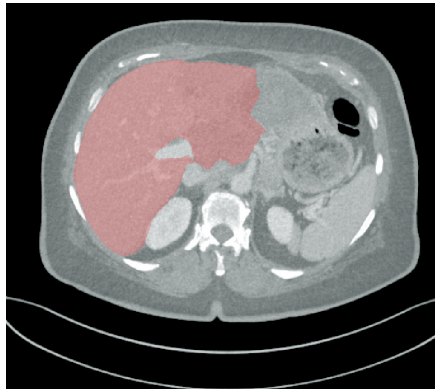


Abbildung 2.7: Die Segmentierung *Deep Learning* kann bei bekannten Strukturen zu hervorragenden Ergebnissen führen, wie die glatte Kantenführung und die Abgrenzung zur Niere zeigen. Bei unbekanntem Strukturen kann es zu Falsch- oder Fehlsegmentierungen führen, wie bei diesem deutlich formverändernden Tumorgewebe an der rechten Leberseite.

### 2.2.3 Evaluation von Segmentierungen

Die Schwierigkeit einer Evaluation liegt in der Definition des korrekten Grenzverlaufs zwischen den Strukturen. In Abb. 2.2 (b) wird deutlich, dass die genaue Grenze zu finden ein schlecht gestelltes (*ill-posed*) Problem ist, das sich nicht auf Pixelebene lösen lässt. Der Goldstandard für die Segmentierung ist die manuelle Segmentierung durch erfahrene Experten. Dabei muss beachtet werden, dass bei der Erstellung einer qualitativen *Ground truth* die Intraobserver- und Interobserver-Variabilität minimiert werden muss [41], [56]. Einfluss auf das Ergebnis einer manuellen Segmentierung hat neben dem Bildkontrast auch die Auflösung bzw. die Schichtdicke [57]. Für eine aussagekräftige *Ground truth* sollten mehrere Personen die Annotation durchgeführt haben, ansonsten ist die Evaluation als qualitativ in Bezug auf die *Ground truth* zu betrachten. Für die quantitative Evaluation von Segmentierungen werden zumeist zwei Aspekte betrachtet. Zum Einen ist der Grad der Überdeckung mit der *Ground truth* und zum Anderen die Abstandsmaße interessant. Für die Evaluation der Überdeckung hat sich der Dice-Koeffizient etabliert [58]. Dieser Koeffizient bestimmt die Menge der geteilten Pixeln zwischen der Goldstandardsegmentierung und dem vom Algorithmus ermittelten Objekt. Der Dice-Koeffizient  $C_{Dice}$  über die Pixelmengen  $Q, P$  ist folgendermaßen definiert [59]:

$$C_{Dice} = \frac{2|P \cap Q|}{|P| + |Q|} \quad (2.11)$$



Vergleichbar zum Dice-Koeffizienten ist der Jaccard-Koeffizient  $C_{Jaccard}$ :

$$C_{Jaccard} = \frac{|P \cap Q|}{|P \cup Q|} = \frac{C_{Dice}}{2 - C_{Dice}} \quad (2.12)$$

Die Überlappung ist ein Gütemaß für das durchschnittliche Ergebnis einer Segmentierung auf dem Intervall  $[0, 1]$  [60]. Je größer die Überlappung ist, desto näher befinden sich der Dice- und Jaccard-Koeffizient bei 1. Der Vorteil des Dice-Koeffizienten ist die einfache Interpretationsweise: Der Koeffizient ist die prozentuale Überlappung der untersuchten Objekte.

Im Bezug auf die Extrempunkte, geben Abstandsmaße eine bessere Evaluation ab. Ein wichtiges Abstandsmaß ist die Hausdorff-Distanz oder Hausdorff-Metrik  $H(P, Q)$ , die den maximalen Abstand zwischen zwei Konturen bzw. Oberflächen  $P$  und  $Q$  kennzeichnet [61]:

$$H(P, Q) = \max\{d_{max}(P, Q), d_{max}(Q, P)\}. \quad (2.13)$$

Dazu werden von den Konturen bzw. Oberflächen  $P$  und  $Q$  die minimalen Abstände jedes Punktes  $p \in P$  mit allen Punkten  $q \in Q$  berechnet. Davon wird das Maximum als Hausdorff-Distanz ausgegeben.

$$d_{max}(P, Q) = \max \min \|p - q\| \quad (2.14)$$

Da die Hausdorff-Distanz sensitiv für Extremfälle und Rauschen ist, wird alternativ die gemittelte Hausdorff-Distanz (*Average Hausdorff Distance* oder *Mean Surface Distance*) genutzt. Sie ist stabiler im Hinblick auf die Nachteile der Hausdorff-Distanz, da nicht der maximale Abstand betrachtet wird, sondern der durchschnittliche Abstand [58]:

$$d_{avg}(P, Q) = \frac{1}{N} \sum \min \|p - q\| \quad (2.15)$$

Darüber hinaus werden weitere Evaluationsverfahren eingesetzt [58].

Die hohe methodische Variabilität der einzelnen Ansätze macht ein Vergleichen der Qualität der Ergebnisse nicht ohne weiteres möglich. Faktoren, wie die Segmentierung von Organpathologien und Einzel- sowie Multiobjekten, haben einen Einfluss auf die erzielten Ergebnisse. Die Veröffentlichungen, die sich mit Lebersegmentierung auseinandergesetzt haben, erzielen für den Dice-Koeffizienten Werte über 0.9, was der Interobserver-Variabilität entspricht [42], [62]–[64]. Für andere Organe, wie die Pankreas oder Gallenblase, liegt der Dice-Koeffizient für die automatisierte Segmentierung deutlich unter der Interobserver-Variabilität. Die Tendenz der erzielten Segmentierungsergebnisse sind unabhängig davon, ob diese in CT- oder MRT-Aufnahmen gemacht wurden [56]. Einen objektiveren Anhaltspunkt für die Qualität von Segmentierungen bieten *Challenges*, bei denen alle Algorithmen die gleichen Datensätze mit einer unabhängigen *Ground truth* segmentieren [65].

Durch die gestiegene Rechenleistung der Computer in den letzten Jahren, nicht zuletzt durch die Nutzung von GPUs, sind die (semi-)automatischen Verfahren weit verbreitet und ermöglichen Ergebnisse, die mit den von rein manuellen Segmentierungen vergleichbar sind. Die meistens segmentierten medizinischen Objekte sind anatomische Landmarken, größere Organe und Knochen oder für die Tumordiagnose und -therapie relevante Läsionen und Knoten [42]. Mit Hilfe der Computerunterstützung können die Segmentierungen deutlich zeit- und kosten-effizienter durchgeführt werden und haben sich im klinischen Alltag etabliert.

Bis zur Komplexität, welche der *Foundational Model of Anatomy* entspricht, sind noch genauere Segmentierungen und Klassifizierung, auch von Substrukturen, notwendig [66]. Das Ergebnis einer Segmentierung hängt stark von der Bildqualität ab. Mögliche Störfaktoren sind Pixelrauschen, Bildartefakte und eine zu niedrige Auflösung, die die Genauigkeit der Segmentierung negativ beeinflussen. Für die Methoden des maschinellen Lernen werden mehr Daten für generalisierte und feine Modelle benötigt. Eine Möglichkeit, um die Segmentierung in das interventionelle Umfeld zu bringen, ist die Registrierung der qualitativ niedrigeren Aufnahmen mit hochauflösten Aufnahmen zu registrieren.

## 2.3 Registrierung

Dieser Abschnitt gibt eine Formulierung des Registrierungsproblems und führt algorithmische Komponenten ein, die für unterschiedliche Anwendungsfälle genutzt werden.

Die (medizinische) Bildregistrierung hat das Ziel eine räumliche Transformation zu finden, so dass ein transformiertes Bild eine maximale Ähnlichkeit zu einem Referenzbild aufweist. Anders formuliert soll eine Transformation  $t : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^{d'}$  zwischen einem Templatebild  $T \in \mathbb{R}^d$  und dem Referenzbild  $R \in \mathbb{R}^{d'}$  eine räumliche Korrelation etablieren (bei medizinischen Bildern gilt die Annahme:  $d, d' \in \{2, 3\}$ ) [41] (s. Abb 2.8). Die Registrierung ist mit einer Metrik  $m$  als Optimierungsproblem zu interpretieren:

$$\min \stackrel{!}{=} m(R, t(T)) \quad (2.16)$$

Zusätzlich kann im Registrierungsproblem eine Interpolationsfunktion  $\mathfrak{J}$  definiert werden, um die Registrierung weiter zu spezifizieren. Gleichung 2.16 wird erweitert zu

$$\min \stackrel{!}{=} m(R, \mathfrak{J}(t(T))) \quad (2.17)$$

### 2D-3D-Registrierung

Bei der 2D-3D-Registrierung ist die Annahme, dass bei bekannter Projektionsgeometrie aus einem oder mehreren Aufnahmen die räumliche Position des Templatevolumens  $T_{3D}$  berechnet werden kann, in dem das projizierte Volumen mit dem Referenzbild  $R_{2D}$  verglichen wird. Dabei werden grundsätzlich drei Projektionsstrategien verfolgt:

**Vorwärtsprojektion** und der Vergleich der projizierten Pixelintensitäten, Gradient oder Features mit den Referenzaufnahmen.

**Rückwärtsprojektion** des Referenzbildes in das Templatevolumen mit dem Vergleich der Gradientenkonturen oder Features.

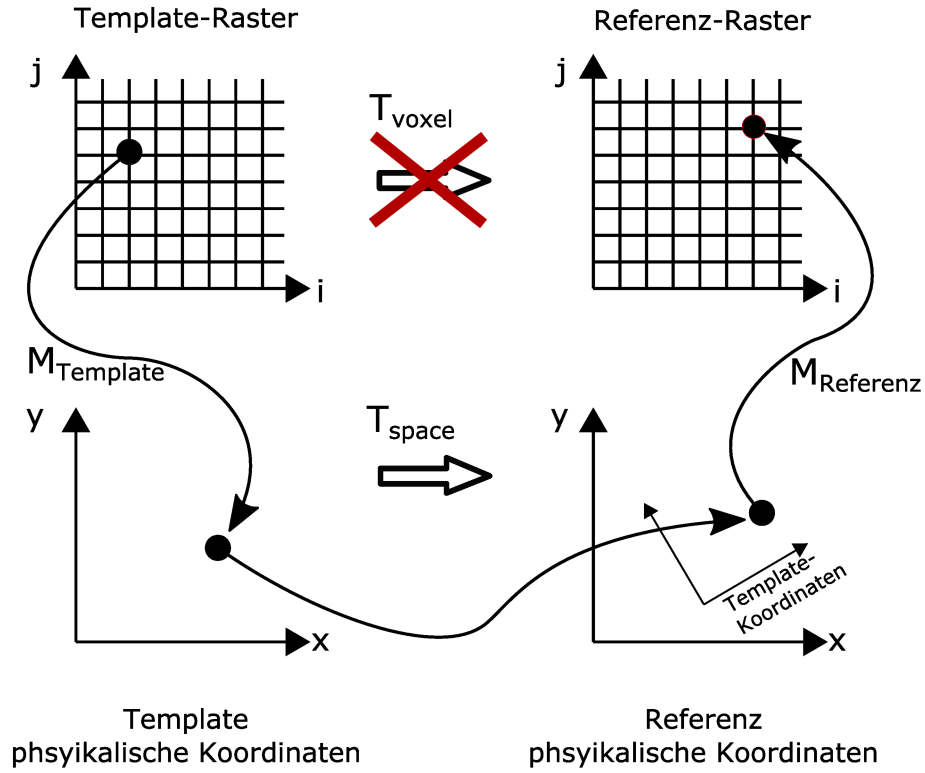


Abbildung 2.8: Die Registrierung löst das Problem der unbekannt Transformation von Objekt A zu Objekt B in ihrem eigenem Bildgitterkoordinatensystem. Dazu werden die Bilddaten in einen physikalischen Kontext gebracht, bevor die räumliche Transformation berechnet wird. Um die Registrierung abzuschließen, wird das Templatebild in das Referenzbildgitter hineingerechnet.

**Rekonstruktion** aus mehreren Aufnahmen und der Vergleich mit dem Templatevolumen im Bezug Voxelintensität, 3D-Gradienten oder 3D-Features.

Unabhängig welche Strategie gewählt wird, muss ein interdimensionales Mapping stattfinden. Auch wenn dieses Mapping als mathematisch als Interpolation betrachtet werden kann, die Implikationen, die es auf die Berechnung hat, wird mit einen zusätzlichen Operation  $\mathfrak{P}$  berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der intensitäts- oder gradientenbasierten Projektionen erweitert sich [2.17](#) zu:

$$\min \stackrel{!}{=} m_{2D}(R_{2D}, \mathcal{I}_{2D}(\mathfrak{P}_{3D \rightarrow 2D}(t_{3D}(T_{3D})))) \quad (2.18)$$

Die Zusammensetzung der Komponenten Transformation, Metrik (oder Ähnlichkeitsmaß), Optimierungsalgorithmus und Interpolator wird für das jeweilige Anwendungsszenario angepasst, um die Lösung der Gleichung 2.16 zu optimieren [67]–[69]. Die folgenden Abschnitte geben einen kurzen Überblick über diese algorithmischen Komponenten.

### 2.3.1 Transformationen

Transformationen stellen eine der zentralen Komponenten einer Registrierung dar. In der Regel werden die Registrierungsverfahren nach den benutzten Transformationen in rigide, affine und deformierbare Transformationen unterteilt. Sie beschreiben den Lösungsraum, in dem das Registrierungsproblem gelöst werden kann. Gleichzeitig gibt die Transformation die Restriktionen vor unter denen das Registrierungsproblem gelöst werden soll. Die Anzahl der Parameter, die eine Transformation aufweist, ist gleich der Anzahl an Dimensionen, die für eine Lösung optimiert werden müssen.

Beginnend mit den Transformationen mit kleiner Parameteranzahl werden im Folgenden einige Transformationen betrachtet.

#### Rigide Transformation

Rigide oder euklidische Transformationen setzen sich aus Rotationen und Translationen zusammen. Sie können über

$$t_{rigid}(x) = \mathbf{R} \cdot x + s \quad (2.19)$$

beschrieben werden, wobei  $\mathbf{R}$  eine Rotationsmatrix und  $s$  ein Translationsvektor ist. Die Abbildungen dieser Transformation sind abstands- und winkelerhaltend. Diese Transformation hat  $(n + m)$  Parameter,  $n$  Translationsparameter für die Raumdimensionen und  $m$  Parameter für die Rotationsrichtungen. Im zweidimensionalen Raum gibt es damit 3 Parameter (2 Translationsparameter und 1 Rotationsachse orthogonal zum Fläche); im dreidimensionalen Raum gibt es 6 Parameter (3 Translationsparameter und 3 Rotationsachsen). Die Parameter werden global auf das Bild angewendet und damit alle Bildpunkte durch die Transformation beeinflusst. Die Abstandskonsistenz führt dazu, dass dynamische Prozesse und Änderungen in der Patientenhaltung nur

unzureichend abgebildet werden können. Als initialer Schritt für mehrstufige Registrierungsprozesse kann mit einer rigiden Transformation initialen Parameter für folgende Transformationen in einem mehrstufigen Registrationsprozess ermittelt werden.

### Affine Transformationen

Die affinen Transformationen erweitern die rigiden Transformationen um Skalierung und Scherung. Die Abbildungsvorschrift wird zu:

$$t_{affine}(x) = \mathbf{A} \cdot x + s \quad (2.20)$$

Die Matrix  $A$  ist eine lineare Kombination aus Skalierungsmatrix, Scherungsmatrix und Rotationsmatrix und einer Addition des Translationsvektors  $s$ . Damit bleiben parallele Linien durch die Abbildungsvorschrift parallel.

### Perspektivische Transformationen

Diese Erweiterung der affinen Transformationen wird für den Einsatz in der interventionellen Bildregistrierung wichtig, den sie beschreibt die Transformation, wie sie das Projektionsröntgen intrinsisch abbildet. Mit der Projektionsvorschrift  $\mathfrak{P}$  kann der Punkt  $x$  vom Weltkoordinatensystem in das Detektorkoordinatensystem  $u_{Detektor}$  abgebildet werden:

$$\mathfrak{P}(x) = K \cdot R[I - C](x) = u_{Detektor} \quad (2.21)$$

$\mathfrak{P}$  wird in Form der intrinsischen Orientierung  $K$  der Aufnahmegeometrie und der äußeren Geometrie  $R[I - C]$  beschrieben.  $R$  ist eine Rotationsmatrix,  $I$  die Identitätsmatrix und  $C$  die Quellenposition.

### Deformierbare Transformationen

Deformierbare Transformationen erlauben lokale Veränderungen, um das Optimierungsproblem zu lösen. Wie die lokalen Veränderungen aussehen ist abhängig von der

Art der gewählten Deformation. Auch wenn es Modelle für bio-physikalische motivierte Randbedingungen gibt, werden mathematische Modelle, die eine globale Glattheit erzwingen verwendet. Im diesem Fall wird die Gleichung 2.16 um einen Term erweitert:

$$\min \stackrel{!}{=} m(R, t(T)) + \alpha S(t). \quad (2.22)$$

Der Term  $\alpha S(t)$  ist die gewichtete Regularisierung der Registrierung. Da die Parameteranzahl groß werden kann, ermöglicht eine Regularisierung nicht plausible Lösungen auszuschließen und somit lokale Extremstellen zu vermeiden [37], [70]. Die hohe Anzahl an Freiheitsgraden erlaubt auch gute Ergebnisse für leicht deformierbares Gewebe, bringt im Hinblick auf die erhöhte Komplexität zusätzliche Berechnungskosten. Die *Free Form Deformation* (FFD) erlaubt eine freie Verschiebung aller Gitterpunkte im Raum. Damit können lokale Deformationen genau abgebildet werden. Fehlende Bildpunkte werden mit einer Interpolation aus den Kontrollpunkten berechnet [71]. Ein weiteres Beispiel einer deformierbaren Transformation ist die Finite Elemente Methode (FEM), die über partielle Differentialgleichungen eine Lösung zu finden. Dabei sind die finiten Elemente teil eines Punktnetzes oder *Meshes*, welches den kontinuierlichen Raum in diskrete Elemente aufteilt. Dieses Verfahren bietet eine numerische Stabilität, benötigt allerdings lange Rechendauern [72]. Einen Überblick über weitere deformierbare Modelle gibt es in [69].

### 2.3.2 Interpolationsfunktionen

Eine Interpolationsfunktion wird für die Bildwertberechnung an kontinuierlichen Bildpunkten genutzt, die keinen ganzzahligen Index haben und daher keinen Pixel repräsentieren (s. Abb. 2.1. Dies kommt i.d.R. dann zu tragen, wenn durch eine Transformation das Templatebild in Bezug auf das Referenzkoordinatensystem verschoben wurde. In diesem Abschnitt betrachten wir die drei häufigsten Interpolationsfunktionen in der Bildregistrierung: *Nearest-Neighbor-Interpolation*, lineare Interpolationsfunktionen und die *Spline-Interpolation*.

### **Nearest-Neighbor-Interpolation**

Die Interpolationsfunktion  $f$  gibt, wie der Name bereits sagt, für den Bildwert  $f(x')$  den Wert des zum kontinuierlichen Punkt  $x'$  nächsten ganzzahligen Pixels  $p[x]$  der Bilddomäne  $B$  wieder:

$$f(x') = p[x], x = \min(|x' - x_i|), x_i \in B. \quad (2.23)$$

Vorteil dieser Interpolation ist die Geschwindigkeit mit der die zu berechnenden Werte wiedergegeben werden können. Das Ergebnis dieser Interpolation ist zwar Werte erhaltend, allerdings ist das Aussehen des Ergebnisbildes durch eine Blockstruktur geprägt.

### **Lineare Interpolationsfunktionen**

Bei der linearen Interpolation werden die nächsten  $2^d$  Nachbarpixel ( $d$  ist die Bilddimension) zur Ermittlung des Funktionswertes benutzt. Bei zweidimensionalen Bildern spricht man von einer *bilinearen* Interpolation, im Dreidimensionalen heißt es *trilineare* Interpolation. Für eine bilineare Interpolation an der Stelle  $(x', y')$  werden zuerst die Pseudostützpunkte  $(x', y_1)$  und  $(x', y_2)$  in den Bildzeilen berechnet (s. Abb. 2.9):

$$\begin{aligned} f(x', y_i) &= f(x_1, y_i) + \alpha(f(x_2, y_i) - f(x_1, y_i)), \quad i \in \{1, 2\} \\ \text{mit } \alpha &= \frac{x' - x_1}{x_2 - x_1} \in [0, 1] \end{aligned} \quad (2.24)$$

Der interpolierte Funktionswert  $f(x', y')$  ergibt sich durch ein weitere lineare Interpolation zwischen  $f(x', y_1)$  und  $f(x', y_2)$ . Diese Interpolation wirkt wie ein Tiefpassfilter, da hohe Frequenzen bei der Interpolation unterdrückt werden. Auch höhere Polynome können zur Interpolation verwendet werden, man spricht dann von einer quadratischen oder kubischen Interpolation. Die lineare Interpolationsweise ist ein guter Kompromiss von Genauigkeit und Rechenaufwand. Daher findet sie in den meisten rigiden Registrierungsfällen Anwendung.



## ***Spline-Interpolation***

Als *Splines* bezeichnet man die abschnittsweise Definition der Bildwerte durch Polynomfunktionen  $S_k(x)$   $n$ -ten Grades auf dem Intervall  $[x_k, x_{k+1})$  [73]. Zusätzlich wird als Bedingungen eingeführt, dass in Knotenpunkten  $k$  gilt:

$$\begin{aligned} S_k(x) &= S_{k+1}(x) \\ S_k^{(n-1)}(x) &= S_{k+1}^{(n-1)}(x) \end{aligned} \tag{2.25}$$

Diese Bedingungen werden gestellt, um zum Einen die Kontinuität und zum Anderen die Differenzierbarkeit herzustellen. Wenn man sich *Splines* ersten Grades ansieht, erkennt man, dass es sich um eine *Nearest-Neighbor-Interpolation* handelt. *Splines* zweiten Grades sind die Entsprechung der linearen Interpolation. Diese beide Fälle weisen jedoch nicht die geforderte Kontinuität bzw. Differenzierbarkeit auf, weshalb häufig kubische *Splines* verwendet werden, da sie als Approximationsfunktionen in der Bildverarbeitung ausreichend sind und einen guten Kompromiss aus Effizienz und geringem Abweichungsfehler bieten.

## **Gauss-Interpolation**

Die Gauss-Interpolation oder auch Gauß-Prozess ist eine nichtlineare Möglichkeit der Interpolation. Dieses Verfahren umgeht die Problematik des unbegrenzten Supports der andernfalls idealen *sinc*-Interpolation und nähert diese an. Der multidimensionale Gauß-Kernel wird beschrieben über die partiellen Ableitungen  $n$ -ter Ordnung der Gaußfunktion mit einem Mittelwert  $\bar{m} = 0$  [74]:

$$G^0(x, \beta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\beta}} e^{-\frac{x^2}{2\beta}} \tag{2.26}$$

$$G^M(x, \beta) = \frac{\delta^M}{\delta x} G^0(x, \beta) \quad (2.27)$$

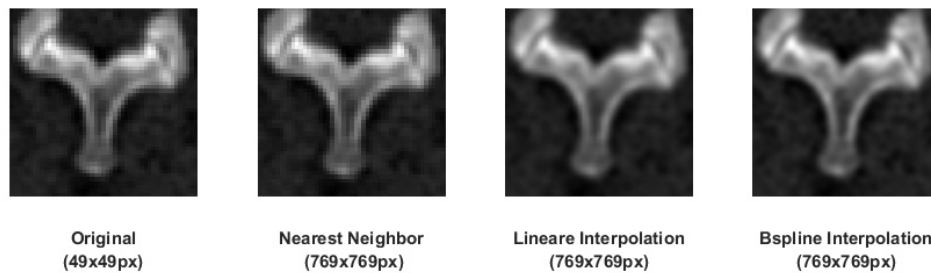


Abbildung 2.9: v.l.n.r.: Originalbild in einer geringen Auflösung, auf eine höhere Auflösung wurde interpoliert mittels: *Nearest Neighbor*-Interpolation zeigt rasterförmige Kanten, *lineare Interpolation* berechnet eine Abstufung der Grauwerte über den Abstand zu Stützpunkten, *BSpline*-Interpolation nähert die Bildwerte mittels einer Polynomfunktion an

### 2.3.3 Ähnlichkeitsmaße

Ähnlichkeitsmaße oder Metriken sind in der Bildregistrierung die Abbildungen der Kostenfunktion anhand derer Optimierungsalgorithmen die Wahl der Parameter trifft. Der metrische Raum ist ein Vektorraum, der durch die Dimensionalität des Transformationsmodells aufgespannt wird. Die metrische Abbildung berechnet einen Distanzwert beider Bilder in dem vorgegebenen Raum, der durch die Metrik induziert wird. Dieser Wert, der den aktuellen Zustand relativ zu vorherigen Zuständen angibt, wird als Fitness, Distanz oder Kosten des Systems genannt. Je nach Transformation der Bilder aufgrund der gewählten Parameter ändert sich der metrische Wert. Als metrische Karten werden virtuelle Berechnungen aller Werte innerhalb einer definierten Umgebung bezeichnet (s. Abb. 2.10 für einen zweidimensionalen metrischen Raum). Befindet man sich in der Umgebung einer Lösung wird der metrische Raum einen n-dimensionalen "Trichter", der sich durch hohe Gradienten in Richtung der Lösung auszeichnet. Dieses Verhalten machen sich gradientenbasierte Optimierungsalgorithmen zu Nutze, indem sie

die neuen Parameter entlang des Gradienten bestimmen. Aufgrund der Diversifizität von Registrierungsszenarien werden unterschiedliche Metriken eingesetzt.

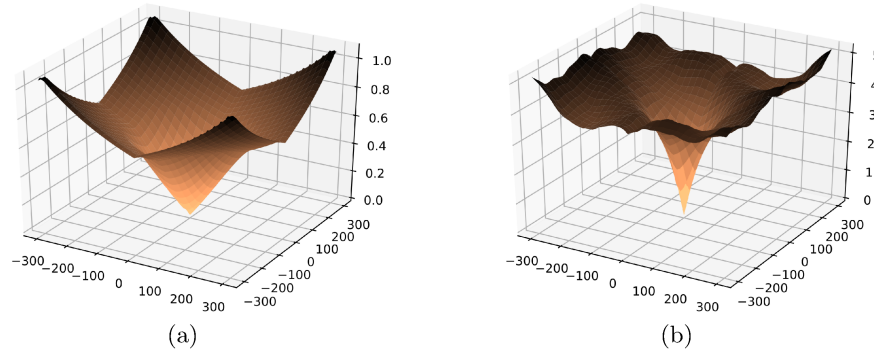


Abbildung 2.10: (a) Idealierte metrische Karte mit einem Gradienten, der in Richtung der optimalen Parameterkonfiguration führt. (b) Realistische metrische Karte mit lokalen Extremstellen. Innerhalb des Trichter liegt ein hoher Gradient zum gesuchten Optimum vor.

Häufig eingesetzte Metriken sind die mittlere Abweichungen oder Kreuzkorrelation der Intensitätswerte zu registrierenden Bildern. Für die mittlere Abweichung wird der metrische Wert  $m$  folgendermaßen berechnet:

$$m(R, t(T)) = \sum (R - t(T))^2 \quad (2.28)$$

Für ein verwertbares Ergebnis sollten die Bildwerte im gleichen Grauwertbereich liegen. Sind die Grauwerte nicht im gleichen Bereich, aber zueinander linear transformierbar, kann die Kreuzkorrelation verwendet werden:

$$m(R, t(T)) = \frac{1}{n} \sum \frac{1}{\sigma_R \sigma_T} R * t(T) \quad (2.29)$$

mit  $\sigma$  als Standardabweichung der Bilddaten.

Für multidimensionale oder multimodale Registrierungen sind Metriken interessant, die sich nicht auf Intensitätswerte basieren, da kein Vorwissen über die Abhängigkeit der Intensitätswerte vorhanden sein muss. Dies sind gradientenbasierten Verfahren oder **Mutual Information (MI)**. Die *Mutual Information* basiert auf der Entropie der

Intensitätsverteilung der Bilddaten  $b$ :

$$H_a = - \sum p(b) \ln(p(b)) \quad (2.30)$$

mit  $p$  als Verteilung der Intensitätswerte von  $b$ . Für die gemeinsame Entropie der ergibt sich dann:

$$H_{a,b} = - \sum_i \sum_j p(a_i, b_j) \ln(p(a_i, b_j)) \quad (2.31)$$

Die *Mutual Information* des Referenzbildes  $R$  und des transformierten Bildes  $t(T)$  ist dann:

$$I_{R,t(T)} = H_R + H_{t(T)} - H_{R,t(T)} \quad (2.32)$$

Durch die Angleichung von Strukturen wird der letzte Term der Gleichung 2.32 minimiert, weshalb die *Mutual Information* zunimmt.

Die gradientenbasierten Metriken haben sich in der multidimensionalen Registrierung als robustes Ähnlichkeitsmaß etabliert [75]. Hierbei werden die Intensitätswerte, die durch die (berechnete) Projektion in einem unbekanntem Verhältnis zu den Radiographen stehen, durch Gradientenwerte ersetzt, die für Hochkontrastobjekte, wie Knochen, stabilere Ergebnisse liefern. *Gradient Information* mit oder ohne Skalierungsfaktor oder die aus der Kreuzkorrelation abgeleitete Gradientenkorrelation bieten Vorteile hinsichtlich der unterschiedlichen Gradienten in den zu vergleichenden Bildern. Zusätzlich zum Gradientenbetrag bietet die Gradientenorientierung eine Aussage über die Ähnlichkeit der Gradienten. Diese Eigenschaft wird in *Feature Detektoren* wie SIFT [38], SURF [39] oder HOG [40] genutzt.

### 2.3.4 Optimierung

Als Optimierungsproblem der Registrierung bezeichnet man die Aufgabe innerhalb eines metrischen Raumes ein globales Minimum (oder Maximum) zu finden. Unter korrekt gestellten Randbedingungen ist dieses Extremum innerhalb des Suchraumes die beste mögliche Lösung. Die Registrierung ist nach den Kriterien von Hadamard ein schlecht definiertes Problem [70]. Ein Problem ist dann schlecht definiert, wenn eine der folgenden Bedingungen nicht erfüllt ist:

1. Das Problem hat eine Lösung (Existenz).
2. Diese Lösung ist eindeutig bestimmt (Eindeutigkeit).
3. Diese Lösung hängt stetig von den Eingangsdaten ab (Stabilität).

Für die Registrierung sind insbesondere die zweite und dritte Bedingung nicht erfüllt. Nach [67] kann ein optimaler Parametersatz entweder explizit berechnet oder gefunden werden. Die Berechnung ist möglich, wenn es eine eineindeutige Beziehung zwischen einem begrenzten Satz an Marken gibt. Das wäre bei einer Auswahl an korrespondierenden Landmarken in allen zu registrierenden Aufnahmen gegeben [76], [77]. Deshalb wird die Lösung mit iteratives Suchen durch die Minimierung der metrischen Distanzen erzielt. Dazu wird angenommen, dass die metrische Funktion in dem Bereich der gesuchten Lösung monoton und quasi-konvex ist. Für die Lösung des Registrierungsproblems wurden Verfahren basierend auf verschiedenen Optimierungsverfahren angewendet. Weit verbreitet sind Optimierungsverfahren wie das Gradientenabstiegsverfahren in unterschiedlichen Varianten, *Downhill-Simplex*- oder Quasi-Newton-Verfahren. Daneben gibt es weitere Verfahren, die für spezielle Problemstellung angewendet werden, wie SPSA (*Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation*) [78], [79] oder evolutionäre Strategien [80]. Für den Anwendungsfall der rigiden multidimensionalen Registrierung hat sich der Powell-Brent-Algorithmus als robuster Kandidat herausgestellt [67], [81], [82].

Da der Suchraum der Optimierungsverfahren eingeschränkt ist und von der Initialisierung abhängt, werden sogenannte *Multiresolution*-Verfahren eingesetzt. Hierbei werden die Bilder (Referenz- und Templatebild) durch die Glättung mit einem Gaußfilter skaliert, d.h. Auflösung und Kanten werden reduziert. Um den Suchraum möglichst groß zu halten, wird hierarchisch eine Bilddatenpyramide berechnet, die mit wachsender

Höhe an Auflösung und damit Detailgrad verliert. Die Ähnlichkeit der geglätteten Bilddaten erzeugt einen größeren Suchraum, verringert jedoch die Genauigkeit der Registrierung durch den Verlust von Details. Konvergiert die Optimierung für eine höhere Bildebene, wird auf eine niedrigere Bildebene mit höherer Auflösung gewechselt. Die bisher berechnete Transformation wird für diesen Schritt als Initialtransformation weiterverwendet. Ein weiterer Ansatz ist die *Multistage*-Registrierung. Die einzelnen Schritte der Registrierung verwenden Transformationen mit steigender Parameteranzahl. Auf eine initiale rigide Registrierung mit sechs Parameter (in 3D) folgt eine affine Registrierung, die als Ausgangsposition die bereits ermittelten Parameter nutzt. Der letzte Schritt ist eine deformierbare Registrierung mit vielen Parametern, die bereits gut initialisiert sind.

## 2.4 Parallele Verarbeitung

In den letzten Jahren hat sich die parallele Datenverarbeitung in vielen Bereichen der computerunterstützten Forschung und Anwendung etabliert. Das parallele Abarbeiten von Problemen ermöglicht es diese Probleme effizienter zu bewältigen, in dem Abschnitte der Aufgabenstellung in kleinere Subprobleme geteilt und zeitgleich bearbeitet werden, auch bekannt unter der Teile-und-Herrsche-Paradigma [83]. Die Verarbeitung wird nach Daten- und Aufgaben (*tasks*)-Parallelität aufgeteilt. Die Aufgabenparallelität fokussiert sich dabei auf Datenstrukturen mit denen die Verarbeitungsschritte unternommen werden sollen. Das ist das primäre Einsatzgebiet von CPUs (*Central Processing Units*). Die Datenparallelität umfasst das Verarbeiten von Daten mit einem gleichen Instruktionssatz. Dafür wurde die Architektur von *Graphic Processing Units (GPU)* der Grafikkarten entwickelt. Zusätzlich treten Mischformen auf, die je nach Anwendungsfall gewichtet sind.

### 2.4.1 CPU-Datenverarbeitung

Die Entwicklung und Vorbereitung von Multikern-Architekturen ermöglicht es echte Nebenläufigkeit zu nutzen. Diese Eigenschaft moderner Prozessoren kommt zum Tragen, wenn die Aufgaben in einem Programmablauf sich durch stark unterschiedliche Instruktionssätze von einander differenzieren. Die einzelnen Abläufe werden Prozessen oder *threads* zugewiesen, die parallel auf den CPU-Kernen abgearbeitet werden. Die Synchronisation wird durch Interprozess-Kommunikation oder Synchronisierungspunkte im Programmablauf hergestellt. Die Synchronisationselemente sind i.d.R. Mutexe [84].

## 2.4.2 GPU-Datenverarbeitung

Ein weiterer Trend in der effizienten Datenverarbeitung ist die Nutzung der GPUs. Grafikkarten bestehen aus einigen hundert Koprozessoren, die es durch die *SIMD*-Architektur (*Single Instruction, Multiple Data Streams*) ermöglichen auf Daten effizient gleichförmige Operationen (sogenannte *Kernel*) auszuführen. Dafür stehen auf den Grafikkarten verschiedene Speichermodule zur Verfügung, welche durch ihre Anbindung an die GPU unterschiedliche schnelle Lese- und Schreibzyklen haben (s. Tabelle 2.1). Für die Bildverarbeitung ist der *texture*-Speicher von besonderem Interesse, da dieser für diskrete Bilder für abgefragte kontinuierliche Indizes unmittelbar den (bi-/tri-)lineare interpolierten Wert wiedergibt [85], [86]. Das bringt bei der Berechnung von Faltungen oder Projektionen eine massive Beschleunigung (s. Gleichung 2.33). Führen die Kerne

Speicherart	Lebensdauer	Geschwindigkeit	Lese-Schreib-Zugriff
<i>register</i>	Thread	schnell	RW
<i>local</i>	Thread	langsam	RW
<i>shared</i>	Block	schnell	RW
<i>constant</i>	Anwendung	schnell	R
<i>texture</i>	Anwendung	mittel	R
<i>global</i>	Anwendung	langsam	RW

Tabelle 2.1: Speichertypen der Grafikkarten, R - Lesezugriff, W - Schreibzugriff, RW - Lese- und Schreibzugriff

der GPU die gleichen Instruktionen aus, wird das SIMT (*Single Instruction, Multiple Threads*) genannt. Dabei werden die parallelen Prozessorinstruktionen auf den Kernen taktgleich ausgeführt, was das Laden (*fetching*) von Instruktionen beschleunigt. Für die vereinfachte Softwareentwicklung führte NVIDIA die C-Programmiersprache die Erweiterung CUDA ein [87], die allerdings nur mit Grafikkarten des Herstellers NVIDIA nutzbar ist.

## 2.4.3 Amdahls law und theoretischer Geschwindigkeitszuwachs

Der mögliche *Speed-up*  $\eta_s$  eines Programms wird durch das Gesetz von Amdahl beschrieben [88]:

$$\eta_s = \frac{T}{t_s + \frac{t_p}{n_p}} \quad (2.33)$$

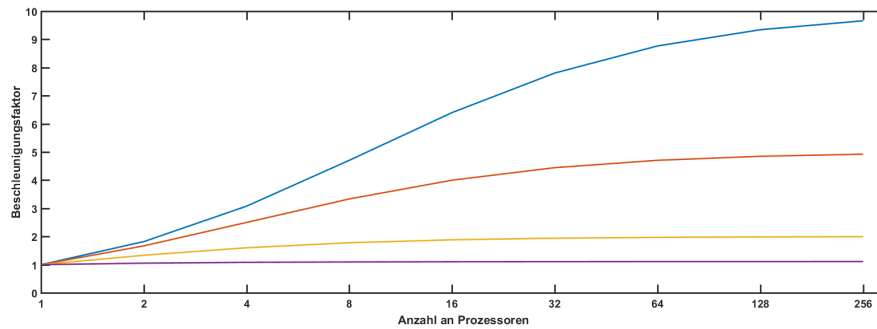


Abbildung 2.11: Theoretischer Beschleunigungsfaktor in Abhängigkeit von Prozessoren und sequentiellen Code-Anteil: 90% (violett), 50% (rot), 20% (gelb) 10% (blau)

$T = t_s + t_p$  ist die Gesamtlaufzeit des Programms, das sich aus dem sequentiellen Teil  $t_s$  und dem parallelisierten Teil  $t_p$  zusammensetzt. Mit  $n_p$  ist die Anzahl der zur Verfügung stehenden Prozessoren bezeichnet. Nimmt man eine steigende Anzahl an Prozessoren an, wird der Term  $t_p/n_p$  klein und der Geschwindigkeitsgewinn hängt vom sequentiellen Teil ab. Dabei werden andere Prozesse, wie die Speicherallokation und Initialisierungsroutinen nicht beachtet und gegenüber dem eigentlichen Problem als vernachlässigbar angenommen.



## Kapitel 3

# Medizinisch-physikalische Grundlagen und State-of-the-Art

Der Fokus dieses Kapitels liegt auf den Grundlagen der Röntgenverfahren der Multi-Slice-Computertomographie (MSCT) und der projektionsbasierten interventionellen Fluoroskopie. Neben der Entstehung der Röntgenstrahlung und deren Materie-Wechselwirkungen werden die bildgebenden Geräte beschrieben. Im letzten Abschnitt wird der State-Of-The-Art der 2D-3D-Bildregistrierung und ihre Anwendungen diskutiert. Die Grundlagen für diesen Abschnitt stammen, wenn nicht anders vermerkt, aus den folgenden Werken: [89]–[91].

### 3.1 Medizinische Röntgenbildgebung

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlung im Jahr 1895 war der medizinische Nutzen schnell erkannt worden [92]. Schon 1901 erhielt Röntgen für seine Entdeckung den ersten Physik-Nobelpreis. Bereits fünf Jahre nach der Entdeckung wurden die Strahlung als unverzichtbares Hilfsmittel in der klinischen Routine eingesetzt [93]. Seit 1912 gibt es Radiologen, die sich in ihrer Arbeit dauerhaft mit der Aufnahme und der Auswertung von Röntgenbildern auseinandersetzen [94]. 1961 wurde das erste Mal das inverse Problem der CT gelöst, was dazu führte, dass in den kommenden Dekaden sich die dreidimensionale Bildgebung mittels Röntgenstrahlung zu einem diagnostischen Standard entwickelte. Die verbreitetsten Verwendungsformen der Röntgenstrahlung im Kontext der nicht-zahnmedizinischen Diagnostik ist die Röntgenbildgebung mittels

eines Vollfelddetektors für Skelettuntersuchungen (ca. 27%, 2015) und gefolgt von der **CT**-Bildgebung (ca. 9%, 2015) **[95]**.

### 3.1.1 Röntgenstrahlung und deren Erzeugung

Die Röntgenstrahlung ist eine elektromagnetische Strahlung, die im Energiespektrum ungefähr zwischen  $3 \times 10^{19}$  Hz und  $3 \times 10^{16}$  Hz liegt. Das bedeutet, dass sich die Wellenlänge zwischen 0.01 nm und 10 nm befindet und die Röntgenstrahlung damit eine hochenergetische Strahlung ist. Die Energie der Röntgenphotonen bei den angegebenen Grenzen liegt in etwa zwischen 100 eV und 100 keV. Sie haben eine höhere Energie als die ultraviolette Strahlung und eine niedrigere Energie als die  $\gamma$ -Strahlung (s. Abb. **[3.1]**).

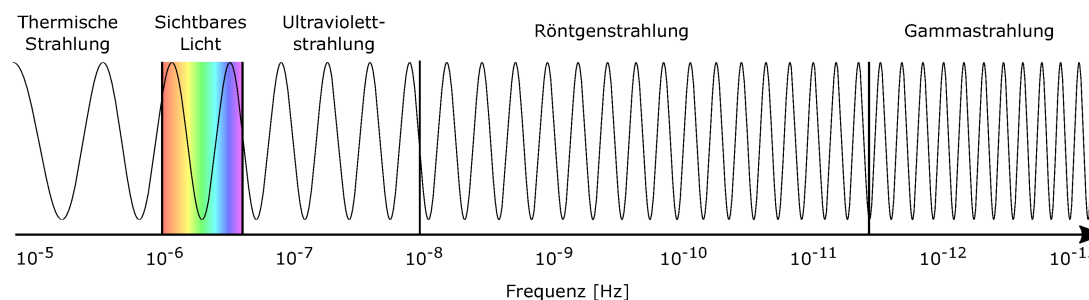


Abbildung 3.1: Übersicht über die Wellenlängenverteilung des elektromagnetischen Spektrums. Die Röntgenstrahlung befindet sich zwischen der ultravioletten Strahlung und der  $\gamma$ -Strahlung. Hierbei ist zu beachten, dass die Übergänge fließender Natur sind.

Für die medizinische Anwendung hat die Röntgenstrahlung eine herausragende Bedeutung, da sie zum Einen Körper teilweise durchdringt, aber auch innerhalb dieser gestreut und absorbiert wird (s. Abschnitt **[3.1.2]**) und zum Anderen durch technische Verfahren kontrolliert erzeugt werden kann.

Die Röntgenstrahlung für medizinische Nutzung wird durch Elektron-Materie-Wechselwirkungen erzeugt. Eine klassische Röntgenstrahlungsquelle ist eine sogenannte Röntgenröhre in der Diagnostik. Für die Erzeugung wird die Kathode über eine Heizspannung erhitzt. Dabei wird die Bindungsenergie der Elektronen des Kathodenmaterials überschritten und es lösen sich Elektronen aus der Kathode. Diese ungebundenen Elektronen werden in dem elektrischen Feld zwischen Kathode und Anode beschleunigt.

Die Hochspannung beschleunigt die Elektronen bis zu einer maximalen Energie von:

$$E_{kin} = eU_a = \frac{1}{2}m_e v^2, \quad (3.1)$$

mit der Beschleunigungsspannung  $U_a$ , der Elementarladung  $e$ , die Elektronenmasse  $m_e$  und der Elektronengeschwindigkeit  $v$ . Die Beschleunigungsspannung für die klinische Diagnostik liegt zwischen 25 kV und 150 kV.

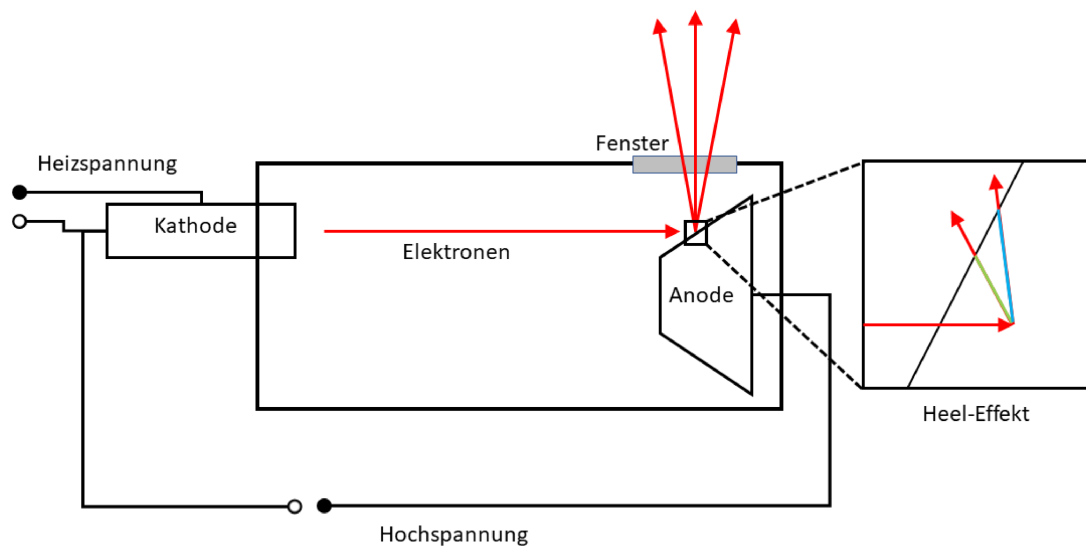


Abbildung 3.2: Schematischer Aufbau einer Röntgenröhre. Die Elektronen werden von der Kathode durch eine Hochspannung Richtung Drehanode beschleunigt. Dort wird durch die Wechselwirkung mit den Anodenatomen die Röntgenstrahlung erzeugt. Der vergrößerte Bildausschnitt zeigt die Ursache des Heel-Effektes.

Dringen die beschleunigten Elektronen in das Anodenmaterial ein, entstehen aufgrund der Wechselwirkungen Röntgenphotonen. Diese Photonen weisen ein Energiespektrum auf, das aus zwei sich überlagernden Spektren zusammensetzt. Die Abbremsung der Elektronen im elektrischen Feld der Atome erzeugt Wärme und Röntgenstrahlung. Das Spektrum der so erzeugten Röntgenstrahlung wird als kontinuierliches Bremsstrahlenspektrum bezeichnet. Zusätzlich wird die charakteristische Strahlung, die aus den Elektronenstößen in den Atomhüllen resultiert, als erhöhte Emissionslinien an diskreten Positionen im Spektrum sichtbar.

<sup>1</sup> $e = 1.602176 \times 10^{-19} C, m_e = 9.109383 \times 10^{-31} kg$

## Bremsstrahlung

Die Elektronen, die in das Anodenmaterial eindringen, geben ihre Energie (neben Wärmeenergie) in mehreren Bremsvorgängen ab. Dabei wird die kinetische Energie  $E_{kin}$  in energiereiche Röntgenquanten umgewandelt:

$$E_{kin} = h\nu_{max} = E_{max} , \quad (3.2)$$

wobei  $E_{max}$  mit der höchsten Frequenz  $\nu_{max}$  korrespondiert:

$$\nu_{max} = \frac{eU_a}{h} \quad (3.3)$$

Dies entspricht dem Fall, bei dem die gesamte kinetische Energie in ein Röntgenquant umgewandelt wird. In der Regel finden Bremsprozesse mit niedriger Energieumsetzung statt. Die Intensitätsverteilung ist proportional zur Kernladungszahl  $Z$  des Anodenmaterials

$$I(\nu) \propto Z(\nu_{max} - \nu) \quad (3.4)$$

Das theoretische Bremsstrahlenspektrum ist Abb. 3.3 als gestrichelte Linie dargestellt.

## Heel-Effekt

Der *Heel-Effekt* wird durch die Mehrfachstreuung und Wiederabsorption der Röntgenphotonen innerhalb der Anode hervorgerufen. Dabei wird die Intensität der Strahlung in Abhängigkeit zur Weglänge in der Anode verringert (s. Abb. 3.2). Das Ergebnis ist ein gradieller Verlauf der am Detektor gemessenen Intensität [96].

## Charakteristische Strahlung

Überträgt ein beschleunigtes Elektron mehr Energie an ein im Anodenmaterial gebundenes Elektron, dass die Bindungsenergie überschritten wird, kann das getroffene Elektron aus seiner Schale gelöst werden. Bei der Nachbesetzung des vakanten Platzes mit einem Elektron einer höherenergetischen äußeren Schale, wird die Energiedifferenz zwischen den Schalen als Röntgenquant emittiert. Da die Energieniveaus für jedes Element fest sind, entsteht ein elementspezifisches Emissionslinienmuster (s. Abb. 3.3). Die Positionen der Linien können mit Moseley's Gesetz bestimmt werden:

$$\nu = \frac{E_1 - E_2}{h} = \nu_R Z_{eff}^2 \left( \frac{1}{n_1^2} - \frac{1}{n_2^2} \right) \quad (3.5)$$

Mit  $\nu_R$  wird die angepasste Rydberg-Konstante bezeichnet. Sie berechnet sich aus der Rydberg-Konstante  $R_\infty$ , der Elektronenmasse  $m_e$ , der Kernmasse  $M$  und der Lichtgeschwindigkeit  $c$ <sup>1</sup>:

$$\nu_R = cR_\infty \frac{1}{1 + \frac{m_e}{M}} \quad (3.6)$$

Die effektive Kernladungszahl  $Z_{eff}$  ist die Subtraktion der Abschirmkonstanten  $S$  von der Kernladungszahl  $Z$  des Elements. Als  $n_1, n_2$  werden die Hauptquantenzahlen der betrachteten Zustände bezeichnet. Für einen Wechsel der Elektronen von einer äußeren Schale auf die K-Schale (innerste Schale eines Atoms) ergibt sich das folgende Linienspektrum (mit  $S = 1$ ):

$$\nu_K \propto (Z - 1)^2 \left( 1 - \frac{1}{n_2^2} \right) \quad (3.7)$$

Das Linienspektrum wird nach der Zielschale als K-,L-,...-Serie benannt. Die charakteristische Strahlung trägt bis zu 30% der Röntgenenergie abhängig vom Anodenmaterial bei.

---

<sup>1</sup> $R_\infty = 10937731.568160 \text{ m}^{-1}$ ,  $c = 2.998 \times 10^8 \text{ m/s}$

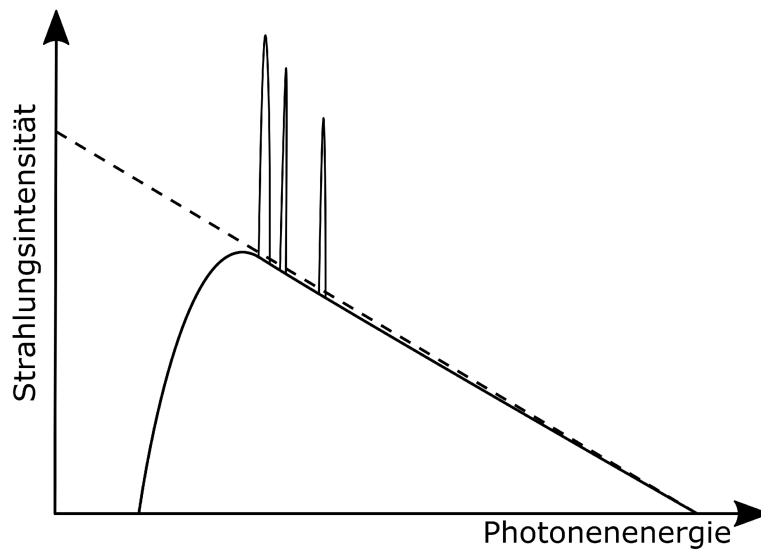


Abbildung 3.3: Schematisches Bremsstrahlenspektrum. Die gestrichelte Linie deutet den theoretischen Verlauf im Vakuum an, das real gemessene Spektrum ist im Bereich niedriger Photonenergien durch Absorption abgeschwächt. Der nihilisierte Bereich entsteht durch die Filterung der niedrigen Energien. Die Spitzen oberhalb der Bremsstrahlung ist die charakteristische Strahlung, welche durch Übergänge von Elektronen zwischen den Schalen des Anodenatoms emittiert wird.

### Wirkungsgrad und Strahlfilterung

Der Wirkungsgrad  $\eta$  für die Röntgenstrahlungserzeugung wird mit

$$\eta = k \cdot U_a \cdot Z \quad (3.8)$$

berechnet.  $U_a$  ist die Potenzialdifferenz zwischen Kathode und Anode,  $Z$  die Kernladungszahl des Anodenmaterials. Die Konstante  $k = 1,1 \times 10^{-9}$  ist eine experimentell bestimmte Größe. Nimmt man eine Betriebsspannung zwischen 25 kV und 150 kV für die Röntgenröhre mit einer Wolfram-Anode ( $Z = 74$ ) an, erhält man einen Wirkungsgrad von  $\eta_{25kV} = 0,2\%$  und  $\eta_{150kV} = 1,2\%$ . Die restliche Energie wird in Wärmeenergie umgewandelt [97]. Die erzeugte Röntgenstrahlung wird in zwei Energiebereiche mit einem fließenden Übergang unterteilt. Dabei werden höherenergetische Strahlung als hart und Strahlung im niedrigeren Energiebereich als weich bezeichnet. Die weiche Strahlung wird für die Risikoreduktion aus dem Spektrum herausgefiltert (s. Abschnitt 3.1.2). Das wird durch einen Aluminium- oder Kupfer-Filter an der Röntgenröhre realisiert [98]. Das applizierte Spektrum der Röntgenphotonen verschiebt sich durch das Filtern in

Richtung der höheren (härteren) Energien (s. Abb. 3.3).

### 3.1.2 Wechselwirkung von Photonen mit Materie

Dieser Abschnitt fßt die wichtigsten Wechselwirkungen der Photonen mit Materie zusammen, die für die Röntgenbildgebung relevant sind. Anschließend werden die Eigenschaften in Bezug zur medizinischen Bildgebung beleuchtet.

Die Strahlungsinintensität ist proportional zu der Anzahl der Photonen im Strahl wird beim Durchgang durch den Körper mit der Dicke  $\Delta\eta$  reduziert. Beschrieben werden kann diese Beobachtung mit folgender Gleichung:

$$I(\eta + \Delta\eta) = I(\eta) - \mu(\eta)I(\eta)\Delta\eta \quad (3.9)$$

wobei  $\Delta\eta$  die Strecke ist, die der Strahl im Körper zurücklegt und  $\mu$  der Abschwächungskoeffizient genannt wird. Wird nach [89] diese Beobachtung auf einen Körper homogenen Materials zurückgeführt, kann für den Koeffizienten  $\mu$  ein konstanter Wert entlang des Pfades angenommen werden. Betrachtet man die Abschwächung am Grenzwert  $\lim_{\delta\eta \rightarrow 0}$  erhält man das Differential

$$\frac{dI}{I(\eta)} = -\mu d\eta \quad (3.10)$$

Integriert man Gleichung 3.10 und setzt als Randbedingung  $I(0) = I_0$  ein, erhält man

$$I(\eta) = I_0 e^{-\mu\eta}, \quad (3.11)$$

was als Lambert-Beersches Gesetz der Abschwächung bekannt ist. Das gilt für die Betrachtung einer monochromatischen Röntgenquelle. Der Abschwächungskoeffizient  $\mu$  ist eine Kombination aus zwei Koeffizienten, die für die verschiedenen Photon-Materie-

Interaktionen stehen:

$$\mu = \mu_s + \alpha. \quad (3.12)$$

Dabei wird  $\mu_s$  als Streukoeffizient und  $\alpha$  als Absorptionskoeffizient bezeichnet. Als dritte Wechselwirkung eines Röntgenphotons im Coloumbfeld des Kerns gibt es die Paarbildung. Dieser Effekt ist aufgrund der niedrigen Energie der Röntgenquanten in der Bildgebung nicht relevant. Für eine nähere Betrachtung der makroskopischen Wechselwirkung von Photonen und Materie durch die Gleichung 3.11 können die Wirkungsquerschnitte herangezogen werden. Die Wirkungsquerschnitte können als Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung zwischen den Röntgenphotonen und den Elektronen eines Elementes interpretiert werden.

### Streuung von Röntgenstrahlung im Gewebe

Für die Streukoeffizient  $\mu_s$  der Röntgenphotonen im Gewebe sind hauptsächlich zwei Effekte verantwortlich. Der eine Effekt ist die Rayleigh-Streuung, die die Interaktion eines Photons mit einem gebundenen Elektron beschreibt. Diese elastische Streuung ist abhängig von der Frequenz des einfallenden Photons und wird mit folgender Gleichung beschrieben:

$$\sigma_{Rayleigh} = \frac{8\pi r_e^2}{3} \frac{\omega^4}{(\omega^2 - \omega_0^2)^2}. \quad (3.13)$$

Dabei ist  $\omega_0$  die Eigenfrequenz des Elektron und  $\omega$  die Frequenz des einfallenden Photons. Für die Energien in der Diagnostik gilt  $\omega \ll \omega_0$ , weshalb eine starke Abhängigkeit von der Frequenz besteht.

Der andere Effekt ist die Compton-Streuung, welche die inelastischen Stoßprozesse eines Photons mit einem quasifreien Elektron beschreibt [99]. Dabei wird ein Teil der Photonenenergie auf das Elektron übertragen und dieses wird, der Impulserhaltung folgend, beschleunigt (s. Abb. 3.4). Der Streuwinkel  $\phi$  ist abhängig Wellenlängenänderung



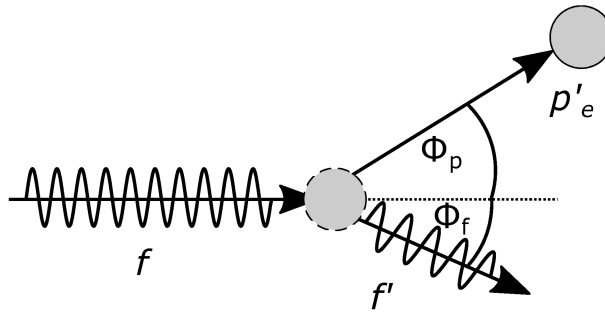


Abbildung 3.4: Das einfallende Photon mit der Frequenz  $f$  überträgt einen Teil seiner Energie auf das Elektron. Der Streuwinkel  $\phi_p$  ist abhängig von der übertragenen Energie.

des Photons vor ( $\lambda$ ) und nach ( $\lambda'$ ) dem Stoß:

$$\Delta\lambda = \lambda' - \lambda = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos \phi) \quad (3.14)$$

Im Energiebereich der diagnostischen Röntgenstrahlung überwiegt die Vorwärtsstreuung.

### Photoelektrische Absorption

Einfallende Photonen können von Atomen absorbiert werden, wenn die Bindungsenergie der Elektronen geringer ist als die Photonenenergie. Ist die übertragene Photonenergie größer als die Bindungsenergie des Elektrons, wird das Elektron beschleunigt. Dadurch wird ein Hüllenelektron herausgelöst und das Atom ionisiert. Der empirische Absorptionskoeffizient  $\alpha$  ist stark abhängig von der Photonenfrequenz  $\nu$  und der Kernladungszahl  $Z$  und lässt sich mit

$$\alpha = \kappa \frac{\rho}{A} \frac{Z^4}{(h\nu)^3} \quad (3.15)$$

beschreiben, wobei  $\kappa$  eine schalenabhängige Konstante,  $\rho$  die Materialdichte und  $A$  das atomare Gewicht ist. Die Absorptionskurve weist an bestimmten Photonenenergien Kanten auf. Diese Kanten korrespondieren mit den Bindungsenergien der jeweiligen Schalen, d.h. wenn die Energie eines Photons groß genug ist, kann es ebenfalls von Elektronen innerer Schalen absorbiert werden. Wird ein Elektron aus dem Atomverbund

entfernt, kann es zu sekundären Prozessen, wie das Nachbesetzen der Vakanz oder Auger-Elektronen kommen. Die starke Proportionalität zwischen dem Absorptionskoeffizienten und der Kernladungszahl wird für medizinische Anwendung in der Wahl der Abschirmmaterialien (bspw. Blei mit  $Z = 82$ ) angewendet.

### Zusammenfassung der Effekte und Bezug auf das Lambert-Beer-Gesetz

In einer abschließenden Betrachtung können die oben genannten Prozesse makroskopisch zu dem bereits genannten *Lambert-Beer-Gesetz* (s. Gleichung 3.11) zusammengefasst werden. Die Faktoren, die hauptsächlich für die Abschwächung der Strahlung verantwortlich sind, sind die Wellenlänge  $\lambda$  (oder Frequenz  $\nu$ ), die Kernladungszahl  $Z$ , die Materialdichte  $\rho$  und die Materialdicke  $\eta$  (s. Abb. 3.5). Die starke Abhängigkeit von der Wellenlänge und Kernladungszahl ist auf den Wirkungsquerschnitt des photoelektrischen Effekts ( $\propto \frac{Z^4}{\lambda^3}$ ) zurückzuführen. Mit der Veränderung der Dichte verändert sich die Anzahl der Teilchen mit denen Wechselwirkungen stattfinden. Die Materialdicke ist letztlich eine Integration der besprochenen Effekte auf eine längere Wegstrecke  $s$ , wobei man das Lambert-Beer-Gesetz für Gewebe, das aus verschiedenen Atomtypen besteht, anpassen muss:

$$I(s) = I_0 e^{-\int_0^s \mu(\eta) d\eta} . \quad (3.16)$$

Die linearen Abschwächungskoeffizienten werden in der Literatur und in den Tabellen des *National Institute of Standards and Technology* (NIST) mit dem Massenabschwächungskoeffizienten angegeben. Dieser ist als  $\mu/\rho$  definiert. Für das diagnostische Fenster liegen die Röntgenphotonenenergien etwa zwischen 25keV und 150keV <sup>2</sup>.

Für die diagnostische Relevanz werden die Abschwächungswerte von Wasser, Blei und Aluminium betrachtet. Wasser als Hauptbestandteil des menschlichen Körpers ist das hauptsächlich schwächende Molekül. Die Massenabschwächungskoeffizienten von Wasser werden im diagnostischen Spektrum vom Compton-Effekt aufgrund der Kernladungszahl dominiert. Der photoelektrische Effekt wirkt in diesem Spektrum kaum. Bei Blei hingegen trägt der Compton-Effekt gering zur Abschwächung bei. Das

---

<sup>2</sup>Das kann mit der Anwendung und den verwendeten Geräten stark schwanken, [90] schlägt Beschleunigungsspannungen zwischen 50kV und 110kV vor.

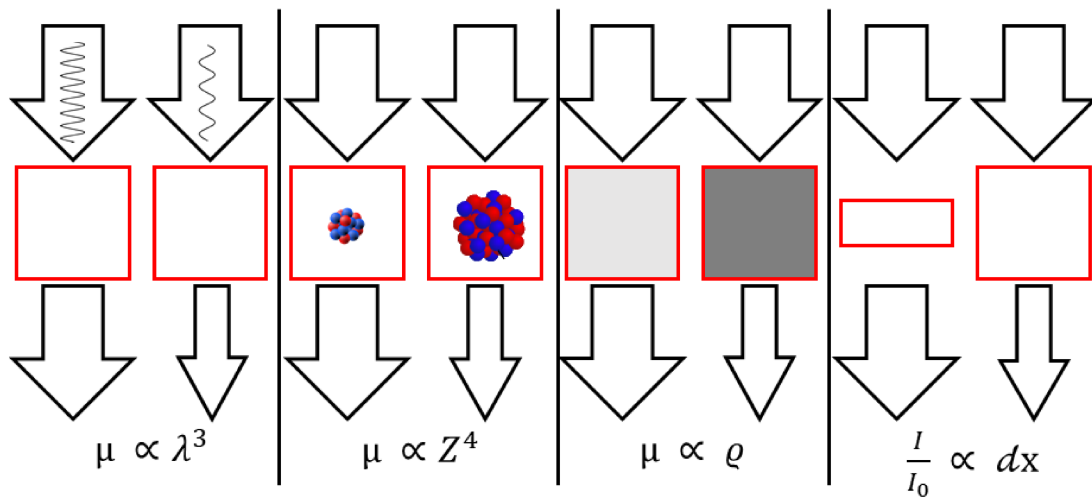


Abbildung 3.5: Abhängigkeit des Abschwächungskoeffizienten von Wellenlänge, Ordnungszahl, Dichte und Durchlaufdicke. Nach [100](#)

Abschwächungsverhalten ist durch die starke  $Z^4$ -Abhängigkeit des photoelektrischen Effektes und der Kernladungszahl von Blei ( $Z = 84$ ) charakterisiert. Das als Filtermaterial verwendete Aluminium weist eine geringe Abschwächung im diagnostischen Fenster auf, reduziert aber die weiche Röntgenstrahlung stärker, was durch die Absorptionskante bei etwa  $1\text{keV}$  verstärkt wird. Deshalb eignet sich Aluminium als Filtermaterial für die Strahlaufhärtung.

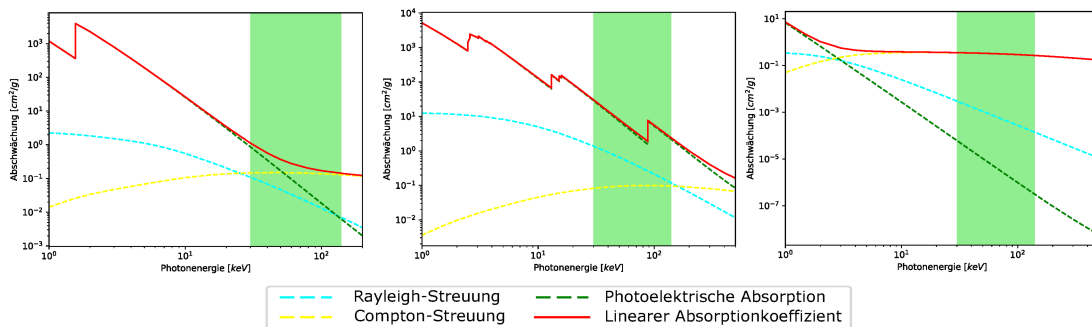


Abbildung 3.6: v.l.n.r.: Abschwächungswerte von Aluminium, Blei und Wasser. Das diagnostische Fenster ist grün markiert.

## Dosisbetrachtungen

Der Kompromiss, der bei einer Untersuchung mit ionisierender Strahlung zu finden ist, ist den bestmöglichen Kontrast mit der geringstmöglichen Strahlendosis zu erzielen.

Dieses Prinzip wird mit ALARA („*as low as reasonable possible*“) bezeichnet [101]. Die Dosis  $D$  einer Aufnahme wird mit folgender Proportionalität angegeben:

$$D \propto I_a U_a^n T, \quad (3.17)$$

wobei  $I_a$  in  $mA$  der Röhrenstrom,  $U_a$  in  $kV$  die Röhrenspannung und  $T$  die Aufnahmedauer sind. Die Variable  $n$  ist eine empirische Funktion der Röhrenspannung. Die Röhrenspannung legt die Energie der Röntgenspektrens und damit den Bildcharakter fest; für die Diagnostik ist dieser Bereich durch das diagnostische Fenster eingegrenzt. Die Beleuchtungsdauer muss derart gewählt werden, dass Objekte, die in Bewegung sind noch scharf abgebildet werden können (z.B. Lunge oder Herz). Mit dem Röhrenstrom wird die Anzahl der Photonen gesteuert. Dieser Faktor wirkt in der Dosisberechnung der Beleuchtungszeit entgegen; er muss erhöht werden, um bei kurzen Zeiten genug detektierbare Photonen zu erzeugen. Wichtig sind dabei die Organ-Energiedosis<sup>3</sup> und effektive Dosis<sup>4</sup> so gering wie möglich zu halten. Die Strahlenhygiene fordert daher ausschließlich bildwirksame Strahlung zu nutzen, um das Risiko für Patient und Anwender zu minimieren. Das bildwirksame Strahlungsspektrum sind die Energiebereiche, die nicht gänzlich vom Körper absorbiert werden. Um die Strahlungsanteile zu verringern, die nicht zur Bildgebung beitragen, wird eine Strahlauhhärtung durchgeführt. Diese Filterung der weichen Röntgenstrahlung vor dem Eindringen in den Patienten reduziert die Dosis (s. Abschnitt 3.1.1).

## Detektion von Röntgenstrahlung

In aktuellen CT- und C-Arm-Systemen werden sogenannte *Flat-Panel-Detektoren* (FPD) verbaut [102]. Die Sensorelemente bestehen aus *thin-film transistors* (TFT) und einer Photodiode, über denen eine röntgensensitive Schicht aufgetragen ist (s. Abb. 3.7). Diese Szintillatorenschicht besteht z.B. aus Cäsiumiodid und wirkt als Verstärker der einfallenden Photonen bevor sie auf die Photodiode fallen [103]. Wichtige Größen für die Effizienz eines Detektors sind der Füllfaktor (Verhältnis zwischen Detektorfläche

---

<sup>3</sup>Die Organ-Energiedosis gibt an, wieviel Energie durch ionisierende Strahlung auf eine Masseneinheit eines Organs übertragen wird.

<sup>4</sup>Definiert wie Organ-Energiedosis mit Berücksichtigung der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Organe und Gewebe des menschlichen Körpers gegenüber so genannten stochastischen Strahlenwirkungen (z.B. Krebs).

und zur sensitiven Fläche) und die Quanteneffizienz (Fähigkeit einfallende Quanten zu absorbieren und in Signalstärke umzuwandeln).

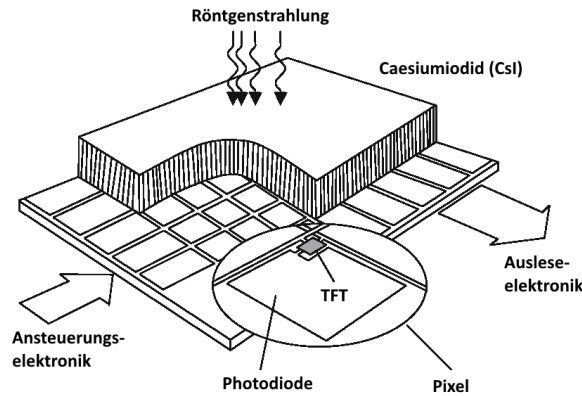


Abbildung 3.7: Aufbau eines *Flat-Panel-Detektors* bestehend aus Szintillatormaterial, Photodiode und TFT-Chip. Die einfallende Röntgenstrahlung wird durch das Szintillatormaterial verstärkt und mit der Photodiode und dem TFT-Chip quantifiziert [104]

### 3.1.3 Computertomographie

Die meisten CT-Geräte in klinischer Benutzung sind *Wide Aperture Fan Beam*-Geräte, die durch ihren Öffnungswinkel (zw.  $40^\circ$  und  $60^\circ$ ) den gesamten Torso im Strahlfächer durchleuchten können. Dadurch ist die Akquisitionszeit unter 20 Sekunden für Ganzkörper-Aufnahmen gesunken. Der Röntgenquelle gegenüber liegt ein Detektorbogen, der aus einer (*single slice*) bis wenigen Zeilen (*multi slice*) besteht. Damit ist eine unveränderliche Winkel- und Abstandbeziehung zwischen Quelle und Detektor gegeben. Dieser Aufbau wird als *Gantry* bezeichnet. Die Rotation der *Gantry* um den Patienten herum ermöglicht die Aufnahmen über eine Winkelabdeckung, die eine Volumenrekonstruktion ermöglichen. Die longitudinale Abdeckung des Aufnahmebereichs wird durch die Tischverschiebung realisiert.

### Rekonstruktion

Das Ziel der Bildrekonstruktion ist es die Verteilung der Abschwächungskoeffizienten  $\mu(r)$  an den Positionen  $r$  im Raum abzubilden. Dafür werden Projektionen aus einer Vielzahl an Winkeln aufgenommen, die makroskopisch dem Lambert-Beer-Gesetz (s. Gleichung 3.11) entsprechen. Entlang des Projektionsstrahls  $s$  werden die Abschwächungswerte  $\mu_r$  integriert. Die Lösung für die Wiederherstellung der Ortsbeziehung

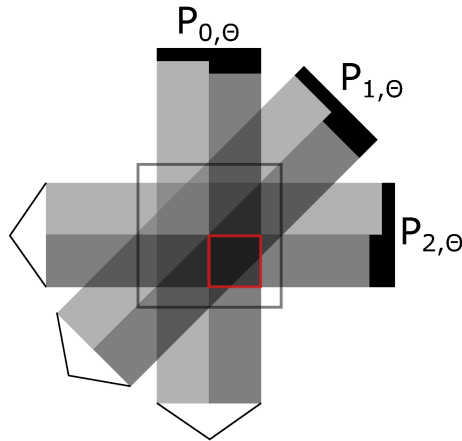


Abbildung 3.8: Konzeptuell werden die gemessenen Intensitäten  $P_x$  unter dem Aufnahmewinkel  $\Theta$ , gleichmäßig über das Bild (grauer Kasten) ‚zurückverschmiert‘. Durch die Überlagerung der akkumuliert sich Signal in den Bereichen, die bei der Aufnahme hohe Kontraste besaßen (roter Kasten). Die Rückprojektionen müssen gefiltert werden, da sonst die unscharfe Kanten entstehen.

ist das Lösen des inversen Problems in der Domäne  $\Omega$ :

$$f(s) = -\log \frac{I}{I_0} = \int_{s \in \Omega} \mu(r) dr \quad (3.18)$$

Zur Lösung dieses Problems gibt es einen analytischen Ansatz über das *Fourier-Slice-Theorem*, das besagt, dass eine ein-dimensionale Fouriertransformation eines Projektionsprofils durch eine radiale Linie im kartesischen Fourierraum des Objektes unter dem entsprechendem Projektionswinkel zugeordnet werden kann. Varianten dieses Lösungsansatz werden als (gefilterte) Rückprojektion bezeichnet (s.Abb [3.8](#)).

Dieser Lösungsweg führt zu einer dreidimensionalen Datenmatrix mit Voxeln, die die Abschwächungskoeffizienten bzw. die korrespondierenden *Hounsfield*-Einheiten enthalten. Durch die für die Lösung notwendige Ortsbeziehung sind die Ausgaben geometrisch dem untersuchten Objekt treu. Für Ausführungen in größerer Detailtiefe sei auf [89](#) verwiesen.

### 3.1.4 *Hounsfield*-Einheiten

Die rekonstruierten Abschwächungskoeffizienten der CT werden im medizinischen Bereich in dimensionslose [Hounsfield-Einheiten \(HU\)](#) umgerechnet. Die Umrechnung

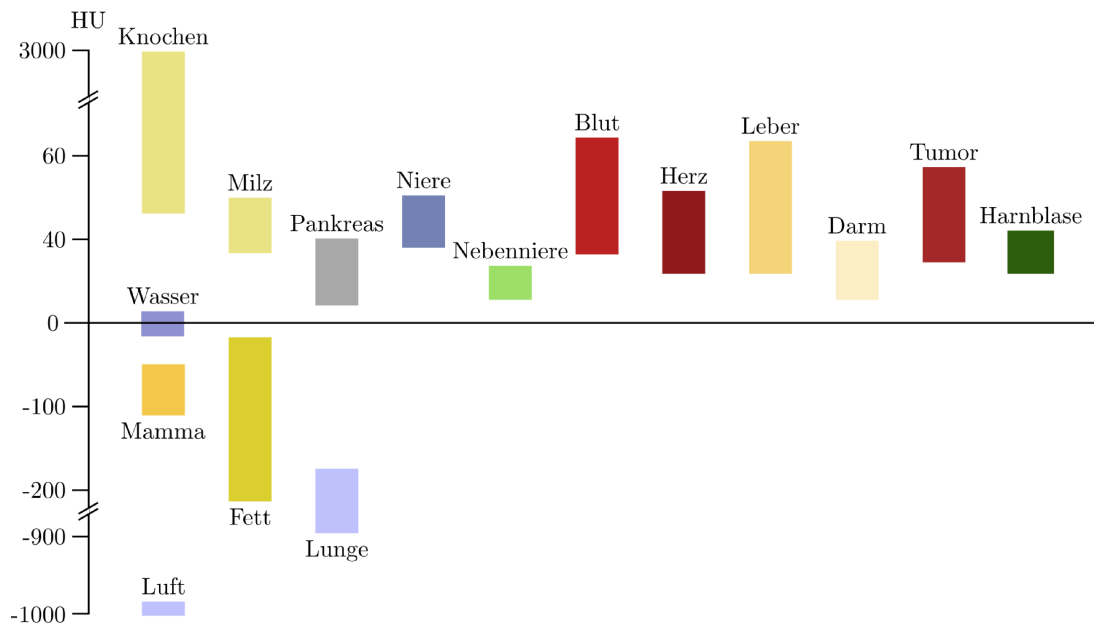


Abbildung 3.9: HU-Wertebereiche von verschiedenen Organen nach [97] Darstellung aus [105].

in die  $HU$  ist die Abweichung vom Abschwächungskoeffizienten von Wasser  $\mu_{Wasser}$  in Promille-Schritten. Die  $HU$  oder CT-Zahl ist definiert als

$$CT\text{-Zahl} = \frac{\mu_{Gewebe} - \mu_{Wasser}}{\mu_{Wasser}} \cdot 1000 \quad (3.19)$$

Damit ist 0 HU als die CT-Zahl von Wasser definiert. Luft bzw. Vakuum ist mit einer CT-Zahl von -1000 HU versehen. Die Skala ist theoretisch nicht nach oben begrenzt, wird aber durch die medizinische Anwendung von 12bit-Grauwerten bei ca. 3000 HU praktisch beschränkt. Die menschlichen Organe haben durch ihren hohen Wassergehalt HU-Werte im Bereich zwischen -900 HU (Lunge) und 100 HU (Leber, Blut). Durch die Kalibrierung der Werte an den einzelnen CT-Geräten sind die  $HU$  absolute Werte und können daher über verschiedene Geräte und Organe verglichen werden [89], [90].

## 3.2 Medizinische Bildregistrierung

Als (Bild-) Registrierung bezeichnet man die Herstellung einer räumlichen Korrelation von zwei oder mehr Bildern bzw. Volumina durch eine geometrische Transformation.

Nach Maintz und Viergever wird die Registrierung nach neun Kriterien klassifiziert [67]:

1. Dimensionalität (mit und ohne Zeitserien)
2. Registrierungsgrundlage (extrinsische oder intrinsische Marker)
3. Art der Transformation (rigide, projektive, deformierbare Transformation)
4. Domäne der Transformation (global oder lokal)
5. Interaktionsgrad (von interaktiv bis automatisch)
6. Optimierungsverfahren (gradientenbasierte, statistische Verfahren,...)
7. Verwendete Modalitäten (monomodal, multimodal, modellbasiert)
8. Registrierungssubjekt (intrasubjekt, intersubjekt, atlasbasiert)
9. Registrierungsobjekt (Kopf, Thorax, Abdomen, Extremitäten, Knochen, etc.)

Mit der Entwicklung des Forschungsfeldes sind einige Kategorien zu erweitern oder hinzuzufügen, grundlegend aber bleibt diese Klassifizierung in Gebrauch [68]. Für die Klassifizierung der interventionellen Registrierung werden die genannten Kategorien wie folgt beschrieben: Die Dimensionalität wird durch zwei- und drei-dimensionale Aufnahmen bestimmt. Als vierte Dimension wird die Veränderung über die Zeit betrachtet. Das betrifft in der Regel Aufnahmen zur Ermittlung von funktionellen Parametern. Die zu registrierenden Aufnahmen sind meist von einem Patienten, d.h. intrasubjektive Registrierung, und basieren auf intrinsischen Merkmalen, wie Knochen oder Gefäßverästelungen, solange keine expliziten Marker eingebracht werden. Die Art der Transformation ist ein Forschungsschwerpunkt, da er die diametralen Eigenschaften von Berechnungsdauer und Grad der Genauigkeit abbildet. Die involvierten Modalitäten sind in der Regel die diagnostischen Aufnahmen aus der CT und MRT, die mit den interventionellen Projektionsradiographie oder Tomographien registriert werden. Die Domäne, der Interaktionsgrad, wie auch die Optimierungsverfahren und die Registrierungsobjekte hängen stark vom interventionellen Szenario ab.

So benötigen 3D-3D-Registrierungen auf CT-Basis ein fallspezifisches Set aus Komponenten als, die 2D-2D-Registrierung für angiographische Katheternavigation. Die Abgrenzung zur Bildfusion liegt im Prozess des Berechnen einer Transformation in ein gemeinsames Koordinatensystem während sich die Bildfusion mit der Kombination der



Bildinformationen beschäftigt [106]. Die Bildregistrierung ist damit ein Vorverarbeitungsschritt der Bildfusion. Ein anderer geläufiger Begriff für die Bildregistrierung ist das "Matching". Die geläufige englischsprachige Bezeichnung ist "image registration".

### 3.2.1 Anforderungen an die interventionelle Bildregistrierung

Die Anwendung der interventionellen Bildregistrierung soll den Informationsübertrag von (prä)interventioneller Bildgebung in die Intervention sicherstellen oder zeitliche Veränderung visualisieren. Die räumliche Korrelation der Information im Patienten (z.B. Tumorlokalisierung) werden durch externe (Bewegung, Umlagerung) und interne Bewegungen, wie Atmung und Herzschlag, reduziert. Für eine sinnvolle interventionelle Registrierung müssen folgende Probleme gelöst werden:

1. Die Lage der Patienten unterscheiden sich zwischen Diagnose und Eingriff. Die Korrelation für diese Art der resultierenden Deformierung zu erstellen ist das Hauptproblem der Registrierung. Bei der Herstellung der Korrelation ist räumliche Übereinstimmung das wichtigste Kriterium.
2. Die Informationsanpassung an die aktuelle Eingriffssituation ist zeitnah zu erfolgen, da durch intrinsischen und extrinsischen Patientenbewegungen der Grad der räumlichen Übereinstimmung abnimmt.
3. Die Anzahl und Art der Aufnahmen und die damit applizierte Dosis sollte dem Nutzen des Eingriffs angemessen sein (ALARA-Prinzip).
4. Während eines Eingriffes werden dem Aufnahmebereich der Modalitäten weitere Elemente, wie das Operationsbesteck, hinzugefügt, die in den initialen Aufnahmen nicht vorhanden sind. Das Registrierungsergebnis sollte dem gegenüber robust sein.

Die Registrierung von drei-dimensionalen Aufnahmen kann die erste und letzte Anforderung mit situationsabhängigen Strategien erfüllen. Durch erhöhte Strahlendosis und längeren Rekonstruktionszeiten können die übrigen Anforderungen für 3D-3D-Registrierungen schwer erfüllt werden. Registrierungen zwei-dimensionaler Aufnahmen hingegen besitzen keine Tiefeninformationen, um die erste Anforderung zu erfüllen, auch wenn die zeitliche Komponente deutlich geringer ist. An dieser Stelle liegt der Forschungsschwerpunkt der 2D-3D-Registrierung. Die Reduktion der Strahlenbelastung

und die schnelle 2D-Bildgebung ermöglichen zeitnahe Registrierungen bei geringer Strahlungsbelastung. Die hauptsächlichen Ziele sind die räumliche Korrelation der Patientendaten aus zwei-dimensionalen Bilddaten zu rekonstruieren und mit Rücksichtnahme auf eine sich verändernde Bildsituation eine hohe räumliche Genauigkeit herzustellen. Da dieser Anwendungsschwerpunkt den Kern dieser Arbeit stellt, wird für den Fall der röntgenbasierten 2D-3D-Registrierung die Forschung im folgenden Abschnitt zusammengefasst.

### 3.2.2 State-of-the-Art

Dieser Abschnitt, der sich mit den Entwicklungen der interventionellen 2D-3D-Registrierung in den letzten Jahren beschäftigt, ist in zwei Teile geteilt. Zuerst wird ein Blick auf die Applikationen der Registrierung geworfen, um die Szenarien für potentielle Anwendungsfelder dieser Arbeit zu identifizieren. Der zweite Teil präsentiert einen Überblick über die angewandten Methodiken und technischen Entwicklungen.

#### Applikationen für 2D-3D-Registrierungen

Bildgestützte Interventionen werden in den vergangenen Jahren immer häufiger [34], [35]. In den meisten Feldern dieser Anwendungen kann die Bildregistrierung eine wichtige Unterstützung darstellen. Angefangen von der Bildrekonstruktion im Interventionsraum mit einem C-Arm-Gerät. Dabei wird die Registrierung genutzt, um für iterative Verfahren einen optimalen Initialisierungswert zu finden, der die Rekonstruktion beschleunigt oder regularisiert. So verwendet Chung in seinem Algorithmus FORCAST eine rigide 2D-3D-Registrierung, um Informationen über den Abbildungsfehler zu gewinnen und eine intrinsische Kalibrierung der Projektionsgeometrie durchzuführen [105]. Durch diese iterative Rekonstruktion, kann mit einem reduzierten Set an Aufnahmen eine gute Aktualisierung der Patienten-anatomie auf Basis des hochaufgelösten CT-Bildes als *a-priori*-Wissen durchgeführt werden. Problematisch ist bei iterativen Rekonstruktionsverfahren der erhöhte Rechenaufwand gegenüber der gefilterten Rückprojektionsrekonstruktion. Auch eventuelle nichtlineare Deformationen der genutzten Bildfeatures, wie Gradienten oder Marken, können das Ergebnis verfälschen. Alternativ führt Cresson *et al.* die Methodik ein, dass eine Rekonstruktion durch eine Kombination einer rigiden 2D-3D-Registrierung und einem statistischen Modells der Wirbelkörper durchgeführt wird. Dabei werden die Wirbelkörper iterativ auf Basis zweier orthogonaler Aufnahmen rekonstruiert. Die zwei Schritte dieses Prozesses sind ein personalisiertes Wirbelkörpermodell durch die

Registrierung zu generieren während eine globale Prozesskomponente die Positionierung im Raum optimiert. Dies erfolgt unter Vernachlässigung des Weichgewebes.

Für die volumetrische Rekonstruktion aus einer Röntgenprojektion in der Lunge konnten am digitalen Phantom mit zyklischen Atmenzyklen ein *Root-mean-Square* (RMS)-Fehler im Submillimeterbereich erreicht werden. Grundlage dafür ist das Phantom-Atmungsmodell, das in Deformationsfeldern abgelegt wird, auf denen eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt wird. Die Berechnung in Echtzeit wird durch eine niedrige Auflösung der CT-Simulation und der Projektionen in Kombination mit massiver Parallelisierung erreicht [107]. In dieser Veröffentlichung spielte die Strahlendosis zum Erlernen der Atembewegung keine Rolle.

Ein weiteres Anwendungsfeld für die interventionelle Bildregistrierung ist die Orientierung des Patienten im Interventionsraum. Zum Einen kann die Registrierung genutzt werden, die Patientenlage zu überprüfen, um u.a. Seitenverwechslungsfehler zu vermeiden [108]–[110]. Für die nicht-rigide Registrierungen stellt 2006 Prümmer *et al.* eine Möglichkeit dar mit wenigen Aufnahmen eine Patientenpräregistrierung durchzuführen [111]. Anders als bei vorherig genannten Versuchen wird in diesem Fall die Rekonstruktion als Mittel genutzt, die Lage des Patienten zu bestimmen. Die diesen Versuchen spielt die zeitliche Komponente eine untergeordnete Rolle.

Zum Anderen ermöglichen es Registrierungsalgorithmen Werkzeuge und Implantate operativ besser bildtechnisch zu evaluieren. Miao *et al.* zeigen Anwendungen für Knieimplantate, eine Planungsunterstützung für Implantate und Positionierung einer transösophagealen Echokardiographie-Sonde [112], [113]. Sind für die Gerätschaften digitale Modelle vorhanden, konnte gezeigt werden, dass diese zusätzlichen Informationen zu einer verbesserten Registrierung genutzt oder die Steuerung von Kathetern o.ä. Werkzeugen unterstützt wird [114]. In diesen Beispielen konnte eine Echtzeit-Registrierung an Hochkontrastobjekten realisiert werden.

In der kardiologischen Bildgebung wurde mit der Arbeit von Toth *et al.* die 2D-3D-Registrierung mit *Deep Learning* verbunden und ermöglicht die rigide Modell-zu-Bild-Registrierung eines Herzmodells [115]. Darüber hinaus wurden Arbeiten veröffentlicht, welche die anatomischen und physikalischen Beschränkungen der Blutgefäße als regulierende Elemente nutzen, um aus zwei-dimensionalen Aufnahmen die drei-dimensionale Gefäßstruktur zu rekonstruieren [116]–[120]. Diese Arbeiten nutzen die Situation, dass sich die Gefäßbäume durch Skelettierung als eine graphenartige Struktur interpretieren lassen, die sich als Punktmodell effizient registrieren lässt. Das Übertragen dieser Me-

thode auf andere anatomische Strukturen ist nicht ohne weiteres möglich, da diese in der Regel keine graphenartige Struktur haben.

Für die Radiotherapie in der Lunge wurden in den letzten Jahren zwei Algorithmen vorgestellt, die eine schnelle Registrierung von Strahlungsplanungsaufnahmen auf die Behandlungssituation ermöglichen. Der erste Algorithmus wird von den Autoren als CLARET (*Correction via Limited-Angle Residues in External Beam Therapy*) bezeichnet und basiert auf einem gelernten Deformationsraum. Dazu lernt der Algorithmus die atmungsspezifischen Deformationen der Planungs-CT mittels *Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping* und bildet mit dem Modell die Eigenwerte der Variationen in einem Deformationsraum ab. Eine skalierbare lineare Regression zwischen den 3D-Variationen und den Kovarianzen des zweidimensionalen Projektionsraumes wird gelernt. Diese wird zur Behandlungszeit eingesetzt, um iterativ aus den Residuen der Projektionen der Therapie und den synthetischen Projektionen die Deformation der Lunge zu berechnen [121]. Der zweite Algorithmus ist eine Variante des CLARET, die sich darin unterscheidet dass Random Forest Klassifizierer verwendet werden und damit die Notwendigkeit entfällt, während der Therapiesitzung *Digital Rendered Radiographs* (DRR) zu berechnen, da eine direkte Korrespondenz zwischen Modellform und Projektionsraum überprüft werden kann [122]. Offen bleibt die Frage, ob es stets genug Aufnahmen gibt, um einen vollen Atemzyklus darstellen zu können. Die berichtete Rechenzeit für CLARET beträgt einige Sekunden, was zur Entwicklung des folgenden Algorithmus geführt hat.

In ähnlicher Weise wie CLARET nutzt der *REALMS*-Algorithmus (*Registration Efficiency and Accuracy through Learning Metric on Shape*) einen patientenbezogenen volumetrischen Deformationsraum. Dieser dient als Ausgangspunkt für eine niedrigdimensionale Parametrisierung der Deformation, die für simulierte Projektionen genutzt werden. Anschließend wird eine Riemannsche Metrik gelernt, die den Deformationsraum des Patienten interpolieren kann, um die gesuchten Parameter zu finden. *REALMS* wurde für die Registrierung im abdominellen Bereich entwickelt. Die *REALMS*-Registrierung benötigt eine Projektion und berechnet in wenigen Millisekunden eine Optimierung. Als mTRE wurde ein Wert von wenigen Millimetern angegeben, was für kleine Tumore schon problematisch werden kann [123]. Zudem muss beachtet werden, dass weiterhin mehrere CT-Aufnahmen für die Modellberechnung notwendig sind, was zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet.

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung für interventionelle 2D-3D-Registrierung

liegt auf der korrekten Transformation der Wirbelsäule bzw. der Wirbelkörper. Die Wirbel sind mit einem hohen Absorptionskoeffizienten in den Röntgenprojektionen klar zu erkennen und sind damit ein geeignetes Objekt für eine robuste rigide Registrierung. Ein Caveat besteht durch die Ähnlichkeit der Wirbel zu einander, was auch der Grund für die Wichtigkeit dieser Registrierungsanwendung ist, um die Interpretationslast der Wirbelidentifizierung des Interventionalisten zu reduzieren. Für eine intraoperative Orientierung wird die Wirbelsäule als intrinsische Landmarke genutzt [124]. Problematisch wird die Verwendung als Fixpunkt, sobald der Patient durch die Lagerung und Eingriffe nicht in der gleichen Lage verbleibt, das bedeutet, dass die Wirbelsäule deformiert wird. Seit der Einführung der stückweisen 2D-3D-Registrierung durch Penney et al. [125], bei der nicht das globale Bild als Grundlage für die Ähnlichkeitsmaße benutzt wurde, sind verschiedene Ansätze publiziert worden, die dieses interventionelle Problem lösen sollen. Von den Arbeiten zu diesem Thema greife ich exemplarisch auf die folgenden zurück. Bis 2010 wurden von Bifulco *et al.* mehrere Arbeiten zur 2D-3D-Registrierung von Wirbelkörpern aus CT-Aufnahmen mit Fluoroskopien veröffentlicht. Das Ziel dieser Arbeiten war die Bewegungen der Wirbelkörper auf Basis der Fluoroskopien zu rekonstruieren [126]–[128]. Die erreichte Genauigkeit (in diesem Fall der mittlere Abstand zu einer bekannten Transformation) war hauptsächlich durch den Abstandsfehler orthogonal zur fluoroskopischen Ebene verursacht. Die Autoren merken an, dass diese Arbeit eingeschränkte Aussagekraft hat, da lediglich ein einzelner Wirbelkörper in Betracht gezogen wurde. Darüber hinaus wurde für die Registrierung mehrere Aufnahmen verwendet, was eine zeitnahe Registrierung technisch schwierig macht.

### **Methodiken für die 2D-3D-Registrierung**

Die anwendungsspezifischen Entwicklungen werden von weiteren Forschung in der Methodik begleitet. In diesem Abschnitt werden noch nicht im Anwendungsteil genannten Methoden kurz vorgestellt. Der 2012 erschienene Artikel *A review of 3D/2D registration methods for image-guided interventions* von Markelj fasst die Forschung auf diesem Gebiet bis zu diesem Zeitpunkt weitestgehend zusammen [81]. Dabei lehnt sich der Artikel an die Klassifizierung nach Maintzer an [67]. Markelj kommt zu dem Schluss, dass sich von denen im Artikel betrachteten Methoden keine als den anderen überlegen präsentiert. Die Ergebnisse von *feature*-, gradienten- und intensitätsbasierten Registrierungsalgorithmen zeigen in speziellen Anwendungsbereichen ihre Stärken. So sind *feature*-basierte Methoden verlässlicher, wenn lediglich bestimmte Eigenschaften

der Bilddaten genutzt und diese verlässlich wiedergefunden werden sollen. Die intensitätsbasierten Methoden finden Anwendung, wenn die anatomischen Strukturen nicht eindeutig sind. Die in diesem Fall genutzten Bildinformation decken das gesamte Bild ab und erlauben eine höhere Informationsdichte. Die gradientenbasierten Verfahren füllen den Bereich zwischen diesen Ansätzen. Sie nutzen sowohl Kanteninformationen als auch die Grauwertverteilung der Aufnahmen. In den letzten Jahren wurden Metriken, die auf den Gradienteninformationen ihre Kostenfunktionen berechnen, als zuverlässige Alternative zu intensitätsbasierten Metriken etabliert. Gradienteninformationen, Gradientenkorrelation und Gradientenorientierung sind in der Lage die Bilddifferenzen ausreichend abzubilden [75], [129], [130].

Die Entwicklung des heutigen State-of-the-art in der Bildregistrierung wurde erst durch die Multithread-Anwendungen ermöglicht. Insbesondere die berechnungsintensive Erstellung von DRR wurden durch parallele Strahlenberechnungen massiv reduziert. Mit der Verbreitung der *Graphics Processing Unit* (GPU) in der Bildverarbeitung war es möglich die effizienten Algorithmen von Siddon [131] und Jacobs [132] mit einer Hardware-Beschleunigung zu kombinieren. Dadurch sind die Berechnungszeiten für einzelne DRR vom Minutenbereich in den Millisekundenbereich reduziert worden. Mit immer mehr Prozessoren hat in den letzten Jahren die effiziente Speicherverwaltung und die Datenkommunikation zwischen *Central processing unit* (CPU) und GPU an Bedeutung gewonnen [133], [134].

Für rigide Echtzeit-Registrierung führten Wang *et al.* das sogenannte *point-to-plane correspondence model* ein, das aus bekannten CT- und MRT-Aufnahmen die Tiefeninformationen nutzt. Es kombiniert diese Information und die bekannten Projektionsgeometrie, um eine Beschränkung der Bewegungsabschätzung zu berechnen. Wendet man diese Beschränkungen auf ein Punktset an, kann die neue Position des 3D-Volumens durch Lösen eines linearen Gleichungssystems des Punktsets ermittelt werden. Diese Lösungsweise macht die Registrierung performant. In den Experimenten wurde der mTRE als Genauigkeitskriterium herangezogen und im einstelligen Millimeterbereich erreicht. Zusätzlich führen die Autoren die *mean Reprojection Distance* (mRPD) als Abstand zwischen einem realen 3D-Punkt und des Projektionsstrahls, der zwischen der Quelle und dem nach der Registrierung projizierten Punkt liegt. Die zeitliche Performanz konnte mit Hilfe einer Hardware-Parallelisierung unter 100 ms gesenkt werden [135]–[137]. In diesen Experimenten werden globale rigide Transformationen ermittelt, die größere Verschiebungen durch die Positionierung auf dem Patiententisch nicht berücksichtigen

können, da sich die interessanten Strukturen relativ unabhängig von einander bewegen.

Ein weiteres modellbasiertes Registrierungsverfahren für orthopädische Interventionen berechnet aus segmentierten Femur-Knochen und einer Hauptkomponentenanalyse ein deformierbares Modell, das über eine pseudo-inverse B-Spline-Transformation an das Referenzbild angenähert wird. Regularisiert wird die deformierbare Registrierung durch das statistische Modell der Knochen. Dadurch erzeugen Yu *et al.* in nahezu Echtzeit ein korrektes Abbildung des Knochen zur Planung von Hüftprothesen [138]. Obwohl der vorgestellte Algorithmus schnell arbeitet, sind die zeitlichen Limitierungen von geringer Relevanz. Wichtiger ist eine genaue Rekonstruktion des Femur-Kopfes, weshalb mehrere Aufnahmen gemacht werden, um eine höhere Genauigkeit zu erzielen.

Eine automatisierte Version einer rigiden 2D-3D-Registrierung wurde 2015 von Varnavas *et al.* vorgestellt [139]. Sie nutzt die Wirbelkörper als starre Strukturen und Subbilder innerhalb des CT-Volumens, um mittels einer verallgemeinerten Hough-Transformation eine initiale Positionierungsabschätzung durchzuführen und verfeinert das Ergebnis mit gradienten-basierten Metrik aus [140]. Die Erstellung und Speicherung der R-Tabellen für die Hough-Transformationen stellen einen erheblichen Speicheraufwand dar, erlauben allerdings eine große Spannweite des Parametersuchraumes. Da die Positionseinschätzungen für die Wirbelkörper längere Rechenzeiten in Anspruch nehmen, dauert der gesamte Registrierungsvorgang (ohne Verifikation) 22-25 s. Ebenfalls für die bildgestützte Intervention wurde 2017 von Ketch *et al.* eine Registrierung für Wirbelsäuleneingriffe veröffentlicht. Dieses Verfahren implementiert eine Registrierung auf einer kugelförmigen Approximation einer Segmentierung der einzelnen Wirbelkörper und überträgt damit die Annotationen von preinterventionellen CT auf die aktuelle Fluoroskopie. Technisch gesehen ist es keine segmentierungsbasierte Registrierung, da die Wirbelkörper nicht explizit für diesen Algorithmus segmentiert wurden. Dennoch kann durch die Aufteilung in mehrere Registrierungsstufen eine lokal rigide, aber global deformierbare Registrierung erreicht werden. Für die Optimierung wurde eine Kombination aus Gradientenorientierung und Multistart-Evolutionärer Algorithmus eingesetzt. Die Laufzeit beträgt ca. 50 s [141], [142]. Für die zuletzt erwähnten Arbeiten ist die Echtzeitfähigkeit nicht erreicht wurden und der Nutzen für robotische Assistenzsysteme ist damit limitiert.

Die kommerzielle oder freie Software zur Anwendung von 2D-3D-Registrierungsalgorithmen ist im Vergleich zu anderen Bildverarbeitungsverfahren nicht weit verbreitet. Dabei wird eine Einführung in die Praxis empfohlen, um die Effizienz der

Software-Unterstützung zu nutzen [68]. So führen Markelj *et al.* lediglich zwei kommerzielle Produkte an, die eine Möglichkeit zur 2D-3D-Registrierung anbieten (*Accuray Cyberknife* und *Brainlab Bildregistrierung* [143], [144]). In einem Erweiterungspaket der *syngo.via*-Plattform führt die Siemens Healthineers GmbH ebenfalls eine 2D-3D-Registrierungsmöglichkeit ein [145]. Gemein haben die kommerziellen Systeme, dass sie eine rigide Registrierung anbieten, die sich auf mindestens zwei Fluoroskopie-Aufnahmen stützt. Das schränkt die Nutzung für zeitkritische Anwendungen ein, die sich in Körperabschnitten befinden, die stark durch physiologische Bewegungen gekennzeichnet sind. Im Produktportfolio der Firma MedCom GmbH befindet sich ebenfalls eine 2D-3D-Registrierungssoftware, deren primärer Einsatz allerdings die Strahlentherapie ist, weshalb keine fundierte Aussage in Bezug auf deren Einsatzmöglichkeiten im interventionellen Umfeld erfolgen kann [146]. Für die *open-source*-Implementierung gibt es zwar mehrere Wege, diese sind allerdings durch hohen technischen Einsatz eingeschränkt, da nicht alle notwendigen Komponenten zur Verfügung stehen. Zwei ITK-basierte einsatzfähige Anwendung, die veröffentlicht sind, sind limitiert in Bezug auf Anzahl der Referenzbilder, Transformationsarten und Optimierungsalgorithmen. Sie sind in ihrer Berechnungszeit schneller als der naive ITK-Implementierungsansatz [147], [148].

Mit der Verbreitung des *Deep Learning* hat in den letzten Jahren ein Wandel stattgefunden, der umfassend die Bildverarbeitung in eine neue Epoche geführt hat. Auch im Feld der medizinischen Bildregistrierung wurden neue Algorithmen entwickelt, wenn auch weniger als in anderen Feldern der medizinischen Bildverarbeitung [53]. Studiert man die aktuelle Literatur für *Deep Learning*-basierte Ansätze in der Registrierung bietet sich folgendes Bild [54], [68], [149]–[151]:

- Für die 3D-3D Registrierung sind zahlreiche Algorithmen vorhanden, die sowohl monomodal als auch multimodale Datensätze registrieren können.
- Die am häufigsten genutzten Netzwerke sind überwachte CNN-basierte Netze, die entweder eine Metrik berechnen oder direkt die geometrische Transformation schätzen.
- Die Hauptmotivationen für den Einsatz sind reduzierte Rechenzeiten, größere Reichweiten, Bewegungskorrekturen oder verkürzte Optimierungsvorgänge.
- Die Limitierungen sind vielfältig: niedrige Qualität der Ground truth, hoher Aufwand zur Erschaffung einer qualitativen Ground truth, schwierige Interpre-



tation der Verhalten der Netze, Problematiken der Klassenungleichheit zwischen pathologischen und gesunden Anatomien und das zeitaufwändige Anpassen der Hyperparameter.

- Der legale Status zum Einsatz der Software ist nicht geklärt und damit auch die Einführung in die radiologische Praxis.
- *Deep Learning* wird nur Teil der radiologischen Kultur werden und die Bildinterpretation sowie andere Predikationen übernehmen, wenn es sich in die klinische Routine einbauen lässt.

Wo es eine Lücke in der Vielfalt der *Deep Learning*-Variabilität gibt, ist das Vorhandensein von Algorithmen, welche die 2D-3D-Registrierung abdecken. Bisher sind die Publikationen zu diesem Thema auf eine Gruppe (Miao S., Wang Z., Liao R.) der Siemens Healthineers Forschungsgruppe in Princeton und der University of British Columbia zurückzuführen. Der Fokus dieser Veröffentlichungen liegt in der 2D-3D-Registrierung von Modellen und rigiden Transformationen [112], [113], [152]. Ein weiteres *Deep-Learning*-Verfahren von Yu *et al.* für die Wirbelkörperdetektion kombiniert die verallgemeinerte Hough-Transformation mit einem Faster-Region-CNN. So werden die Vergleichsregionen einschränkt und ein besseres Matching ermöglicht [153].

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Forschungsarbeiten in der interventionellen 2D-3D-Registrierung sich in der Regel auf einen Aspekt neben der grundlegenden Richtigkeit der Registrierung fokussieren. Entweder werden Echtzeit-Berechnungen, die Reduzierung von Strahlendosis oder deformierbare Registrierungen, die die Richtigkeit weiter erhöhen sollen, angestrebt. Echtzeit-Berechnungen können nur auf einzelnen Projektionen berechnet werden, da die Neuausrichtung der Projektionsgeometrie oder andere Trajektorien zu viel Zeit in Anspruch nimmt. Gleichzeitig erhält man mit der Reduzierung auch eine geringere Strahlendosis. Will man unter diesen Voraussetzungen deformierbare Modelle mit wenigen Limitierungen einsetzen, werden Trainingsdaten benötigt, um Modellannahmen treffen zu können. Die Erhebung dieser Daten geschieht auf zweierlei Wegen: Entweder werden patientenspezifische Daten genutzt, d.h. der Patient benötigt eine ausreichende Bildgebung im Vorhinein oder es werden generische Modelle erzeugt, die auf den Patienten angepasst werden müssen. Dem gegenüber stehen die komplexeren Verfahren, die auf mehreren Bildaufnahmen fußen, welches zu einer besseren Genauigkeit führt, aber die Berechnung mehr Zeit in Anspruch nimmt. Diese Verfahren sind für Eingriffe an rigiden Strukturen, welche mit

einer hohen Präzision behandelt werden müssen geeignet. Die Arbeiten im Bereich des *Deep Learning* haben einen zukunftssträchtigen Charakter, wenn sich die Datenlage in Qualität und Quantität positiv entwickelt.

## Kapitel 4

# Material und Methoden

Diese Kapitel stellt die entwickelten Methoden und ihre Designgrundlagen dar. Ebenso werden die verwendeten Werkzeuge und Entwicklungen hergeleitet. Die anschließenden Simulationen und Experimente zeigt die Anwendung und Evaluation anhand von Phantomen.

Gemäß der Klassifikation nach [67] ergibt sich für diese Arbeit für die interventionelle Registrierung folgende Eigenschaftenübersicht:

Tabelle 4.1: Kategorisierung der in dieser Arbeit genutzten Klassifikation der interventionelle Registrierung

Eigenschaft	Beschreibung
Dimension	2D/3D
Registrierungsbasis	Intrinsisch mit Landmarken, Objekten und Voxel
Transformationsmodell	Rigide Transformationen
Transformationsdomäne	Lokale Transformationen
Interaktionslevel	flexibel
Optimierungsansatz	verschiedene Optimierung (je nach Anwendungsfall)
Betrachtete Modalitäten	Röntgenstrahlungsbasierte Bildgebung
Subjekt	Intrasubjekt
Objekt	flexibel (Fokus: abdominaler Anwendungsfall)

Um eine einfache Integration in bestehende Bildverarbeitungssoftware zu gewährleisten, wurde als unterliegendes Framework das *Insight Segmentation and Registration Toolkit* der Firma Kitware (New York, USA) gewählt.

## 4.1 MultiObjectRegistrationFramework

Das **MultiObjectRegistrationFramework** (MORF) ist ein Registrierungsframework, das eine interventionelle Registrierung unter Beachtung der in Abschnitt 3.2.1 formulierten Bedingungen ermöglichen soll. Da die Anforderungen einer Intervention vom operativen Szenario abhängig sind, bietet MORF eine vereinfachte Grundlage, diese Anforderungen zu erfüllen. Das Ziel ist die verbesserte Registrierung besonders im Hinblick auf den zeitlichen Aspekt ohne die Genauigkeit der Transformation zu vernachlässigen. Dabei wird die Strategie verfolgt, dass die Optimierungsfunktion in dem Bereich der metrischen Karte verbleibt, die eine schnelle Konvergenz erlaubt. Abbildung 4.1 zeigt den Prozess der Registrierungs deterioration. Verschiebt sich das Referenzobjekt, geht die räumliche Korrelation verloren. Je weiter die Objekte in den Aufnahmen auseinanderdriften, desto eher wird sich der aktuelle Parametersatz in einem lokalen Minimum oder auf einem Plateau befinden. Von diesen Punkten aus nimmt eine Optimierung mehr Iterationen bzw. mehr Zeit in Anspruch, um das globale Extremum zu finden. Weiterhin ist zu beachten, dass die Transformation, die zum Zeitpunkt  $t_n$  gültig ist, ist zum Zeitpunkt  $t_{n+1}$  keine Lösung der Registrierung mehr ist. Allerdings sind die Parameter der Transformation zum Zeitpunkt  $t_n$  ein guter Startwert für die nächste Optimierung zum Zeitpunkt  $t_{n+1}$ . Die Breite des metrischen Trichters bestimmt wie groß der zeitliche Abstand zwischen den Referenzaufnahmen sein kann, bevor eine wahrscheinlich längere Optimierung berechnet werden muss.

### 4.1.1 Framework Design

Ausgehend von der Gleichung 2.18 kann das Registrierungsproblem in mehrere Komponenten zerlegt werden. Eine Auflistung ist in Tabelle 4.2 zu finden. Dabei kann die Registrierung in die Prozessobjekte Metrik, Optimierungs-, Interpolations-, Projektions- und Transformationsfunktion sowie die Datenobjekte, Referenz- und Templatebild, einteilen. Um die Registrierung einem speziellen Anwendung anzupassen, ist die Zusammenstellung der Komponenten essentiell.

**Zeitkomplexität** Die Zeitkomplexität kann mit Formel 2.18 abgeschätzt werden. Dazu werden den mathematischen Symbolen die funktionellen Komponenten (s. Tabelle

Tabelle 4.2: Zuordnung der mathematischen Symbole zu Programm-Komponenten

Symbol	Komponente
$min$	Optimierungsfunktion
$m_{2D}$	Metrik (für Bilder)
$\mathcal{I}_{2D}$	Zweidimensionale Interpolationsfunktion (für Bild)
$\mathfrak{P}_{3D \rightarrow 2D}$	Projektionfunktion (inkludiert die Geometrie)
$t_{3D}$	Dreidimensionale Transformation
$R_{2D}$	Zweidimensionales Referenzbild
$T_{3D}$	Dreidimensionales Templatebild

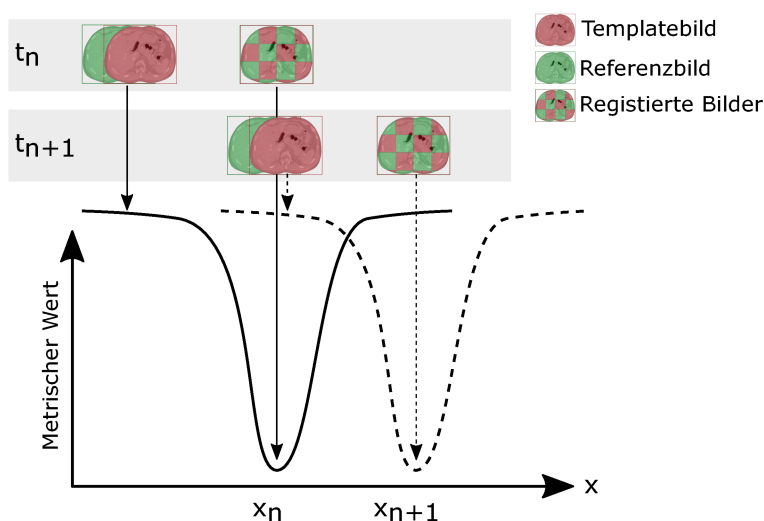


Abbildung 4.1: Deterioration der Registrierung auf einer eindimensionalen metrischen Karte. Das metrische Minimum  $x_n$  liegt zum Zeitpunkt  $t_n$  an einer anderen Position im Lösungsraum als zum Zeitpunkt  $t_{n+1}$ . Die berechnete Transform für  $t_n$ , kann als Initialwert für die Berechnung der Registrierung an  $t_{n+1}$  genutzt werden, wenn er im metrische Trichter für  $t_{n+1}$  befindet.

[4.2](#)) zugeordnet. Es ergibt sich aus der Tabelle [4.3](#) zur Berechnung der Zeitkomplexität:

$$\mathcal{O}(i_{Opt}(n_{Metrik} + n_{Interp} + (nm)_{Proj} + n_{trans})), \quad (4.1)$$

wobei die Templatebilder  $m$  Pixel haben und die Referenzbilder  $n$  Pixel, die Optimierungsfunktion benötigt  $i$  Evaluationen. Die anderen Faktoren entsprechen den jeweiligen Berechnungsschritten der Registrierungsbeschreibung. Das erfolgt unter der Annahme, dass sich Bilder jeglicher Dimension als eindimensionales Array mit  $n$  Elementen interpretieren lassen.

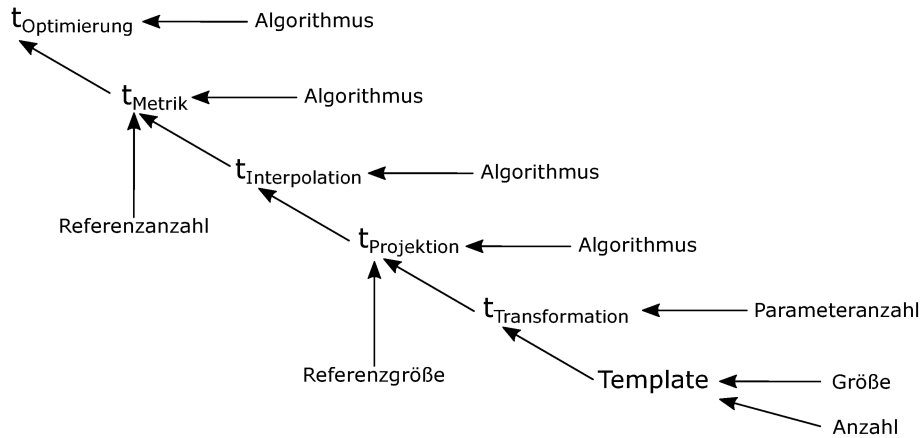


Abbildung 4.2: Nach Formel [2.18](#) besteht eine Verkettung der Abhängigkeiten. Dabei hängt die Performanz einer Komponente sowohl vom gewählten Algorithmus als auch von den Subkomponenten ab.

Tabelle 4.3: Laufzeitabschätzung der Registrierungskomponenten unter der Annahme, dass die Bildgröße mit  $n$  Pixel beschrieben wird

Prozess	Komplexität	Bemerkung
Transformation	$\mathcal{O}(n)$	Neue Position für $n$ Pixel
Projektion	$\mathcal{O}(nm)$	Strahlberechnung für $m$ Detektorpixel und $n$ Templatepixel
Interpolation	$\mathcal{O}(n)$	Interpolation des Projektionsbildes
Metrik	$\mathcal{O}(m)$	Auswertungen von $n$ Pixeln
Optimierung	$\mathcal{O}(1) - \mathcal{O}(n)$	Abhängig von Funktion und Parameterraum

Die Laufzeitkomplexität wird von der quadratischen Laufzeitkomplexität der Projektionsberechnung dominiert. Nimmt man für die Optimierung eine feste Anzahl an Evaluationen an, folgt für die untere Laufzeitabschätzung mit  $\mathcal{O}_{Opt}(1)$  für die Optimierung  $\mathcal{O}_{Reg}(3n + n^2)$ . Für den gegenteiligen, dass die Iterationsanzahl nicht beschränkt ist ( $\mathcal{O}_{Opt}(n)$ ), ergibt sich  $\mathcal{O}_{Reg}(3n^2 + n^3)$ . In der Regel kann vom ersten Fall ausgegangen werden, da die Iterationen der Optimierungsfunktion beschränkt sind. Dennoch hat das Registrierungsproblem eine hohe Laufzeitkomplexität mit dem dominierenden  $\mathcal{O}_{Proj}(n^2)$ -Term für die Projektionsberechnung. Daher verfolgt das [MORF](#) zwei Ansätze.

Zum Einen die Reduktion der Laufzeitkomplexität durch Zusammenfassung oder Einführung von Restriktionen bzgl. der Registrierungskomplexität. Unter der Annahme einer rigiden Transformation als Approximation der Organbewegung, bleibt das räumliche Nachbarschaftsverhältnis der Pixel bestehen. Dadurch kann die rigide Transformation in die Projektionsmatrix integriert werden und die  $n$  Berechnung der neuen

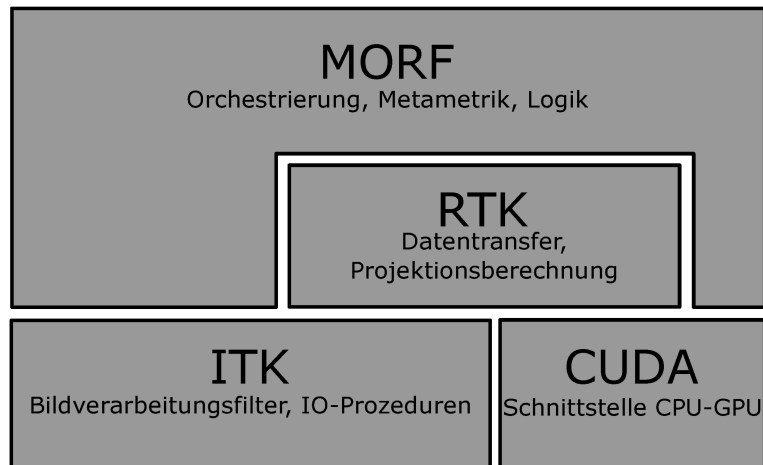


Abbildung 4.3: MORF baut auf dem `ITK`, `RTK` und die NVIDIA CUDA-Schnittstelle auf.

Pixelpositionen fallen weg. Das reduziert die Komplexität der Transformation von  $\mathcal{O}(n)$  zu  $\mathcal{O}(1)$ , da es nur eine Berechnung braucht, um die Projektionsgeometrie zu aktualisieren, die für alle Pixel gleich ist. Weitergehend kann bei der Berechnung der Projektion auf die Interpolation des Templatebildes verzichtet werden, wenn die Ausgabe der Projektionen mit der räumlichen Größe und Orientierung des Referenzbildes bereits übereinstimmt. Damit kann die gesamte Laufzeitkomplexität für die Optimierungsauswertung von  $\mathcal{O}(3n + n^2)$  auf  $\mathcal{O}(n + n^2)$  reduziert werden.

Zum Anderen werden *Amdahls law* folgend (s. Abs. `2.4.3`) Prozesse auf ihre Parallelisierbarkeit hin analysiert. Grundsätzlich kann man bemerken, dass alle Verfahren, die Berechnungen anstellen, deren Ergebnis ein einzelnes indizierbares Pixel betrifft, Kandidaten für eine Parallelisierung sind. Durch die Parallelisierung der Berechnung kann dem dominierende Laufzeiterm entgegengewirkt werden.

#### 4.1.2 Technische Vorarbeiten

Das MORF ist als ein Erweiterungsmodul bzw. *Remote Module* für das `ITK` entwickelt worden. Zwei weitere Bausteine sind das `Open Reconstruction Toolkit (RTK)` sowie die NVIDIA CUDA Erweiterung der Programmiersprache *C*. In Abbildung `4.3` sind die Abhängigkeiten visualisiert. In diesem Abschnitt wird auf die Toolkit spezifischen Eigenschaften und deren Bedeutung für das MORF eingegangen.

## *Insight Segmentation and Registration Toolkit*

Das *Insight Segmentation and Registration Toolkit* (ITK) ist ein *open-source* Framework für die Bildsegmentierung und -registrierung. Darüber hinaus enthält es weitere Filter und Funktionen für die allgemeine Bild- und Signalverarbeitung. Es wurde durch die *National Library of Medicine* ins Leben gerufen und wird seit 2001 stetig weiterentwickelt. Durch die hauptsächlich C++-basierte Programmierung ist es ein weitverbreitetes und performantes Framework für die medizinische Bildverarbeitung. Durch die starke Templatisierung des Codes wird die Programmierweise des generischen Programmierens bevorzugt eingesetzt. Das erlaubt eine hohe Flexibilität bei der Verwendung von Datentypen und ermöglicht eine verbesserte Leistung, da viele Parameter bereits zu Kompilierungszeit optimiert werden. Es findet sich in vielen Applikationen, die in der medizinischen Bildverarbeitung genutzt werden, wie dem Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK) [154], MevisLab [155] oder Slicer3D [156]. Das ITK ist in [36] umfangreich dokumentiert, weshalb hier nur kurz auf die Änderungen im ITK eingegangen wird.

Einige Klassen der Transformations-, Optimierungs-, Interpolations- und Metrikmodule wurden um Funktionen erweitert, die für die Nutzung des MORF notwendig sind. Hauptsächlich besteht die neue Funktionalität in der klassenspezifischen Definition und Implementierung einer `LightObject::Pointer InternalClone()`-Funktion. Diese Funktion erstellt einen Klon der aufrufenden Instanz, der das gleiche Verhalten (d.h. die gleiche Parameterkonfiguration) aufweist, wie die geklonte Instanz. Die Inputs der geklonten Instanz werden nicht übernommen und werden vom MORF neu zugewiesen.

**Verarbeitungspipelines** Die datenverarbeitenden Elemente (= Prozessobjekte) werden im ITK i.d.R. als Filter bezeichnet. Ein Filter zeichnet sich durch eine Eingabe, Verarbeitung und Ausgabe aus. Die Eingaben und Ausgaben sind sogenannte Datenobjekte. Die Ausgaben der einzelnen Prozessobjekte sind die Eingaben in andere Prozessobjekte. Die Prozessobjekte werden über die Datenobjekte in Prozessketten verbunden, d.h. dass die Ausgabe eines Prozessobjektes die Eingabe in ein anderes Prozessobjekt ist. Die Verarbeitung der gesamten Kette wird durch das letzte Element mit der Aufruf der `Update()`-Funktion ausgelöst (s. Abb 4.4). Der Aufbau der Programme als Prozessketten ermöglicht das einfache Austauschen einzelner Elemente, solange die Schnittstellen unverändert sind. Das ermöglicht es die verwendeten Algorithmen zu tauschen, ohne Einfluss auf den Rest der Prozesskette zu nehmen. Durch die Parallelisierung auf CPU-Ebene ermöglichen die meisten Filter einen Geschwindigkeitsvorteil



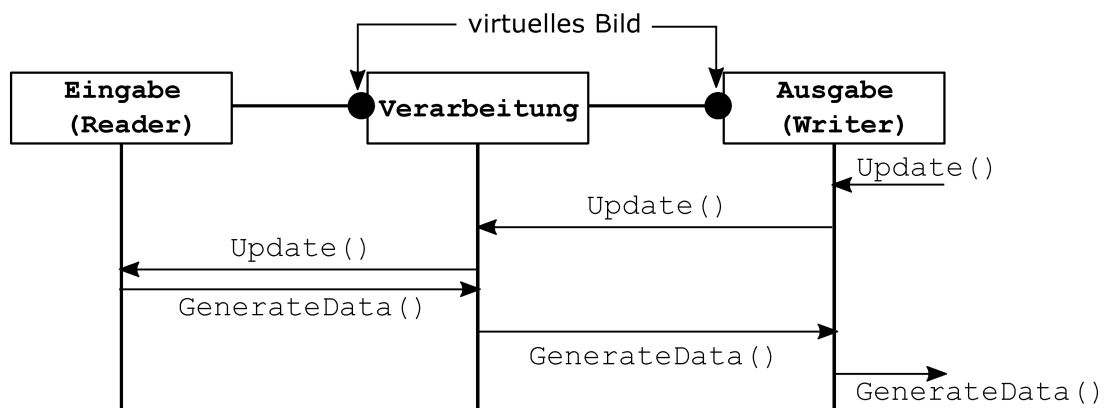


Abbildung 4.4: Die Prozesskette im ITK wird vom letzten Element mit dem Aufruf `ProzessObject->Update()` gestartet. Der Datenverarbeitungsbefehl wird durch die Kette propagiert und die Ergebnisse mit `ProzessObject->GetOutput()` in Richtung des letzten Objektes weitergegeben.

gegenüber der sequentiellen Ausführung. Im Appendix [A](#) befindet sich eine Verwendungsmöglichkeit des vorgestellten Frameworks. Darin ist die Prozesskettenstruktur ebenfalls nachzuvollziehen.

**Verwendung von Smartpointer** Smartpointer sind Zeiger, die mit weiteren Funktionen gegenüber den Zeigervariablen ausgestattet sind. Dazu zählt die eigene Referenzverwaltung. Bspw. wird der Speicher automatisch freigegeben, wenn der Zeiger nicht mehr verwendet wird und die Referenzanzahl auf 0 sinkt. Smartpointer bieten den Vorteil bei der Verarbeitung in den beschriebenen Prozessketten, dass keine Objekte zwischen den Prozessobjekten kopiert werden müssen. Die leichtgewichtigen Zeiger auf die entsprechenden Speicherbereiche werden ohne zeitintensive Prozesse weiter verwendet. Das ermöglicht eine schnelle, ressourcenschonende Implementierung von Algorithmen.

**Modularisierung** Einzelne Filter sind nach Funktionalität in Gruppen eingeteilt. Um eine geringe Kompilierszeit zu haben, werden die Module eingebunden, von denen Abhängigkeiten bestehen oder deren Funktionalität in einer Anwendung genutzt wird. Zusätzlich können externe Module und Erweiterungen eingebunden werden. Diese Erweiterungen, auch als *Remote module* bezeichnet, werden je nach Applikation oder Bibliothek hinzugefügt. Das [RTK](#) und [MORF](#) sind als Module dem ITK hinzufügbare und kompatibel mit dessen Prozessketten.

## Open Reconstruction Toolkit

Das *Open Reconstruction Toolkit* (RTK) wurde seit 2014 als *Cone-Beam-CT* Rekonstruktionswerkzeug entwickelt [157]. Es ist als Erweiterungsmodul des ITK angelegt und folgt den obengenannten Programmierparadigmen. Zusätzlich zu der C++-Implementierung der eigenen Klassen verfügt es über eine GPU-Anbindung mittels CUDA und erlaubt eine stärkere Parallelisierung der Verarbeitungsprozesse inklusive einer impliziten Speichersynchronisierung zwischen DDR-RAM und GDDR-RAM. Das RTK wurde im Rahmen dieser Arbeit um einige Klassen erweitert, die eine performante Berechnung der im ITK vorhandenen Algorithmen erlauben. So erweitert `rtk::CudaGradientImageFilter` die ITK-Klasse `itk::GradientImageFilter` indem bei aktiver Initialisierung von GPU und NVIDIA CUDA eine schnellere Berechnung von Gradienten erfolgt.

**NVIDIA CUDA** Als CUDA wird die Programmier Technik bezeichnet mit der die Grafikkprozessoren der Marke NVIDIA (Santa Clara, CA, USA) für parallelisiertes Rechnen benutzt werden kann [158]. Die bereitgestellten Schnittstellen verfügen über Methoden zur Speicherverwaltung und zum Programmieren parallelisierter Funktionen. Diese Funktionen, die mittels der GPU ausgeführt werden, werden als *Kernel* bezeichnet. Die *Kernel* enthalten die parallelisierte Logik und werden in einzelnen *Threads* ausgeführt. Mit CUDA werden die *Threads* in Blöcken zusammengefasst, die wiederum Teil eines *Grids* sind. Damit kann die Belegung der *Threads* kontrolliert werden und die Auslastung der GPU optimiert werden. Die Blöcke und die *Threads* innerhalb eines Blocks können als 1-, 2- oder 3-dimensionales Gitter betrachtet werden. Einzelne *Threads* können über die Indizierung durch die CUDA-internen Bezeichnungen angesprochen werden. Für den 1-dimensionalen Fall wird die `threadID` wie folgt berechnet:

```
1 int threadID = blockIdx.x * blockDim.x + threadIdx.x;
```

Das heißt die `threadID`  $x$  eines *Threads* im zweiten Block mit einer Blockgröße von 256 *Threads* wäre:

$$th_{ID} = 2 * 256 + x \tag{4.2}$$

Analog folgt für den 3-dimensionalen Fall die `threadID` auf Basis der Blöcke und deren

Größe:

---

```
1 int blockId = blockIdx.x
2             + blockIdx.y * gridDim.x
3             + gridDim.x * gridDim.y * blockIdx.z;
4 int threadId = blockId * (blockDim.x * blockDim.y * blockDim.z)
5               + (threadIdx.z * (blockDim.x * blockDim.y))
6               + (threadIdx.y * blockDim.x) + threadIdx.x;
```

---

Mit dieser 3-dimensionalen Struktur der *Threads* lassen sich die Volumenberechnungen bildlich übertragen. Die Auswahl der Größe von Blocks und des *Grids* folgen einerseits Hardware-seitigen Beschränkungen (kein Block darf mehr als 1024 *Threads* enthalten) und andererseits der optimalen Belegung der möglichen *Threads* eines Blocks. Für weitere Details wie Wartezeiten Instruktionsabläufe und Speicherdurchsatz sei auf [159] und [160] verwiesen.

Das grundsätzliche Schema der Funktionsausführung auf der GPU besteht aus drei Schritten:

1. Allokieren von Speicher und Kopieren von Daten auf die Grafikkarte
2. Ausführen des Kernels (dies können auch mehrere Kernelfunktionen sein)
3. Zurückkopieren des Ergebnisses zur CPU und Freigabe des GPU-Speichers

Die Synchronisierung der Kopiervorgänge und der Kernelaufufe obliegt dabei dem Programmierer. Das kann dazu genutzt werden, die Daten in kleinere Einheiten zu zerlegen, um Kopiervorgänge und die Datenverarbeitung parallel statt sequentiell auszuführen. Die Transfervorgänge zwischen dem Speicher der GPU und der CPU sind zeitintensiv und abhängig von der Größe der geladenen Daten. Daher werden wird das Templatevolumen solange wie möglich unverändert im GPU-Speicher gehalten. Es wird für die Berechnung der DRR lediglich die Projektionsgeometrie transferiert, welche eine geringe Größe im Verhältnis zu den Templatevolumen besitzt.

**Speicherverwaltung mit CPU und GPU** Moderne CPU verfügen über mehrere Kerne, die nebenläufig Prozesse oder *Thread* ausführen können. Auf der CPU besitzen Prozesse ihre eigenen Speicher, die den Code, Daten und weitere Speichertypen enthalten, wie *Stack* und *Heap*. Durch die strikte Trennung der Speicherbereiche von Prozessen wäre eine interprozesskommunikation mit einem deutlichen Kostenüberschuss versehen.

Daher wird für die Nebenläufigkeit auf sogenannte *Threads* gesetzt, die leichtgewichtige Prozesse sind. Die *Thread* teilen sich die Speicherbereiche für Code und Daten, verfügen aber über einen eigenen Kontext mit unabhängigem *Stack*, Registern und *instruction pointer*. Daten, die von den *Threads* bearbeitet werden, liegen im selben Speicherbereich des Hauptprozesses, wodurch die Kommunikation deutlich schneller ist. Für rechenlastige Aufgaben werden Speicherbereiche und die auszuführende Aufgabe an die *Threads* übergeben und nach der Ausführung liegen die Ergebnisse im geteilten Speicher vor. Dabei gilt es die Zugriffe der *Threads* zu koordinieren, um sogenannte *Race conditions* zu vermeiden, d.h. mehrere *Threads* schreiben auf einen Speicherbereich. Sollte eine *Race conditions* vorliegen ist das Ergebnis nicht mehr deterministisch und damit fehlerhaft. Die Verwaltung des GPU-Speichermodells ist komplexer, da aus Leistungsgründen das Speichermodell verschiedene Typen aufweist (s. Tabelle 4.4). Die Anbindung der Speichertypen ist in Abbildung 4.5 dargestellt. Daten können vom CPU-Speicher direkt in den globalen oder konstanten Speicher der GPU verschoben werden, wenn vorher entsprechende Speicherblöcke allokiert wurden. Daraus können dann zur Laufzeit Daten in einen schnelleren Speichertypen, wie *shared* oder Register verschoben werden. Für den konstanten und *texture* Speicher gibt es von der GPU nur einen lesenden Zugriff (*read-only*), was zu schnelleren Zugriffszeiten führt. Der Texture-Speicher ist ein spezieller Speicher für dimensionsbehaftete Daten, wie Bilder oder Signale. Das Auslesen des Speicher erfolgt über Koordinaten im virtuellen Raum des Speichers, was erlaubt auf Positionen im Speicher zurückzugreifen, die klassischerweise keine Speicheradressierung haben. Dann erfolgt eine Hardware-beschleunigte Interpolation über benachbarte Speicheradressen. Das ermöglicht effiziente Anwendungen für Projektionsberechnung oder Filterung von Bildern auf nicht-ganzzahligen Koordinaten. Innerhalb der Kernel-funktionen der GPU kann der *shared memory* verwendet werden. Er nutzt aus, dass häufig genutzte Daten näher an den *Threads* liegen, was die Zugriffszeiten verringert. Im Falle der GPU-Speicherverwaltung ist die Aufgabe des Programmierers den für die Anwendung optimalen Speicher zu wählen und den Datenstransfer effizient und sicher zu implementieren.

**Projektionssimulation** Im interventionellen Kontext werden durch Aufnahmesysteme, wie den im Forschungscampus *M<sup>2</sup>OLIE* verwendeten Artis zeego (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland), Projektionsröntgenaufnahmen gemacht. Diese Aufnahmegeometrie kann analog zu der in Abschnitt 2.3.1 Projektionsvorschrift  $\mathfrak{P}$  beschrieben werden. Details zur Projektionstheorie werden im Werk *Multiple view geo-*

Tabelle 4.4: Übersicht der Speichertypen einer GPU

Speichertyp	Geschwindigkeit	Funktion
global	langsam	Datentransfer, bleibt bis zur Freigabe allokiert
texture	schnell	<i>read-only</i> , integrierte Interpolation
constant	schnell	<i>read-only</i> , größenlimitiert
shared	sehr schnell	für häufige Lese- und Schreibzugriffe, innerhalb eines Blocks nutzbar
register	sehr schnell	für <i>thread</i> -gebundene Variablen

*metry in computer vision* [162] ausgeführt.

Analog zu der im Abschnitt 3.1.2 beschriebenen Materialwechselwirkung und dem daraus folgenden Lambert-Beerschen Gesetz (s. Formel 3.11) werden die Abschwächungswerte einer Projektion entlang eines Strahles summiert, der von der Quelle zu einem Detektorelement zeigt. Für alle Strahlen bzw. für jeden Detektorpixel wird diese Berechnung angestellt. Für die Berechnung einer DRR werden die Projektionsgeometrie (räumliches Verhältnis zwischen Strahlenquelle und Detektorelementen) und die Position und Ausrichtung des Objektes benötigt. Diese Berechnung ist eine Approximation des physikalischen Projektionsvorgangs, da statt infinitesimaler kleiner Schritte, der Strahl in größeren Abständen abgetastet wird. Bei der Schrittweite wird ein Kompromiss zwischen Rechendauer und Bildqualität gewählt. Der genutzte Algorithmus wurde von Jacobs vorgestellt [132] und kann mit Hilfe der Hardware-Parallelisierung deutlich beschleunigt werden, da jeder Strahl als von anderen unabhängig betrachtet werden kann. Somit werden keine Streueffekte im Bezug auf andere Detektorpixel berücksichtigt. Weitere Projektionsalgorithmen wurden analysiert, aber aufgrund der komplexeren Berechnung und der höheren Laufzeit nicht verwendet [163], [164]. Für die Berechnung der Projektionen nutzt das RTK den Texture-Speicher der Grafikkarte. Treten Abweichungen zwischen der realen und angenommenen Position des Bildgebungssystems auf kann es zu Projektionsfehlern kommen [165]. Diese können mit Kalibrationsalgorithmen berechnet und minimiert werden [166]. Für diese Arbeit wird von einer stabilen\*kalibrierten Projektionsgeometrie ausgegangen. Da für konsekutive Aufnahmen der C-Bogen nicht bewegt werden muss, sind die Verzerrungen der Projektionsgeometrie durch Bewegungen als gering angenommen.

#### 4.1.3 Implementierung MultiObjectRegistrationFramework

Das ITK bietet ein Registrierungsframework an, das die benannten Komponenten verknüpft und die Optimierung nach dem Schema in Abbildung 4.6 ablaufen lässt.

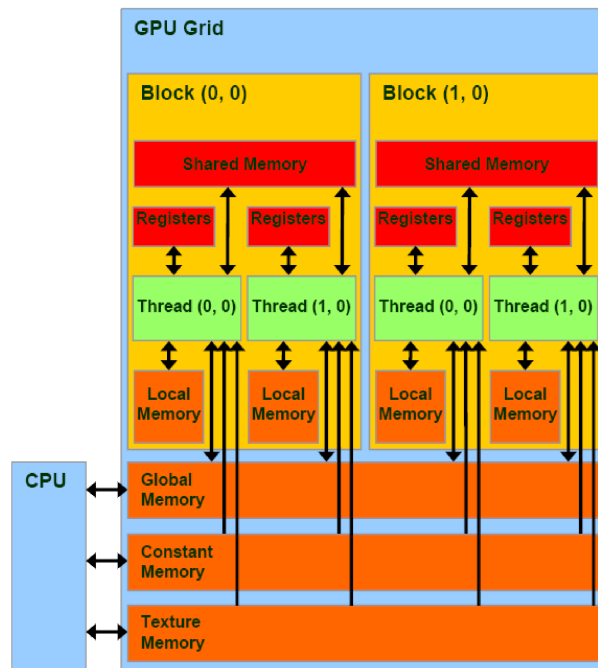


Abbildung 4.5: Der GPU-Speicher besteht auf verschiedenen Typen, um die Anforderungen an Latenz und viele parallele Prozesse zu entsprechen. Die Geschwindigkeit der Speicher wird durch die Nähe zu den einzelnen *Threads* bestimmt. Aus [161] nach der NVIDIA Documentation [158]

Dazu werden ein Referenzbild und ein Templatebild als Argumente übergeben. Optional können zusätzlich initiale Transformationsparameter aus vorherigen Registrierungen übergeben werden. Die anderen Komponenten, wie Interpolationsfunktion, Optimierungsfunktion oder Transformfunktion müssen als Objekte instantiiert und als Smartpointer übergeben werden [167]. Dann durchläuft das Framework iterativ die Schritte:

1. Optimierung der Transformationsparameter
2. Transformation und Interpolation des Templatebildes
3. Berechnung des Ähnlichkeitsmetrik und deren Ableitungen

Basierend darauf werden je nach Optimierungsalgorithmus neue Transformationsparameter berechnet. Diese iterative Optimierung läuft bis eine Konvergenz festgestellt wird oder eine gesetzte Anzahl an Iterationen durchlaufen ist. Ein optionaler Endpunkt einer laufenden Registrierung ist die Veränderung des Referenzbildes, z.B. durch eine erneute Fluoroskopie. Dieser Ablauf berechnet Registrierungen deren Input Bilder mit gleicher Dimensionalität sind.

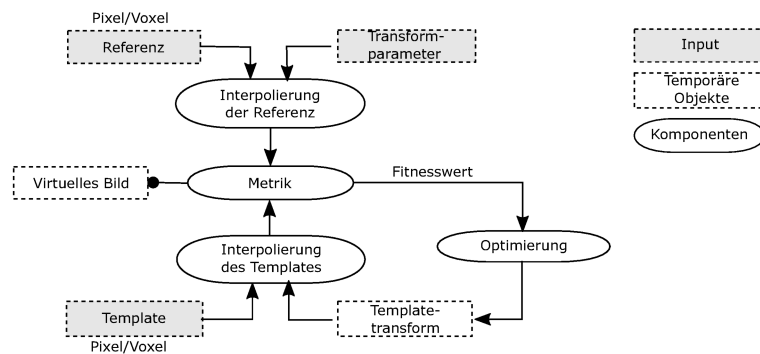


Abbildung 4.6: Die Registrierung bekommt als Eingabe ein Referenz- und Templatebild. Diese werden durch die Interpolationsfunktionen in die physikalische Domäne transferiert. Dann durchläuft das Framework iterativ die Optimierung der Templatetransformparameter, Transformation des Eingabebildes und Berechnung des metrischen Wertes.

Das **MORF** übernimmt die grundlegende Funktion und erweitert das vorhandene Framework in Bezug auf Anzahl der Eingaben, Dimensionalität der Bilder und Berechnung der Metrik sowie Projektionsverfahren. In Abbildung 4.7 wird das erweiterte Registrierungsframework gezeigt. Für jedes Templatevolumen wird eine unabhängige Registrierungseinheit aus Optimierungsfunktion, Metriken und Projektionsfunktion erstellt. Als Referenzen können ebenso ein oder mehrere Volumina oder Projektionen übergeben werden. Für die 2D-3D-Registrierung ist die Eingabe einer zusätzlichen Projektionsgeometrie für jedes übergebene Projektionsbild erforderlich, auf deren Basis die **DRR** erstellt werden. Werden mehrere Projektionen als Referenz verwendet, werden alle Projektionen jeder Registrierungseinheit zugeordnet und ein Framework, wie in Abbildung 4.8 gezeigt, erstellt. Die Eingabe-Ausgabe-Schnittstelle übernimmt das **MORF** vom **ITK**, weshalb alle gängigen binären Bildformate als Eingabe nutzbar sind.

Um die mehrere Referenzen pro Template zu verarbeiten, wird eine neue Metrikklasse eingeführt: Die Compositemetrik, welche die vorhandenen Metriken verwaltet und deren Ergebnisse für die Optimierungsfunktion zusammenfasst. In einem Konfigurationsschritt erstellt und verlinkt das Framework die Komponenten der Registrierungseinheiten. In einem letzten Schritt vor der eigentlichen Registrierung werden die Komponenten initialisiert. Dabei werden die Konfigurationsparameter, die zwischen Komponenten geteilt werden, bei den Komponenten synchronisiert bzw. aktualisiert.

Die implementierte Funktionsweise des MORF wird in der Abbildung 4.9 veranschaulicht. Hinzu kommt eine Stellvertretertransformation (*ProxyTransformation*), die als Trigger und Kontrolle der Projektionsupdates dient. Die Registrierung wird durch die Optimierungsfunktion gestartet, die einen Ähnlichkeitswert der Compositemetrik ab-

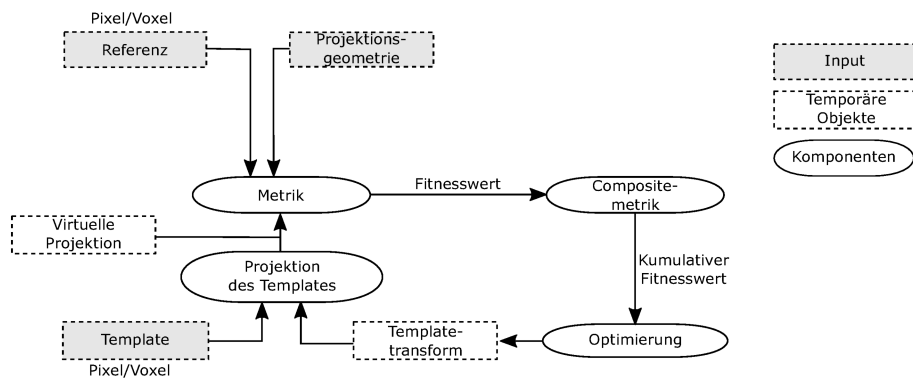


Abbildung 4.7: Das MORF für 2D-3D-Registrierung erweitert den **ITK** Registrierungsablauf um eine Metametriek (Compositemetriek). Anstelle der Interpolation des Templatebildes wird eine Projektion durchgeführt. Das abgebildete Framework ist für ein Template- und ein Referenzobjekt konfiguriert.

fragt. Diese leitet den Befehl und die Parameter weiter an alle Untermetriken, die von ihr kontrolliert werden. Diese werden an eine stellvertretende Transformation weitergegeben und überprüft, ob sich die Transformationsparameter ändern. Wird eine Änderung festgestellt wird ein Transformationsupdate per Signal getriggert und die Interpolation bzw. Projektionsfunktion erhalten die Transformationsparameter. Damit kann das Templatebild erneuert werden und von den Untermetriken mit deren Referenzbildern verglichen werden. Der berechnete Ähnlichkeitswert wird an die Compositemetriek weitergegeben, die sie zusammenfügt und an die Optimierungsfunktion übermittelt. Darauf hin wird entweder eine weitere Iteration gemäß der Optimierungsstrategie eingeleitet oder wenn ein Abbruchkriterium erfüllt ist, die berechneten Transformationsparameter als Lösung der Registrierung ausgegeben. Um die beschriebene Funktionalität zu erreichen wurden die Hauptklassen in Tabelle 4.5 dem **ITK** im Modul **MORF** hinzugefügt:

Tabelle 4.5: Übersicht der Klassen des **MORF**-Moduls

Klasse	Funktion
<code>MultiObjectRegistrationframework</code>	Orchestrierung der Registrierung
<code>CompositeImageToImageMetrik</code>	Kontrolle und Berechnung der Metriken
<code>ProxyIdentityTransformation</code>	Kontrolle der Templatestransformation
<code>RTKForwardProjectionImageFilter</code>	Berechnung der Projektionsgeometrie und der Projektion
<code>AdvGradientDifferenceImageToImageMetric</code>	Metrik mit Gradientendifferenz als Grundlage



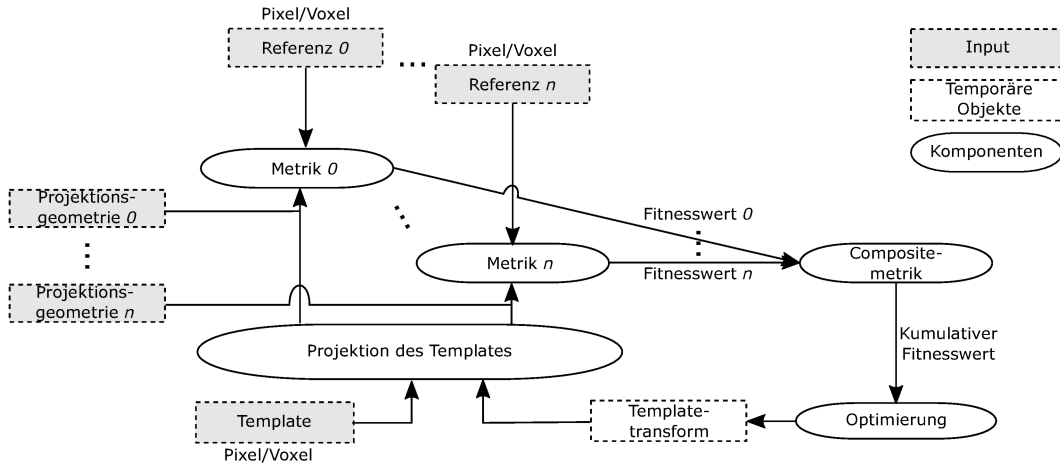


Abbildung 4.8: Die Veränderung zu Abbildung 4.7 MORF mit  $n$  Referenzinputs wird je Referenzbild um eine Metrik und einen Interpolator, dass alle Referenzeingaben Einfluss auf die Templatetransformation haben.

**Koordinatensysteme** Die beiden Koordinatensysteme, die hauptsächlich berücksichtigt werden müssen, wenn um die Abbildungsprojektion geht, sind das **Patientenkoordinatensystem (PCS)** und das Projektions- oder Gerätekoordinatensystem (**Device coordinate system (DCS)**). Der Standard **Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)** definiert das Patientenkoordinatensystem wie in Abbildung 4.10(a) dargestellt [168]: Wenn der Typ Anatomische Orientierung (0010,2210) fehlt oder einen Wert von BIPED hat, ist die  $X_p$ -Achse von der linken Patientenseite beginnend nach rechts gerichtet. Die  $Y_p$ -Achse hat die Orientierung von anterior nach posterior. Die  $Z_p$ -Achse zeigt in kraniale Richtung. Für das Projektionskoordinaten des **RTK** gilt die im Standard IEC 61217 festgelegte Orientierung [169]. Wie in Abbildung 4.10a beschrieben zeigt, die  $Z_f$ -Achse entgegen der Gravitation, die  $Y_f$ -Achse ist die Rotationsachse der fixierten Gantry. Daraus ergibt sich die Ausrichtung der  $X_f$ -Achse.

Liegt der Patienten auf dem Rücken und mit dem Kopf zur Gantry (als **head-first-supine (HFS)** bezeichnet), ergibt sich für die Transformation des Patientenkoordinatensystems in das Gantry-Koordinatensystem folgende Matrix:

$$M_{P \rightarrow F} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (4.3)$$

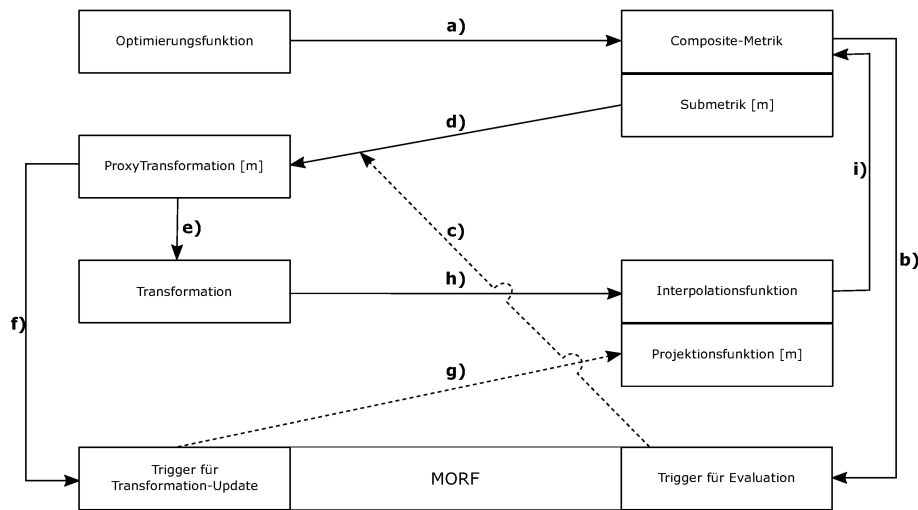


Abbildung 4.9: Implementierung der **MORF** 2D-3D-Registrierung: **a)** Die Optimierungsfunktion löst Berechnung des metrischen Wertes aus **b)** Compositemetrik informiert MORF über weitere Iteration **c)** MORF triggert die Evaluation **d)** Submetriken übertragen Parameter an ProxyTransformationen **e)** Abgleich der Transformationsparameter mit Objekttransformation **f)** Im Fall neuer Parameter wird das **MORF** informiert **g)** Die Berechnung neuer DRR wird getriggert **h)** Neue Templatebilder werden auf das Referenzbild interpoliert **i)** Metrische Werte für alle Referenzbilder werden berechnet und in der Compositemetrik zusammengefügt.

Mit  $M_{P \rightarrow F}$  werden die Patientendaten in das **DCS** überführt. Diese Transformation ändert sich in Abhängigkeit der Patientenlage. Für diese Arbeit wird von einem PCS ausgegangen, das den Patienten in der Orientierung HFS annimmt. Die Projektionen werden im **DCS** berechnet. Die Projektionsrichtung erfolgt entlang der transformierten  $Y'_p$ -Achse des Patienten (bzw. der  $Z_f$ -Achse), solange die Gantry nicht rotiert wird.

#### 4.1.4 Registrierungskomponenten

Die in Formel **2.18** und Tabelle **4.2** vorgestellten Komponenten haben einen Einfluss auf die Geschwindigkeit und den Erfolg der Registrierung. Dabei ist zu beachten, dass das Verhalten der mathematischen Beschreibung zeigt wie die Abhängigkeiten zwischen den Komponenten ist. Die weiter innen stehenden Komponenten haben jeweils Einfluss auf die Performanz der äußeren Komponenten. Die Abhängigkeitsverkettung ist auch in Abbildung **4.2** zu sehen. Die Komponenten sind in der Regel von den vorhergehenden Komponenten und dem genutzten Algorithmus und den eigenen Parametern abhängig. Eine Komponente kann nicht schneller oder akkurater sein als die Komponenten, auf denen ihr Algorithmus aufbaut. Auf dieser Basis werden die einzelnen Komponenten analysiert. Dabei wird aufgrund der Vielzahl an verschiedenen Komponenten auf

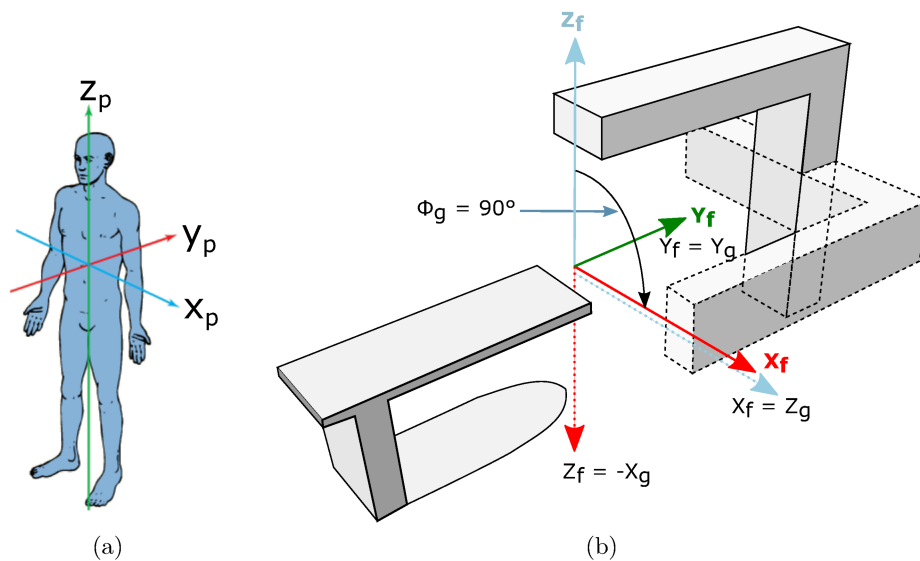


Abbildung 4.10: (a) Patientenkoordinatensystem:  $X_p$ -Achse verläuft von der rechten zur linken Seite, die  $Y_p$ -Achse von der Brust zum Rücken und die  $Z_p$ -Achse zeigt von den Füßen zum Kopf. (b) Koordinatensystem des Projektionssystems nach [170]. Die mit  $\{XYZ\}_f$  bezeichneten Achsen sind die fixierte Gantry. Die rotierten Gantry-Achsen sind mit  $\{XYZ\}_g$  gekennzeichnet.

ausschöpfende Vergleichsexperimente verzichtet, sondern anhand der Vorüberlegungen eine Auswahl getroffen.

## Templatebilder

Die Quelle der Templateaufnahmen ist üblicherweise ein präinterventionelles **MSCT**. Die Aufnahmen können auch aus anderen Modalitäten, wie dem **MRT** stammen, weisen unter Umständen nicht die geometrische Genauigkeit auf, die für eine ortsgenaue Registrierung nötig ist [171]. Die DICOM-Bilddatensätze haben in dem Falle dieser Arbeit eine Schichtgröße von  $512 \times 512px$  und eine variierende Anzahl an Schichten, die abhängig vom gescannten Volumen ist. Die Schichtdicke variiert ebenfalls, befindet sich i.d.R. im niedrigen Millimeterbereich. Die Voxelgröße ist für die interventionelle 2D-3D-Registrierung der Hinsicht auf die **DRR**-Berechnung interessant. Es wurden Templatebilder mit unterschiedlichen Auflösungen dem **MORF** als Input gegeben und die Auswirkungen auf die Laufzeit gemessen. Die Phantome wurden zuvor segmentiert und in einzelne Bilddateien im NRRD-Format gespeichert [172]. Damit können die einzelnen Elemente unabhängig von einander geladen werden. Das **MGSP** (s. Abs. 4.2.3) beinhaltet unterschiedliche große Subsegmente, die für die Registrierung in

zufälliger Zusammenstellung geladen und verarbeitet wurden. So soll die Abhängigkeit von den unterschiedlichen Objektgrößen minimiert werden. Für die Berechnungen wurden 1-6 segmentierte Objekte mit einer Auflösung von  $1\text{mm}/px$  verwendet. Für die Untersuchung der Abhängigkeit wurde ein Objekt mit verschiedenen Voxeldichten erstellt, d.h. das Objekt behält seine ursprüngliche Größe bei und erhöht die Voxelanzahl je Raumeinheit. Das entspricht der klinischen Anwendung bestimmte Bereiche des Körpers für eine Untersuchung mit einer höheren Auflösung aufzunehmen. Bei der Vorverarbeitung wurden die HU-Werte des MSCT in Abschwächungswerte umgerechnet und Abschwächungswerte kleiner als 0 entfernt.

### **Interventionelle Referenzbilder**

In einer Intervention können die Referenzaufnahmen bzw. Projektionen für räumliche Updates des Templatevolumens durch ein C-Bogen-System aufgenommen werden. Für eine schnelle Bildaufnahme werden dicht aufeinanderfolgende Aufnahmen mit derselben Geometrie durchgeführt, da das Bewegen des C-Bogens den Interventionsablauf unterbricht. Eine Neuausrichtung des C-Bogens findet statt, wenn der Raum, in dem sich das Aufnahmegerät befindet, genutzt werden soll. Das C-Arm-System besitzt verschiedene Aufnahmemodalitäten für 2D- oder 3D-Aufnahmen. In den Simulationen für die Registrierung wird ausschließlich eine Durchleuchtung als Referenzaufnahmen genutzt. Das MORF ermittelt aus den Referenzaufnahmen deren Ausflösung, Pixelanzahl sowie Ausrichtung und stellt den virtuellen Detektor darauf ein. Damit entfällt eine Transformation zwischen Referenzbild und der simulierten Projektion. Für den Einfluss auf die Registrierungsgeschwindigkeit wurden exemplarisch Aufnahmen mit gängigen  $256 \times 265$  Pixeln (Auflösung:  $2\text{mm}/px$ ),  $512 \times 512$  Pixeln ( $1\text{mm}/px$ ),  $1024 \times 1024$  Pixeln ( $0.5\text{mm}/px$ ) und  $2048 \times 2048$  Pixeln ( $0.25\text{mm}/px$ ) simuliert. Auflösungsabhängige Detailunterschiede sind in Abbildung 4.11 dargestellt. An den Ecken erkennt man die Projektionsqualität in Abhängigkeit der Pixeldichte. Sind bei Aufnahmen mit niedriger Auflösung die Abstufungen des Grauwertes eindeutig zu sehen, sind die Verläufe bei höheren Auflösungen deutlich geglättet.

### **Transformationen**

Transformationen sind der deskriptive Teil einer Registrierung, weil sie den Lösungsraum der Optimierungsproblematik beschreiben. Wie in Abschnitt 2.3.4 erläutert wurde, ist eine genaue Lösung nicht möglich und deshalb ist eine Annäherung die einzige Option.

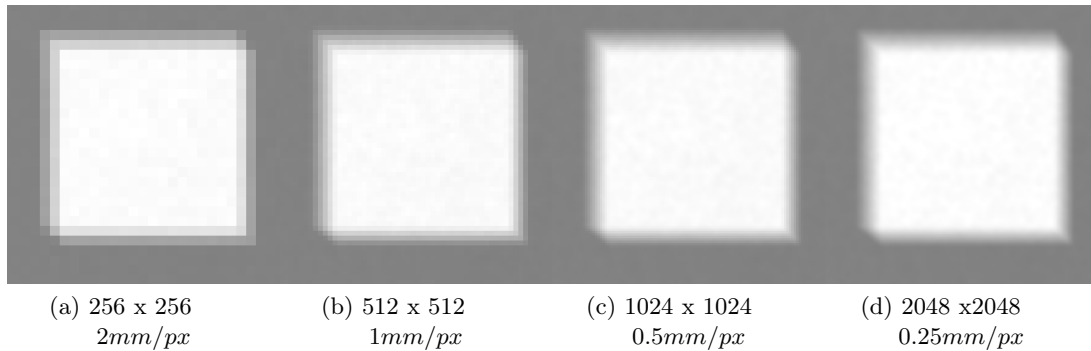


Abbildung 4.11: Simulierte Referenzbilder bei verschiedenen Detektorauflösungen.

Die Transformation muss dennoch eine plausible Lösung erlauben und ist damit Teil der Regularisierung des Optimierungsproblems. Das MORF ist für die rigide bzw. euklidische Transformation (und deren Untertransformationen) entwickelt. Damit bleiben Abstände und Winkel erhalten. Im 3-dimensionalen Raum können Eulertransformationen über sechs Parameter beschrieben werden. Mit drei Rotationsparameter, die als Rotationsmatrix ausgedrückt werden, und drei Translationsparameter  $t_{x,y,z}$  wird Formel 2.19 explizit zu:

$$\mathit{trans}_{3D} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{00} & a_{01} & a_{02} \\ a_{10} & a_{11} & a_{12} \\ a_{20} & a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} t_x \\ t_y \\ t_z \end{pmatrix} \quad (4.4)$$

Wird ein Objekt transformiert, wird das Objekt in einem neuen Grid oder Gitter (vgl. Abs. 2.1 dargestellt). Der Vorteil einer rigiden Transformation liegt darin, dass es sich um einen Basiswechsel zu einem anderen Koordinatensystem handelt. Daher kann eine globale rigide Transformation als neues Bildkoordinatensystem übernommen werden, ohne das Bild interpolieren zu müssen. Zusammen mit einer niedrigen Parameteranzahl ist diese Form der Registrierung effizienter zu berechnen als hochparametrische Transformationen, wie BSpline-Transformation oder Transformationsfeldern. Die Organe des Patienten können durch Segmentierung (s. Abs. 2.2) in Subvolumen geteilt werden, für die eigene eigene Transformationen berechnet werden.

## Projektionsberechnung

Lange galt die Berechnung der Projektionen als Flaschenhals der 2D-3D-Registrierung, da die Simulation vieler Strahlen oder anderer Algorithmen viel Rechenleistung in Anspruch nahm, wollte man DRR in ausreichender Qualität erzeugen. Die mathematische Formulierung und Lösungsansätze der Projektionsberechnung sind schon lange bekannt. Erst in der vorletzten Dekade ist mit freiprogrammierbaren Grafikeinheiten eine hardware-technische Lösung einsatzbereit. Besitzt die meisten (Endnutzer-)CPU vier Kerne bzw. unterstützen vier *Threads*, rechnet die günstigen Grafikkarten mit hunderten Kernen, die für parallele Berechnungen optimiert sind. Zusätzlich erlaubt der *texture*-Speicher eine hardware-seitige Beschleunigung der Interpolation der Bildpunkten, die nicht auf dem Bildraster liegen. Im Gegenzug benötigt die Grafikkarte zusätzliche Speicheroperationen, um die Inputs für die GPU-Kerne zur Verfügung zu stellen. Diese Speicheroperationen beinhalten das Kopieren der Template- und Referenzdaten in den *texture*-Speicher. Der Datentransfer zwischen der CPU und der GPU sind relativ gesehen zeitintensiv. Darum werden die Speicheroperationen und die Datenmengen minimal gehalten. Das Templatebild wird einmalig in den *texture memory* abgelegt, da die für die Projektionsberechnung die simulierten Röntgenstrahlen (analog zu Formel 3.11) durch das Objekt hindurchlaufen und an Nicht-Rasterpunkten per Interpolation einen Abschwächungswert abrufen. Das Update des Templatebildes in sein transformiertes Koordinatensystem würde  $n$  weitere Berechnungsoperationen benötigen; eine Transformation für jeden Pixel.

Um eine Neuberechnung des Templatebildes nach jeder Transformation zu vermeiden, wird die Projektionsgeometrie  $\mathfrak{P}$  aktualisiert:

$$\mathfrak{P} = M_{template} \times \mathfrak{P}_{base} \times trans_{Update}^{-1} \quad (4.5)$$

mit  $M_{template}$  als Ausrichtung und Positionierung des Bildes im Raum,  $\mathfrak{P}_{base}$  die Projektionsgeometrie, mit der die Referenzaufnahme gemacht wurde, und  $trans_{Update}$  ist das durch den Parametersatz definierte inverse Transformation des Templateobjektes. Dadurch wird die Projektionsgeometrie verändert, wie in Abbildung 4.12 gezeigt. Im Fall von 4.12b) muss zusätzlich eine Interpolation auf ein verändertes Pixelgitter berechnet

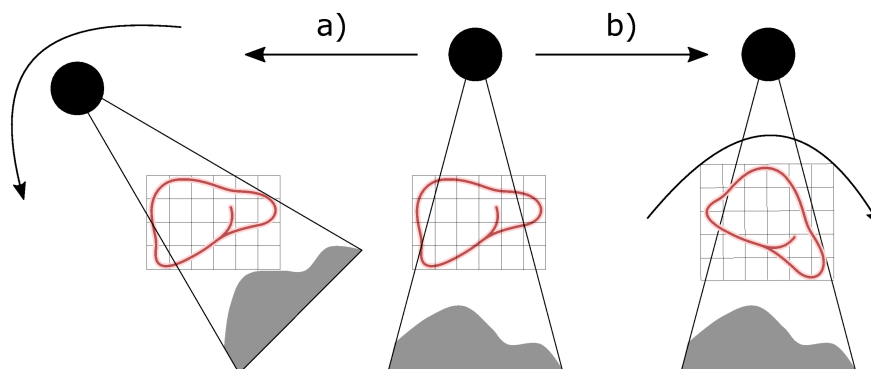


Abbildung 4.12: Die rigide Transformation kann entweder als a) Transformation der Projektionsgeometrie oder als b) Transformation des Templateobjektes berechnet werden.

werden. Als **CPU**-Referenz für die Projektionsberechnung wurde der Projektionsalgorithmus von Joseph ausgewählt der im **RTK** implementiert ist [173]. Es wurden mehrere Projektionen mit verschiedenen Geometrien von bekannten Objekten unterschiedlicher Größe berechnet und die Mittelwerte der Projektionsbilder genutzt, um die Differenz zwischen einer Projektion mit doppelter Genauigkeit und der **GPU**-Projektion mit einfacher Genauigkeit zu ermitteln. Des Weiteren wurden bei diesen Versuchen auch die Laufzeiten verglichen. Dabei wurden die Zeiten berechnet von der Übergabe des Bildes an den Algorithmus bis das Bild wieder im *Random Access Memory (RAM)* abgelegt wurde. Das schließt bei der Berechnung auf der **GPU** den Speichertransfer zur **GPU** und zurück ein.

## Interpolation

Für die Berechnung der Metrik werden Bildwerte benötigt, die die gleiche geometrische Position haben. Sind die Pixel der von der Metrik zu vergleichenden Abbildungen nicht im virtuellen physikalischen Raum genau einander zuzuordnen, muss entweder das Template- oder das Referenzbild an dieser Position interpoliert werden. Zur Verfügung stehen mehrere Algorithmen, die mit unterschiedlichem Fehler und Zeitaufwand diese Interpolation berechnen können. Für die 2D-3D-Registrierung ist die Interpolation eines zweidimensionalen Bildes für den metrischen Vergleich notwendig. Es soll die Verknüpfung von Berechnungsdauer und Fehler minimal sein, wobei der Berechnungsdauer Vorrang gewährt wird, da langsame Berechnungen die Registrierung ebenso deteriorieren lassen, wie ein großer Fehler. Für alle in Abschnitt 2.3.2 vorgestellten Interpolationen werden die Laufzeiten und der Fehler untersucht. Auch die *Peak signal-to-noise ratio*

(PSNR) wurde berechnet, die ein Maß für die Bildstörung ist. Wird für das genutzte Speicherformat der maximale Wert durch eine 64-bit Fließkommazahl repräsentiert, würde das PSNR keine Aussagekraft haben. Daher wurde das PSNR mit einem Maximalwert von 255 berechnet.

## Metriken

Eine Metrik für die interventionelle Bildregistrierung sollte die Punkte 1, 3 und 4 der Anforderungen in Abschnitt 3.2.1 berücksichtigen. Das bedeutet die Herstellung einer korrekten räumlichen Beziehung mit hoher Genauigkeit auch bei Anwesenheit von Artefakten. Ferner, ist eine Metrik sowohl monoton als auch quasikonvex in der Umgebung des gesuchten Optimums [81]. Die Berechnung darf die Zeitkomplexität nur in bedingtem Maße erhöhen und gegenüber zusätzliche Bildelementen sollte die Metrik robuste Ähnlichkeitsmaße ermitteln. Wie in Abschnitt 4.1.1 gezeigt, hängt die Berechnungsdauer neben den Eingabeparametern vom gewählten Algorithmus ab. Für diese Arbeit wurden drei Metriken ausgewählt, die unterschiedliche Bildinformationen nutzen, um einen metrischen Wert zu berechnen.

Damit das MORF mit mehreren Template- und Referenzbildern umgehen kann, wurde eine neue Metrikart entwickelt.

**Compositemetrik** Die Compositemetrik ist keine Metrik im herkömmlichen Sinne, sondern verknüpft und kontrolliert als Metametrik die zugeordneten Submetriken. Sie wird in den Registrierungsprozess (s. Abb. 4.7) wie andere Metriken eingebunden, da die Compositemetrik die entsprechenden Schnittstellen für die Kommunikation mit anderen Komponenten bereitstellt. Bei der Konfiguration werden dem MORF alle Komponenten hinzugefügt und das Framework verknüpft die Compositemetrik mit der Optimierungsfunktion und dem genutzten Metriktyp. Bei der Initialisierung der Compositemetrik wird die zugewiesene Metrik kloniert und diesen Submetriken werden die Template-, Referenzaufnahmen, sowie Interpolationsfunktionen und Transformationsobjekte zugeordnet. Aus Speicher- und Performanzgründen wird die Verknüpfung über Smartpointer realisiert, so dass Kopiervorgänge vermieden werden.

Um einen metrischen Wert (oder deren Ableitungen) zu ermitteln, stellt die Compositemetrik die Schnittstellen `CompositeMetric::GetValue()` und `CompositeMetric::GetDerivative(...)` zu Verfügung. Diese Methoden werden von den



Optimierungsfunktionen benötigt, um neue Parameter für die Optimierung zu berechnen. Die Methode `CompositeMetric::GetValue()` initiiert für alle Submetriken die Berechnung des metrischen Wertes, des ihnen zugeordneten Template-Referenz-Paares. Dazu ruft die Compositemetrik die `Submetric::GetValue()`-Methode mit den von der Optimierungsfunktion übergebenen Parametern auf. Da die Berechnung der Werte mit lesenden Speicherzugriffen geschieht, wird hier eine Nebenläufigkeit eingeführt, welche die Berechnungszeit reduziert. Die Parallelisierung hängt in diesem Fall von der Anzahl der *Threads* ab, die die CPU zur Verfügung stellt. Die Berechnung des metrischen Gesamtwertes  $v_n$  für das  $n$ -te Objekt erfolgt mit einem frei wählbaren Gewichtungsterm  $w_m$  über

$$v_n^i = \sum_m w_m * v_m(p_i), \quad (4.6)$$

wobei  $v_m$  alle Metriken sind, die das gleiche Templateobjekt teilen und denen die Referenzaufnahme  $m$  zugeteilt wurde. Die in der Iteration  $i$  verwendeten Parameter sind mit  $p_i$  bezeichnet.

Optimierungsfunktionen, wie Gradientenabstiegsverfahren machen sich zur Berechnung der neuen Parameter die Gradienten an der aktuell ausgewerteten Position im Parameterraum zu Nutze. Daher bietet die Compositemetrik die Methode `CompositeMetric::GetDerivative()` an. Damit wird der lokalen Linearität Rechnung getragen, in dem für die Transformation eine Jacobi-Matrix mit den lokalen Ableitungen berechnet wird. Die Nutzung der Jacobi-Matrix macht die Berechnung effizient. Wenn keine Jacobi-Matrix berechnet werden kann, werden die Ableitungen über finite Differenzen berechnet, was  $2 * M$  Auswertungen der Metrik notwendig macht, wobei  $M$  die Anzahl der Transformationsparameter ist. Gibt es mehrere Submetriken, können die parameterspezifischen Gradienten gemittelt werden. Diese repräsentieren den Gradienten der Compositemetrik. Dazu betrachtet man die Compositemetrik  $CM$  als Mittelwert der  $m$  Submetriken  $M_m$ . Werden Submetriken im Parameterraum an Position  $p$  ausgewertet werden, bekommt man:

$$CM(p) = \frac{1}{m} \sum_m M(p) \quad (4.7)$$

Bildet man die Ableitung  $\nabla$  erhält man

$$\nabla CM(p) = \nabla \left( \frac{1}{m} \sum_m M(p) \right) \quad (4.8)$$

Mit der Voraussetzung, dass die Ableitung einer Summe die Summe der Ableitung ist

$$\frac{d}{dx}(Y + Z) = \frac{dY}{dx} + \frac{dZ}{dx}, \quad (4.9)$$

wird aus Gleichung 4.8:

$$\nabla CM(p) = \frac{1}{m} \sum_m \nabla M(p). \quad (4.10)$$

Zusätzliche Faktoren, wie die Gewichtung, können als Skalare aus dem Gradiententerm herausgezogen werden. Damit kann der Gradient der Compositemetrik durch Verknüpfung der Submetriken für gradientenbasierte Optimierungsverfahren genutzt werden.

**Submetriken** Die in dieser Arbeit als Submetriken bezeichneten Komponenten sind Ähnlichkeitsmetriken, die in der Bildverarbeitung eingesetzt werden. In Abschnitt 2.3.3 werden zwei bekannte Metriken eingeführt: Die normalisierte Kreuzkorrelation (NCC) und die Mutual Information. Die Kreuzkorrelation basiert auf den Intensitätswerten, während die Mutual-Information-Metrik den statistischen Zusammenhang der Intensitätswerte als Ähnlichkeitsmaß angibt.

Zusätzlich wird für die Ähnlichkeit in der interdimensionalen Registrierung eine gradientenbasierte Metrik genutzt, die sich in der Berechnung parallelisieren lässt. Die Gradientendifferenzmetrik (GD)  $M_{GD}^{xyz}$  (engl. *Gradient difference metric*) wird beschrie-

ben durch

$$M_{GD}^{xyz}(s) = \sum_{xyz} \left( \sum_i \frac{A^{xyz}}{A^{xyz} + (I_{diff}^{xyz}(i))^2} \right) \quad (4.11)$$

mit  $I_{diff}^{xyz} = \frac{dI_{fluoro}}{d\{xyz\}} - s \frac{dI_{DRR}}{d\{xyz\}}$ .

$I_{diff}^{xyz}$  ist die Differenz der Gradientenvektoren der Bilder mit einem Differenzengewichtungsfaktor  $s$  und  $A^{xyz}$  ist die Varianz der Gradienten des Referenzbildes. Die Gradienten der zu vergleichenden Bilder werden über die Raumrichtungen summiert und ergeben den metrischen Wert. Dabei lässt sich der Term  $I_{diff}^{xyz}$  sowohl für Pixel, als auch für die Raumrichtungen parallelisieren. Die Berechnung des Terms, der für die Summen zusammengefasst wird, ist unabhängig von anderen Termen und kann simultan durchgeführt werden. Lediglich die finale Summenbildung beschränkt die Parallelisierung. Da die Summenbildung kommutativ und assoziativ ist, ist eine Teilparallelisierung möglich.

Die Gleichung 4.1.4 besitzt  $\frac{1}{1+x}$  als Grundform. Dadurch muss bei der Optimierung ein Maximum gesucht werden, während für die anderen Metriken ein Minimum gefunden werden soll. Die Verwendung von Gradienten soll die Registrierung segmentierter Elemente verbessern, da durch das fehlen weiterer Absorber im Projektionsstrahl der projizierte Wert nicht mit der Referenzaufnahme nicht übereinstimmt. Das Nutzen der Gradienten lässt Kanteninformationen zu, die sowohl im Referenzbild als auch in der Projektion des segmentierten Objektes zu finden sind.

## Optimierungsfunktionen

Als letzter Baustein eines Registrierungsalgorithmus steht die Optimierungsfunktion. Sie bestimmt (iterativ) die optimale Transformation, um die Bedingung 2.18 zu erfüllen. Von der Anzahl der Iterationen hängt maßgeblich die Laufzeit der Registrierung ab, da jede Iteration die alle bisher vorgestellten Berechnungsschritte beinhaltet. Für diese Arbeit wurden mehrere Optimierungsfunktionen mit unterschiedlichen Eigenschaften betrachtet. Eine Eigenschaft, welche die verwendeten Optimierungen teilen, ist die itera-

tive Berechnung eines Optimums, da aufgrund fehlender Landmarken oder extrinsischer Orientierungshilfen keine geschlossene Form der Optimierung berechnet werden kann. Funktionell werten die iterativen Optimierungsfunktionen die Metrik im Parametersuchraum aus. Gemeinsam ist ebenfalls, dass die iterativen Verfahren einen initialen Punkt oder mehrere initiale Punkte benötigen, um von dort den Parameterraum abzutasten. Die Iteration wird entweder abgebrochen, wenn ein festgesetztes Maximum an Iterationsschritten oder das Konvergenzkriterium erreicht wurde. Das Konvergenzkriterium Die Funktionen unterscheiden sich in der Vorgehensweise den nächsten Punkt zu bestimmen.

Die Optimierungsfunktionen werden mit einem Parameterset getestet, um zu untersuchen welche Startbedingungen noch eine zuverlässige Optimierung zulassen (s. Tab 4.6). Die Erstellung der Parameterdaten erfolgt nach dem von de Kraats beschriebenen Verfahren [174].

Tabelle 4.6: Parameter und Intervalle als Startparameter für die Optimierung

Parameterart	Komponente	Intervall
Translation	X-Richtung	$[-30mm; 30mm]$
	Y-Richtung	$[-30mm; 30mm]$
	Z-Richtung	$[-30mm; 30mm]$
Rotation um	X-Achse	$[-10^\circ; 10^\circ]$
	Y-Achse	$[-10^\circ; 10^\circ]$
	Z-Achse	$[-10^\circ; 10^\circ]$

***Exhaustive Optimizer*** Die einfachste Optimierungsfunktion iteriert über ein gegebenes Punktenetz des Parameterraumes, d.h. es wird eine Liste an Parameterpunkten erzeugt, an denen die Metrik ausgewertet wird. Der niedrigste gefundene Funktionswert wird als Optimum bezeichnet. Die Schrittweite des *Exhaustive Optimizers* kann für alle Raumrichtungen individuell festgelegt werden, so dass bekannte Limitierungen den Suchraum von Beginn an einschränken. Durch die Berechnung der Auswertepunkte vor der Ausführung der Optimierung ist das Verhalten der Funktion berechenbar und die Laufzeit regulierbar. Lokale Extrema stellen insofern ein Problem dar, wenn der ermittelte Wert an der Stelle  $x_n$  kleiner ist als der dem globalen Optimum nächstliegende ausgewertete Punkt  $x_k$ . Dieses Problem ist in Abbildung 4.13 visualisiert. Daher dient diese Optimierungsfunktion entweder der Evaluation anderer Parameter oder um einen initialen Wert für die Optimierung zu finden.

***Powell-Brent-Optimizer*** Dieses Optimierungsverfahren, das nach Michael J. D. Powell benannt wurde, kommt ohne Ableitung der Kostenfunktion [175]. Das ist vorteilhaft, da die unterliegende Kostenfunktion (= Metrik) in der Regel keine differenzierbare Funktion ist.

Ausgehend von einem initialen Startwert  $x_0$  wird mit einem gegebenen Suchvektor  $s_i$  (üblicherweise den Normalenvektoren der Suchraumachsen) für jede Dimension unabhängig ein Minimum bestimmt. Der Funktion wird mittels eines Goldenen-Schnittsverfahrens oder Brent-Verfahren minimiert. Das Brent-Verfahren nutzt eine Kombination aus Bisektion, linearer Interpolation und der inversen quadratischen Interpolation um ein Minimum zu bestimmen. Es wird für jede Suche ein Skalar  $a_i$  berechnet mit dem der entsprechende Eintrag aus  $s_i$  modifiziert wird. Damit ergibt sich als Folgepunkt

$$x_1 = x_0 + \sum_i a_i s_i. \quad (4.12)$$

Der Vektor, der zu  $x_0$  addiert wird, wird Teil des Suchvektors, während der Eintrag mit dem größten Skalar  $a_i$  verworfen wird. Mit diesem Verfahren wird solange iteriert bis es zu einer Konvergenz innerhalb eines gegebenen Konvergenzkriteriums kommt. Powells Methode hat sich für einige 2D-3D-Registrierung als robuste Optimierungsfunktion herausgestellt [81], [82].

***Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation-Methode*** *Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation* (SPSA) ist wie der Name es sagt ein Algorithmus für stochastischen Optimierung [176]. Ist die zu optimierende Metrik ausreichend glatt, sind Optimierungsverfahren, die lokale Gradienten nutzen geeignet. Bildmetriken tendieren dazu verrauscht zu sein, da die verwendeten Bilder in der Regel selbst nicht rauschfrei sind und kleine Strukturen aufweisen. SPSA lehnt sich an die Formel für uneingeschränkte Algorithmen entlang des größten Gradienten an:

$$u_{n+1} = u_n + a_n \mathbf{g}(u_n), \quad (4.13)$$

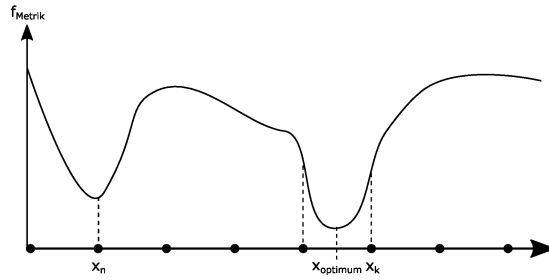


Abbildung 4.13: Die *exhaustive optimization*-Funktion wertet an den vorgegebenen Punkten  $x_i$  die Metrik aus.

wobei  $u_{n+1}$  die  $n + 1$ -erste berechnete Position im Parameterraum ist und  $\mathbf{g}(u_n)$  die Ableitung an der Position  $u_n$  mit einem Koeffizienten  $a_n > 0$ . In einer rauschbehafteten Region kann nicht direkt der Gradient genutzt werden, sondern  $\mathbf{g}(u_n)$  wird als zweiseitige Gradientenapproximation berechnet. Dazu werden für alle Parameterdimensionen  $p$  gleichzeitig die Approximation mit Hilfe eines Pertubations- oder Störungsvektor  $\Delta_n$  auf der Metrik  $M$  berechnet:

$$\mathbf{g}(u_n) = \frac{M(u_n + c_n \Delta_n) - M(u_n - c_n \Delta_n)}{2c_n \Delta_{n(1..p)}} \quad (4.14)$$

Der Pertubationsvektor  $\Delta_n$  wird über eine Zufallsverteilung bestimmt, so dass alle Elemente des Vektors symmetrisch um 0 gleich verteilt sind. Der Vorteil dieser Methode ist, dass mit 2 Metrikauswertungen eine Iteration berechnet werden kann, die entlang des Gradientenabstiegs zeigt.

Für die Auswertung des Optimierungsverhaltens werden die initialen Punkte zufällig in der Umgebung des optimalen Extremum erzeugt und überwacht, wie schnell die Optimierungsverfahren das Optimum ermitteln. Die genutzten Optimierungsfunktionen für die 2D-3D-Registrierung können ohne lokale Gradienten auf einer metrischen Funktionen das Minimum ermitteln. Um den unterschiedlichen Skalen von Translation und Rotation Rechnung zu tragen wird für diese Parameter ein Skalierungsfaktor für die Schrittweite eingestellt. Der Skalierungsfaktor für die Translationen ist 1, d.h. dass ein Schritt des Optimierungsfunktion im Suchraum  $1mm$  lang ist. Für die Rotation ist ein Skalierungsfaktor von 100 gewählt. Damit wird ein die Schrittweite im Suchraum

auf  $\frac{1}{100}$  reduziert. Je nach verwendeter Metrik muss die Optimierungsfunktion auf die Suche nach einem Minima oder Maxima eingestellt werden. Die MI Metrik bildet um das Optimum ein Minimum aus (s. Abschnitt 5.1.6). Die GD-Metrik bildet ein Maximum aus. Für die Ermittlung des Verhalten der Optimierungsfunktion werden pro Metrik und Optimierungsverfahren 250 Messungen ausgeführt, deren Startpunkt im Parametersuchraum gleichverteilt bestimmt wird im Rahmen der Parameter aus der Tabelle 4.6. Zudem wird ermittelt, wie lang die Iterationszeit der Algorithmen ist.

## 4.2 Evaluation

Ziel der Evaluation ist die Überprüfung und Quantifizierung der vorgestellten Überlegungen gegenüber den in Abschnitt 3.2.1 genannten Anforderungen. Dabei ist der Rahmen derart gewählt, dass die Experimente klinisch relevante Bezüge haben.

### 4.2.1 Testsystem

Die Simulationen wurden auf einem Desktopcomputer durchgeführt, dessen Spezifikationen in Tabelle 4.7 aufgeführt sind. Während der Messzeit wurden alle ressourcenhungrigen Programme gestoppt. Der Datendurchsatz durch das Programm wurde auf ein Minimum verringert. Das bedeutet, dass weder Logging durchgeführt noch Prüfbilder generiert wurden. Wenn für Simulationen abweichende Hardware verwendet wurde, ist dies separat gekennzeichnet. Für Evaluationszwecke wurden alle Programmteile im kompileroptimierten *Release mode* kompiliert und ausgeführt.

Tabelle 4.7: Übersicht über die Spezifikationen des Testsystems

Komponente	Spezifikation
CPU	Intel i5-4570 @3.2 GHz (4 Kerne, 4 <i>Threads</i> )
Arbeitsspeicher	24GB DDR3-RAM @ 1600Mhz (CL11)
Grafikkarte	Geforce GTX 1050Ti (4GB DDR5, PCIe 3.0)
Festplatte	SSD (500GB, SATA-III 6.0GBs)
Betriebssystem	Windows 7, 64bit

**Referenzkonfiguration des MORF** Als Referenzsystem wird eine MORF-Konfiguration mit Komponenten verwendet, die entweder im ITK oder RTK vorhanden sind oder aus deren Klassen abgeleitet wurden. Als Referenzeingaben, werden die in Abschnitt 4.2.3 näher beschriebenen Phantome genutzt. Die Optimierungsfunktion ist

der `itk::ExhaustiveOptimizer`. Das erlaubt es die Anzahl der Iterationen unabhängig zu wählen. Eine Iteration des *Exhaustive Optimizer* entspricht einer Auswertung der Metrik. So können ausreichend viele Iterationen durchlaufen werden, um die Zeitmessung statistisch zu quantifizieren. Zudem erlaubt es diese Optimierungsstrategie die Parameterdimensionen unabhängig voneinander zu untersuchen. Die Standardtransformation ist `itk::Euler3DTransformation`, diese spannt einen Parameterraum mit sechs Dimensionen auf. Dieser Raum ist effizient zu evaluieren und bietet eine ausreichende Genauigkeit. Diese Annahme wurde von [177] für Nieren gezeigt. Affine Transformationen sind bei menschlichen Bewegungsabläufen nicht zu erwarten, da die Organe weder skalieren noch Scherbewegungen ausführen. Für die Berechnung der Projektionen wird die `itk::RTKForwardProjektionImageFilter` verwendet. Auch wenn im ITK ein Projektionsfilter vorhanden ist, so verwendet die ITK-Version die CPU mit *Multi-threading* um die Projektionen zu berechnen. Dieser Projektionsberechnung dauert ein vielfaches länger und erlaubt keine vergleichbaren Ergebnisse im Bezug auf Laufzeiten. Die angenommene Standardgröße der Projektionsbilder bzw. die simulierte Detektorgröße beträgt  $512 \times 512px$  mit einer Auflösung von  $1mm/px$ . Als Basismetrik wird die `itk::MattesMutualInformationImageToImageMetric` verwendet.

**Zeitmessung** Die Zeit wurden mit einem speziell programmierten Zeitmessobjekt genommen (s. Appendix A). Dieser Zeitmesser ist ein Objekt, das innerhalb eines Scopes bleibt. Alle Befehle nach der Konstruktion des Zeitmessobjektes werden gemessen. Am Ende des Scopes wird das Objekt gelöscht, nachdem die Messungsergebnisse übertragen wurden. Vor der Zeitnahme wurde der Build im compiler-optimierten *Release mode* abgeschlossen und mehrere *Warm-Up*-Iterationen berechnet, die aus der Mittelwertberechnung Zeitmessung herausgenommen wurden. Die Daten für die Zeitmessung wurden nach der Konfiguration und der Initialisierung des MORF aus je 25 Registrierungen pro Parameterset berechnet. Jede dieser Iterationen beinhalteten 961 Optimierungsiterationen an gleichverteilten Positionen im Parameterraum, um in jeder Iteration sowohl eine Metriekauswertung als auch eine neue Projektionsberechnung zu erzwingen. Das heißt, dass der in Abschnitt 4.1.3 vorgestellte Ablauf bei jeder Iteration durchlaufen wurde, ohne dass Variablen beibehalten wurden. Daraus ergibt sich eine Gesamtiterationsanzahl pro Datenpunkt von 24025 einzelnen Iterationsberechnung, um ein stabiles Ergebnis zu bekommen. Mit Hilfe des in Microsoft Visual Studio 2017 (Redmond, WA, USA) integrierten *Performance Profiler* wurde die Basiskonfiguration einer statistischen Analyse unterzogen, um zu erkennen, wie die Ausführung des Programms mit den theoretischen



Überlegungen übereinstimmt. Dabei wurden mit einer Rate von 1000 Messpunkten pro Sekunde überprüft in welchen Methoden sich das Programm befindet.

#### 4.2.2 Evaluation von Registrierung

Die Evaluierung eines Registrierungsergebnisses ist bis heute ein unzureichend geklärtes oder standardisiertes Problem. Monodimensionale rigide Registrierungen können visuell oder mittels Landmarken durch Experten interpretiert werden [178]. Nachteilig wirkt sich die Dauer für das Identifizieren einer ausreichend großen Anzahl an Landmarken aus. Interdimensionale oder deformierbare Registrierungen können häufig nur durch indirekte Merkmale werten. Trotzdem gehören visuelle Überprüfungen zum Standard in wissenschaftlichen Applikationen. Dafür stehen Hilfsmittel zur Verfügung, die zwar nicht die Fehlerabschätzung quantifizieren, aber zur Vertrauensbildung des Ergebnisses dienen. Dadurch, dass visuell ausschließlich Kontraste wahrgenommen werden, können homogene Regionen nicht evaluiert werden.

Als Differenzbilder bezeichnet man die voxelweise Subtraktion der Intensitäten der registrierten Bildern. Das neue Bild zeigt im Fall monomodaler Bildpaare Bereiche nicht verschwundener Intensitätsunterschiede. Eine Möglichkeit der visuellen Kontrolle besteht in der Änderung der Farbkanäle für die jeweiligen Bilder. Üblicherweise werden die Kanäle mit Rot und Grün gewählt. So zeigt die additive Überlagerung an bei übereinstimmenden Bereichen beide Farbtöne an, während die abweichenden Bereiche in den jeweiligen Farben dargestellt werden. In Abbildung 4.14a werden die knöchernen Strukturen in der CT-Aufnahme dargestellt. In der MRT-Aufnahme fehlen sie aufgrund des geringen Signals. Daher werden sie in der Überlagerung als rot angezeigt. Andere Bereiche mit räumlicher Diskrepanz werden entweder als rote oder grüne Flächen sichtbar. Zusätzlicher oder optional lässt sich die Schachbrettmusterdarstellung nutzen, die die Bildinformation abwechselnd abwechselnd anzeigt (s. Abb. 4.14b). Anhand der Kontinuität von Kanten kann die Qualität der Registrierung bewertet werden.

Der Vergleich mit künstlichen Transformationen hat sich als Quasigoldstandard für die rigide 2D-3D-Registrierung etabliert. Die künstlichen Transformationen erlauben eine rigide Transformation über eine anderes Transformationsmodell zu berechnen als durch den Registrierungsalgorithmus benutzt wird. Dadurch lässt sich der *Target Registration Error* (TRE) quantifizieren [174]. Nutzt man mehrere Messmarken, kann der gemittelte Fehler benutzt werden: *mean Target Registration Error* (mTRE). Um eine Evaluierung zu quantifizieren, können in diesem Fall Abstandsmaße, wie die

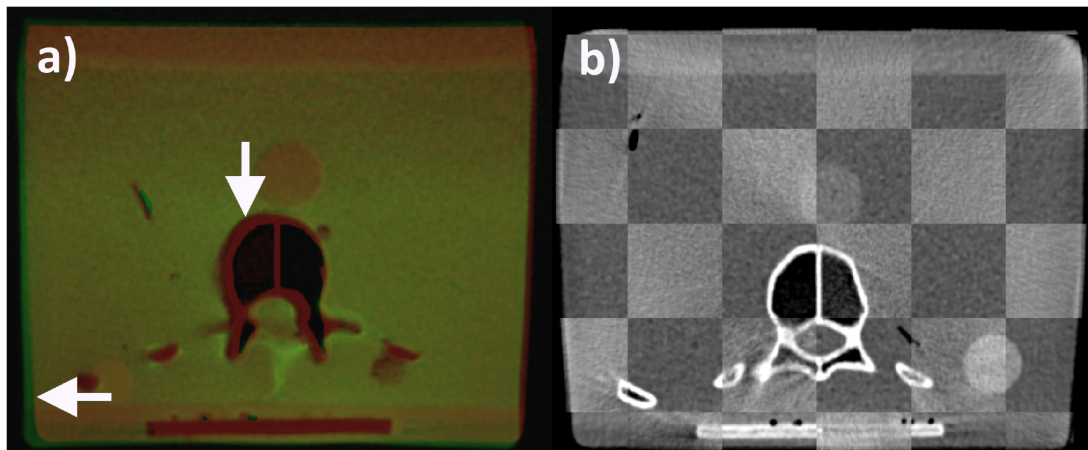


Abbildung 4.14: Visuelle Evaluationsverfahren für die Bildregistrierung: a) Rot-Grün-Überlagerung: die rot-gefärbte CT-Aufnahme wird mit der grün-gefärbten MRT-Aufnahme überlagert. Zu erkennen sind Bereiche, die in der anderen Modalität nicht gemessen wurden oder wenn eine räumliche Distanz bei Bildbereichen vorhanden ist (siehe Pfeile). b) Schachbrettmusterdarstellung: Eine wechselnde Überlagerung der Bildinhalte (hier: CT- und CBCT-Aufnahme), die die Kontinuität von Kanten sichtbar macht.

Hausdorff-Distanz, zusätzlich hinzugezogen werden. Ist die Zielstruktur in Referenz- und Templatebild als (manuelle) Segmentierung bekannt, kann der DICE-Koeffizient oder die Target Centroid Distance (TCD) benutzt werden. Die Distanzen werden dann zwischen korrespondierenden Landmarken im Referenz- und Templatebild errechnet. Ein weiterer Weg für die Registrierungsevaluierung besteht über Phantome entweder realer oder digitaler Natur. Reale Phantome haben meist entweder eine simplifizierte Darstellung und dienen daher zum *proof-of-principle*. Diese Phantome können mit wenig Aufwand hergestellt werden und für reale Basismessungen verwendet werden, da die zu gesuchten Parameter einfach zu ermitteln sind. Benutzt man komplexere reale Phantome (wie Kadaver) steigt der Ermittlungsaufwand für die *ground truth*. Ebenso steigt der Herstellungs- und Wartungsaufwand, wenn ein temporär stabiles Phantom benötigt wird. Digitale Phantome bieten den Vorteil einer simplifizierten, bekannten Geometrie an, die durch eine bekannte Transformation in andere Formen überführt werden kann. Digitale Phantome besitzen dagegen einen reduzierten Detailgrad und vernachlässigen physikalische Effekte. Sie können daher als vorläufige quantitative Prüfinstanz für den Erfolg einer Lösung genutzt werden. Durch das Aufkommen neuer Methoden des maschinellen Lernens können für die digitalen Phantome realistische Bildgebungen simuliert werden (s. Abb. [4.17](#) [\[179\]](#)).

Für diese Arbeit werden die Registrierungsergebnisse mit einer Kombination der ge-

nannten Verfahren bewertet. Für eine Registrierung kann der DICE-Koeffizient berechnet werden, da durch die Nutzung von rigiden Transformationsparametern die Nachbarschaftsverhältnisse der Pixel gleich bleiben. Es kann also ein genaue Überlappungsgrad der Areale berechnet werden. Der DICE-Koeffizient wird durch die Berechnung eines vereinfachten TRE komplementiert:

$$TRE(T_{GroundTruth}, T_{Registration}) = \|T_{GroundTruth} - T_{Registration}\|_2 \quad (4.15)$$

Das erfolgt unter der Annahme, dass das die wahre Transformation im Parametersuchraumzentrum liegt und die gefundene Registrierung nahe dieses Zentrums liegt. Unter diesen Umständen kann für kleine Rotationswinkel die Kleinwinkelannäherung gelten. Diese weist eine Abweichung von unter 1% bis  $\sin(10^\circ = 0.1753$  auf. Damit wird sicher gestellt, dass das zu registrierende Objekt sich in der Nähe des Zentrums liegt. Ist ein Rotationswinkel größer als die Kleinwinkelannäherung zulässt, wird durch die Rotation der DICE-Koeffizient schnell kleiner. Als Erfolgskriterien werden daher für eine grobe Registrierung die von [180] empfohlenen  $3mm$  und für feine Registrierungen  $1.5mm$  angewendet. Darüber hinaus ist ein DICE-Koeffizient von mehr als 0.95 notwendig. Das bedeutet, dass eine Registrierung, deren Translationsparameter klein sind, aber größere Abweichungen in der Rotation hat, durch einen niedrigen DICE-Koeffizient korrekterweise als nicht erfolgreiche Registrierung klassifiziert wird.

### 4.2.3 Evaluationphantome

Für die Evaluation wurden mehrere digitale Phantom mit zunehmender Komplexität entworfen. Beim Design der Phantome wurden die Fokii auf Einsatzmöglichkeiten und technische Auswertbarkeit gelegt. Dazu wurden digitale Phantome genutzt, um den angestrebten Evaluationsinhalt abzudecken und eine Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

**Simple Test Phantom (STP)** Das digitale STP ist ein einzelner Kubus mit einer Kantenlänge von  $100mm$  mit einer isotropen Voxelauflösung von  $1mm/px$ . Die Voxel haben gleichverteilte Abschwächungswerte von  $0.1877(\pm 0.00171)m^{-1}$ . Eine Visualisierung befindet sich in Abbildung 4.15(a). Der Kubus ist im Isozentrum des Gerätekoordinatensystems zentriert. Als Referenzaufnahme wurde folgende Projektion verwendet:

Tabelle 4.8: Projektionsparameterset für STP

Abstand Quelle-Detektor	1500mm
Abstand Quelle-Isozentrum	1100mm
Gantrywinkel	0°
Detektorgröße	512 x 512 px
Detektorauflösung	0.5mm pro Pixeldimension

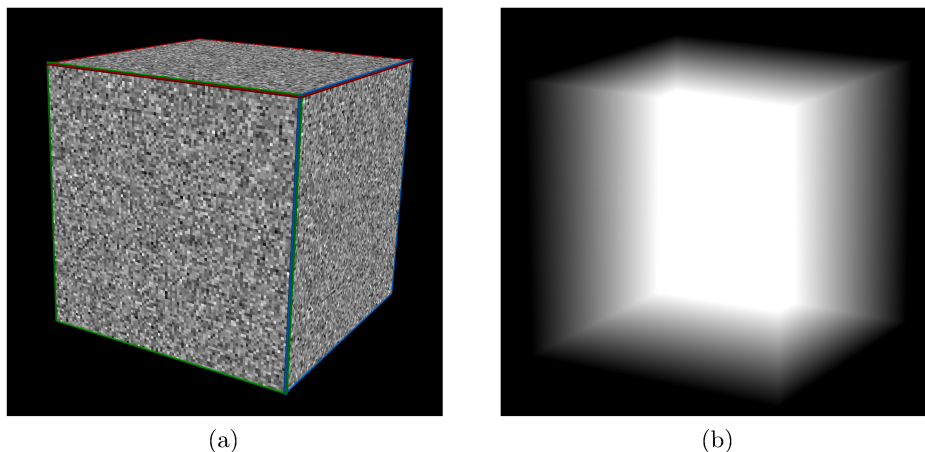


Abbildung 4.15: (a) 3D-Visualisierung des STP. Der Kubus mit einer Kantenlänge von 10mm ist um den Aufnahmesystemkoordinatenursprung zentriert. (b) Projektion des Kubus auf einen virtuellen Detektor.

**Multiple Geometrical Segments Phantom (MGSP)** Das **MGSP** besteht aus mehreren geometrischen Formen (s. Abb 4.16), die sich in einem Volumen von  $512 \times 512 \times 200$  Pixeln befinden. Die Auflösung für die Raumrichtungen sind  $1mm/px$ ,  $1mm/px$  und  $1.5/px$ . Die Objekte unterscheiden sich durch ihre Geometrie und Abschwächungswertverteilungen. Sie stellen eine Art Formenbibliothek für Registrierungsauswertung dar. Für die Registrierungsevaluierung wurden die Elemente des Phantoms segmentiert und in beliebigen Kombinationen als Subsets zusammengestellt. Die geometrische Form erlaubt eine genaue Zuordnung der projizierten Features mit den der Volumenelementen.

Zu diesem Phantom gehören eine Reihe definierter Projektionsgeometrien mit unterschiedlichen Winkel, um reproduzierbar Referenzaufnahmen zu machen.

**Humanoid XCAT Phantom Series (HXPS)** Für realitätsnahe Simulationen wurde ein digitales Phantom genutzt, das eine menschenähnliche Anatomie besitzt. Zudem

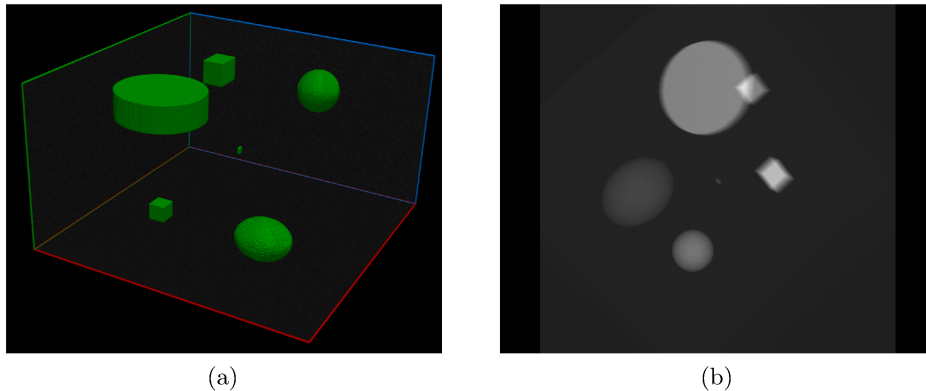


Abbildung 4.16: (a) 3D-Visualisierung des MGSP. Es besteht aus sechs geometrischen Objekten mit unterschiedlichem Volumen, Form und Abschwächungswerten. (b) Projektion des rotierten MGSP auf einen virtuellen Detektor.

kann es für die Evaluation physiologische Bewegungen, wie die Atmung simulieren. Damit lässt sich die Qualität einer Registrierung unter Bewegung abschätzen. Das **HXPS** ist mit Deep Learning aus einer Labelkarte erstellt wurden und weist eine hohe Ähnlichkeit mit einem **MSCT**-Tomograph auf (s. Abb. 4.17). Für dieses Phantom kann aufgrund der Labelkarte eine *Ground truth* erstellt werden, mit der sich alle interessanten Organe segmentieren lassen. Für diese Arbeit waren die abdominalen Organe, insbesondere die Leber von Interesse. Abbildung 4.18 zeigt ein 3D-Visualisierung des **HXPS**. Das Phantom liegt als Serie vor, daher können Atemzyklen und die damit verbundene physiologische Bewegung einzelner Organe abgebildet werden. Die Bewegungsprofile eines Atemzyklus ausgewählter Organe sind in Abbildung 4.19 dargestellt. Wie zu sehen ist, besitzt jedes Organ ein eigenes Bewegungsprofil. Die Bewegung ist entlang der X-Achse relativ klein, da durch die Atmung Organe unterhalb der Lunge entlang der Y- und Z-Achse sich bewegen.

Für die verwendeten Metriken wurde mit dem **HXPS** für alle Parameter eine metrische Karte erstellt. Dann folgt die Betrachtung, wie sich die Metrik ändert, wenn ein einzelnes Element unabhängig bewegt wird. Damit soll in die Untersuchung einfließen, dass sich Organe durch interne und externe Einflüsse unabhängig voneinander verschieben können. Um die Fähigkeit zu evaluieren, welche Metrik mit der Verwendung einzelner Templateobjekte als Substrukturen des Patienten ein gutes Ergebnis ermittelt, wurden die segmentierten Substrukturen (s. Abb. 4.18) als Eingabeparameter genutzt und mit den beschriebenen Metriken registriert. Dafür wurde eine Projektion des gesamten Phantoms als Referenzaufnahme simuliert und das zu untersuchende Organ als

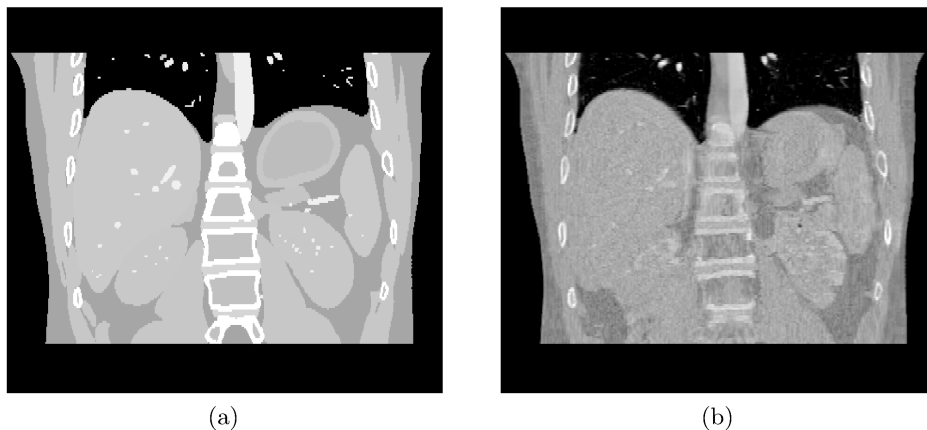


Abbildung 4.17: (a) Koronale Ansicht der vom XCAT erzeugten Label (b) Ergebnis des neuronalen Netzwerks zur realistischen Darstellung der Label in HU-Werten.

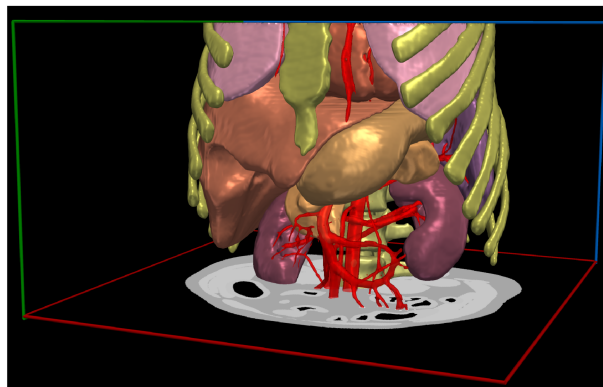


Abbildung 4.18: 3D-Visualisierung des HXPS-Phantoms mit einer Auswahl an Labeln. Die Label der die Organe können automatisch segmentiert werden. Die relevanten Organe können für weitere Verarbeitungsschritte einzeln betrachtet werden.

Templatevolumen mit der Aufnahmegeometrie der Referenzaufnahme dem Framework übergeben. Das Framework berechnet die in Abbildung 4.20 dargestellte Registrierung für Metriken, die auf Intensitätsverteilungen basieren. Für gradientengestützt Registrierungen wird durch die Metrik von Referenzaufnahme und berechnetem DRR des Templateobjektes prinzipiell der Vergleich zwischen den Gradientenbildern durchgeführt (vgl. Abb. 4.21).

Für die interventionelle Registrierung besteht die zusätzlich die Fragestellung, wie eine Registrierung auf weitere (und unbekannte) Objekte im Bildfeld reagiert, die eine deutlich höhere Abschwächung aufweisen als humanes Gewebe. Solche Objekte wären z.B. Biospienadeln, die i.d.R. aus Metall bestehen. In Abbildung 4.22 ist ein Beispiel für eine

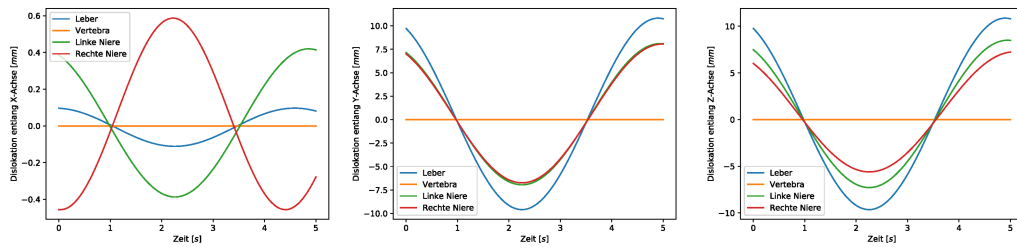


Abbildung 4.19: v.l.n.r.: Bewegungsprofile ausgewählter Organe entlang X-,Y- und Z-Achse von ihrer Ausgangsposition.

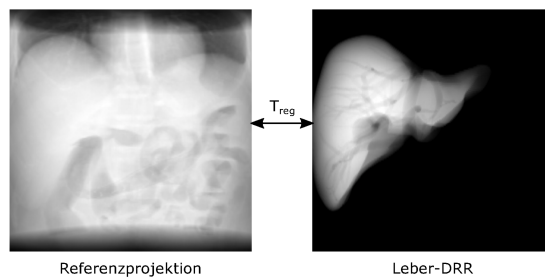


Abbildung 4.20: Referenzaufnahme und DRR einer Leber als segmentierte Einzelstruktur für eine intensitätsbasierte Registrierung  $T_{reg}$

Biopsienadel abgebildet. Die Nadel mit einem hohlen Kern kann je nach Anwendung einige Millimeter stark sein. Für Registrierungssimulationen mit einer solchen Nadel wurde ein zylinderförmiges Objekt mit einem Durchmesser von  $2\text{mm}$  und einem  $1\text{mm}$  weiten Hohlkern genutzt. Als Hounsfield-Wert wurde  $10^4 \pm 500$  angesetzt. Dabei ist es wichtig, dass der Abschwächungswert der Nadel deutlich über Humangewebe liegt. Ein Lebereinstich ist in Abbildung [4.23](#) dargestellt. Die Nadel ist in der Projektion deutlich zu erkennen. Es wurde überprüft, wie sich ein zusätzliches Hochkontrastobjekt auf die Registrierung auswirkt. Weiterhin wird die Fragestellung erweitert, ob die benutzten Instrumente sich registrieren lassen.

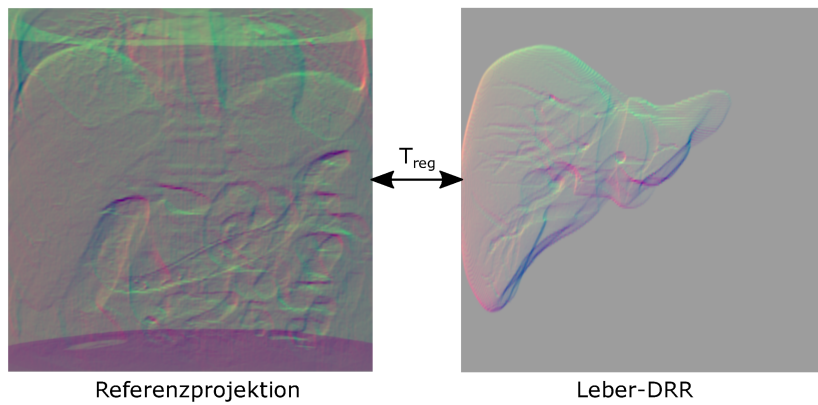


Abbildung 4.21: Gradienten der Referenzaufnahme und des DRR einer Leber als segmentierte Einzelstruktur für eine gradientenbasierte Registrierung  $T_{reg}$

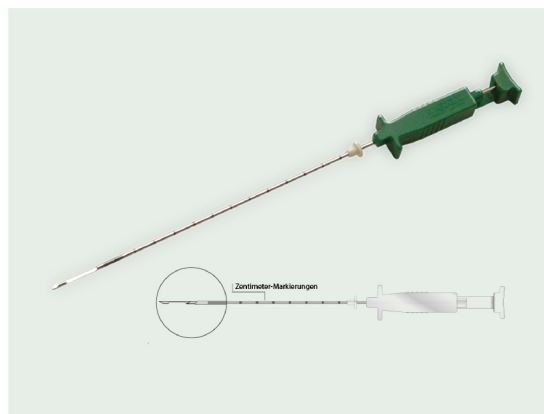


Abbildung 4.22: Biopsienadel "MASTER" der Firma HVM (Rotenburg a.d.Fulda, Deutschland)

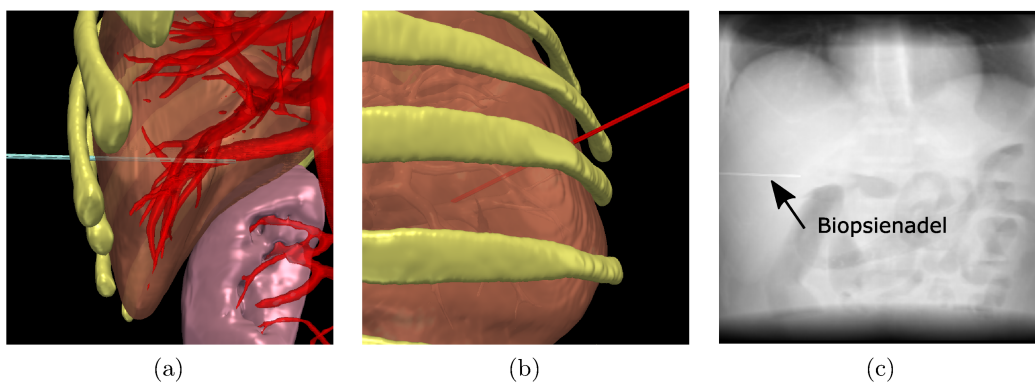


Abbildung 4.23: (a) Frontalansicht eines Nadeleinstichs in die Leber durch die Rippenbögen, (b) Seitliche Ansicht des Einstichs (Nadel ist hier rot dargestellt), (c) Projektion des Abdomen mit eingeführter Biopsienadel



# Kapitel 5

## Ergebnisse

### 5.1 Simulationsergebnisse

#### 5.1.1 Basiskonfiguration

Die in Abschnitt 4.2.1 vorgestellte Konfiguration des MORF wird in allen Experimenten verwendet, wenn es nicht anders im Abschnitt beschrieben wird. Für das Instantiieren des Frameworks benötigt das Testsystem weniger als eine Millisekunde. Da diese Instantiierung nur einmal zu Beginn eines Testlaufs durchgeführt werden muss, ist diese Dauer nicht relevant für die weiteren Versuche. Ebenso wird aus den Versuchen die Zeit für die (Parameter-) Initialisierung nicht mit einbezogen, da diese Laufzeit mit weniger als einer Millisekunde gegenüber der restlichen Dauer klein ist. Die Ergebnisse des Profiling sind in der Tabelle 5.1 zusammengefasst. Dabei werden die Funktionen aufgelistet, die den vorgestellten Komponenten entsprechen. Die prozentuale Differenz von einer Zeile zur anderen repräsentiert die Zeit, welche die Funktion zur Durchführung der eigenen Berechnung benötigt. Weitere Prozente fallen für weitere Methoden, die Verwaltung der Nebenläufigkeit und unterliegende Funktionalitäten an. Dabei wird die Berechnung der Metrik im Ablauf in zwei Blöcke aufgespalten. Der erste Block projiziert das Templateobjekt für das DRR und belegt durch die vielen Speichertransfers 53.66% der Proben (äquivalent zum Zeitanteil). Der zweite Block ist die Auswertung der Metrik, die durch viele Speicherzugriffe ebenfalls mit ihren Unterfunktionen 26.20% der Zeit in Anspruch nimmt. Dabei braucht die Interpolationsfunktion den größten Teil der Zeit. Das Ergebnis folgt der Erwartung an die Laufzeitüberlegungen.

Tabelle 5.1: Kumulative Samplingverteilung anhand der Programmfunktionen in Prozent

Funktion	Probenanteil
main	99.50%
MORF::GenerateData()	98.97%
ExhaustiveOptimizer::StartOptimization()	98.26%
CompositeMetric::GetValue()	98.24%
MutualInformationMetric::GetValue()	96.99%
Parallele Berechnung Gruppe 1	
CudaForwardProjectionImageFilter::GenerateData()	53.66 %
Parallele Berechnung Gruppe 2	
MutualInformationMetric::TransformPoint()	26.20%
InterpolationImageFunction::Evaluate()	23.11%
InterpolationImageFunction::EvaluatePhysicalPointAtIndex()	20.80%
CudaDataManager::UpdateCPUBuffer()	18.82%

### 5.1.2 Templateobjekte

Die Gesamtanzahl der Templateobjekte hat einen geringen Einfluss auf die Laufzeit für die einzelnen Objekte. Die Dauer einer Iteration erhöht sich bei 6 Objekten um 4.8% gegenüber einer Iteration mit einem Objekt. Die Tabelle 5.2 gibt die Messzeiten für die Iterationen von 1-6 Templateobjekten an, eine Visualisierung befindet sich in Abbildung 5.1a). Während sich die Iterationsdauer wenig ändert, werden insgesamt mehr Iterationen benötigt, die durch die sequentielle Berechnung der Registrierungseinheiten entstehen. In Abbildung 5.1 (b) ist der lineare Anstieg deutlich zu sehen. So dauert die Gesamtregistrierung für ein Templateobjekt  $12.38(\pm 0.40)s$  und für 6 Templateobjekte  $77.86(\pm 0.86)s$ , was ungefähr der sechsfachen Dauer einer Registrierung mit einem Einzelobjekt entspricht.

Tabelle 5.2: Mittlere Dauer einer einzelnen Optimierungsevaluation für ein Objekt bei steigender Anzahl an Templateobjekten.

Anzahl Templateobjekte	1	2	3	4	5	6
Mittlere Iterationsdauer	12.88	13.28	13.23	13.35	13.40	13.50
und Standardabweichung [ms]	$\pm 0.42$	$\pm 0.40$	$\pm 0.25$	$\pm 0.17$	$\pm 0.19$	$\pm 0.15$

Für die Berechnung der Projektionen ist die Templateobjektauflösung relevant. Bei Objekten mit höherer Auflösung werden mehr Voxel passiert, um den Projektionswert auf dem Detektor zu berechnen. Das STP wird dafür in höheren Pixeldichten berechnet. Die Voxeldichte zeigt ab einer Auflösung über  $0.5mm/ps$  deutlich verlängerte Laufzeiten für die Optimierungsiterationen, was sich als mit dem Faktor der Gesamtiterationen

auf die Registrierung auswirkt (s. Tab. 5.3). Die direkte Berechnungsdauer der Metrik ist unabhängig von der Größe der Templateobjekte, da ihre Berechnung auf den DRR durchgeführt wird.

Tabelle 5.3: Mittlere Dauer einer einzelnen Optimierungsevaluation für ein Objekt bei steigender Voxeldichte des Templateobjekts.

Voxelauflösung [ $mm/px$ ]	2	1	0.5	0.25
Mittlere Iterationsdauer	13.34	14.47	20.47	69.72
und Standardabweichung [ $ms$ ]	$\pm 0.40$	$\pm 0.14$	$\pm 0.21$	$\pm 0.94$

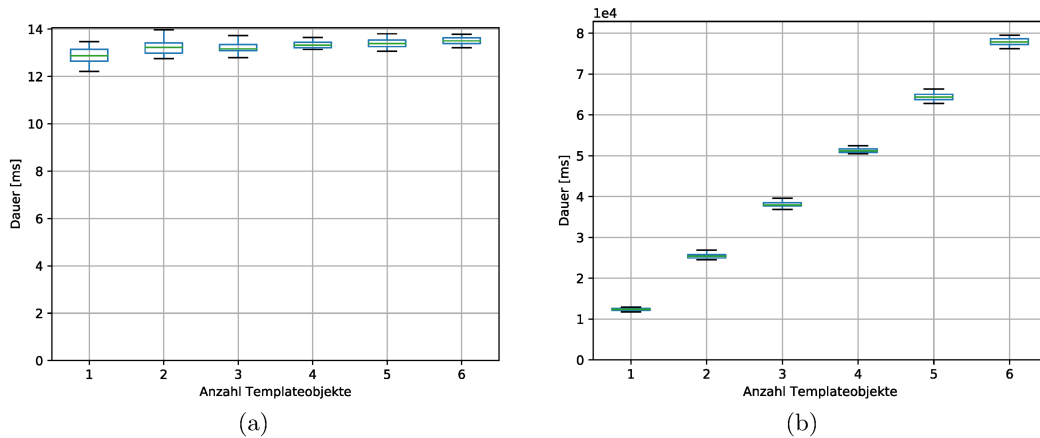


Abbildung 5.1: Zeiten in Abhängigkeit zur Anzahl der Templateobjekte. a) Dauer eine Optimierungsevaluation, b) Gesamtzeit einer Registrierung mit ca. 1000 Auswertungen der Optimierung für je  $n$  Objekte

### 5.1.3 Referenzprojektionen

Durch neue Referenzaufnahmen wird die Registrierung aktualisiert. Die Anzahl der Referenzprojektionen wird zwischen 1-6 Aufnahmen variiert. Das bedeutet, dass pro Registrierungseinheit (s. Abs. 4.1.3) 1-6 Auswertungen der Untermetriken berechnet werden. Die Hinzunahme weiterer Referenzaufnahmen beeinflusst die Registrierung, da mehr Informationen verarbeitet werden müssen. Die Abhängigkeit der Iterationszeit von der Auflösung und der Anzahl der Referenzprojektionen sind in Abbildung 5.2 dargestellt. Die Anzahl der Referenzaufnahmen verlängert die Registrierungsdauer linear. Das MORF verteilt die Berechnung der metrischen Werte auf *Threads*, wodurch sie die Rechenzeit nicht vervielfacht. Die Referenzprojektionen werden mit  $256^2$ ,  $512^2$ ,  $1024^2$ ,  $2048^2$  Pixeln erstellt. Für die einzelne Auswertung der Projektionsgröße von  $256^2$  Pixeln gibt es technische Gründe, die hier nicht weiter ausgeführt werden, da

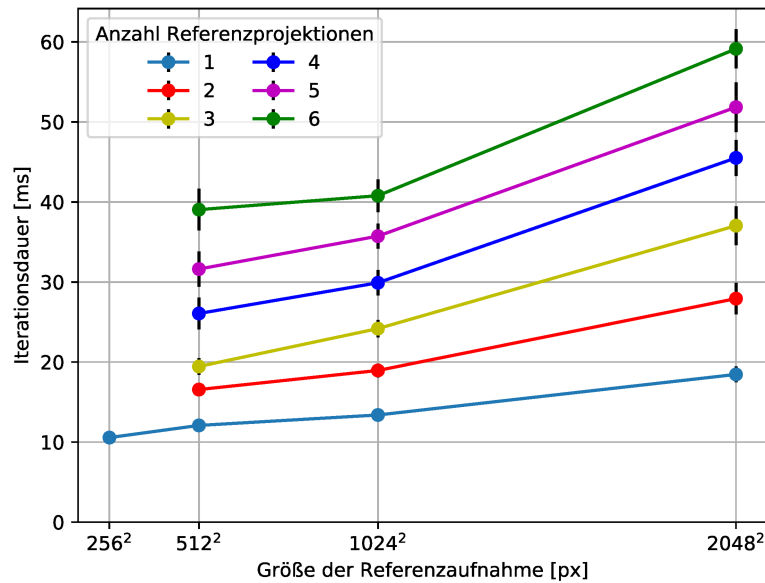


Abbildung 5.2: Abhängigkeit der Iterationsdauer von Anzahl und Größe der Referenzaufnahmen

diese Auflösung in der Praxis nicht genutzt wird und der zeitliche Unterschied zur nächsthöheren Auflösung klein ist. Übersteigt die Auflösung der Referenzaufnahmen 1024<sup>2</sup> Pixel, steigt die Iterationszeit gegenüber Aufnahmen mit weniger Pixeln stärker an. Das lässt sich darauf zurückführen, dass zum Einen die Berechnung der **DRR** mit den gleichen Pixelzahlen wie die Referenzaufnahmen berechnet werden. Zum Anderen ist die Auswertung der Metrik abhängig von der Pixelanzahl der Bilder. Je kleiner die Bilder sind, desto höher ist der Anteil der Berechnungszeit für Speichertransfervorgänge zwischen **CPU** und **GPU** im Gegensatz zur eigentlichen Metrikauswertung. Es findet keine Verdoppelung der Berechnungszeit statt, da die Prozesse für die Metrikauswertung und die Berechnung der **DRR** durch *Multithreading* parallelisiert sind.

Tabelle 5.4: Optimierungsiterationsdauer (Mittlere Iterationsdauer und Standardabweichung) für 1-6 Referenzaufnahmen mit 256<sup>2</sup>, 512<sup>2</sup>, 1024<sup>2</sup>, 2048<sup>2</sup> Projektionspixeln in *ms*. Die fehlenden Werte mit der Bildgröße von 256<sup>2</sup>px sind nicht berechnet wurden.

#Bilder	256 <sup>2</sup> px	512 <sup>2</sup> px	1024 <sup>2</sup> px	2048 <sup>2</sup> px
1	10.56(±0.62)	12.08(±0.45)	13.38(±0.56)	18.45(±0.98)
2	-	16.56(±0.78)	18.94(±0.86)	27.92(±1.97)
3	-	19.44(±1.03)	24.17(±1.08)	37.02(±2.43)
4	-	26.06(±1.98)	29.89(±1.59)	45.50(±2.24)
5	-	31.61(±2.19)	35.73(±1.56)	51.83(±3.09)
6	-	39.04(±2.59)	40.78(±2.04)	59.12(±2.49)

### 5.1.4 Virtuelle Projektionen

Die Projektionsberechnungen für die **DRR** werden sowohl auf der **CPU** als auch der **GPU** durchgeführt. Die Projektionsintensitäten weichen nicht signifikant voneinander ab. Bei der Auswertung der Grauwertverteilung der Projektionen des **STP** weichen im Mittel die **CPU**- und **GPU**-Projektionswerte um 0.12% voneinander ab. Da für die Berechnung aller Simulationen der **GPU**-Algorithmus verwendet wird, ist dieser Unterschied beim **DRR**-Rendering nicht relevant.

Die Berechnungsdauer der **DRR** ist durch die Projektion der Volumen des **MGSP** in Kombination mit randomisierter Projektionsgeometrien ermittelt wurden. Wie bereits in den vorherigen Abschnitten festgestellt wurde, ist das Rendern abhängig von Auflösung des Templateobjektes und der Größe des Referenzbildes. In Abbildung 5.3a) sieht man, dass die Größe des Templatebildes wenig Auswirkung auf die Parallelisierung hat. Die Parallelisierung der **DRR**-Berechnung wird in Abbildung 5.3b) deutlich. Während die Berechnungszeit für den **CPU**-Algorithmus nach wenigen Verdopplungen der Bildgröße länger als 400ms benötigt, wird durch die **GPU** das Ergebnis weiterhin in  $23.54(\pm 6.02)ms$  berechnet.

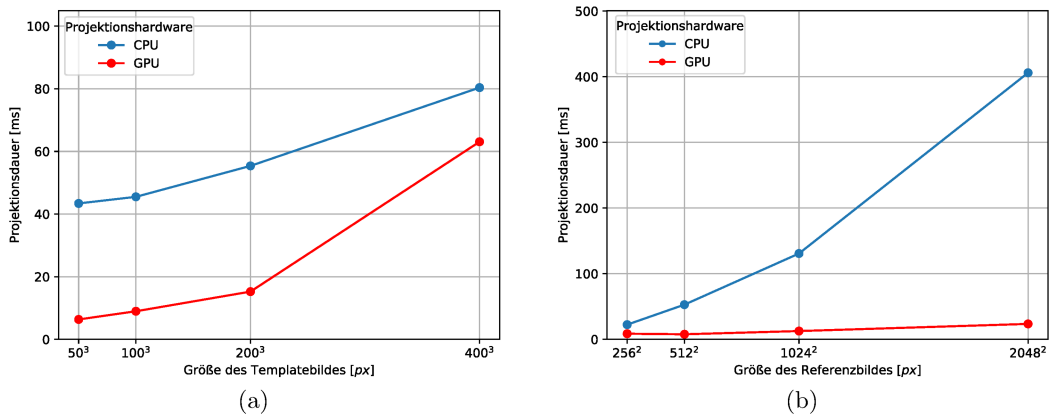


Abbildung 5.3: Berechnungsdauer für ein **DRR** in Abhängigkeit von a) Größe des Templateobjektes und b) Größe des Referenzbildes

### 5.1.5 Interpolation

Die Interpolation zwischen dem **DRR** und dem Referenzbild wird bei der Berechnung der Metrik ausgelöst. Die in den Grundlagen eingeführten Algorithmen berechnen die Interpolation mit unterschiedlicher Genauigkeit und Zeitaufwand. In Abbildung 5.4 sind die Verfahren gegenüber gestellt. Das Inputbild ist eine gerenderte Projektion

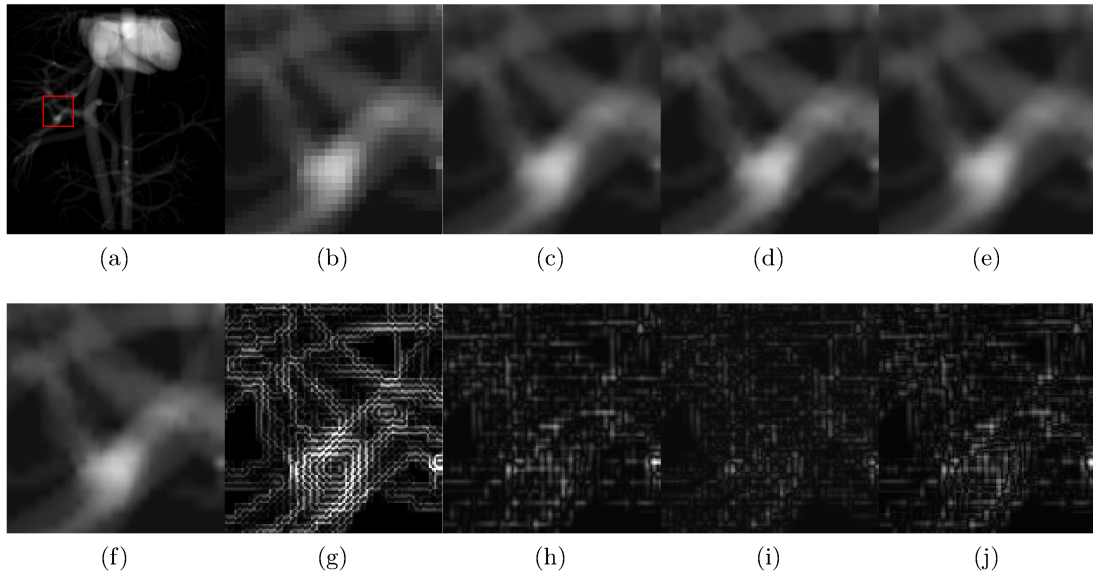


Abbildung 5.4: (a) Input für die Interpolation mit  $256^2$  Pixeln, das Quadrat zeigt den vergrößerten Ausschnitt der folgenden Bilder (b-e) NearestNeighbor-, Linear-, BSpline- und Gauss-Interpolation, (f) Ground Truth, (g-j) Residualbilder

des Gefäßbaumes des **HXPS** mit  $256^2 px$ , die auf jeweils  $1024^2 px$  interpoliert wurde. Zur Berechnung der Abweichung wurden die Pixel verwendet, die in der *Ground Truth* innerhalb der Gefäßbaummaske lagen. Vom gemittelten Grauwert der *Ground Truth* werden die Abweichungen, das **PSNR** berechnet und die Berechnungszeit gemessen. Die Berechnungsverfahren für *NearestNeighbor*- und lineare Interpolation sind deutlich kürzer als bei den anderen Verfahren. Die Interpolationsqualität ist bei der BSpline-Interpolation die mit geringster Abweichung und dem größten **PSNR**. Die lineare Interpolation zeigt den besten Kompromiss aus Berechnungsdauer und Ergebnisqualität (s. Tab. 5.5). Bei den in n Abbildung 5.4 gezeigten Bilddetails sieht man anhand der Residualbilder, dass die Abweichungen hauptsächlich im Bereich der Kanten auftreten.

Tabelle 5.5: Mittlere Abweichung, **PSNR** und Berechnungsdauer der untersuchten Interpolationsverfahren

Verfahren	Mittlerer Abweichung [a.u.]	PSNR	Berechnungsdauer [ms]
NearestNeighbor	$0.12 \pm 0.13$	65.81	$7.46 \pm 3.48$
Linear	$0.0478 \pm 0.054$	73.69	$12.77 \pm 6.47$
BSpline	$0.034 \pm 0.038$	76.60	$201.46 \pm 34.84$
Gauss	$0.0534 \pm 0.057$	72.95	$469.71 \pm 59.13$

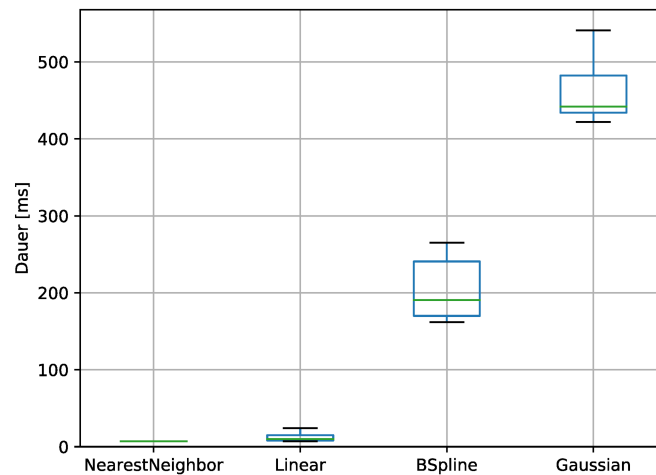


Abbildung 5.5: Berechnungsdauer einer Evaluation von  $256^2 px$  auf  $024^2 px$  der Interpolationsverfahren

### 5.1.6 Metrik

Die Metrikkarten werden für drei Versuche erzeugt. Dabei werden die Normalisierte Kreuzkorrelation (**NCC**), die Mutual Information (**MI**) und Gradientendifferenzen (**GD**) verwendet. Der erste Versuch ist die grundlegende Form der 2D-3D-Registrierung, bei der das Volumen als rigider Körper angenommen wird. In diesem Versuch wird anhand einer einzelnen Projektion oder wenigen Projektionen registriert. Der zweite Versuch zeichnet sich durch die Dislokation eines Organs innerhalb des Körpers aus, was z.B. einer vereinfachten (Atem-)Bewegung entspricht. Der dritte Versuch betrachtet das Verhalten der Metriken für ein segmentiertes Element, das mit Hilfe der Referenzaufnahme registriert werden soll. Für alle drei Berechnungen ist die Basiskonfiguration mit den vorgestellten Metriken verwendet worden.

**Metrische Karten** Die metrischen Karten werden berechnet, indem ein oder mehrere Parameter über ein definiertes Intervall mit einer vorgegebenen Schrittweite verändert werden. An jedem Punkt wird der metrische Wert bestimmt und zwischen den einzelnen Punkten linear interpoliert. Die metrischen Karten visualisieren die Kostenfunktionen auf der die Optimierungsfunktionen Konvergenzpunkte bestimmt. Sind die metrischen Karten nicht durch analytische Funktionen definierbar, bietet die Visualisierung einen Anhaltspunkt für deren Eignung als Optimierungsgrundlage. Die Optimierungsfunktion

läuft iterativ entlang des Gradienten oder neu berechneter Punkte auf der Kostenfunktion auf der Suche nach einem Konvergenzpunkt. Das kann ein lokaler oder globaler Extrempunkt sein und ist in den metrischen Karten als ein Trichter dargestellt. Das globale Extrema bei den untersuchten Metriken ist der Nullpunkt des Parameterraumes. Aufgrund der Algorithmen sind die metrischen Werte nicht oder nur bedingt miteinander vergleichbar. Da der Parameterraum für rigide Transformationen 6-dimensional ist, werden für einzelne Plots einzelne Dimensionen dargestellt. Daran können bereits Eigenschaften der Metriken gezeigt werden, sowie die Konvexität. Die Auswertung der Metriken wurde im Projektionsraum gemacht. Das hat zur Folge, dass die Y-Achse der Patienten der Z-Achse des Projektionsraums entspricht und *vice versa* (s. Abschnitt 4.1.3).

Für die ersten Versuch zeigen die Ergebnisse ein globales Extremum für alle verwendeten Metriken. Die gemessenen Translationspositionen lagen im Bereich  $[-40mm, 40mm]$  um die Ground Truth. Die Schrittweite zwischen den Messpunkten beträgt  $1mm$ . Die Rotationen liegen im Intervall  $[-10^\circ, 10^\circ]$  und werden in  $0.1^\circ$  Schritten abgetastet. In Abbildung 5.6 sind die metrischen Karten für die Translation entlang der X- und Y-Achse abgebildet. Deutlich sind daran die Reichweiten der Metriken zu sehen, die sich bei der NCC über das gesamte Messfeld strecken, während die MI und GD an den Rändern entlang der Y-Achse Plateaus ausbilden. Alle Metriken weisen einen Trichter mit einem Extremum bei  $(0, \dots, 0) \in \mathbb{R}^6$  auf. MI und GD weisen einen starken Gradienten in Richtung des Extremums auf. Dabei ist die Reichweite in Y-Richtung deutlich breiter als in X-Richtung, was der Wirbelsäule als Element mit den größten Einfluss auf den metrischen Wert zugeschrieben werden kann, da es die höchsten Kontrastwerte in der Projektion hat. Denn durch die Verschiebung entlang der Wirbelsäule bleiben die metrischen Werte relativ klein im Vergleich zu einer Verschiebung orthogonal zur Wirbelsäule. Die Karten für die weiteren Transformationsparameter befinden sich im Appendix B.1.

Unter Verwendung zweier Projektionen ändert sich die metrische Karte, da die zwei ermittelten Werte von der Compositemetrik summiert werden. Die metrischen Karten für zwei zueinander orthogonale Projektionen und der Translation in X- und Y-Richtung sind in der Abbildung 5.7 zu sehen. Auch hier erkennt man ein deutliches Extremum an der Position  $(0,0)$ , an welcher die Translation in beide Richtungen 0 ist. Die metrischen Werte sind ungefähr doppelt so groß, wie bei der Nutzung einer einzelnen Projektion. Weitere Transformationsparameter befinden sich in der Abbildung



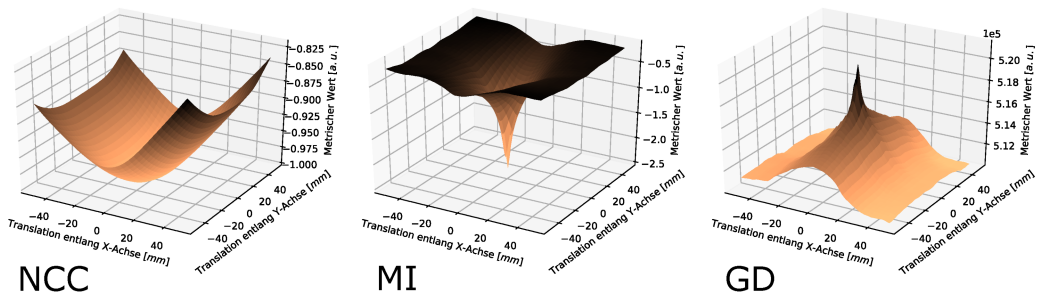


Abbildung 5.6: Metrische Karten der Basiskonfiguration: Normalisierte Kreuzkorrelation (NCC), Mutual Information Metrik (MI) und Gradientendifferenzmetrik (GD) für die Translation entlang der X- und Y-Achse. Alle Metriken haben ein Extremum der Position ohne Translation zwischen dem Referenz- und Templatebild an der Position (0,0).

**B.2** im Appendix. In diesem Versuch sind die Gewichtungsfaktoren  $v_m$  auf 1 gesetzt, sodass sich die Messwerte addieren.

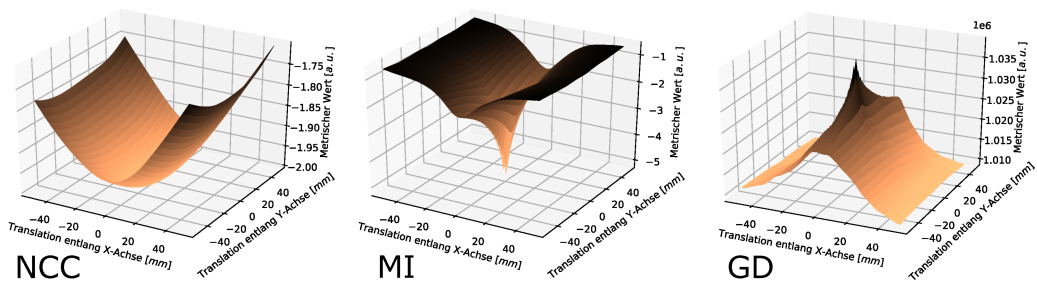


Abbildung 5.7: Metrische Karten für Registrierung mit zwei Projektionsaufnahmen: Normalisierte Kreuzkorrelation (NCC), Mutual Information Metrik (MI) und Gradientendifferenzmetrik (GD) für die Translation entlang der X- und Y-Achse nach der Berechnung der Compositemetrik. Alle Karten zeigen ein Extremum an der Position ohne Translation zwischen dem Referenz- und Templatebild.

Für den zweiten Teil der Versuche, wurde die Leber durch eine simulierte Atembewegung verschoben und die metrischen Karten erhoben (s. Abs. **4.2.3**). Die Abbildungen für die metrischen Werte bei Translation in X- und Y-Richtung befinden sich in Abbildung **5.8**. Die Translations- und Rotationsparameter sind die gleichen wie im ersten Versuch. Die berechneten Karten haben eine Ähnlichkeit mit denen des vorherigen Versuches, was daran liegt, dass der größte Teil des Phantoms keine Transformation erfahren hat. Es besteht weiterhin das Tal in Richtung der Y-Achse und ein globaler Extrempunkt ist weiterhin bei Position (0,0) zu identifizieren. In der Translationkarte bildet sich durch die Dislokation der Leber ein zweites, lokales Extremum, das der Position der Leber nach der Bewegung entspricht. Die **NCC** zeigt kein zweites Extremum, sondern das Extremum verschiebt sich insgesamt entlang der X-Achse. Daher kann auf dieser

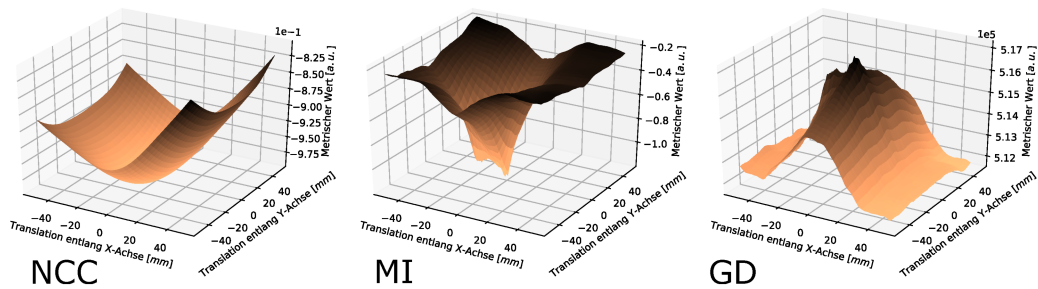


Abbildung 5.8: Metrische Karten für unterschiedliche Atemlage in Templateobjekt und Referenzaufnahme: Normalisierte Kreuzkorrelation (NCC), Mutual Information Metrik (MI) und Gradientendifferenzmetrik (GD) für die Translation entlang der X- und Y-Achse. Alle Metriken haben ein Extremum am Punkt ohne Translation zwischen dem Referenz- und Templatebild.

Karte kein lokales Extremum für eine Optimierung der Leberposition gefunden werden, sondern es kann eine globale Registrierung ermöglicht werden.

Im dritten Versuch wird das metrische Verhalten bei Bewegung eines segmentierten Organs gemessen. Dazu wird vom **HXPS** ein segmentiertes Element projiziert und an bestimmten Positionen der metrische Wert ermittelt. Dafür wird für die Translation in einem Intervall von  $[-40mm, 40mm]$  um die Ground Truth die metrischen Werte mit einer Schrittweite von  $1mm$  berechnet. Für das Rotationsverhalten wird im Intervall von  $[-10^\circ, 10^\circ]$  in  $0.1^\circ$  Schritten die metrischen Werte berechnet. Die Grafiken **5.9**, **5.10** und **5.11** mit der Visualisierung der metrischen Karten sind identisch aufgebaut: Jede Spalte enthält oben nach unten die Karten der **NCC**, **MI** und der **GD**. In der linken Spalte werden die Translationen entlang der kanonische Basis des  $\mathbb{R}^3$  abgebildet, in der rechten Spalte befinden sich die Rotationsberechnungen um die Basisachsen. Befinden sich mehrere Kurven in einer Grafik, sind diese durch die Veränderungen in einem für die Metrik spezifischen Parameter differenziert. Bei der **MI** wird die Anzahl der abgebildeten Histogrammklassen verändert. Bei der **GD** wird der Subtraktionsfaktor (vgl. Gleichung **4.1.4**) modifiziert. Sind Extrempunkte enthalten, werden diese durch eine Markierung gekennzeichnet.

Generell lässt sich beobachten, dass die metrischen Metriken für die Registrierung einzelner Elemente nicht die Glattheit besitzen, wie die Karten der ersten beiden Versuche. Durch die Beschränkung auf einen lokalen Bereich ist die Auswirkung von Intensitäten und Gradientendifferenzen größer.

**NCC** zeigt für die objektbasierte Registrierung keinen Parameter, der eine Optimierung zulassen würde, was an der geringen Korrelation zwischen den Grauwerten der

Projektion und des Referenzbildes liegt, da die Projektionsaufnahmen in Abhängigkeit zum projizierten Element kein Signal enthält. Die NCC bildet im Fall der Leber wenige Extrema, die entweder nicht in der Nähe der Ground Truth liegt oder gar nicht dem erwarteten Extremum entspricht, wie es bei der Rotation um die Y-Achse zu sehen ist. Die Anzahl der Histogrammklassen hat einen geringen Einfluss auf die Form der metrischen Karte. Die Messkurven für 20, 50 und 100 Histogrammklassen liegen fast parallel zueinander.

MI weist ein gegenüber der NCC verbessertes Verhalten auf, indem mehr Parameterdimensionen ein klares Minimum aufweisen. Für eine stabile Konvergenz müssen mehr Parameterdimensionen eine deutliche monoton steigende/fallende Funktion in Richtung des Optimum aufweisen.

Aus den Berechnungen des metrischen Wertes für die GD zeigt sich für die Translationen eine Karte mit einem Trichter. Mit abnehmenden Subtraktionsfaktor verringert sich die Tiefe des Trichter, dennoch ist ein Extrempunkt vorhanden. Für einen detaillieren Blick auf das Verhalten der Metrik bei niedrigen Subtraktionsfaktoren befindet sich die Abbildung B.3 im Appendix. Auch ist der Verlauf bei Subtraktionsfaktor  $< 1$  über die Reichweite monotoner steigend. Lediglich die Rotationen um die X- und Y-Achsen führen zu keinem Maximum, wie die Grafiken 5.9 und 5.10 in der rechten Spalte (unten und mittig) zeigen.

Der Berechnungsaufwand für alle Metriken unterscheidet sich durch die Implementierung und die Anzahl der Speicherzugriffe. Theoretisch iteriert jede Metrik über alle Pixel des Referenz- und generierten Templateprojektion. Die NCC benötigt durch mit einer *single threaded*-Berechnung im Mittel  $39.06 \pm 0,74ms$  pro Evaluation. Die komplexere Gradientendifferenzenberechnung der GD ist *multi threaded*. Die native Berechnung der Varianz und der Summe ist ohne Nebenläufigkeit implementiert. Damit wird eine Evaluationsdauer von  $60.11 \pm 2.49ms$  erreicht. Mit einer parallelisierten Implementierung aufgrund der assoziativen und kommutativen Natur der Berechnung, kann die Rechenzeit auf  $56.08 \pm 1.05ms$  reduziert werden. MI ist weitestgehend für die CPU optimiert. Die Berechnung ist nicht nur auf mehrere Kerne verteilt, sondern es werden 20% der Pixel als repräsentative Probe verwendet. Das reduziert die notwendigen Speicherzugriffe und die Rechenzeit sinkt auf  $12.30 \pm 0.56ms$  pro Evaluation.

**Metrikverhalten mit Biopsienadel** Die Auswertung der Metrik mit einer zusätzlichen Biopsienadel im Referenzbild ist unter den bestehenden Voraussetzungen durch-

geführt wurden. Das metrische Verhalten der GD-Metrik ist aufgrund der starken Kontraste der Nadel in der Lage eine metrische Karte auszubilden, die für die Registrierung geeignet ist. Der Subtraktionsfaktor ist auf 0.25 gesetzt, da dieser Faktor ein gutes metrisches Verhalten besitzt. Abbildung 5.12 zeigt das Metrikverhalten für die Registrierung der Leber mit und ohne Biopsienadel. Der Unterschied besteht aus der Gradientendifferenz, die durch die Nadel eingeführt wird. Daneben bleibt die Reichweite der Metrik erhalten.

Für die Evaluierung der metrischen Funktionen mit der Biopsienadel als Templateobjekt wurde mit dem oben beschriebenen Verfahren die Metrik abgetastet. In Grafik 5.13 sieht man, dass die GD-Metrik für einige Transformationsparameter gute Ergebnisse liefert, wie Translation in X- und Y-Richtung oder die Rotationen. Eine insgesamt gute Qualität der Metrik ist bei dem Subtraktionsfaktor 0.5 zu sehen. Die anderen Parameter zeigen ein schlechteres Verhalten. Die metrischen Kurven sind durch die Form der Nadel stark abhängig von der Bewegungsrichtung. Das kann aus den schmalen Trichtern geschlussfolgert werden. Wird die Nadel entlang ihrer Ausrichtung bewegt, nimmt der metrische Wert deutlich langsamer ab, als bei einer Bewegung orthogonal zu ihrer Ausrichtung (s. Abb. 5.13, Messungen links oben und mittig). Die metrische Karten der MI-Metrik für Translationen und Rotationen der Biopsienadel befinden sich im Appendix B.4. Sie zeigen weder monotonen Verhalten noch besitzt die MI-Metrik für kleine Objekte wie die Nadel ein Extrempunkt. Die MI-Metrik stellt keine brauchbare Metrik dar, da keine Minima für eine sinnvolle Konvergenz vorhanden sind.

### 5.1.7 Optimierungsfunktionen

Diese Auswertung besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil zeigt die Ergebnisse für eine Nutzung des MORF unter Verwendung als 2D-3D-Registrierungsalgorithmus mit einer Einzelprojektion. Der zweite Teil untersucht das Optimierungsverhalten, wenn segmentierte Templateobjekte verwendet werden.

Als Optimierungsfunktion wurde der Powell-Algorithmus in Kombination mit der Brent-Methode genutzt, da dieses Verfahren ohne lokale Gradienten auskommt. Für das Brent-Verfahren ist die maximale Iterationszahl auf 3 beschränkt, da innerhalb dieser Schritte das Minimum ausreichend approximiert werden kann. Die Abbildung 5.14 zeigt das Ergebnis der Powell-Optimierung mit der Mutual Information Metrik für eine rigide Transformation des HXPS. Von den 250 Messungen sind 92.4% nach den definierten Zielvorgaben erfolgreich registriert. Das bedeutet, dass der TRE unter  $3mm$

sinkt und der Dice-Koeffizient über 0.95 ist. Dabei sind zwei Messungen, deren TRE sich verschlechtert hat. Damit hat sich der Abstand in 99.2% der Fälle verbessert. Bis zu einem initialen TRE von ca.  $20mm$  sind alle Registrierungen erfolgreich. Von den erfolgreichen Registrierungen ist eine in die Erfolgskategorie 'Grobe Registrierung' gefallen. Bei dem Dice-Koeffizient erfüllen ebenso 92.4 das Erfolgskriterium von 0.95 oder höher. In fünf Versuchen ist der Dice-Koeffizient nach der Registrierung schlechter geworden. Weiter lässt sich beobachten, dass die meisten fehlgeschlagenen Optimierungen bei initial schlechterem Dice-Koeffizient aufgetreten sind. Die Optimierungsdauer beträgt im  $12.784 \pm 2.28s$ .

Als zweite Kombination wird die Registrierung mit der Kombination des Powell-Algorithmus mit der GD untersucht. Die Resultate dazu befinden sich in Abbildung 5.15. Von 250 Messungen sind 227 erfolgreich abgeschlossen (90.8%) wurden; davon 225 Durchläufen, die als feine Registrierung klassifiziert werden. Von den Versuchen, die mit einem initialen TRE unter  $20mm$  beginnen, konnten zwei keine erfolgreiche Optimierung durchlaufen. Der Mittelwert, die mittlere Abweichung und die maximale Abweichung für die erfolgreiche Optimierung der Translationsparameter sind in Tabelle 5.6 zu finden. Zur gleichen Aufteilung kommt die Auswertung der Dice-Koeffizienten (227:23 erfolgreiche:nicht erfolgreiche Messungen). Die Optimierung dauert im  $26.48 \pm 7.7s$ .

Tabelle 5.6: Mittlere Abweichung  $mean \pm std$  und maximaler Fehler  $max$  in  $[mm, rad]$  der erfolgreichen Optimierungsdurchläufe entlang der Basisachsen oder Rotation (Rot) um dieselben für die Powell-Optimierung.

Kombination		X	Y	Z	Rot x	Rot y	Rot z
Powell-MI	<i>mean</i>	0.0229	0.0102	0.7073	0.00023	0.00033	0.00005
	<i>std</i>	$\pm 0.054$	$\pm 0.023$	$\pm 0.060$	$\pm 0.0002$	$\pm 0.0004$	$\pm 0.0001$
	<i>max</i>	0.843	0.331	1.199	0.003	0.005	0.002
Powell-GD	<i>mean</i>	0.0304	0.0457	0.3248	0.00080	0.00062	0.00026
	<i>std</i>	$\pm 0.082$	$\pm 0.11$	$\pm 0.24$	$\pm 0.0018$	$\pm 0.0010$	$\pm 0.0011$
	<i>max</i>	0.620	1.402	2.773	0.0193	0.0109	0.0151

Die Optimierung der Kombination mit SPSA und den Metriken MI und GD konnten nur in wenigen Fällen zu einem erfolgreichem Resultat führen (MI: 2.0%, GD: 2.4%). Entsprechend dazu ergeben sich hohe mittlere Fehler und Abweichungen, die in Tabelle 5.7 gelistet sind. Für die Berechnungen der Pseudogradienten wurden mit 5 Perturbationen und einer mittleren Schrittweite von 2 durchgeführt. Die Konvergenzrate betrug

0.5. Es ist zu beobachten, dass der TRE durch die Optimierung abnimmt, und der Dice-Koeffizient steigt, so dass in den meisten Fällen eine Verbesserung erreicht werden kann (s. Abb. 5.16). Die Optimierung mit SPSA-MI lässt einen Trend zur Verbesserung sehen, erreicht bei deutlich mehr Optimierungsversuchen als die SPSA-GD-Kombination ein besseres Ergebnis (s. Abb. 5.17), bleibt aber weit hinter den Optimierungen mit Powell-Algorithmus zurück.

Tabelle 5.7: Mittlere Abweichung  $mean \pm std$  und maximaler Fehler  $max$  in  $[mm, rad]$  der Optimierungsdurchläufe entlang der Basisachsen oder Rotation (Rot) um dieselben für die Optimierung mit SPSA

Kombination		X	Y	Z	Rot x	Rot y	Rot z
SPSA-MI	<i>mean</i>	4.204	2.933	10.477	0.07514	0.07586	0.077
	<i>std</i>	$\pm 3.25$	$\pm 2.15$	$\pm 7.15$	$\pm 0.0431$	$\pm 0.0426$	$\pm 0.0421$
	<i>max</i>	2.51	2.67	2.63	0.114	0.117	0.131
SPSA-GD	<i>mean</i>	5.251	4.785	13.739	0.0685	0.07285	0.738
	<i>std</i>	$\pm 4.65$	$\pm 5.68$	$\pm 12.23$	$\pm 0.0437$	$\pm 0.0422$	$\pm 0.0431$
	<i>max</i>	26.93	37.49	53.31	0.149	0.152	0.150

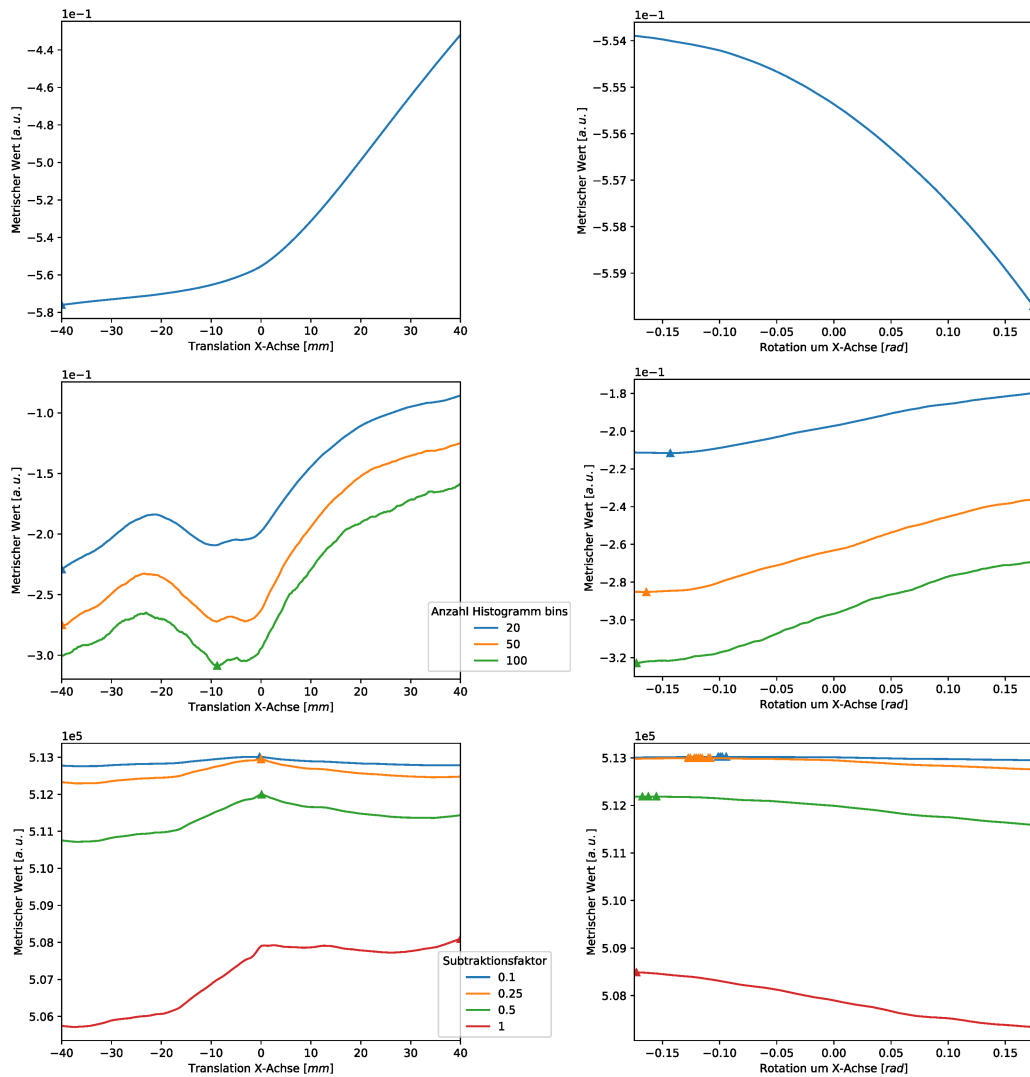


Abbildung 5.9: Linke Spalte: Verhalten der Metriken (NCC, MI, GD) bei Translation im Intervall  $[-40mm, 40mm]$  entlang der X-Achse. Rechte Spalte: bei Rotation um die X-Achse im Intervall  $[-10^\circ, 10^\circ]$ . Die Extrema sind mit Dreiecken markiert.

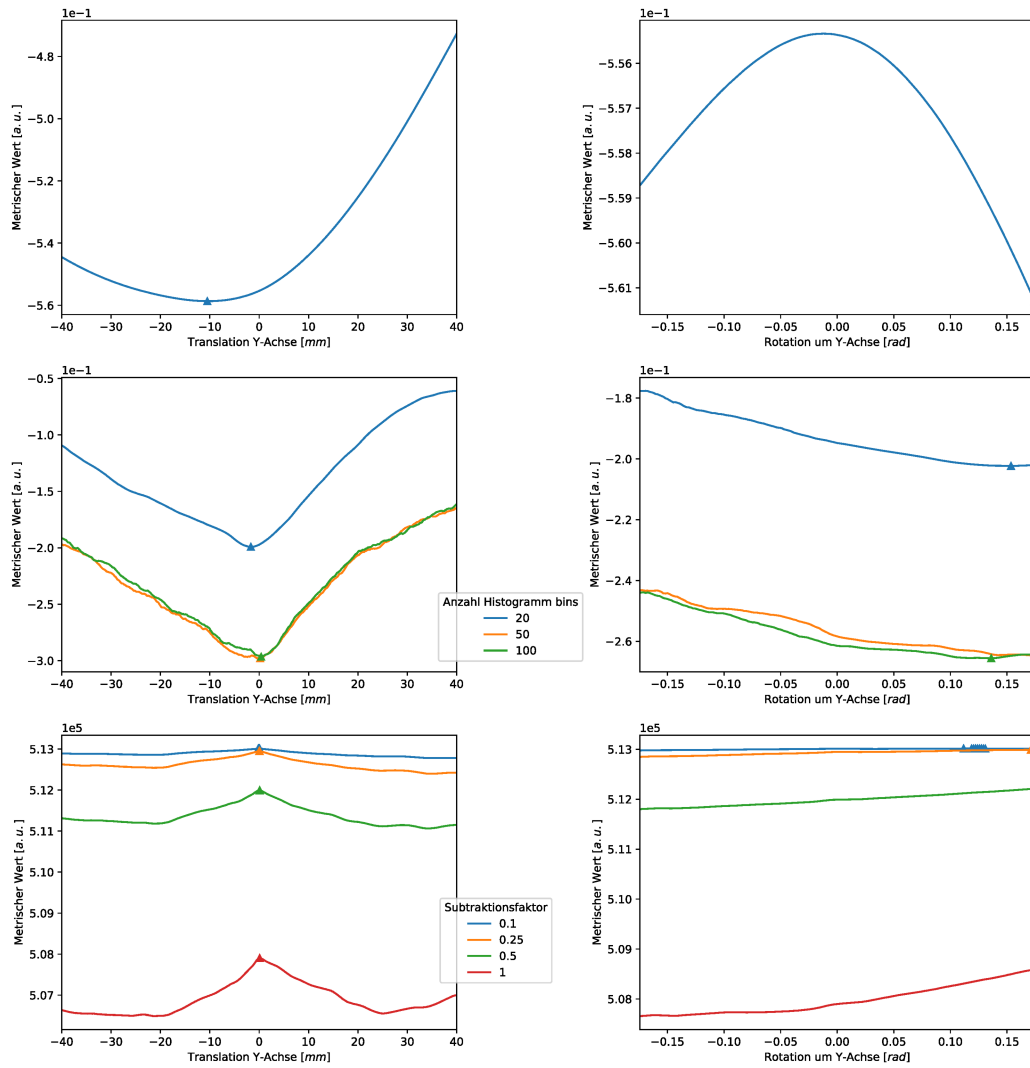


Abbildung 5.10: Linke Spalte: Verhalten der Metriken (NCC, MI, GD) bei Translation im Intervall  $[-40\text{mm}, 40\text{mm}]$  entlang der Y-Achse. Rechte Spalte: bei Rotation um die Y-Achse im Intervall  $[-10^\circ, 10^\circ]$ . Die Extrema sind mit Dreiecken markiert.



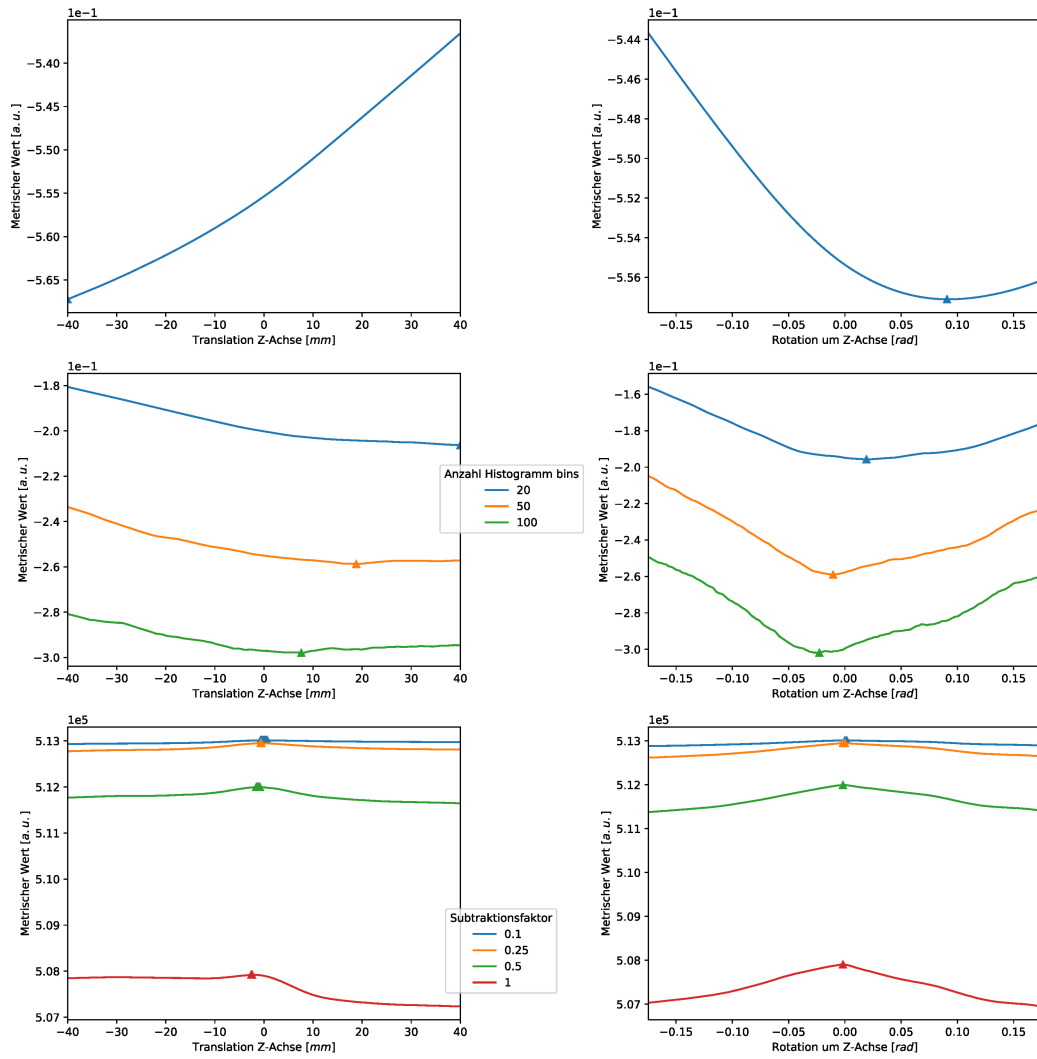


Abbildung 5.11: Linke Spalte: Verhalten der Metriken (NCC, MI, GD) bei Translation im Intervall  $[-40mm, 40mm]$  entlang der Z-Achse. Rechte Spalte: bei Rotation um die Z-Achse im Intervall  $[-10^\circ, 10^\circ]$ . Die Extrema sind mit Dreiecken markiert.

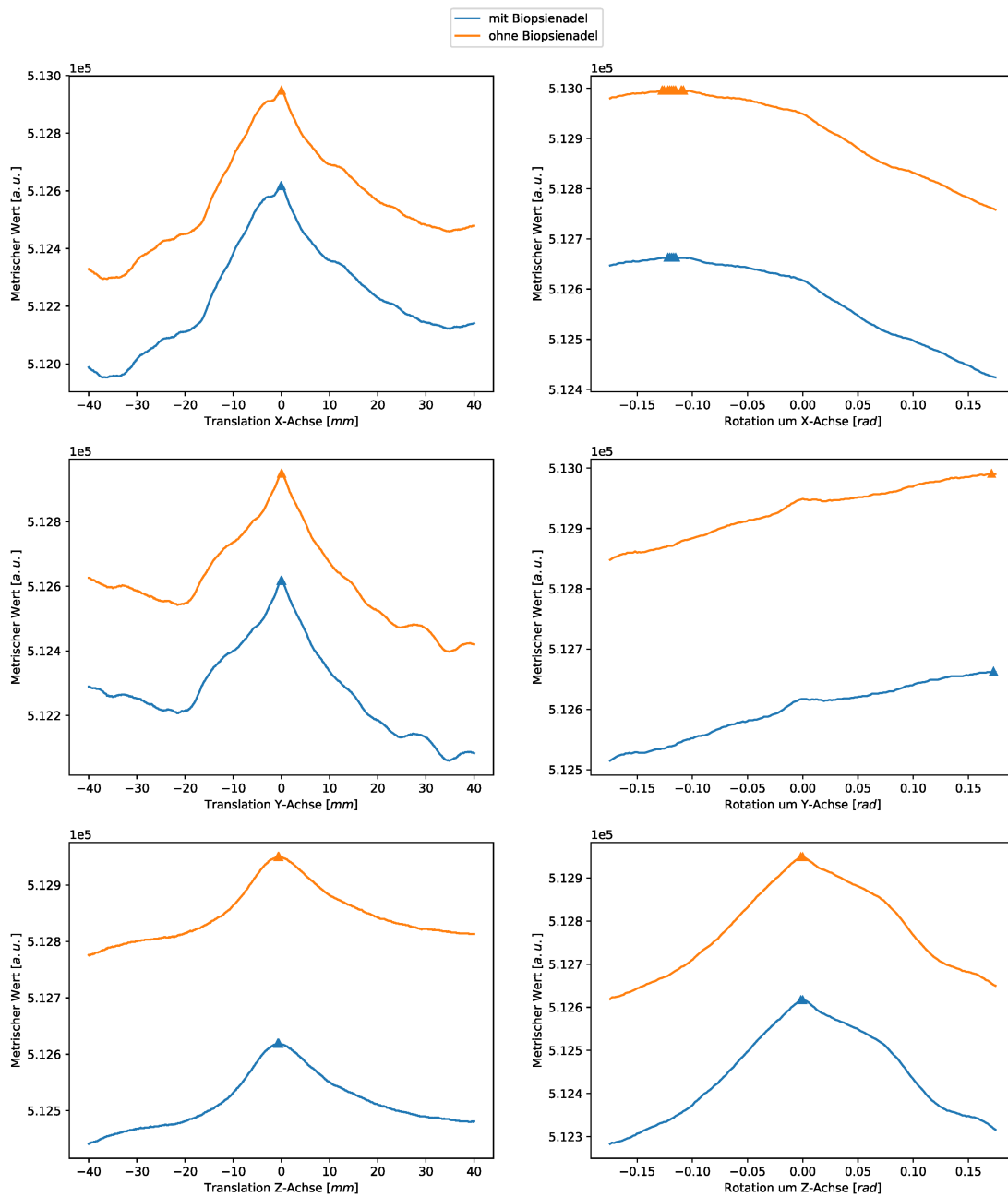


Abbildung 5.12: Linke Spalte: Verhalten der GD-Metrik bei Translation im Intervall  $[-40mm, 40mm]$  entlang der XYZ-Achse. Rechte Spalte: bei Rotation um die XYZ-Achse im Intervall  $[-10^\circ, 10^\circ]$ . Die Extrema sind mit Dreiecken markiert.

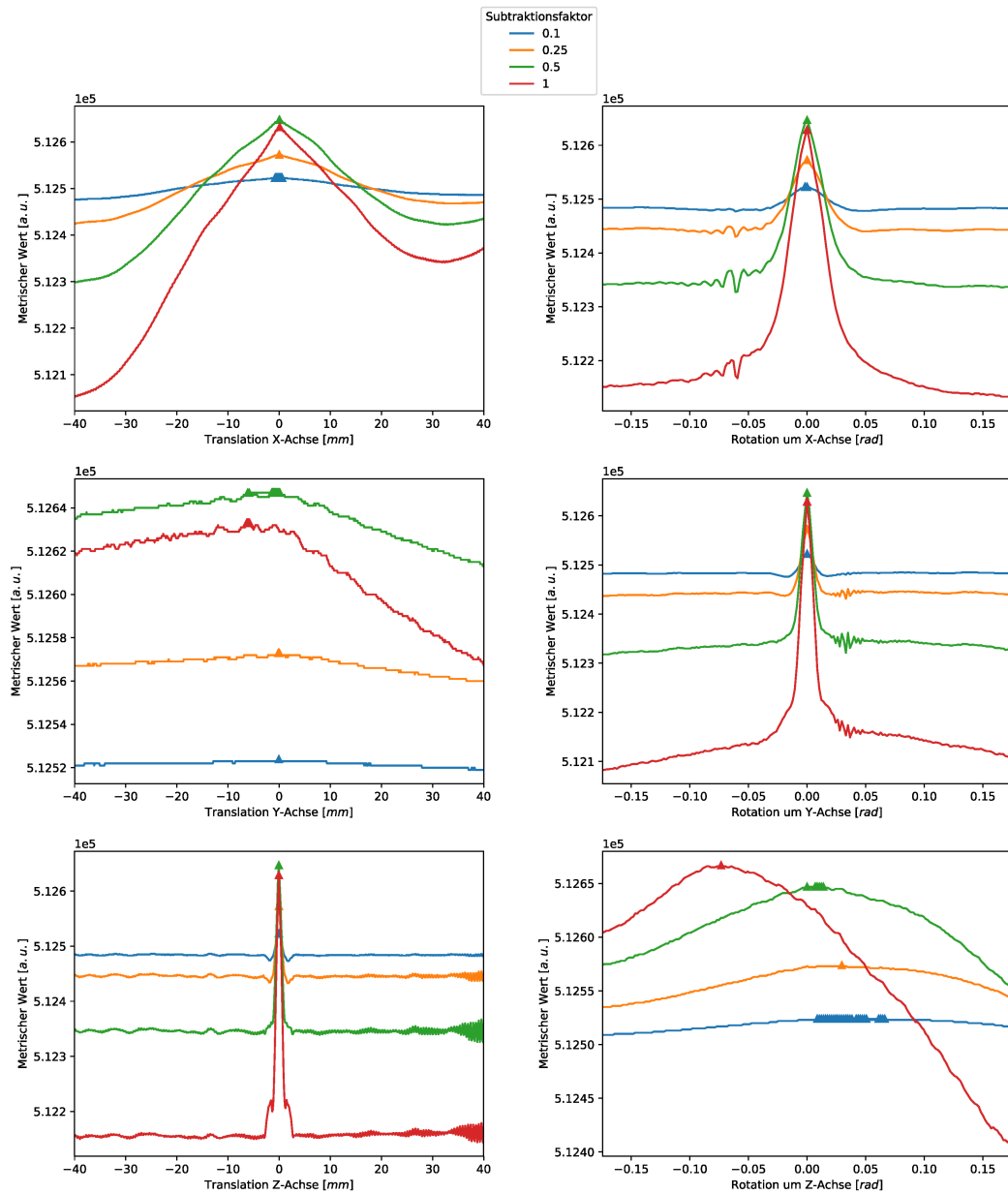


Abbildung 5.13: Linke Spalte: Verhalten der GD-Metrik bei Translation im Intervall  $[-40mm, 40mm]$  entlang der XYZ-Achse. Rechte Spalte: bei Rotation um die XYZ-Achse im Intervall  $[-10^\circ, 10^\circ]$ . Die Extrema sind mit Dreiecken markiert.

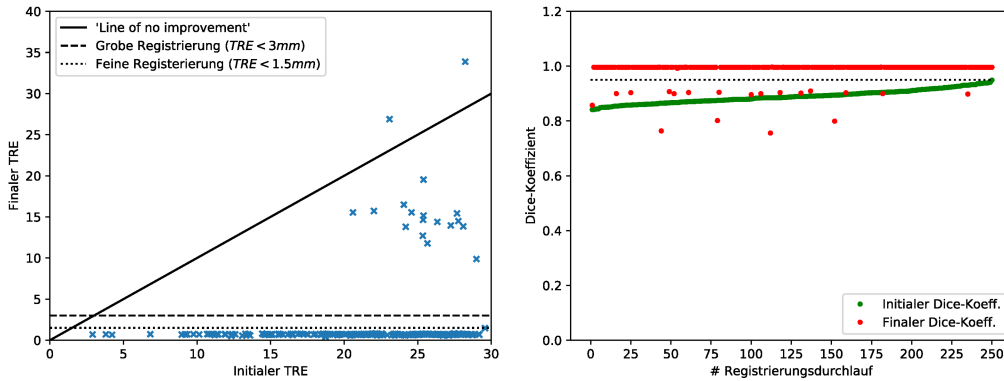


Abbildung 5.14: Optimierungsergebnisse der Kombination Powell-Mutual Information. Links: *Target Registration Error* für 250 Messungen (blaue Kreuze). Der initiale **TRE** ist gegen den finalen **TRE** abgetragen. Die Messungen unterhalb der gestrichelten Linie sind erfolgreiche Registrierungen. Rechts: Dice-Koeffizienten vor der Registrierung (grüne Punkte) und hinterher (rote Punkte). Die Messungen sind aufsteigen nach initialem Dice-Koeffizient sortiert.

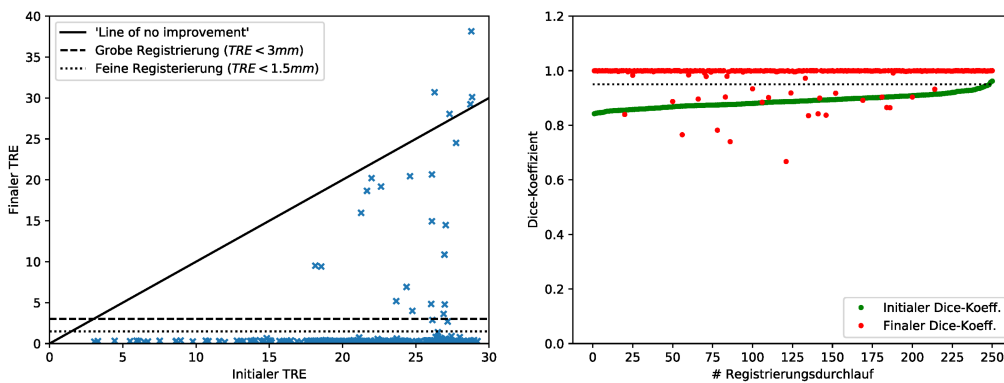


Abbildung 5.15: Optimierungsergebnisse der Kombination Powell-Gradientendifferenz. Links: *Target Registration Error* für 250 Messungen (blaue Kreuze). Der initiale **TRE** ist gegen den finalen **TRE** abgetragen. Die Messungen unterhalb der gestrichelten Linie sind erfolgreiche Registrierungen. Rechts: Dice-Koeffizienten vor der Registrierung (grüne Punkte) und hinterher (rote Punkte). Die Messungen sind aufsteigen nach initialem Dice-Koeffizient sortiert.

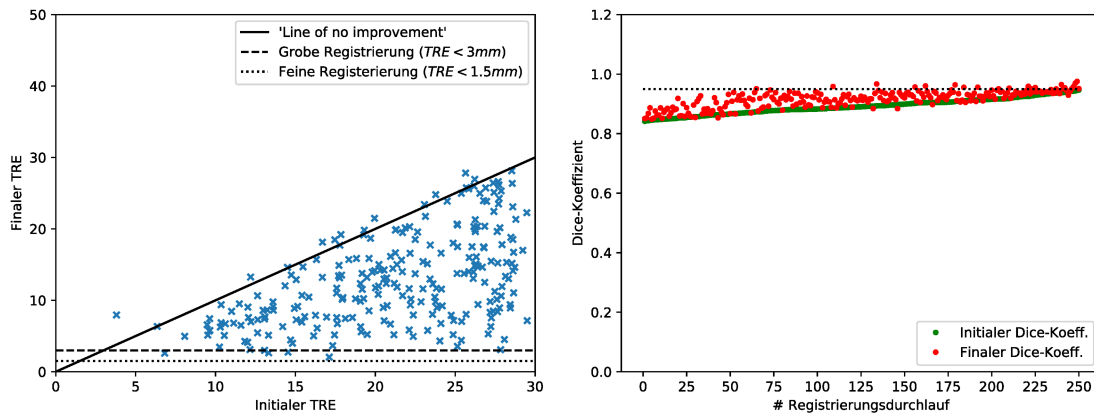


Abbildung 5.16: Optimierungsergebnisse der Kombination SPSA-Mutual Information. Links: *Target Registration Error* für 250 Messungen (blaue Kreuze). Der initiale **TRE** ist gegen den finalen **TRE** abgetragen. Die Messungen unterhalb der gestrichelten Linie sind erfolgreiche Registrierungen. Rechts: Dice-Koeffizienten vor der Registrierung (grüne Punkte) und hinterher (rote Punkte). Die Messungen sind aufsteigen nach initialem Dice-Koeffizient sortiert.

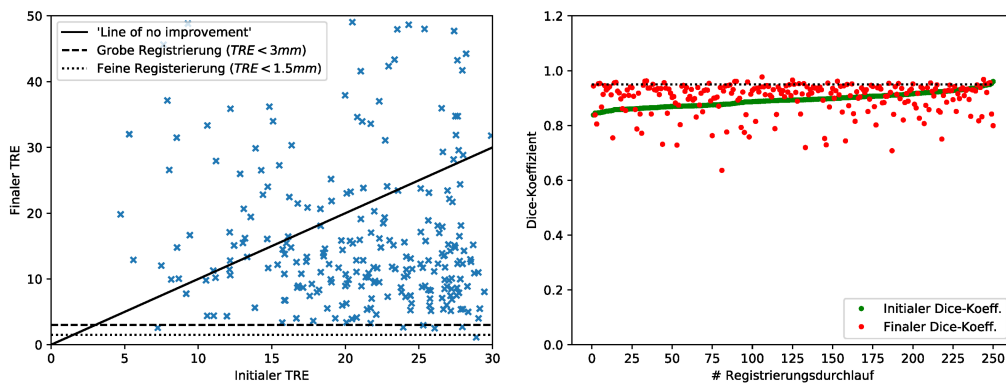


Abbildung 5.17: Optimierungsergebnisse der Kombination SPSA-Gradientendifferenz. Links: *Target Registration Error* für 250 Messungen (blaue Kreuze). Der initiale **TRE** ist gegen den finalen **TRE** abgetragen. Die Messungen unterhalb der gestrichelten Linie sind erfolgreiche Registrierungen. Rechts: Dice-Koeffizienten vor der Registrierung (grüne Punkte) und hinterher (rote Punkte). Die Messungen sind aufsteigen nach initialem Dice-Koeffizient sortiert.



# Kapitel 6

## Diskussion

In dieser Arbeit wurde sich mit der interventionellen 2D-3D-Registrierung auseinandergesetzt. Es wurden die Anforderungen erarbeitet, die dann im Hinblick auf die mathematische Formulierung der Bildregistrierung in ihren Komponenten analysiert wurden. Dazu wurde ein flexibel konfigurierbares Framework für eine 2D-3D-Registrierung implementiert, das Interventionen unterstützen und durch weniger Aufnahmen die applizierte Dosis reduzieren kann.

### 6.1 MultiObjectRegistrationFramework

Das entwickelte Framework für interventionelle Registrierung ist ein flexibles und in bestehende *open source*-Software integrierbares Software-Paket, das durch Austausch einzelner Komponenten an verschiedene Szenarien der interventionellen Eingriffe angepasst werden kann. Das Konzept und die Implementierung des MORF wurden vorgestellt und einzelne Komponenten für die interventionelle Registrierung im Hinblick auf ihre Performanz evaluiert. Ein minimales Beispiel ist im Appendix A gezeigt. Die Motivation dahinter ist es diagnostische Aufnahmen im Interventionsraum nutzen zu können und durch weitere Aufnahmen während der Intervention zu aktualisieren und sowohl Interventionalisten als auch digitalen Assistenzsystemen aktuelle Informationen zur Verfügung zu stellen. Zusätzlich können weitere Templateobjekte registriert werden, die erst während des interventionellen Eingriffs genutzt werden. Damit kann eine Positionierung u.a. von Arbeitsmitteln im Projektionsraum ermöglicht werden.

Das MORF ist als selbstkonfigurierendes Erweiterungsmodul des ITK in C++ und

CUDA entwickelt wurden. Als Grundlage der Implementierung liegt die mathematische Beschreibung der Registrierung (vgl. Formel 2.18). Diese beschreibt die benötigten Komponenten und ermöglicht eine Laufzeitabschätzung. Es konnte gezeigt werden, dass das MORF die theoretische Laufzeitabschätzung praktisch abbildet. Die Hauptklasse des MORF ist verantwortlich für die Orchestrierung des Registrierungsablaufs beginnend mit der Konfiguration der Komponenten anhand des vom Nutzer vorgegebenen Inputs. Für eine beliebige Anzahl von Templateobjekten und Referenzaufnahmen werden Registriereinheiten erstellt, die die Templateobjekte unabhängig voneinander mit einer oder mehreren Referenzaufnahmen registrieren. Dabei initialisiert das MORF die Komponenten und reguliert die Speicherzugriffe auf geteilte Objekte, um eine performante Berechnung im Bezug auf die vorhandene Hardware zu gewährleisten. Darüber stellt es Schnittstellen zur Verfügung, die neben Inputdaten und spezialisierten Komponenten u.a. initiale Transformationsparameter oder Projektionskalibrierungen verarbeiten.

Die entwickelte Compositemetrik erlaubt die effiziente Nutzung mehrerer Referenzaufnahmen für alle Templateobjekte und reduziert durch implizite Parallelisierung der Metrikberechnungen bei ausreichender Hardware-Unterstützung die Laufzeitkomplexität. Die zusätzliche Klassen, die das MORF komplementieren, unterstützen die Laufzeitreduktion durch die parallele Berechnung. Durch die Beschleunigung der Berechnungen soll dem Korrespondenzverlust entgegengewirkt werden, der über die Zeit durch intrinsische und extrinsische Patienten- und Objektbewegungen größer wird (s. Abb. 4.1). Eine allgemeine Registrierung für das Problem zu finden, scheint vor dem Hintergrund vieler Anwendungsszenarien der interventionellen Radiologie nicht machbar zu sein. Stattdessen bietet das MORF die Möglichkeit zeitgleich verschiedene Anwendungsszenarien zu berechnen, Komponenten zu verknüpfen und die benötigten Prozesse zu orchestrieren, um die anwendungsspezifischen bzw. objektspezifischen Registrierungen zu nutzen, die das Problem am besten approximieren. Dazu muss nicht für jeden Fall ein neues Registrierungsobjekt genutzt werden, sondern die vorhandenen Daten werden in einem Framework verarbeitet. Daher können in dieser Arbeit nicht alle Variationen betrachtet werden. Die einzelnen Komponenten und deren Einfluss auf das Verhalten der 2D-3D-Registrierung werden in den folgenden Abschnitten anhand der durchgeführten Experimente diskutiert.

## 6.2 Templateobjekte

Die Templateobjekte sind alle Pixelobjekte, die als zu registrierende Objekte in das MORF eingegeben werden. Das können sowohl diagnostisch erhobene, annotierte



Patienten-DICOM oder Abbildungen der verwendeten Werkzeuge sein. Für das MORF besteht die Einschränkung, dass diese Objekte die Abschwächungswerte enthalten müssen, um für weitere Verarbeitungsprozesse genutzt werden zu können. Daher wird für die Aussagen vorausgesetzt, dass es sich um (segmentierte) MSCT-Aufnahmen handelt, die entsprechend konvertiert wurden. Aufnahmen anderer Modalitäten können nur beschränkt mit den vorgestellten Verfahren registriert werden und sind nicht Teil der Untersuchungen gewesen. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die zu registrierenden Objekte in einer Qualität vorliegen, so dass sie für Projektionsberechnung genutzt werden können. Die Qualität ist ein Kompromiss aus der Auflösung des Objektes und der zu erwartenden Registrierungsgeschwindigkeit. Ab einer Auflösung von mehr als  $1\text{mm}/\text{px}$  steigt die Verarbeitungsdauer um ca. 40%. Die Größe der Aufnahmen spielt für die Performanz eine untergeordnete Rolle, da der Datentransfer zur GPU einmal durchgeführt werden muss. Die Anzahl der Templateobjekte hat einen geringen Einfluss auf die Verlängerung der Iterationen. In Abhängigkeit der vorhandenen Hardware-Ressourcen wird die Anzahl sich auf die Dauer der Registrierung aller Objekte auswirken, je nachdem wieviele *CPU-Threads* parallel genutzt werden können, um sowohl die Registriereinheiten als auch die Metriken zu berechnen. Im Rahmen dieser Arbeit und der Beobachtung der Arbeitsspeichernutzung des Frameworks wird keine Problematik gesehen, da die meisten medizinischen PC-Systeme über ausreichend Arbeitsspeicher verfügen.

### 6.3 Referenzaufnahmen

Die Referenzaufnahmen werden während der Intervention gemacht, um in der Intervention den Ist-Zustand anzugeben. Die Referenzaufnahmen werden im interventionellen Setting von C-Arm-System als Fluoroskopie oder Röntgenprojektion durchgeführt. Die Projektionsgeometrie wird im DICOM hinterlegt, so dass diese rekonstruiert werden kann. Ebenso befindet sich die Information der Positionierung des Isozentrums der Projektionsgeometrie im DICOM, so dass die Projektionen einen Bezug zum Weltkoordinatensystem haben. Alle Referenzaufnahmen stehen im MORF jeder Registriereinheit zur Auswertung zur Verfügung. Durch den ausschließlich lesenden Zugriff auf die Aufnahmen, stellen das keine Betrüchtigung der Geschwindigkeit dar. Wie die Auswertung gezeigt haben, beeinflussen die Referenzaufnahmen den Registrierungsablauf in zweierlei Hinsicht. Zum einen nimmt die Registrierungsdauer mit Zunahme der Pixelanzahl zu, da mehr Berechnungen für die Berechnung des DRR ausgeführt werden müssen. Mehr Pixel bedeutet einen hohen Speichertransfer entweder von der Grafikkarte zum CPU oder

innerhalb Metrikberechnungen. Mit steigender Pixelanzahl kann sich die Berechnungszeit der Metrik im Bezug von  $512^2px$  zu  $2048^2px$ . Zum anderen verlangsamten mehrere Aufnahmen, die Registrierung, da durch die Bewegung des C-Arms, die Aufnahmezeitpunkt stark auseinanderrückt und keine zeitnahe Registrierung ermöglicht. Daher wird eine schnelle Registrierung nur möglich wenn eine Aufnahme gemacht wird. Neue Entwicklungen in der kardiologischen und neurochirurgischen Bildgebung bieten Systeme an, die zwei orthogonal zueinander stehende Aufnahmen machen können [181]. Zwei Aufnahmen bieten eine stabilere Registrierung, haben aber auch die doppelte Strahlendosis. Die Applikation von Strahlendosis soll interventionell dem *ALARP*-Prinzip folgen. Was der sich positiv auf die Berechnung der Registrierung aus einer Projektion auswirkt, ist es die Projektion aus einer Perspektive aufzunehmen, die keine Bewegung erfordert und so Vibrationen und Bewegungsdeformation des C-Arm-Systems zu minimieren. Anderenfalls ermöglicht das MORF die Integration kalibrierter Aufnahmegeometrien [105], [182], [183].

## 6.4 Transformationen

Die Registrierung mittels einer rigiden Transformation ist der Kompromiss der für eine effiziente Berechnung in Kauf genommen wird. Schaut man sich die nächst komplexere Transformation an, die affinen Transformationen, kommen Parameter hinzu, die keine Entsprechung im menschlichen Körper haben. Insbesondere Parameter, wie die Skalierung reduziert die Robustheit der Registrierung, da bei einer Projektion nicht differenziert werden kann zwischen der Skalierung und dem Verschieben des Templateobjektes entlang der Projektionsachse. Andere Parameter wie die Scherung haben weder in der internen noch externen Bewegung des Abdomen eine Entsprechung. Einige Organe weisen dennoch komplexe Deformationen durch Bewegung auf. So haben Organe, wie Darm oder Lunge, Deformationen, die nicht als rigide Transformation angenähert werden können. Damit ist die Annahme alle Organe als rigide Körper zu betrachten nicht haltbar. In diesen Fällen kann die Transformation in zwei Schritte zerlegt werden. Es lässt sich die für das Organ spezifische globale Transformation weiterhin als rigide Transformation annähern. Dann folgt eine lokale deformierbare Transformation, die die komplexeren Bewegungsmuster genauer annähern. In diesem Fall muss von einer erhöhten Dauer der Registrierung ausgegangen werden, da der Parameterraum der deformierbaren Transformationen deutlich größer ist und die Optimierungen zu unplausiblen Lösungen führen können. Die Partitionierung des Körpers können diesen Registrierungsschritt ebenso beschleunigen, da nach einer spezifischen lokalen Lösung gesucht wird,

die entweder weniger Stützpunkte für die korrekte Repräsentation der Deformation benötigt oder verringertem Einfluss von benachbarten Strukturen unterliegt.

## 6.5 Virtuelle Projektion

Die virtuelle Projektion oder auch die Berechnung des DRR stellt den interdimensionalen Schritt vom  $\mathbb{R}^3$  zum  $\mathbb{R}^2$  dar. Die Projektion der Templateobjekte in den Bildraum des Referenzbildes ist mit einer hohen Laufzeit verbunden. Dabei spielen drei Faktoren eine Rolle: Die Auslösung des Templateobjekts, die Pixelanzahl des zu rendernden DRR und die Wahl des Algorithmus. Die ersten beiden Faktoren sind bereits diskutiert worden. Der Algorithmus für diese Arbeit ist eine Linienintegration einer Geraden zwischen dem Quellpunkt und einem Pixel auf der virtuellen Detektoroberfläche. Die Qualität und Schnelligkeit dieses Algorithmus wird erreicht durch eine massive Parallelisierung auf einer GPU. Zusätzlich zu der Nutzung der GPU wurde für diese Arbeit die Geschwindigkeit verbessert, in dem mit einem Speichertransfer das Objekt im Grafikspeicher abgelegt wird und dann eine angepasste Transformation mit wenigen Bytes für die Berechnung des DRR transferiert werden müssen. Dadurch wird der Flaschenhals des Datentransfers auf ein Minimum reduziert. Uneri *et. al.* führen gleichzeitig die Berechnung der Metrik auf der GPU aus, was die Registrierung beschleunigt, aber auch die Flexibilität und Integration in weitere ITK-Module reduziert.

## 6.6 Interpolation

Die Interpolation ist der Schritt, der auf Pixelebene das projizierte DRR dem Referenzbild angleicht, um diese Bilder pixelweise zu vergleichen und einen metrischen Wert zu bestimmen. Dieser Vorgang ist speicherintensiv, da für jeden Pixel der Referenzaufnahme ein korrespondierender Pixel in dem DRR bestimmt wird. Im Fall der *NearestNeighbor*-Interpolation wird ein Speicherzugriff pro Pixel benötigt. Bei der linearen Interpolation werden die Pixelwerte der vier nächsten Pixel aufgerufen. Die BSpline- und Gauss-Interpolation greifen auf deutlich mehr Pixel zu, was zu höheren Laufzeiten führt, bei einer Genauigkeit, die nicht mehr relevant ansteigt. Durch die Wahl die Größe des DRR dem Referenzbild anzupassen, kann die *NearestNeighbor*-Interpolation im MORF genutzt werden und die Laufzeit reduziert werden ohne Verlust der Genauigkeit. Da die Speicherzugriffe unabhängig voneinander lesend erfolgen ist die Parallelisierung erfolgt.

## 6.7 Metriken

Metriken stellen als Ähnlichkeitsfunktion den Grad der Korrespondenz zwischen Templateobjekt und Referenzbild dar. Die metrischen Karten befüllen den Parameterraum mit Werten für die aktuelle Registrierung und stellen in dieser Arbeit einen sechsdimensionalen Hyperraum dar, der je einen Freiheitsgrad pro Transformationsparameter besitzt. Da die direkte Visualisierung des Hyperraums nicht möglich ist, wurden einzelne Dimensionen als metrische Karten abgebildet. Das reduziert natürlich die geometrische Verknüpfung der Dimensionen und 1D- oder 2D-Karten können falsch interpretiert werden. Daher bieten die gezeigten Karten lediglich ein tendenzielles Verhalten der Metriken. Für die simulierte Transformationen über nicht-segmentierten Objekten kann noch eine relativ glatte Metrik beobachtet werden. Weichen die DRR stärker von den Referenzaufnahmen ab, verliert die Metrik an Glattheit. Das wird u.a. beim Regelfall durch die Diskretisierung bzw. Pixelnatur der Bilder verursacht. Als Ergebnis sind die metrischen Funktionen mit Störungen belegt, was die Komplexität der Berechnung erhöht. Metriken mit Störungen fordern die Optimierungsfunktionen mit lokalen Extrema heraus. In dieser Arbeit wurden drei Metriken betrachtet. Die NCC-Metrik stellt eine Korrelation zwischen gleichen Intensitätsverteilungen her. Daher funktioniert sie gut für die Registrierung vollständiger Objekte. Ändern sich die Intensitätszusammenhänge grundlegend, geht diese Korrelation verloren, wie man bei den metrischen Karten der einzelner Objekte erkennt. Die MI ist in dieser Hinsicht spezifischer, da die Transformation eine höhere Abstrahierung darstellt und keine Intensitätsidentität zwischen DRR und Referenzaufnahme bestehen muss. Zudem zeigt sich die MI durch ihre schnelle Berechnung als guter Kandidat für die einfache 2D-3D-Registrierung. Für den Bereich einzelner Objekte zeigt sich die gradientenbasierte GD-Metrik mit dem besten metrischen Verhalten der vorgestellten Metriken. Das liegt daran, dass Gradienten die Eigenschaft haben mehr Information in einem Bildpunkt darzustellen (Magnitude und Richtung). Es lässt sich aus den Versuchen ableiten, dass Objekte, die starke Gradienten aufweisen für 2D-3D-Registrierungen präferiert sind. Das spiegelt die Literatur zu diesem Themenbereich wieder, die mit als Zielstrukturen die Wirbelsäule oder andere Hochkontraste als Treiber der Registrierungen nutzt.

**Compositemetrik** Um die Kombination mehrere Referenzaufnahmen in einer Registrierung zu platzieren, wird die Compositemetrik als Werkzeug für das automatisierte Management dieser Aufnahmen vorgestellt. Neben der impliziten Nebenläufigkeit und

der Bildung eines Metawertes über die Submetriken, bietet sie die Möglichkeit der Gewichtung der zugeordneten Metriken. Mit der Gewichtung können Referenzaufnahmen eine Bedeutung verliehen werden. Orthogonale Aufnahmen bilden die maximal komplementäre Information ab, während Projektionen, die in einen geringen Winkel aufgenommen wurden durch einen geringen Gewichtungsfaktor die Registrierung weniger beeinflussen. Der Nutzen der Compositemetrik ist bei einer einzelnen Aufnahme beschränkt, da sie dann als Wrapper-Klasse funktioniert ohne die implementierten Funktionen auszuführen.

## 6.8 Optimierungsfunktion

Zusammen mit der Metrik bilden die Optimierungsfunktion den mathematischen Kern zur Lösung des Registrierungsproblems, das in der einfachsten Beschreibung der Registrierung formuliert wird (s. Formel 2.16) [81]. Eine ideale metrische Funktion ist an allen Punkten differenzierbar für eine optimale Lösungsstrategie. Wie gezeigt wurde, sind die metrischen Karten nur unter besonderen Umständen entsprechend glatt. Daher wird eine Optimierungsstrategie gesucht, die die Störungen in der Metrik kompensiert oder auf andere Art und Weise umgehen kann. Das Konzept ist es nicht die Derivate der Metrik zu nutzen, sondern Pseudogradienten zu berechnen, wie es der SPSA-Optimierer tut. Dadurch wird eine Unabhängigkeit von der lokalen metrischen Landschaft gewonnen. Die Nachteile sind bei den vorgestellten Optimierungsverfahren eine erhöhte Anzahl an Metrikevaluationen, um den Pseudogradienten zu errechnen und Konfiguration der Optimierungsfunktionsparameter, die für jede Funktion abweichend sind. Mit den genutzten Parametern konnten für die Kombination des Powell-Optimizers mit der MI-Metrik gezeigt werden, dass das Framework einfache Registrierungen bewältigen kann. Die Versuche haben auch bestätigt, dass eine gute Registrierung von den Parametereinstellungen abhängig ist. Lokale Extrema sind besonders bei gestörten Metriken eine große Herausforderung. Eine gängige Strategie ist die Berechnung vieler metrischer Punkte, die über dem metrischen Raum verteilt sind und den Subraum mit dem geringsten Wert für die Verfeinerung der Suche zu nutzen [80]. Dazu werden wieder mehrere Stützpunkte des ermittelten Subraumes vermessen. Neben vielen Auswertungen der Metrik ist diese Strategie hauptsächlich sinnvoll, wenn es sich um eine globale Optimierungsstrategie handelt. In dieser Arbeit geht es um die Annahme, dass eine Optimierung, die den metrischen Trichter nicht verlässt keine globale Multistartoptimierung benötigt, da sich das initiale Parameterset in der Nähe des globalen Extremum befindet. Die Berechnungen der Optimierungsfunktionen sind durch Speicherallokation, Lese- und

Schreibzugriffen und einer nicht definierten Anzahl an Iterationen i.d.R. nicht stabil genug ein Ergebnis in Echtzeit zu berechnen. Die Integration von Komponenten, die eine Registrierungsberechnung in kurzer Zeit bewältigen, ist für eine Integration in den interventionellen Workflow essentiell. Das MORF legt in den Bereichen Integration und Management die Grundlagen als schnelles und leichtgewichtiges Framework. Wird die Wahl der Optimierungsparameter derart gewählt, dass eine schnelle Berechnung erzwungen wird (z.B. über die Iterationsanzahl, Konvergenzrate oder Fehlertoleranz), führt das häufig zu instabilen Registrierungen.

## 6.9 Registrierungsqualität

Die Registrierungsqualität bzw. die Genauigkeit der Registrierung ist das ausschlaggebende Merkmal für eine gute Registrierung. Daher ist die Wahl der Qualitätsmessung wichtig. Der direkte Vergleich von Metriken bzw. deren Werten sind in der Regel als nicht verlässlich zu bewerten [184]. Auch die alleinige Aussage eines Dice-Koeffizienten oder TRE sind ohne Zusammenhang nicht ausreichend für die Beschreibung der Qualität einer Registrierung. Diese Aussagen, die aus diesen Stellvertretermaßstäben ableiten, müssen daher sorgfältig interpretiert werden und ein direkter Vergleich ist selten möglich [185]. Insbesondere wenn es um die Wahl der Landmarken geht, ist eine Selektionsverzerrung nicht ausgeschlossen.

Empfohlen wird daher sich an Goldstandards zu orientieren und bekannte Datensätze für den Vergleich heranzuziehen [185]. In dieser Arbeit wurde unter den beschriebenen Umständen von der Nutzung der Standardaufnahmen abgesehen, da durch die Simulationssituation die Transformationsparameter vollständig in den Experimenten kontrolliert und erfasst werden können. Das erlaubt den Einsatz der vorgeschlagenen Evaluation für die Genauigkeit. Beim Übergang in den realen Einsatz müssen die Evaluationskriterien angepasst werden. Das kann zum Einen durch die Goldstandarddatensätze sein [174] oder durch Phantome, deren Maße und Landmarken bekannt sind. Digitale Phantom mit menschlicher Anatomie und physiologischen Bewegungen können ein neuer Standard für Registrierungsevaluierung werden, da die Kontrollpunkte beliebig engmaschig im Phantom verteilt werden können.

## 6.10 Laufzeitkomplexität

Auch wenn durch die Parallelisierung mathematisch betrachtet keine geringere Laufzeitkomplexität erreicht wird, so werden die realen Anwendungen, deren Problemgrößen endlich groß sind, deutlich beschleunigt. Die Laufzeit einer Registrierung hängt in erster Linie von der Anzahl der Iterationen der Optimierungsfunktionen ab. Eine geringe Anzahl an Iterationen bedeutet eine schnelle Konvergenz und eine geringe Anzahl an Metrikevaluationen. Da Optimierungsfunktionen, die keinen Jacobi-Matrix nutzen, auf andere Weise einen Iterationsschritt berechnen, werden dazu weitere Metrikevaluationen berechnet. So berechnet die Powell-Optimierung für die Suche entlang einer Dimension  $n$  weitere Schritte. Auch SPSA bildet einen Pseudogradienten mit mindestens 2 Evaluation und mehr, wenn es um stabilere Gradienten geht.

Um die Laufzeit weiter zu senken, können weitere Prozessschritte, wie die Berechnung der Projektion und die metrische Auswertung, zusammengefasst werden. Besonders die Projektion, Interpolation und Metrikberechnung lassen sich in einem Prozess zusammenfassen, der sich auf einer GPU schnell berechnen lässt[180]. Dabei verliert das MORF die Flexibilität an spezifische interventionelle Szenarien angepasst werden zu können. Daher ist dieser Vorgang als Ziel einer fallspezifischen Anwendung denkbar. So ist eine weitere Optimierung immer ein Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Flexibilität. Mit der Verbreitung der Deep Learning-Methoden lassen sich bereits für 3D-3D-Registrierungen die Transformationsparameter mit einem neuronalen Netz annähern. Eine Translation dieser Methoden in das Feld der interventionellen Registrierung würde entweder die Anzahl der benötigten Evaluationen reduziert werden oder aus dem Referenzbild und der Geometrie direkt ein DRR generieren. Für eine generelles Training fehlen noch ausreichend Datensätze, weswegen die ersten Versuche auf digitalen Phantomen oder argumentierten Datensätzen trainiert werden [115], [152].

## 6.11 Weitere Betrachtungen

**Initialisierung** Die Initialisierung einer Registrierung ist essentiell für die Dauer und Erfolg, da 2D-3D-Registrierungen eine geringe Reichweite bzgl. der Parameter haben [186], [187]. Das Ziel der Initialisierung in der Intervention ist, dass wenig bewegliche Elemente initial registriert sind, da sie weiterhin für eine stabile Registrierung sorgen. Idealerweise sind die rigiden Knochen als kontraststarke Features geeignet.

Andere Strategien sind der Registrierung ein gutes initiales Parameterset zugeben. Das kann durch eine 3D-3D-Registrierung mit einem präinterventionellem Patientendaten-

satz erfolgen. Dazu ist eine zusätzliche deformierbare Registrierung möglich, um das hochaufgelöste präinterventionelle Volumen den veränderten Umständen anzunähern. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Vorberechnung möglicher Positionierung des Körpers im Raum, aus denen diejenige als Startposition gewählt wird, die den besten metrischen Wert hat [139], [188]. Da die Berechnungen im Vorhinein gemacht werden können, wird keine Zeit der Intervention verwendet. Eine Strategie ist die Ausnutzung des Projektion-Slice-Theorem, um eine initiale Rotation und Translation zu schätzen [186].

**Multiresolutionregistrierung** Das in Abschnitt 2.3.4 erwähnte Konzept der Multiresolutionregistrierung findet bei dem vorgestellten Framework keine Anwendung. Das liegt zum einen daran, dass für das Downsampling und Upsampling weitere Ressourcen gebunden werden, auch wenn es sich mit einer GPU-Implementierung zeiteffizient ermöglichen ließe. Zum anderen ist die Idee des Downsampling für eine bessere Initialisierung und einen erweiterten Metrik-Trichter gedacht (vgl. Abb. 2.10). Dieser verbreiterte Trichter erhöht die Reichweite der Metrik und diese wird benötigt, wenn die Transformationsparameter sich aus dem Metrik-Trichter herausbewegen. Erfolgen die Referenzaufnahmen hohen Frequenz, um die räumliche Korrelation aufrecht zu erhalten, ist ein Downsampling nicht notwendig, da es sich um kleine Parameterschritte handelt und unter Annahme eines hohen Gradienten im Trichter die Optimierung effizient abläuft.

**Regularisierung** Betrachtet man die mathematische Beschreibung der Registrierung, befindet sich darin ein Regularisierungsterm [41]. Dieser Term soll eine plausible Registrierung forcieren, während unplausible Lösungen mit einem hohen Fitnesswert "bestraft" werden [189] oder Randbedingungen einführen, die nur gewisse Lösungen zulassen [190]. In dieser Arbeit wird dieser Term implizit in die Lösung integriert durch die Wahl einer restriktiven Transformation. Die eingeschränkte Anzahl an Transformparametern verhindert, dass eine unplausible Transformation als Lösung ermittelt werden kann, da Nachbarschaftsbeziehungen zwischen den Bildpunkten und die Glattheit der Objektkanten erhalten bleibt. Damit entfällt ein zusätzlicher Berechnungsaufwand für eine Regularisierung. Nichtsdestotrotz ermöglicht der Aufbau des vorgestellten Frameworks eine Integration eines Regularisierungstermes über die Optimierungs- oder Metrikfunktion.



## Kapitel 7

# Zusammenfassung und Ausblick

Die interventionelle Eingriffe sind ein wichtiges Werkzeug für Therapie und Diagnostik von oligometastaisierten Karzinomen. Darüber hinaus gilt für zukünftige interventionelle Methoden die Grundlagen zu legen, um die Erfolgsrate in der Therapie zu steigern. Die Bildgebung spielt in beiden Fällen eine große Rolle, da sie sowohl die Interventionalisten, als auch die digitalen Assistenzsysteme mit Informationen versorgt. In dieser Arbeit wurde ein leichtgewichtiges Framework für die interventionelle 2D-3D-Registrierung entwickelt, das es ermöglicht die hochauflösten diagnostischen Bilddaten im Interventionsraum mit wenigen Aufnahmen zu registrieren und auf diese Weise einen Informationstransfer zu schaffen. Dazu wurde der Registrierungsprozess analysiert und die Komponenten, Parameter und Inputs identifiziert sowie deren Einfluss auf die Registrierung untersucht. Des Weiteren wurde aufgrund dieser Erkenntnisse das selbstkonfigurierende Framework MORF entwickelt, das eine einfache Integration und performante Orchestrierung der Komponenten erlaubt. Dazu bleibt die Wahl der Komponenten dem Nutzer überlassen, um für spezielle Anwendungsfälle flexibel zu bleiben. Gleichzeitig übernimmt stellt das Framework eine schnelle interdimensionale Projektionsmethode vor, die durch die Nutzung der GPU die Berechnungszeit senkt. Das MORF ermöglicht in der Diagnostik nicht verwendete Instrumente oder Objekte in die interventionelle Registrierung einzuführen und unabhängig zu registrieren, da es für multiple Objekte entwickelt wurde. In Simulationen konnte gezeigt werden, dass es sowohl einfache Registrierungen bewältigen kann, als auch Registrierungen, die neue interventionelle Elemente, wie Biospienadeln enthalten. Weiterhin wurden Untersuchungen durchgeführt um Metrik- und Optimierungsfunktionen für bestimmte Anwendungsfälle

zu evaluieren. Zu untersuchen bleiben die besten Optimierungsparameter für bestimmte Komponentenkonfigurationen und Anwendungsfälle.

Weichselbaum wird zitiert mit der Aussage: “*Oligo is just a subset, a lower bound of metastasis*” (Oligo ist nur eine Untermenge, eine untere Grenze der Metastasierung) [15]. Darüber hinaus entwickelt sich eine diagnostische Molekularanalytik mit einer differenzierten Therapiestrategie für OMD. Teil dieser Diagnostik ist das Feld der sogenannten "Radiomics". Dabei geht es um das Erkennen von komplexen Zusammenhängen aus einem Bildinformativvektor, der auf komplementären Modalitäten beruht. Daher ist eine wichtige Trendwende in der Therapie von metastasierenden Karzinomen die Differenzierung nach molekularen Subtypen, die je nach Herkunfts- und Zielgewebe auf unterschiedliche Theranostika ansprechen [2], [13], [191]. Mehr zu wissen bedeutet damit die Option auf eine verbesserte Behandlung.

Die bildgestützte Intervention trägt dazu einen wichtigen Teil bei. Insbesondere eröffnet die interventionelle Bildregistrierung eine Vielzahl an forschungsbezogener, diagnostischer und therapeutischer Hilfestellungen. In der Forschung erlaubt eine Bildregistrierung die für Radiomics benötigte Datengrundlage aufzubauen. Dazu müssen die aus den diagnostischen Verfahren ermittelten Merkmalsvektoren punktgenau mit den Materialproben für die molekulare Signatur zusammengebracht werden. In diesen Fall und der feinnadelgestützten Diagnostik kann die Bildregistrierung zur Werkzeugnavigation und Orientierung des Interventionalisten dienen. Die Grundlage dafür liegt in den patientenspezifischen Datensatz durch die bildgebenden Verfahren, wie CT, MRT oder PET. In der interventionellen Therapie ist die Bildregistrierung als Brücke zwischen Planung auf den diagnostischen Daten und der Therapiedurchführung im Interventionsraum wichtig. Ein weiteres Anwendungsgebiet in der Intervention, das von der 2D-3D-Registrierung profitieren wird, ist der Einsatz von robotischen Assistenten, die mit den berechneten Registrierungstransformationen Informationen über die geänderte Situation erhalten. Um solche Systeme responsiv zur aktuellen Situation zu haben, ist eine schnelle Registrierung notwendig.

Das Forschungsfeld des *Deep Learning*, das seit einigen Jahren verbesserte Segmentierungs- und Registrierungsalgorithmen hervorgebracht hat, besitzt momentan ein Defizit im Bereich der interventionellen Bildregistrierung. Das ist unter anderem dem Umstand geschuldet, dass die Datenlage zum Trainieren der geeigneten Architekturen nicht ausreichend ist, da es schwierig und unzuverlässig ist, Bilddaten manuell zu registrieren, insbesondere wenn es um deformierbare Verformungen geht. Der vermehrte

Einsatz von *Deep Learning*-Anwendungen in der interventionellen Bildregistrierung wird bei ausreichender Datenlage die 2D-3D-Registrierung um eine echte Deformierbarkeit erweitern. Bis dahin werden die klassischen 2D-3D-Registrierungsverfahren zum einen den Weg bereiten für eine bessere Datensituation und zum Anderen der Wissenschaft im Bezug auf Diagnostik und Therapie der Oligometastasierung vielversprechende Optionen an die Hand geben.



# Literatur

- [1] M. Riihimäki, A. Hemminki, J. Sundquist und K. Hemminki, „Patterns of metastasis in colon and rectal cancer OPEN“, *Nature Publishing Group*, 2016. DOI: 10.1038/srep29765.
- [2] N. M. deSouza, Y. Liu, A. Chiti, D. Oprea-Lager, G. Gebhart, B. E. Van Beers, K. Herrmann und F. E. Lecouvet, „Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group“, *European Journal of Cancer*, Jg. 91, S. 153–163, März 2018, ISSN: 0959-8049. DOI: 10.1016/J.EJCA.2017.12.012.
- [3] S. Hellman und R. R. Weichselbaum, „Oligometastases.“, *Journal of Clinical Oncology*, Jg. 13, Nr. 1, S. 8–10, Jan. 1995, ISSN: 0732-183X. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- [4] R. R. Weichselbaum und S. Hellman, *Oligometastases revisited*, Juni 2011. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.44.
- [5] B. Vogelstein, N. Papadopoulos, V. E. Velculescu, S. Zhou, L. A. Diaz und K. W. Kinzler, „Cancer Genome Landscapes“, *Science*, Jg. 339, Nr. 6127, S. 1546–1558, März 2013, ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.1235122.
- [6] A. Forner, R. Vilana, C. Ayuso, L. Bianchi, M. Solé, J. R. Ayuso, L. Boix, M. Sala, M. Varela, J. M. Llovet, C. Brú und J. Bruix, „Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma“, *Hepatology*, Jg. 47, Nr. 1, S. 97–104, Dez. 2007, ISSN: 02709139. DOI: 10.1002/hep.21966.
- [7] J.-E. Kim, S. H. Kim, S. J. Lee und H. Rhim, „Hypervascular Hepatocellular Carcinoma 1 cm or Smaller in Patients With Chronic Liver Disease: Characteri-

- zation With Gadoteric Acid–Enhanced MRI That Includes Diffusion-Weighted Imaging“, *American Journal of Roentgenology*, Jg. 196, Nr. 6, W758–W765, Juni 2011, ISSN: 0361-803X. DOI: 10.2214/AJR.10.4394.
- [8] K. Khalili, T. K. Kim, H.-J. Jang, M. A. Haider, L. Khan, M. Guindi und M. Sherman, „Optimization of imaging diagnosis of 1–2cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization“, *Journal of Hepatology*, Jg. 54, Nr. 4, S. 723–728, Apr. 2011, ISSN: 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.025.
- [9] Y. R. Choi, J. W. Chung, M. H. Yu, M. Lee und J. H. Kim, „Diagnostic accuracy of contrast-enhanced dynamic CT for small hypervascular hepatocellular carcinoma and assessment of dynamic enhancement patterns: Results of two-year follow-up using cone-beam CT hepatic arteriography“, *PLOS ONE*, Jg. 13, Nr. 9, G. Sitia, Hrsg., e0203940, Sep. 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0203940.
- [10] E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, A. Bardelli, A. Benson, G. Bodoky, F. Ciardiello, A. D’hoore, E. Diaz-Rubio, J.-Y. Douillard, M. Ducreux, A. Falcone, A. Grothey, T. Gruenberger, K. Haustermans, V. Heinemann, P. Hoff, C.-H. Köhne, R. Labianca, P. Laurent-Puig, B. Ma, T. Maughan, K. Muro, N. Normanno, P. Österlund, W. J. G. Oyen, D. Papamichael, G. Pentheroudakis, P. Pfeiffer, T. J. Price, C. Punt, J. Rieke, A. Roth, R. Salazar, W. Scheithauer, H. J. Schmoll, J. Tabernero, J. Taïeb, S. Tejpar, H. Wasan, T. Yoshino, A. Zaanani und D. Arnold, „ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer special articles Annals of Oncology“, *Annals of Oncology*, Jg. 27, S. 1386–1422, 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.
- [11] L. Herszenyi, F. Farinati, A. Cecchetto, C. Marafin, N. de Maria, R. Cardin und R. Naccarato, „Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology.“, *The Italian journal of gastroenterology*, Jg. 27, Nr. 9, S. 473–8, Dez. 1995, ISSN: 0392-0623.
- [12] N. Goossens, X. Sun und Y. Hoshida, „Molecular classification of hepatocellular carcinoma: potential therapeutic implications.“, *Hepatic oncology*, Jg. 2, Nr. 4, S. 371–379, 2015, ISSN: 2045-0923. DOI: 10.2217/hep.15.26.
- [13] S. P. Pitroda, N. N. Khodarev, L. Huang, A. Uppal, S. C. Wightman, S. Ganai, N. Joseph, J. Pitt, M. Brown, M. Forde, K. Mangold, L. Xue, C. Weber, J. P. Segal, S. Kadri, M. E. Stack, S. Khan, P. Paty, K. Kaul, J. Andrade, K. P. White,

- M. Talamonti, M. C. Posner, S. Hellman und R. R. Weichselbaum, „Integrated molecular subtyping defines a curable oligometastatic state in colorectal liver metastasis“, *nature communications*, 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-04278-6.
- [14] P. Laurent-Puig und J. Zucman-Rossi, „Genetics of hepatocellular tumors“, *Oncogene*, Jg. 25, S. 3778–3786, 2006. DOI: 10.1038/sj.onc.1209547.
- [15] M. Beishorn, *Pushing the boundaries of curative treatment: more patients with oligometastatic disease could benefit from local therapies*, (Besucht am 2019-03-18). Adresse: <https://cancerworld.net/spotlight-on/pushing-the-boundaries-of-curative-treatment-more-patients-with-oligometastatic-disease-could-benefit-from-local-therapies/>.
- [16] J. M. Franklin, R. A. Sharma, A. L. Harris und F. V. Gleeson, „Personal View Imaging oligometastatic cancer before local treatment“, Department of Radiology, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK, Techn. Ber., 2016, e406–e414. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30277-7.
- [17] Z. Sparchez und T. Mocan, „Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma.“, *World journal of hepatology*, Jg. 10, Nr. 7, S. 452–461, Juli 2018, ISSN: 1948-5182. DOI: 10.4254/wjh.v10.i7.452.
- [18] J. U. Marquardt, P. R. Galle und A. Teufel, „Molecular diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma (HCC): An emerging field for advanced technologies“, *Journal of Hepatology*, Jg. 56, Nr. 1, S. 267–275, Jan. 2012, ISSN: 0168-8278. DOI: 10.1016/J.JHEP.2011.07.007.
- [19] T. Casanovas, „Rethinking the Role of Liver Biopsy in the Era of Personalized Medicine“, in *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*, Nobumi Tagaya, Hrsg., InTech, Nov. 2012. DOI: 10.5772/53120.
- [20] K. Davio, *Expert Explores Emerging Role of Personalized Medicine in HCC Treatment*, (Besucht am 2019-02-27). Adresse: <https://www.onclive.com/conference-coverage/ilca-2018/expert-explores-emerging-role-of-personalized-medicine-in-hcc-treatment>.
- [21] G. Colella, F. Fazioli, M. Gallo, A. De Chiara, G. Apice, C. Ruosi, A. Cimmino und F. de Nigris, „Sarcoma Spheroids and Organoids—Promising Tools in the Era of Personalized Medicine“, *International Journal of Molecular Sciences*, Jg. 19, Nr. 2, S. 615, Feb. 2018, ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms19020615.
- [22] J. Bruix, K. H. Han, G. Gores, J. M. Llovet und V. Mazzaferro, *Liver cancer: Approaching a personalized care*, Apr. 2015. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.007.

- [23] M. R. Oliva und S. Saini, „Liver cancer imaging: role of CT, MRI, US and PET.“, *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, Jg. 4 Spec No, Nr. Spec No A, S. 42–6, Apr. 2004, ISSN: 1470-7330. DOI: 10.1102/1470-7330.2004.0011.
- [24] C. S. Ng, A. G. Chandler, W. Wei, D. H. Herron, E. F. Anderson, R. Kurzrock und C. Charnsangavej, „Reproducibility of CT perfusion parameters in liver tumors and normal liver“, *Radiology*, Jg. 260, Nr. 3, S. 762–770, Sep. 2011, ISSN: 00338419. DOI: 10.1148/radiol.11110331.
- [25] M. R. Meijerink, J. H. T. van Waesberghe, L. van der Weide, P. van den Tol, S. Meijer und C. van Kuijk, „Total-liver-volume perfusion CT using 3-D image fusion to improve detection and characterization of liver metastases“, *European Radiology*, Jg. 18, Nr. 10, S. 2345–2354, Okt. 2008, ISSN: 09387994. DOI: 10.1007/s00330-008-0996-8.
- [26] K. R. Thulborn, A. Lu, I. C. Atkinson, F. Damen und J. L. Villano, *Quantitative Sodium MR Imaging and Sodium Bioscales for the Management of Brain Tumors*, Nov. 2009. DOI: 10.1016/j.nic.2009.09.001.
- [27] G. Madelin und R. R. Regatte, „Biomedical applications of sodium MRI in vivo“, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Jg. 38, Nr. 3, S. 511–529, Sep. 2013, ISSN: 10531807. DOI: 10.1002/jmri.24168.
- [28] N. S. White, C. R. McDonald, N. Farid, J. Kuperman, D. Karow, N. M. Schenker-Ahmed, H. Bartsch, R. Rakow-Penner, D. Holland, A. Shabaik, A. Bjørnerud, T. Hope, J. Hattangadi-Gluth, M. Liss, J. K. Parsons, C. C. Chen, S. Raman, D. Margolis, R. E. Reiter, L. Marks, S. Kesari, A. J. Mundt, C. J. Kaine, B. S. Carter, W. G. Bradley und A. M. Dale, *Diffusion-weighted imaging in cancer: Physical foundations and applications of restriction spectrum imaging*, Sep. 2014. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3534.
- [29] S. Aronhime, C. Calcagno, G. H. Jajamovich, H. A. Dyvorne, P. Robson, D. Dieterich, M. Isabel Fiel, V. Martel-Laferriere, M. Chatterji, H. Rusinek und B. Taouli, *DCE-MRI of the liver: Effect of linear and nonlinear conversions on hepatic perfusion quantification and reproducibility*, Juli 2014. DOI: 10.1002/jmri.24341.
- [30] Y. H. Kim, S. W. Oh, Y. J. Lim, C. K. Park, S. H. Lee, K. W. Kang, H. W. Jung und K. H. Chang, „Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: Assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C- methionine



- PET and perfusion MRI“, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Jg. 112, Nr. 9, S. 758–765, Nov. 2010, ISSN: 03038467. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.06.005.
- [31] L. A. Feldkamp, L. C. Davis und J. W. Kress, „Practical cone-beam algorithm“, *Journal of the Optical Society of America A*, Jg. 1, Nr. 6, S. 612, Juni 1984, ISSN: 1084-7529. DOI: 10.1364/JOSAA.1.000612.
- [32] A. Smakic, N. Rathmann, M. Kostrzewa, S. O. Schönberg, C. Weiß und S. J. Diehl, „Performance of a Robotic Assistance Device in Computed Tomography-Guided Percutaneous Diagnostic and Therapeutic Procedures“, *CardioVascular and Interventional Radiology*, Jg. 41, Nr. 4, S. 639–644, Apr. 2018, ISSN: 1432086X. DOI: 10.1007/s00270-017-1841-8.
- [33] *Recommendations of the ICRP*, ICRP Publi. 1977. DOI: 10.1177/ANIB{\\_}1{\\_}3.
- [34] Statistisches Bundesamt, „Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung-2007“, (Besucht am 2019-03-10), Techn. Ber. Adresse: [https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00012368/5231401077014.pdf](https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00012368/5231401077014.pdf).
- [35] —, „Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2017“, (Besucht am 2019-03-10), Techn. Ber. Adresse: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2017/>.
- [36] H. J. Johnson, M. McCormick und L. Ibanez, *The ITK Software Guide, Updated for ITK 4.5*. 2013, ISBN: 9781930934283. Adresse: [www.itk.org](http://www.itk.org).
- [37] J. Modersitzki, *Numerical Methods for Image Registration*. Oxford University Press, Dez. 2003, ISBN: 9780198528418. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198528418.001.0001.
- [38] D. G. Lowe, „Distinctive image features from scale-invariant keypoints“, *International Journal of Computer Vision*, Jg. 60, Nr. 2, S. 91–110, 2004, ISSN: 09205691. DOI: 10.1023/B:VISI.0000029664.99615.94.
- [39] H. Bay, A. Ess, T. Tuytelaars und L. Van Gool, „Speeded-Up Robust Features (SURF)“, *Computer Vision and Image Understanding*, Jg. 110, Nr. 3, S. 346–359, Juni 2008, ISSN: 10773142. DOI: 10.1016/j.cviu.2007.09.014.

- [40] N. Dalal und B. Triggs, „Histograms of oriented gradients for human detection“, in *Proceedings - 2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2005*, Bd. I, IEEE, 2005, S. 886–893, ISBN: 0769523722. DOI: 10.1109/CVPR.2005.177.
- [41] H. Handels, *Medizinische Bildverarbeitung*, 2. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag / GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden, 2009, S. 432, ISBN: 9783834895714. DOI: 10.1007/978-3-8348-9571-4. Adresse: <https://www.springer.com/de/book/9783835100770>.
- [42] S. K. Zhou, *Medical image recognition, segmentation and parsing : machine learning and multiple object approaches*, 1st, T. Pitts, Hrsg. London: Academic Press, 2015, S. 542, ISBN: 9780128025819.
- [43] R. Adams und L. Bischof, „Seeded region growing“, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, Jg. 16, Nr. 6, S. 641–647, Juni 1994, ISSN: 01628828. DOI: 10.1109/34.295913.
- [44] A. A. Malek, W. E. Z. W. A. Rahman, S. S. Yasiran, A. K. Jumaat und U. M. A. Jalil, „Seed point selection for seed-based region growing in segmenting microcalcifications“, *2012 International Conference on Statistics in Science, Business and Engineering (ICSSBE)*, Adresse: [https://www.academia.edu/23792499/Seed\\_point\\_selection\\_for\\_seed-based\\_region\\_growing\\_in\\_segmenting\\_microcalcifications](https://www.academia.edu/23792499/Seed_point_selection_for_seed-based_region_growing_in_segmenting_microcalcifications).
- [45] S. Tan, L. Li, W. Choi, M. K. Kang, W. D. D’Souza und W. Lu, „Adaptive region-growing with maximum curvature strategy for tumor segmentation in 18F-FDG PET.“, *Physics in medicine and biology*, Jg. 62, Nr. 13, S. 5383–5402, Juli 2017, ISSN: 1361-6560. DOI: 10.1088/1361-6560/aa6e20.
- [46] E. N. Mortensen und W. A. Barrett, „Intelligent scissors for image composition“, in *Proceedings of the 22nd annual conference on Computer graphics and interactive techniques - SIGGRAPH '95*, New York, New York, USA: ACM Press, 1995, S. 191–198, ISBN: 0897917014. DOI: 10.1145/218380.218442.
- [47] E. W. Dijkstra und E. W. Dijkstra, „A Note on Two Problems in Connexion with Graphs“, *NUMERISCHE MATHEMATIK*, Jg. 1, Nr. 1, S. 269–271, 1959. Adresse: <http://citeseer.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.165.7577>.
- [48] M. Färber, J. Ehrhardt und H. Handels, „Live-wire-based segmentation using similarities between corresponding image structures“, *Computerized Medical*

- Imaging and Graphics*, Jg. 31, Nr. 7, S. 549–560, Okt. 2007, ISSN: 08956111. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2007.06.005.
- [49] T. F. Cootes, C. J. Taylor, D. H. Cooper und J. Graham, „Image search using trained flexible shape models“, *Journal of Applied Statistics*, Jg. 21, Nr. 1-2, S. 111–139, Jan. 1994, ISSN: 0266-4763. DOI: 10.1080/757582971.
- [50] T. Cootes, C. Taylor, D. Cooper und J. Graham, „Active Shape Models-Their Training and Application“, *Computer Vision and Image Understanding*, Jg. 61, Nr. 1, S. 38–59, Jan. 1995, ISSN: 1077-3142. DOI: 10.1006/CVIU.1995.1004.
- [51] T. F. Cootes, G. J. Edwards und C. J. Taylor, „Active appearance models“, in, Springer, Berlin, Heidelberg, 1998, S. 484–498. DOI: 10.1007/BFb0054760.
- [52] I. Goodfellow, Y. Bengio und A. Courville, *Deep Learning*. MIT Press, 2016. Adresse: <http://www.deeplearningbook.org/>.
- [53] G. Litjens, T. Kooi, B. E. Bejnordi, A. A. A. Setio, F. Ciompi, M. Ghafoorian, J. A. W. M. J. van der Laak, B. Van Ginneken, C. I. Sanchez, A. Arindra, A. A. A. Setio, F. Ciompi, M. Ghafoorian, J. A. W. M. J. van der Laak, B. Van Ginneken und C. I. Sánchez, „A Survey on Deep Learning in Medical Image Analysis“, *Techn. Ber.*, 2017, S. 60–88.
- [54] A. S. Lundervold und A. Lundervold, „An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI“, *Zeitschrift für Medizinische Physik*, Dez. 2018. DOI: 10.1016/J.ZEMEDI.2018.11.002.
- [55] O. Ronneberger, P. Fischer und T. Brox, „U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation“, Mai 2015.
- [56] O. Jimenez-del-Toro, H. Müller, M. Krenn, K. Gruenberg, A. A. Taha, M. Winterstein, I. Eggel, A. Foncubierta-Rodríguez, O. Goksel, A. Jakab, G. Kontokotsios, G. Langs, B. H. Menze, T. S. Fernandez, R. Schaer, A. Walleyo, M. Weber, Y. D. Cid, T. Gass, M. Heinrich, F. Jia, F. Kahl, R. Kechichian, D. Mai, A. B. Spanier, G. Vincent, C. Wang, D. Wyeth und A. Hanbury, „Cloud-Based Evaluation of Anatomical Structure Segmentation and Landmark Detection Algorithms: VISCERAL Anatomy Benchmarks“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Jg. 35, Nr. 11, S. 2459–2475, 2016, ISSN: 0278-0062. DOI: 10.1109/TMI.2016.2578680.
- [57] M. Puesken, B. Buerke, R. Fortkamp, R. Koch, H. Seifarth, W. Heindel und J. Weßling, „Liver Lesion Segmentation in MSCT: Effect of Slice Thickness on Segmentation Quality, Measurement Precision and Interobserver Variability“, *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden*

- Verfahren*, Jg. 183, Nr. 04, S. 372–380, Apr. 2011, ISSN: 1438-9029. DOI: 10.1055/s-0029-1245983.
- [58] A. A. Taha und A. Hanbury, „SOFTWARE Open Access Metrics for evaluating 3D medical image segmentation: analysis, selection, and tool“, *BMC Medical Imaging*, Jg. 15, S. 29, 2015. DOI: 10.1186/s12880-015-0068-x.
- [59] L. R. Dice, „Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species“, *Ecology*, Jg. 26, Nr. 3, S. 297–302, Juli 1945, ISSN: 00129658. DOI: 10.2307/1932409.
- [60] K. H. Zou, S. K. Warfield, A. Bharatha, C. M. C. Tempany, M. R. Kaus, S. J. Haker, W. M. Wells Iii, F. A. Jolesz, R. Kikinis und F. St. „Statistical Validation of Image Segmentation Quality Based on a Spatial Overlap Index 1 : Scientific Reports“, *Techn. Ber.* 2, 2004, S. 178–189.
- [61] P. Cignoni und R. Scopigno, „Metro: measuring error on simplified surfaces“, *Computer Graphics Forum*, Jg. 17, Nr. 2, S. 167–174, 1998. DOI: 10.1111/1467-8659.00236.
- [62] G. Chlebus, A. Schenk, J. H. Moltz, B. van Ginneken, H. K. Hahn und H. Meine, „Automatic liver tumor segmentation in CT with fully convolutional neural networks and object-based postprocessing“, *Scientific Reports*, Jg. 8, Nr. 1, S. 15497, Dez. 2018, ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-018-33860-7.
- [63] M. Esfandiarkhani und A. H. Foruzan, „A generalized active shape model for segmentation of liver in low-contrast CT volumes“, *Computers in Biology and Medicine*, Jg. 82, S. 59–70, März 2017. DOI: 10.1016/J.COMPBIOMED.2017.01.009.
- [64] M. Goryawala, S. Gulec, R. Bhatt, A. J. McGoron und M. Adjouadi, „A low-interaction automatic 3D liver segmentation method using computed tomography for selective internal radiation therapy.“, *BioMed research international*, Jg. 2014, S. 198015, 2014, ISSN: 2314-6141. DOI: 10.1155/2014/198015.
- [65] B. van Ginneken, S. Kerkstra und J. Meakin, *Grand Challenge*, (Besucht am 2019-04-09). Adresse: <https://grand-challenge.org>.
- [66] C. Rosse und J. L. Mejino, „A reference ontology for biomedical informatics: the Foundational Model of Anatomy“, *Journal of Biomedical Informatics*, Jg. 36, Nr. 6, S. 478–500, Dez. 2003, ISSN: 1532-0464. DOI: 10.1016/J.JBI.2003.11.007.

- [67] J. B. Maintz und M. A. Viergever, „A survey of medical image registration“, *Medical Image Analysis*, Jg. 2, Nr. 1, S. 1–36, März 1998, ISSN: 13618415. DOI: 10.1016/S1361-8415(01)80026-8.
- [68] M. A. Viergever, J. B. Maintz, S. Klein, K. Murphy, M. Staring und J. P. Pluim, „A survey of medical image registration – under review“, *Medical Image Analysis*, Jg. 33, S. 140–144, Okt. 2016, ISSN: 13618423. DOI: 10.1016/j.media.2016.06.030.
- [69] A. Sotiras, C. Davatzikos und N. Paragios, „Deformable medical image registration: A survey“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Jg. 32, Nr. 7, S. 1153–1190, Juli 2013, ISSN: 02780062. DOI: 10.1109/TMI.2013.2265603.
- [70] B. Fischer und J. Modersitzki, „Ill-posed medicine - an introduction to image registration“, *Inverse Problems*, Jg. 24, Nr. 3, 2008.
- [71] T. W. Sederberg und S. R. Parry, „FREE-FORM DEFORMATION OF SOLID GEOMETRIC MODELS.“, *Computer Graphics (ACM)*, Jg. 20, Nr. 4, S. 151–160, Aug. 1986, ISSN: 00978930. DOI: 10.1145/15886.15903.
- [72] K. S. Choi, H. Sun, P. A. Heng und J. Zou, „Deformable simulation using force propagation model with finite element optimization“, in *Computers and Graphics (Pergamon)*, Bd. 28, Aug. 2004, S. 559–568. DOI: 10.1016/j.cag.2004.04.011.
- [73] M. Unser, „Splines: a perfect fit for signal and image processing“, *IEEE Signal Processing Magazine*, Jg. 16, Nr. 6, S. 22–38, 1999, ISSN: 10535888. DOI: 10.1109/79.799930.
- [74] C. Robert Appledorn, „A new approach to the interpolation of sampled data“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Jg. 15, Nr. 3, S. 369–376, 1996, ISSN: 02780062. DOI: 10.1109/42.500145.
- [75] T. De Silva, A. Uneri, M. D. Ketcha, S. Reaungamornrat, G. Kleinszig, S. Vogt, N. Aygun, S. F. Lo, J. P. Wolinsky und J. H. Siewerdsen, „3D-2D image registration for target localization in spine surgery: Investigation of similarity metrics providing robustness to content mismatch“, *Physics in Medicine and Biology*, Jg. 61, Nr. 8, S. 3009–3025, März 2016, ISSN: 13616560. DOI: 10.1088/0031-9155/61/8/3009.
- [76] K. S. Arun, T. S. Huang und S. D. Blostein, „Least-Squares Fitting of Two 3-D Point Sets“, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, Jg. PAMI-9, Nr. 5, S. 698–700, Sep. 1987, ISSN: 01628828. DOI: 10.1109/TPAMI.1987.4767965.

- [77] D. L. Hill, D. J. Hawkes, J. E. Crossman, M. J. Gleeson, T. C. Cox, E. E. Bracey, A. J. Strong und P. Graves, „Registration of MR and CT images for skull base surgery using point-like anatomical features“, *British Journal of Radiology*, Jg. 64, Nr. 767, S. 1030–1035, Nov. 1991, ISSN: 00071285. DOI: 10.1259/0007-1285-64-767-1030.
- [78] W. Mohamed und A. Ben Hamza, „Medical image registration using stochastic optimization“, *Optics and Lasers in Engineering*, Jg. 48, Nr. 12, S. 1213–1223, 2010, ISSN: 01438166. DOI: 10.1016/j.optlaseng.2010.06.011.
- [79] S. Martin, G. Morison, W. Nailon und T. Durrani, „Fast and accurate image registration using Tsallis entropy and simultaneous perturbation stochastic approximation“, *Electronics Letters*, Jg. 40, Nr. 10, S. 595–597, Mai 2004, ISSN: 00135194. DOI: 10.1049/e1:20040375.
- [80] Y. Otake, A. S. Wang, J. Webster Stayman, A. Uneri, G. Kleinszig, S. Vogt, A. J. Khanna, Z. L. Gokaslan und J. H. Siewerdsen, „Robust 3D-2D image registration: Application to spine interventions and vertebral labeling in the presence of anatomical deformation“, *Physics in Medicine and Biology*, Jg. 58, Nr. 23, S. 8535–8553, Dez. 2013, ISSN: 00319155. DOI: 10.1088/0031-9155/58/23/8535.
- [81] P. Markelj, D. Tomažević, B. Likar, F. Pernuš, D. Tomazevic, B. Likar und F. Pernus, „A review of 3D/2D registration methods for image-guided interventions“, *Medical Image Analysis*, Jg. 16, Nr. 3, S. 642–661, Apr. 2012, ISSN: 1361-8415. DOI: 10.1016/J.MEDIA.2010.03.005.
- [82] I. M. J. van der Bom, „2D-3D image registration in diagnostic and interventional X-ray imaging“, Diss., Utrecht University, 2010. Adresse: <https://research.tue.nl/en/publications/2d-3d-image-registration-in-diagnostic-and-interventional-x-ray-i>.
- [83] B. Parhami, *Introduction to Parallel Processing - Algorithms and Architectures*, R. G. Mehrlhem, Hrsg. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwer Academic Publishers, 2002, S. 532, ISBN: 0-306-45970-1.
- [84] *mutex - C++ Reference*, (Besucht am 2019-04-28). Adresse: <http://www.cplusplus.com/reference/mutex/>.
- [85] N. Wilt, *The CUDA Handbook*. Addison-wesley, 2013, S. 494, ISBN: 978-0-321-80946-9.
- [86] J. Sanders und E. Kandrot, *CUDA by Example*. Addison-Wesley, 2011, S. 290.

- [87] E. Lindholm, J. Nickolls, S. Oberman und J. Montrym, „NVIDIA Tesla: A unified graphics and computing architecture“, in *IEEE Micro*, Bd. 28, März 2008, S. 39–55. DOI: 10.1109/MM.2008.31.
- [88] G. M. Amdahl, „Validity of the single processor approach to achieving large scale computing capabilities“, in *AFIPS Conference Proceedings - 1967 Spring Joint Computer Conference, AFIPS 1967*, Atlantic City, New Jersey: ACM Press, 1967, S. 483–485. DOI: 10.1145/1465482.1465560.
- [89] T. Buzug, *Computed tomography: From photon statistics to modern cone-beam CT*. Jan. 2008, S. 1–521, ISBN: 9783540394075. DOI: 10.1007/978-3-540-39408-2.
- [90] H. Morneburg (Hrsg.), *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik: Röntgendiagnostik und Angiographie, Computertomographie, Nuklearmedizin, Magnetresonanztomographie, Sonographie, integrierte Informationssysteme*, 3rd. Erlangen: Publicis MCD-Verlag, 1995, ISBN: 3-89578-002-2.
- [91] W. Demtröder, *Experimentalphysik 3 Atome, Moleküle und Festkörper*, 4. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, 2010, ISBN: 978-3-642-03911-9. DOI: 10.1007/978-3-642-03911-9.
- [92] W. C. Röntgen, „W. C. Röntgen: Ueber eine neue Art von Strahlen“, in *Über Eine Neue Art von Strahlen*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1949, S. 2–16. DOI: 10.1007/978-3-662-13247-0{\\_}2.
- [93] L. A. Stimson, *A practical treatise on fractures and dislocations*, (Besucht am 2019-04-10). Adresse: <https://www.loc.gov/item/05018158/>.
- [94] J. D. Howell, „EARLY CLINICAL USE OF THE X-RAY.“, *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, Jg. 127, S. 341–349, 2016, ISSN: 0065-7778.
- [95] *Röntgen - Röntgendiagnostik: Häufigkeit und Strahlenexposition*, (Besucht am 2019-09-07). Adresse: <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medicin/diagnostik/roentgen/haeufigkeit-exposition.html>.
- [96] A. Mesbahi und S.-S. Zakariaee, „Effect of anode angle on photon beam spectra and depth dose characteristics for X-RAD320 orthovoltage unit“, *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, Jg. 18, Nr. 3, S. 148–152, Mai 2013, ISSN: 1507-1367. DOI: 10.1016/J.RPOR.2012.12.001.
- [97] O. Dössel, *Bildgebende Verfahren in der Medizin : Von der Technik zur medizinischen Anwendung*, 2nd. Berlin ; Heidelberg: Springer-Verlag GmbH, 2016, S. 513, ISBN: 9783642544071. DOI: 10.1007/978-3-642-54407-1.

- [98] M. Szulc und P. F. Judy, „Effect of x-ray source filtration on dose and image performance of CT scanners“, *Medical Physics*, Jg. 6, Nr. 6, S. 479–486, Nov. 1979, ISSN: 00942405. DOI: 10.1118/1.594609.
- [99] H. Haken und H. C. Wolf, *Atom- und Quantenphysik*, 8th, Ser. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2004, S. 534, ISBN: 978-3-642-62142-0. DOI: 10.1007/978-3-642-18519-9.
- [100] T. Laubenberger und J. Laubenberger, *Technik der medizinischen Radiologie: Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz für Ärzte, Medizinstudenten und MTRA*, überarb. A. Köln: Dt. Ärzte-Verl, 1999, S. 483, ISBN: 978-3-7691-1132-3.
- [101] Bundesamt für Strahlenschutz, *Grundsätze des Strahlenschutzes*, (Besucht am 2019-04-20). Adresse: [https://www.bfs.de/DE/themen/ion/strahlenschutz/einfuehrung/grundsaeetze/grundsaeetze\\_node.html](https://www.bfs.de/DE/themen/ion/strahlenschutz/einfuehrung/grundsaeetze/grundsaeetze_node.html).
- [102] J. A. Seibert, „Flat-panel detectors: how much better are they?“, *Pediatric radiology*, Jg. 36 Suppl 2, Nr. Suppl 2, S. 173–81, Sep. 2006, ISSN: 1432-1998. DOI: 10.1007/s00247-006-0208-0.
- [103] L. Lança und A. Silva, „Digital radiography detectors – A technical overview: Part 1“, *Radiography*, Jg. 15, Nr. 1, S. 58–62, Feb. 2009, ISSN: 1078-8174. DOI: 10.1016/J.RADI.2008.02.004.
- [104] M. Spahn, „Flat detectors and their clinical applications“, *European Radiology*, Jg. 15, Nr. 9, S. 1934–1947, Sep. 2005. DOI: 10.1007/s00330-005-2734-9.
- [105] K. Chung, „Adaptive Cone-Beam Scan-Trajektorien für interventionelle Anwendungen“, Diss., Juli 2019.
- [106] K. K. Brock, S. Mutic, T. R. McNutt, H. Li und M. L. Kessler, „Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132: Report“, *Medical Physics*, Jg. 44, Nr. 7, e43–e76, Juli 2017, ISSN: 00942405. DOI: 10.1002/mp.12256.
- [107] R. Li, X. Jia, J. H. Lewis, X. Gu, M. Folkerts, C. Men und S. B. Jiang, „Real-time volumetric image reconstruction and 3D tumor localization based on a single x-ray projection image for lung cancer radiotherapy“, *Medical Physics*, Jg. 37, Nr. 6Part1, S. 2822–2826, Mai 2010. DOI: 10.1118/1.3426002.



- [108] Y. Otake, S. Schafer, J. W. Stayman, W. Zbijewski, G. Kleinszig, R. Graumann, A. J. Khanna und J. H. Siewerdsen, „Automatic localization of vertebral levels in x-ray fluoroscopy using 3D-2D registration: a tool to reduce wrong-site surgery“, *Phys Med Biol*, Jg. 57, Nr. 17, S. 5485–5508, 2012.
- [109] M. C. Bastida-Jumilla, J. Larrey-Ruiz, R. Verdú-Monedero, J. Morales-Sánchez und J. L. Sancho-Gómez, „DRR and portal image registration for automatic patient positioning in radiotherapy treatment“, *Journal of Digital Imaging*, Jg. 24, Nr. 6, S. 999–1009, 2011, ISSN: 1618727X. DOI: 10.1007/s10278-011-9376-z.
- [110] A. Khamene, P. Bloch, W. Wein, M. Svatos und F. Sauer, „Automatic registration of portal images and volumetric CT for patient positioning in radiation therapy“, *Medical Image Analysis*, 2006, ISSN: 13618415. DOI: 10.1016/j.media.2005.06.002.
- [111] M. Prümmer, J. Hornegger, M. Pfister und A. Dörfler, „Multi-modal 2D-3D non-rigid registration“, in *Medical Imaging 2006: Image Processing*, Bd. 6144, 2006, S. 61440X, ISBN: 0819464236. DOI: 10.1117/12.652321.
- [112] S. Miao, Z. J. Wang und R. Liao, „A CNN Regression Approach for Real-Time 2D/3D Registration“, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, Jg. 35, Nr. 5, S. 1352–1363, 2016.
- [113] J. Zheng, S. Miao, Z. Jane Wang und R. Liao, „Pairwise domain adaptation module for CNN-based 2-D/3-D registration“, *Journal of Medical Imaging*, Jg. 5, Nr. 02, S. 1, Apr. 2018, ISSN: 2329-4310. DOI: 10.1117/1.jmi.5.2.021204.
- [114] A. Uneri, J. Goerres, T. De Silva, M. W. Jacobson, M. D. Ketcha, S. Reungamornrat, G. Kleinszig, S. Vogt, A. J. Khanna, J.-P. Wolinsky und J. H. Siewerdsen, „Deformable 3D-2D Registration of Known Components for Image Guidance in Spine Surgery“, in *MICCAI 2016: Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Springer, Cham, Okt. 2016, S. 124–132. DOI: 10.1007/978-3-319-46726-9\_{\\_}15.
- [115] D. Toth, S. Miao, T. Kurzendorfer, C. A. Rinaldi, R. Liao, T. Mansi, K. Rhode und P. Mountney, „3D/2D model-to-image registration by imitation learning for cardiac procedures“, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, Jg. 13, Nr. 8, S. 1141–1149, Aug. 2018, ISSN: 18616429. DOI: 10.1007/s11548-018-1774-y.

- [116] D. Toth, M. Panayiotou, A. Brost, J. M. Behar, C. A. Rinaldi, K. S. Rhode und P. Mountney, „3D/2D Registration with superabundant vessel reconstruction for cardiac resynchronization therapy“, *Medical Image Analysis*, Jg. 42, S. 160–172, Dez. 2017, ISSN: 13618415. DOI: 10.1016/j.media.2017.08.001.
- [117] D. Zikic, M. Groher, A. Khamene und N. Navab, „Deformable registration of 3D vessel structures to a single projection image“, in *Medical Imaging 2008: Image Processing*, J. M. Reinhardt und J. P. W. Pluim, Hrsg., Bd. 6914, International Society for Optics und Photonics, März 2008, S. 691 412, ISBN: 9780819470980. DOI: 10.1117/12.770575.
- [118] M. Groher, D. Zikic und N. Navab, „Deformable 2D-3D Registration of Vascular Structures in a One View Scenario“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Jg. 28, Nr. 6, S. 847–860, Juni 2009, ISSN: 0278-0062. DOI: 10.1109/TMI.2008.2011519.
- [119] C. T. Metz, M. Schaap, S. Klein, N. Baka, L. A. Neefjes, C. J. Schultz, W. J. Niessen und T. van Walsum, „Registration of 3D+t coronary CTA and monoplane 2D+t X-ray angiography“, *IEEE Trans Med Imaging*, Jg. 32, Nr. 5, S. 919–931, 2013.
- [120] D. Rivest-Henault, H. Sundar und M. Cheriet, „Nonrigid 2D/3D Registration of Coronary Artery Models With Live Fluoroscopy for Guidance of Cardiac Interventions“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Jg. 31, Nr. 8, S. 1557–1572, Aug. 2012, ISSN: 0278-0062. DOI: 10.1109/TMI.2012.2195009.
- [121] C.-R. Chou, B. Frederick, X. Liu, G. S. Mageras, S. J. Chang und S. M. Pizer, „CLARET : A Fast Deformable Registration Method Applied to Lung Radiation Therapy“, in *Fourth International (MICCAI) Workshop on Pulmonary Image Analysis*, 2011, S. 113–124. Adresse: <https://www.semanticscholar.org/paper/CLARET-%3A-A-Fast-Deformable-Registration-Method-to-Chou-Frederick/430f0d0ef7abe4db5620e0ca16bc6b6fa8e6cfa5>.
- [122] C.-R. Chou und S. Pizer, „Local Regression Learning via Forest Classification for 2D/3D Deformable Registration“, *Medical Computer Vision. Large Data in Medical Imaging.*, Jg. 8331, S. 24–33, 2014. DOI: 10.1007/978-3-319-05530-5\_{\\_}3.
- [123] Q. Zhao, C. R. Chou, G. Mageras und S. Pizer, „Local metric learning in 2D/3D deformable registration with application in the abdomen“, *IEEE Transactions*

- on *Medical Imaging*, Jg. 33, Nr. 8, S. 1592–1600, 2014, ISSN: 1558254X. DOI: 10.1109/TMI.2014.2319193.
- [124] A. Cianfoni, D. J. Boulter, Z. Rumboldt, T. Zapton und G. Bonaldi, „Guidelines to Imaging Landmarks for Interventional Spine Procedures: Fluoroscopy and CT Anatomy“, *Neurographics*, Jg. 1, Nr. 1, S. 39–48, Juni 2011, ISSN: 1541-6593. DOI: 10.3174/ng.1110004.
- [125] G. Penney Patrick, „Registration of Tomographic Images to X-ray Projections for Use in Image Guided Interventions“, Diss., University of London, 2000. Adresse: <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/>.
- [126] P. Bifulco, M. Sansone, M. Cesarelli, R. Allen und M. Bracale, „Estimation of out-of-plane vertebra rotations on radiographic projections using CT data: a simulation study.“, *Medical engineering & physics*, Jg. 24, Nr. 4, S. 295–300, Mai 2002, ISSN: 1350-4533. Adresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996848>.
- [127] P. Bifulco, M. Cesarelli, M. Romano, R. Allen und T. Cerciello, „Vertebrae tracking through fluoroscopic sequence: A novel approach“, in *IFMBE Proceedings*, Bd. 25, Juli 2010, S. 619–622. DOI: 10.1007/978-3-642-03882-2{\\_}164.
- [128] P. Bifulco, M. Cesarelli, R. Allen, M. Romano, A. Fratini und G. Pasquariello, „2D-3D Registration of CT Vertebra Volume to Fluoroscopy Projection: A Calibration Model Assessment“, *Eurasip Journal on Advances in Signal Processing*, 2010.
- [129] P. Markelj, D. Tomaževič, F. Pernuš und B. Likar, „Robust 3-D/2-D registration of CT and MR to X-ray images based on gradient reconstruction“, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, Jg. 3, Nr. 6, S. 477–483, Dez. 2008, ISSN: 1861-6410. DOI: 10.1007/s11548-008-0244-3.
- [130] I. M. J. van der Bom, S. Klein, M. Staring, R. Homan, L. W. Bartels und J. P. W. Pluim, „Evaluation of optimization methods for intensity-based 2D-3D registration in x-ray guided interventions“, in *Medical Imaging 2011: Image Processing*, Bd. 7962, 2011, S. 796 223, ISBN: 9780819485045. DOI: 10.1117/12.877655.
- [131] R. L. Siddon, „Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array“, *Med Phys*, Jg. 12, Nr. 2, S. 252–255, 1985.

- [132] F. Jacobs, E. Sundermann, B. De Sutter, M. Christiaens und I. Lemahieu, „A Fast Algorithm to Calculate the Exact Radiological Path Through a Pixel Or Voxel Space“, *Journal of Computing and Information Technology*, Jg. 6, Nr. 1, 1998. Adresse: [https://www.researchgate.net/publication/2344985\\_A\\_Fast\\_Algorithm\\_to\\_Calculate\\_the\\_Exact\\_Radiological\\_Path\\_Through\\_a\\_Pixel\\_Or\\_Voxel\\_Space](https://www.researchgate.net/publication/2344985_A_Fast_Algorithm_to_Calculate_the_Exact_Radiological_Path_Through_a_Pixel_Or_Voxel_Space).
- [133] H. Heinrich, P. Ziegenhein, C. P. Kamerling, H. Froening und U. Oelfke, „GPU-accelerated ray-tracing for real-time treatment planning“, in *Journal of Physics: Conference Series*, Bd. 489, 2014. DOI: 10.1088/1742-6596/489/1/012050.
- [134] J. Dittmann, „Efficient ray tracing on 3D regular grids for fast generation of digitally reconstructed radiographs in iterative tomographic reconstruction techniques“, Techn. Ber., 2016.
- [135] Jian Wang, A. Borsdorf, B. Heigl, T. Kohler und J. Hornegger, „Gradient-Based Differential Approach for 3-D Motion Compensation in Interventional 2-D/3-D Image Fusion“, in *2014 2nd International Conference on 3D Vision*, IEEE, Dez. 2014, S. 293–300, ISBN: 978-1-4799-7000-1. DOI: 10.1109/3DV.2014.45.
- [136] J. Wang, R. Schaffert, A. Borsdorf, B. Heigl, X. Huang, J. Hornegger und A. Maier, „Dynamic 2-D/3-D rigid registration framework using point-to-plane correspondence model“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Jg. 36, Nr. 9, S. 1939–1954, 2017, ISSN: 1558254X. DOI: 10.1109/TMI.2017.2702100.
- [137] M. Utzschneider, J. Wang, R. Schaffert, A. Borsdorf und A. Maier, „Real-time-capable GPU-framework for depth-aware rigid 2D/3D registration“, in *Informatik aktuell*, Springer Vieweg, Berlin, Heidelberg, 2017, S. 185–190, ISBN: 9783662543443. DOI: 10.1007/978-3-662-54345-0{\\_}43.
- [138] W. Yu, M. Tannast und G. Zheng, „Non-rigid free-form 2D–3D registration using a B-spline-based statistical deformation model“, *Pattern Recognition*, Jg. 63, S. 689–699, März 2017, ISSN: 00313203. DOI: 10.1016/j.patcog.2016.09.036.
- [139] A. Varnavas, T. Carrell und G. Penney, „Fully automated 2D-3D registration and verification“, *Medical Image Analysis*, Jg. 26, Nr. 1, S. 108–119, Dez. 2015, ISSN: 13618423. DOI: 10.1016/j.media.2015.08.005.
- [140] G. Penney, A. Varnavas, N. Dastur und T. Carrell, „An Image-guided Surgery System to Aid Endovascular Treatment of Complex Aortic Aneurysms: Description and Initial Clinical Experience“, in *Proceedings of the Second International Conference on Information Processing in Computer-assisted Interventions*,

- Ser. IPCAI'11, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011, S. 13–24, ISBN: 978-3-642-21503-2.
- [141] M. D. Ketcha, T. De Silva, A. Uneri, G. Kleinszig, S. Vogt, J.-P. Wolinsky und J. H. Siewerdsen, „Automatic Masking for Robust 3D-2D Image Registration in Image-Guided Spine Surgery.“, *Proceedings of SPIE—the International Society for Optical Engineering*, Jg. 9786, 2016, ISSN: 0277-786X. DOI: 10.1117/12.2216913.
- [142] M. D. Ketcha, T. De Silva, A. Uneri, M. W. Jacobson, J. Goerres, G. Kleinszig, S. Vogt, J.-P. Wolinsky und J. H. Siewerdsen, „Multi-stage 3D-2D registration for correction of anatomical deformation in image-guided spine surgery.“, *Physics in medicine and biology*, Jg. 62, Nr. 11, S. 4604–4622, 2017, ISSN: 1361-6560. DOI: 10.1088/1361-6560/aa6b3e.
- [143] Accuray Incorporated (Sunnyvale USA), *Accuray Cyberknife*, (Besucht am 2019-09-23). Adresse: <https://www accuray.com/cyberknife/>.
- [144] D. Brainlab AG (München, *Bildregistrierung - Brainlab*, (Besucht am 2019-06-03). Adresse: <https://www.brainlab.com/de/chirurgie-produkte/uebersicht-ueber-wirbelsaeulen-trauma-produkte/bildregistrierung/>.
- [145] Siemens Healthineers GmbH, *syngo Fusion Package*, (Besucht am 2019-06-03). Adresse: <https://www.siemens-healthineers.com/de/angio/options-and-upgrades/clinical-software-applications/syngo-inspace-3d-3d-fusion/features>.
- [146] MedCom GmbH, *MedCom Online: VeriSuite*, (Besucht am 2019-07-25). Adresse: <http://www.medcom-online.de/clinical-areas-products/particles/verisuite/>.
- [147] J. Wu, „ITK-Based Implementation of Two-Projection 2D/3D Registration Method with an Application in Patient Setup for External Beam Radiotherapy“, *The Insight Journal*, Jg. July-December, 2010. Adresse: <http://hdl.handle.net/10380/3245>.
- [148] P. Steininger, M. Neuner, H. Weichenberger, G. C. Sharp, B. Winey, G. Kametriser, F. Sedlmayer und H. Deutschmann, „Auto-masked 2D/3D image registration and its validation with clinical cone-beam computed tomography“, *Physics in Medicine and Biology*, Jg. 57, Nr. 13, S. 4277–4292, Juli 2012, ISSN: 0031-9155. DOI: 10.1088/0031-9155/57/13/4277.

- [149] J. Kim, J. Hong und H. Park, „Prospects of deep learning for medical imaging“, *Precision and Future Medicine*, Jg. 2, Nr. 2, S. 37–52, Juni 2018, ISSN: 2508-7940. DOI: 10.23838/pfm.2018.00030.
- [150] M. A. Mazurowski, M. Buda, A. Saha und M. R. Bashir, „Deep learning in radiology: An overview of the concepts and a survey of the state of the art with focus on MRI“, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Jg. 49, Nr. 4, S. 939–954, Apr. 2019, ISSN: 10531807. DOI: 10.1002/jmri.26534.
- [151] G. Haskins, U. Kruger und P. Yan, „Deep learning in medical image registration: a survey“, *Machine Vision and Applications*, Jg. 31, Nr. 1, Jan. 2020. DOI: 10.1007/s00138-020-01060-x.
- [152] S. Miao, S. Piat, P. Fischer, A. Tuysuzoglu, P. Mewes, T. Mansi und R. Liao, „Dilated FCN for Multi-Agent 2D/3D Medical Image Registration“, *Computing Research Repository*, 2017.
- [153] H. Yu, Y. Fu, H. Yu, Y. Wei, X. Wang, J. Jiao, M. Bramlet, T. Kesavadas, H. Shi, Z. Wang, B. Wen und T. Huang, „A Novel Framework for 3D-2D Vertebra Matching“, in *2019 IEEE Conference on Multimedia Information Processing and Retrieval (MIPR)*, IEEE, März 2019, S. 121–126, ISBN: 978-1-7281-1198-8. DOI: 10.1109/MIPR.2019.00029.
- [154] I. Wolf, M. Vetter, I. Wegner, M. Nolden, T. Böttger, M. Hastenteufel, M. Schöbinger, T. Kunert und H.-P. Meinzer, „The Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK) – a toolkit facilitating the creation of interactive software by extending VTK and ITK“, in *Medical Imaging 2004: Visualization, Image-Guided Procedures, and Display*, Bd. 5367, 2004. DOI: 10.1117/12.535112.
- [155] MeVis Medical Solutions AG und Fraunhofer MEVIS, *MeVisLab*, (Besucht am 2019-05-16). Adresse: <https://www.mevislab.de/>.
- [156] *3DSlicer*, (Besucht am 2019-05-16). Adresse: <https://www.slicer.org>.
- [157] S. Rit, O. M. Vila, S. Brousmiche, R. Labarbe, D. Sarrut und G. C. Sharp, „The Reconstruction Toolkit (RTK), an open-source cone-beam CT reconstruction toolkit based on the Insight Toolkit (ITK)“, *Journal of Physics: Conference Series*, Jg. 489, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/489/1/012079>.
- [158] Nvidia Corporation, *CUDA Toolkit Documentation*, (Besucht am 2020-01-28). Adresse: <https://docs.nvidia.com/cuda/index.html>.

- [159] H. Wong, M. M. Papadopoulou, M. Sadooghi-Alvandi und A. Moshovos, „Demystifying GPU microarchitecture through microbenchmarking“, in *ISPASS 2010 - IEEE International Symposium on Performance Analysis of Systems and Software*, 2010, S. 235–246, ISBN: 9781424460229. DOI: 10.1109/ISPASS.2010.5452013.
- [160] V. Volkov, „Understanding Latency Hiding on GPUs“, Diss., EECS Department, University of California, Berkeley, 2016. Adresse: <https://www2.eecs.berkeley.edu/Pubs/TechRpts/2016/EECS-2016-143.html>.
- [161] A. Corana, „Architectural evolution of NVIDIA GPUs for High-Performance Computing“, Italian National Research Council, Techn. Ber., 2015, S. 39. DOI: 10.13140/RG.2.1.1496.1042.
- [162] R. Hartley und A. Zisserman, *Multiple view geometry in computer vision*, 2nd. New York: Cambridge University Press, 2003, S. 655, ISBN: 0521540518.
- [163] W. Birkfellner, J. Wirth und W. Burgstaller, „Wobbled splatting—a fast perspective volume rendering method for simulation of x-ray images from CT“, *Physics in Medicine & Biology*, Jg. 50, Nr. 9, 2005. DOI: 10.1088/0031-9155/50/9/N01.
- [164] D. B. Russakoff, T. Rohlfing und C. R. Maurer, „Fast Intensity-based 2D-3D Image Registration of Clinical Data Using Light Fields“, 2003. DOI: 10.1109/ICCV.2003.1238376. Adresse: <https://www.researchgate.net/publication/2933495>.
- [165] B. E. H. Claus, „Geometry calibration phantom design for 3D imaging“, in *Medical Imaging 2006: Physics of Medical Imaging*, M. J. Flynn und J. Hsieh, Hrsg., Bd. 6142, März 2006, 61422E, ISBN: 0819461857. DOI: 10.1117/12.652342.
- [166] K. Chung, L. R. Schad und F. G. Zöllner, „Tomosynthesis implementation with adaptive online calibration on clinical C-arm systems“, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, Jg. 13, Nr. 10, S. 1481–1495, Okt. 2018, ISSN: 18616429. DOI: 10.1007/s11548-018-1782-y.
- [167] *ITK/itkImageRegistrationMethod.h*, (Besucht am 2020-01-29). Adresse: [github.com/InsightSoftwareConsortium/ITK](https://github.com/InsightSoftwareConsortium/ITK).
- [168] NEMA PS3 / ISO 12052 Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Standard, *C.7.6.2 Image Plane Module*, (Besucht am 2020-01-28). Adresse: [http://dicom.nema.org/medical/dicom/current/output/chtml/part03/sect\\_C.7.6.2.html](http://dicom.nema.org/medical/dicom/current/output/chtml/part03/sect_C.7.6.2.html).
- [169] S. Rit, *RTK 3D circular projection geometry*, (Besucht am 2020-01-29). Adresse: <http://www.openrtk.org/Doxygen/DocGeo3D.html>.

- [170] „C.8.8.25.6 Coordinate Systems“, in *NEMA PS3 / ISO 12052, Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Standard*, 2020a, Rosslyn, VA, USA, 2020. Adresse: [http://dicom.nema.org/medical/dicom/current/output/chtml/part03/sect\\_C.8.8.25.6.html](http://dicom.nema.org/medical/dicom/current/output/chtml/part03/sect_C.8.8.25.6.html).
- [171] A. Walker, G. Liney, P. Metcalfe und L. Holloway, „MRI distortion: Considerations for MRI based radiotherapy treatment planning“, *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, Jg. 37, Nr. 1, S. 103–113, Feb. 2014, ISSN: 18795447. DOI: 10.1007/s13246-014-0252-2.
- [172] *Teem: nrrd: Definition of NRRD File Format*, (Besucht am 2020-03-04). Adresse: <http://teem.sourceforge.net/nrrd/format.html>.
- [173] P. M. Joseph, „An Improved Algorithm for Reprojecting Rays Through Pixel Images“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Jg. 1, Nr. 3, S. 192–196, 1982, ISSN: 1558254X. DOI: 10.1109/TMI.1982.4307572.
- [174] E. B. van de Kraats, G. P. Penney, D. Tomazevic, T. van Walsum und W. J. Niessen, „Standardized evaluation methodology for 2-D-3-D registration“, *IEEE Trans Med Imaging*, Jg. 24, Nr. 9, S. 1177–1189, 2005.
- [175] M. J. D. Powell, „An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives“, *The Computer Journal*, Jg. 7, Nr. 2, S. 155–162, Jan. 1964, ISSN: 0010-4620. DOI: 10.1093/comjnl/7.2.155.
- [176] J. C. Spall, „Stochastic Optimization“, in *Handbook of Computational Statistics*, Springer Berlin Heidelberg, 2012, S. 173–201. DOI: 10.1007/978-3-642-21551-3{\\_}7.
- [177] V. Positano, I. Bernardeschi, V. Zampa, M. Marinelli, L. Landini und M. F. Santarelli, „Automatic 2D registration of renal perfusion image sequences by mutual information and adaptive prediction“, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, Jg. 26, Nr. 3, S. 325–335, Juni 2013, ISSN: 0968-5243. DOI: 10.1007/s10334-012-0337-4.
- [178] R. Castillo, E. Castillo, R. Guerra, V. E. Johnson, T. McPhail, A. K. Garg und T. Guerrero, „A framework for evaluation of deformable image registration spatial accuracy using large landmark point sets“, *Physics in Medicine and Biology*, Jg. 54, Nr. 7, S. 1849–1870, Apr. 2009, ISSN: 00319155. DOI: 10.1088/0031-9155/54/7/001.



- [179] T. Russ, S. Goerttler, A. K. Schnurr, D. F. Bauer, S. Hatamikia, L. R. Schad, F. G. Zöllner und K. Chung, „Synthesis of CT images from digital body phantoms using CycleGAN“, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, Jg. 14, Nr. 10, S. 1741–1750, Okt. 2019, ISSN: 18616429. DOI: 10.1007/s11548-019-02042-9.
- [180] A. Uneri, Y. Otake, A. S. Wang, G. Kleinszig, S. Vogt, A. J. Khanna und J. H. Siewerdsen, „3D-2D registration for surgical guidance: effect of projection view angles on registration accuracy“, *Physics in Medicine & Biology*, Jg. 59, Nr. 2, S. 271–287, 2013. DOI: 10.1088/0031-9155/59/2/271.
- [181] Siemens Healthineers Deutschland, *Artis Q*, (Besucht am 2020-03-17). Adresse: <https://www.siemens-healthineers.com/de/angio/artis-interventional-angiography-systems/artis-q>.
- [182] S. Ouadah, J. W. Stayman, G. J. Gang, T. Ehtiati und J. H. Siewerdsen, „Self-calibration of cone-beam CT geometry using 3D-2D image registration“, *Physics in Medicine and Biology*, Jg. 61, Nr. 7, S. 2613–2632, März 2016, ISSN: 13616560. DOI: 10.1088/0031-9155/61/7/2613.
- [183] J. Muders und J. Hesser, „Stable and robust geometric self-calibration for cone-beam CT using mutual information“, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Jg. 61, Nr. 1, S. 202–217, 2014, ISSN: 00189499. DOI: 10.1109/TNS.2013.2293969.
- [184] D. Škerl, B. Likar und F. Pernuš, „A protocol for evaluation of similarity measures for rigid registration“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Jg. 25, Nr. 6, S. 779–791, Juni 2006, ISSN: 02780062. DOI: 10.1109/TMI.2006.874963.
- [185] T. Rohlfing Member und I. T. Rohlfing, „Image Similarity and Tissue Overlaps as Surrogates for Image Registration Accuracy: Widely Used but Unreliable“, DOI: 10.1109/TMI.2011.2163944.
- [186] M. J. Van Der Bom, L. W. Bartels, M. J. Gounis, R. Homan, J. Timmer, M. A. Viergever und J. P. Pluim, „Robust initialization of 2D-3D image registration using the projection-slice theorem and phase correlation“, *Medical Physics*, Jg. 37, Nr. 4, S. 1884–1892, 2010, ISSN: 00942405. DOI: 10.1118/1.3366252.
- [187] Z. Shao, J. Han, W. Liang, J. Tan und Y. Guan, „Robust and fast initialization for intensity-based 2D/3D registration“, *Advances in Mechanical Engineering*, Jg. 2014, S. 989 254, Jan. 2014, ISSN: 16878140. DOI: 10.1155/2014/989254.

- [188] J. Hermans, P. Claes, J. Bellemans, D. Vandermeulen und P. Suetens, „Robust initialization for 2D/3D registration of knee implant models to single-plane fluoroscopy“, J. P. W. Pluim und J. M. Reinhardt, Hrsg., Bd. 6512, International Society for Optics und Photonics, März 2007, S. 651–208. DOI: 10.1117/12.708163.
- [189] M. Staring, S. Klein und J. P. Pluim, „A rigidity penalty term for nonrigid registration“, *Medical Physics*, Jg. 34, Nr. 11, S. 4098–4108, Okt. 2007, ISSN: 00942405. DOI: 10.1118/1.2776236.
- [190] B. Fischer und J. Modersitzki, „A Super Fast Registration Algorithm“, in, 2001, S. 169–173. DOI: 10.1007/978-3-642-56714-8{\\_}30.
- [191] D. K. Reyes und K. J. Pienta, „The biology and treatment of oligometastatic cancer.“, eng, *Oncotarget*, Jg. 6, Nr. 11, Apr. 2015, ISSN: 1949-2553. DOI: 10.18632/oncotarget.3455.

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Aufnahme M <sup>2</sup> OLIE Interventionsraum . . . . .	3
2.1	Pixelrepräsentation im ITK . . . . .	8
2.2	Bildbeispiel CT . . . . .	9
2.3	Bildrepräsentation im ITK . . . . .	11
2.4	Segmentierung: Grenzwert- und Regionenwachstumsverfahren . . . . .	13
2.5	Segmentierung: Live-Wire-Segmentierung und <i>Active Appearance Model</i> . . . . .	16
2.6	Deep Learning Konzept und Architektur U-Net . . . . .	17
2.7	Segmentierung: Deep Learning . . . . .	18
2.8	Darstellung des Registrierungsproblem . . . . .	22
2.9	Interpolationsarten . . . . .	28
2.10	Metrische Parameterkarten . . . . .	29
2.11	Theoretischer Beschleunigungsfaktor nach <i>Amdahls law</i> . . . . .	34
3.1	Wellenlängenverteilung im elektromagnetischen Spektrum . . . . .	36
3.2	Schematischer Aufbau Röntgenröhre . . . . .	37
3.3	Schematisches Bremsstrahlenspektrum . . . . .	40
3.4	Inelastischer Stoßprozess der Compton-Streuung . . . . .	43
3.5	Abhängigkeit des Abschwächungskoeffizienten . . . . .	45
3.6	Abschwächungswerte von Aluminium, Blei, Wasser . . . . .	45
3.7	Aufbau eines <i>Flat-Panel-Detektors</i> . . . . .	47
3.8	Rekonstruktion durch Rückprojektion . . . . .	48

3.9	HU-Werte von Organen . . . . .	49
4.1	Registrierungsdeterioation . . . . .	63
4.2	Abhängigkeitsverkettung der Registrierungskomponenten . . . . .	64
4.3	Verwendete Toolkits . . . . .	65
4.4	Prozesskette im ITK . . . . .	67
4.5	GPU-Speichermodel . . . . .	72
4.6	ITK Registrierungsablauf . . . . .	73
4.7	MORF-Registrierungsablauf . . . . .	74
4.8	MORF erweiterter Registrierungsablauf . . . . .	75
4.9	MORF 2D-3D-Registrierung für ein Objekt . . . . .	76
4.10	Interventionelle Koorindatensysteme . . . . .	77
4.11	Detektoraufösungen . . . . .	79
4.12	Template-Projektionstransformation . . . . .	81
4.13	Optimierungsfunktion <i>exhaustive optimization</i> . . . . .	88
4.14	Visuelle Evaluation von Registrierungsverfahren . . . . .	92
4.15	Simple Test Phantom (STP), Projektion STP . . . . .	94
4.16	Multiple Geometrical Segments Phantom (MGSP), Projektion MGSP . . . . .	95
4.17	Humanoid XCAT Phantom Series (HXPS) . . . . .	96
4.18	Segmentiertes HXPS-Phantom . . . . .	96
4.19	Organbewegungsprofile . . . . .	97
4.20	Intensitätsbasierte Registrierung . . . . .	97
4.21	Gradientenbasierte Registrierung . . . . .	98
4.22	Beispiel Biopsienadel . . . . .	98
4.23	Einstich mit sim. Biopsienadel . . . . .	98
5.1	Zeitabhängigkeit von Templateanzahl . . . . .	101
5.2	Evaluationsdauer für Referenzaufnahmenauflösungen . . . . .	102
5.3	Berechnungsdauer DRR . . . . .	103

5.4	Vergleich der Interpolationsmethoden . . . . .	104
5.5	Interpolationsdauer verschiedener Algorithmen . . . . .	105
5.6	Metrische Karten für Basiskonfiguration . . . . .	107
5.7	Metrische Karten für zwei Projektionen . . . . .	107
5.8	Metrische Karten für unterschiedliche Atmenlage . . . . .	108
5.9	Metrikverhalten X-Achse . . . . .	113
5.10	Metrikverhalten Y-Achse . . . . .	114
5.11	Metrikverhalten Z-Achse . . . . .	115
5.12	Metrikverhalten mit Biopsienadel . . . . .	116
5.13	Metrikverhalten für Registrierung der Biopsienadel . . . . .	117
5.14	Optimierungsergebnis für Powell-MI-Kombination . . . . .	118
5.15	Optimierungsergebnis für Powell-GD-Kombination . . . . .	118
5.16	Optimierungsergebnis für SPSA-MI-Kombination . . . . .	119
5.17	Optimierungsergebnis für SPSA-GD-Kombination . . . . .	119
B.1	Metrische Karten für weitere Parameter . . . . .	174
B.2	Metrische Karten für zwei Projektionen . . . . .	175
B.3	Metrikverhalten für niedrige Subtraktionsfaktoren . . . . .	176
B.4	Metrikverhaltes der MI für eine Biopsienadel . . . . .	177



# Tabellenverzeichnis

2.1	Speichertypen der Grafikkarten . . . . .	33
4.1	Kategorisierung der in dieser Arbeit genutzten Klassifikation der interventionelle Registrierung . . . . .	61
4.2	Zuordnung Symbole und Komponenten . . . . .	63
4.3	Laufzeitabschätzung der Registrierungskomponenten . . . . .	64
4.4	GPU-Speichertypen . . . . .	71
4.5	MORF-Klassen . . . . .	74
4.6	Parameter und Intervalle . . . . .	86
4.7	Übersicht über die Spezifikationen des Testsystems . . . . .	89
4.8	Projektionsparameter für STP . . . . .	94
5.1	Profiling der Basiskonfiguration . . . . .	100
5.2	Mittlere Evaluationsdauer für Templateobjekte (Anzahl) . . . . .	100
5.3	Mittlere Evaluationsdauer für Referenzaufnahmen (Auflösung) . . . . .	101
5.4	Evaluationdauer Referenzbildgröße . . . . .	102
5.5	Interpolation: Berechnungsdauer und Abweichung . . . . .	104
5.6	Auswertung Optimierungsfunktionen . . . . .	111
5.7	Auswertung Optimierungsfunktionen . . . . .	112





# Curriculum Vitae

Name: Gordian Konrad Kabelitz  
Geburtsdatum: 03. Dezember 1988  
Geburtsort: Leipzig  
Nationalität: Deutsch

## Bildung

seit April 2014 **Doktorand**  
Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim,  
Lehrstuhl für Computerunterstützte Klinische Medizin, Mann-  
heim  
Leitung: Prof. Dr. rer. nat. Lothar R. Schad

Okt 2011 - Sep 2013 **Master of Science**  
Universität zu Lübeck, Lübeck, Note: 1.3  
Studiengang: *Medizinische Ingenieurwissenschaft*  
Masterarbeit: *Validierung eines Carotinoidsensors mittels  
Gewebephantomen im Wellenlängenbereich von 300–800 nm,*  
Laser- und Medizintechnologie GmbH, Berlin-Dahlem

Okt 2008 - Sep 2011 **Bachelor of Science**  
Universität zu Lübeck, Lübeck, Note: 1.9  
Studiengang: *Medizinische Ingenieurwissenschaft*  
Bachelorarbeit: *Photonenstatistik von Farbstoffen gekoppelt  
an Polyproline unter Einfluss von Förster-Resonanz-Energie-  
Transfer,*  
Institut für Physik, Universität zu Lübeck

2001-2007                    **Abitur**,  
Käthe-Kollwitz-Gymnasium, Halberstadt, Note: 1.6

### **Stipendien**

2010 - 2013                    Stipendiat der Bischöfliche Studienförderung *Cusanuswerk*

### **Arbeitserfahrung**

April 2014 - März 2020    **Akademischer Mitarbeiter**  
Lehrstuhl für Computerunterstützte Klinische Medizin,  
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg

Jan 2013 - Dez 2013        **Industrieforschung**  
Laser- und Medizintechnologie GmbH Berlin,  
Berlin-Dahlem

Okt 2012 - Dez 2012        **Forschungspraktikum**  
Medical Imaging Research Unit, Universität Kapstadt, Südafrika,  
Leitung: Prof. Dr. T. Douglas

Okt 2009 - März 2012        **Physiktutor**  
Institut für Medizintechnik, Institut für Physik, Institut für  
Biomedizinische Optik, Universität Lübeck

# Veröffentlichungen

## Journalartikel

- F. Zöllner, A. Šerifovic-Trbalic, **G. Kabelitz**, M. Kocinski, A. Materka and P. Rogelj. (2020). Image Registration in Dynamic Renal MRI - Current status and prospects. *Magn Reson Mater Phy*, 33, pp.33-48, doi: <https://doi.org/10.1007/s10334-019-00782-y>.

## Konferenzbeiträge

- **G. Kabelitz**, D. Bauer, A. Schnurr, T. Russ, I. Hermann, F. Zöllner, L. Schad and K. Chung. (2019). Evaluation phantom for multimodal imaging and image-guided needle interventions. *4th Conference on Image-Guided Interventions*, Mannheim, Germany.
- W. Neumann, T. Uhrig, N. Paschke, M. Siegfarth, A. Rothfuss, **G. Kabelitz**, K. Chung, A. Schnurr, L. Schad, J. Stallkamp and F. Zöllner (2019). A multi-parametric (1H, 23Na, diffusion, flow) anthropomorphic abdominal phantom for multimodal MR and CT imaging. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* , Montreal, Canada , (2019) 27, p.1121.
- K. Chung, **G. Kabelitz**, L. Schad and F. Zöllner (2017). Arbitrary cone beam scan trajectory calibration for X-ray imaging. *3rd Conference on Image-Guided Interventions & Fokus Neuroradiologie (IGIC 2017)* , Magdeburg, Germany, p.21.
- **G. Kabelitz**, B. Trimborn, I. Wolf, L. Schad and F. Zöllner (2017). Fast 3D-HOG (Histogram of Oriented Gradients) for Medical Imaging with GPU-Support. *3rd Conference on Image-Guided Interventions & Fokus Neuroradiologie (IGIC 2017)*, Magdeburg, Germany, p.9.

- F. Zöllner, T. Gaa, W. Neumann, **G. Kabelitz**, K. Chung, B. Trimborn, I. Wolf and L. Schad (2017). Multi-modal Imaging. *BMTMedPhys*, Dresden, Germany, 62 (s1), p.S227.
- G. Kabelitz, L. Schad and F. Zöllner (2015). Automatisierte Detektion des Wirbelkanals – Vereinfachte Beschreibung der Wirbelsäule als Polynom. *S. Schoenberg, G. Rose and J. Stalkamp 2nd Image-Guided Interventions Conference* , Mannheim, Germany, p.18.

# Danksagung

Ich möchte Herr Prof. Lothar R. Schad für die angebotene Arbeit danken. Mit ihm als Institutsleiter konnte ich im Elfenbeinturm der Wissenschaft meine Ideen verfolgen und ungehindert von äußeren Einflüssen neue Wege ausprobieren.

Bei meinem Arbeitsgruppenleiter Herrn Prof. Frank G. Zöllner möchte ich mich für den gemeinsamen Morgenkaffee, Diskussionen und die Organisation bedanken. Die MRIMIA-Arbeitsgruppe und dem M<sup>2</sup>IBID-Team des M<sup>2</sup>OLIE-Forschungscampus war geprägt durch ein entspanntes Miteinander.

Besonderer Dank geht an die Mitglieder der Arbeitsgruppe IMAGIN und dem Haus 8. Khanlian Chung und Alena Schnurr als Arbeitsgruppenleiter haben für das hervorragende Arbeitsgruppenklima gesorgt und mich mit fachlicher Expertise unterstützt. Mit Barbara Waldkirch, Tom Russ, Dominik Bauer und Christian Tönnies waren sowohl die fachlichen Gespräche als auch die langen Mittagspausen und Spieleabende ein Garant für gute Zeiten während der Doktorandenjahre.

Das gesamte Institut halte ich in dankbarer Erinnerung für das entspannte Zusammensein bei den gemeinsamen SocialEvents und den unzähligen Kickerspielen.

Ich möchte mich bei meiner Familie und Freunden bedanken für die vielfältige Unterstützung in den letzten Jahren. Danke an meine Freunde für die abwechslungsreichen Gespräche, Reisen und Pläne.

Wer sich mit wenigstens dem gleichen Zeiteinsatz und Geduld für die Arbeit eingesetzt hat, ist meine wunderbare Frau und eifrige Motivatorin Kristin. Ihr verdanke ich nicht nur unseren niedlichen Sohn Findus, der mich immer aufzuheitern und abzulenken gewusst hat, sondern auch viele aufbauende Worte und Organisationen.



# Anhang A

## Code Listings

Listing A.1: MORF-MinimalWorkingExample.cxx

```
1 #include "itkMultiObjectRegistrationFramework.h"
2 #include "itkAdvGradientDifferenceImageToImageMetric.h"
3 #include "itkRTKForwardProjectionImageFilter.h"
4 #include "itkEuler3DTransform.h"
5
6 using PixelType = float;
7 constexpr unsigned int Dimension = 3;
8 using ImageType = itk::CudaImage<PixelType, Dimension>;
9
10 using ProjectionGeometryType =
    rtk::ThreeDCircularProjectionGeometry;
11 using MORFType = itk::MultiObjectRegistrationFramework<2,3,
    float>;
12
13 int main(int argc, char* argv[])
14 {
15     // Load input (template volumes, reference images and
16     // geometries)
17     auto ImageIO{ EvaluationImageIO<ImageType>() };
18     const auto ObjectImages = ImageIO.RequestImages(argv[1],
19     ".nrrd");
20     const auto ReferenceImages = ImageIO.RequestImages(argv[2],
21     ".nrrd");
22     const auto ReferenceGeometries =
23     ImageIO.RequestGeometries(argv[3] ".xml");
24
25     // Instanziate MultiObjectRegistrationFramework object
26     MORFType::Pointer MORF = MORFType::New();
27
28     // Add input
29     for(auto& object : InputObjectImages)
30         MORF->AddMovingObject(object);
31
32     for(auto i = 0; i < ReferenceProjectionImages.size(); ++i)
33         MORF->AddFixedImageAndGeometry(
```

```

30         ReferenceProjectionImages[i],
31         ReferenceProjectionGeometry[i]);
32     // Add master components
33     auto ProjectionEngine =
34         itk::RTKForwardProjectionImageFilter<ImageType,
35         ImageType>::New();
36     MORF->SetDRREngineMaster(ProjectionEngine);
37     auto Euler3DTransform = itk::Euler3DTransform<double>::New();
38     MORF->SetTransformMaster(Euler3DTransform);
39     auto SPSAOptimizer = itk::SPSAOptimizer::New();
40     MORF->SetOptimizerMaster(SPSAOptimizer);
41
42     MORF->Configure();
43     MORF->Update();
44
45     // Retirieve computed transformations
46     std::vector<itk::Transform<double>> transformations;
47     for(auto i = 0; MORF->GetNumberOfObjects(); ++i)
48         transformations.push_back(
49             MORF->GetModifiableTransform(i));
50
51     return EXIT_SUCCESS;
52 }

```

Listing A.2: HighPrecisionTimer.h

```

1  #ifndef HighPrecisionTimer_H
2  #define HighPrecisionTimer_H
3
4  #include <chrono>
5  #include <ostream>
6
7  using ClockType = std::conditional_t<
8      std::chrono::high_resolution_clock::is_steady,
9      std::chrono::high_resolution_clock,
10     std::chrono::steady_clock>;
11
12 enum class TimeUnits
13 {
14     Nanoseconds,
15     Microseconds,
16     Milliseconds,
17     Seconds
18 };
19
20 template<TimeUnits unit, bool Print = true>
21 class HighPrecisionTimer
22 {
23
24 public:
25     HighPrecisionTimer(std::ostream& os = std::cout): m_os(os)
26     {
27         if constexpr (unit == TimeUnits::Nanoseconds) {
28             m_timeunit = "ns"; }
29         if constexpr (unit == TimeUnits::Microseconds) {
30             m_timeunit = "us"; }
31         if constexpr (unit == TimeUnits::Milliseconds) {

```



```

30         m_timeunit = "ms"; }
31     if constexpr (unit == TimeUnits::Seconds) { m_timeunit =
32         "s"; }
33 };
34 HighPrecisionTimer(long long* ptr_extern, std::ostream& os =
35     std::cout) : m_os(os)
36 {
37     ptr_duration = ptr_extern;
38 }
39 inline ~HighPrecisionTimer()
40 {
41     if (unit == TimeUnits::Nanoseconds)
42         m_duration =
43             std::chrono::duration_cast<std::chrono::nanoseconds>
44             (ClockType::now() - m_Start).count();
45     if (unit == TimeUnits::Microseconds)
46         m_duration =
47             std::chrono::duration_cast<std::chrono::microseconds>
48             (ClockType::now() - m_Start).count();
49     if (unit == TimeUnits::Milliseconds)
50         m_duration =
51             std::chrono::duration_cast<std::chrono::milliseconds>
52             (ClockType::now() - m_Start).count();
53     if (unit == TimeUnits::Seconds)
54         m_duration =
55             std::chrono::duration_cast<std::chrono::seconds>
56             (ClockType::now() - m_Start).count();
57
58     if constexpr (Print == true) { m_os << m_duration << " "
59         << m_timeunit << std::endl; }
60
61     if(ptr_duration != nullptr)
62         *ptr_duration = m_duration;
63 };
64
65 TimeUnits getTimeUnit() { return timeunits; }
66
67 private:
68     ClockType::time_point m_Start = ClockType::now();
69     long long m_duration = 0;
70     std::string m_timeunit;
71     std::ostream& m_os;
72     long long* ptr_duration = nullptr;
73 };
74 #endif

```

---



Anhang B

Ergänzende Abbildungen

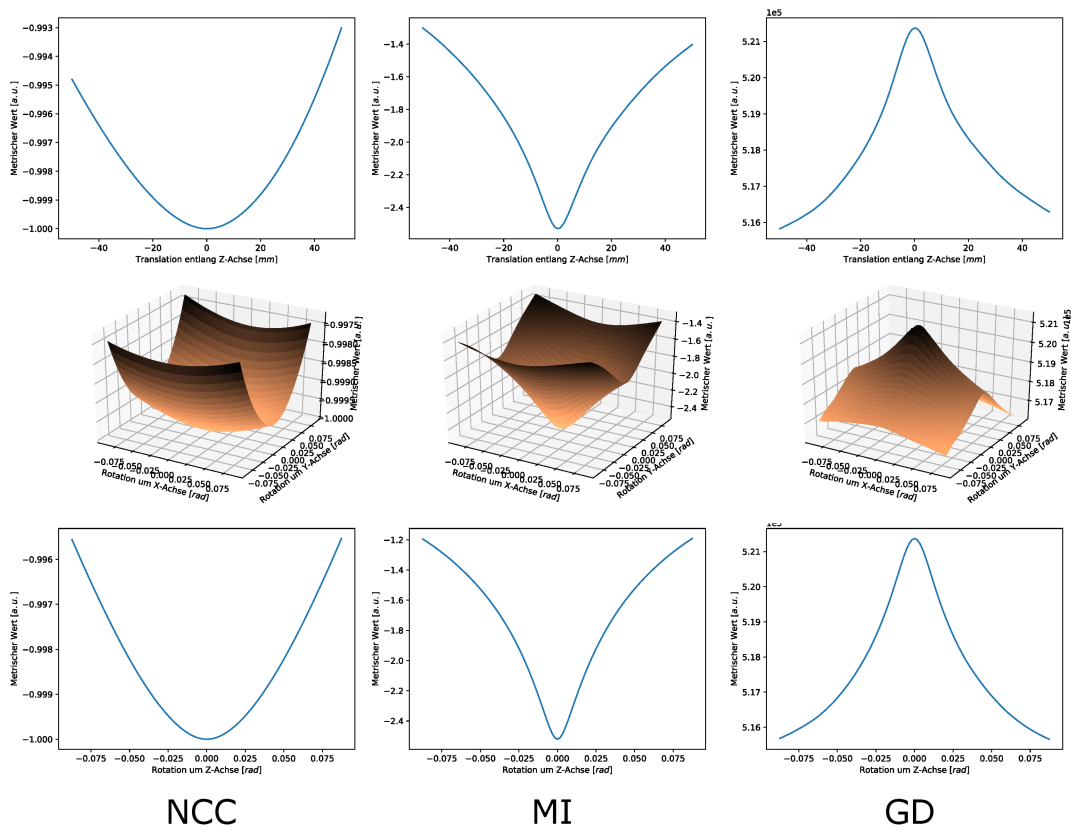


Abbildung B.1: Ergänzung der metrischen Karten der Basiskonfiguration: Translation entlang der Z-Achse und Rotation um alle Basisachsen. In den Spalten befinden sich die Karten für Normalisierte Kreuzkorrelation (NCC), Mutual Information Metrik (MI), Gradientendifferenzmetrik (GD).

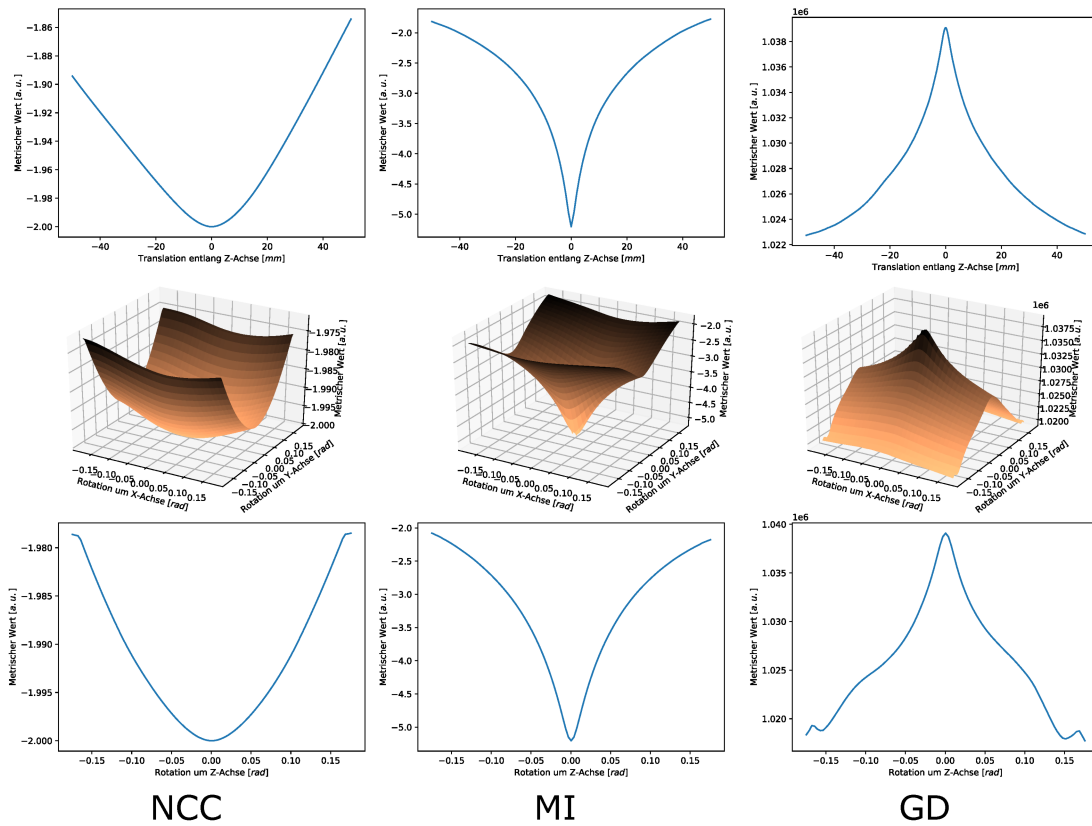


Abbildung B.2: Ergänzung der metrischen Karten der Metrik mit zwei Projektionen: Translation entlang der Z-Achse und Rotation um alle Basisachsen. In den Spalten befinden sich die Karten für die Normalisierte Kreuzkorrelation (NCC), Mutual Information Metrik (MI), Gradientendifferenzmetrik (GD).

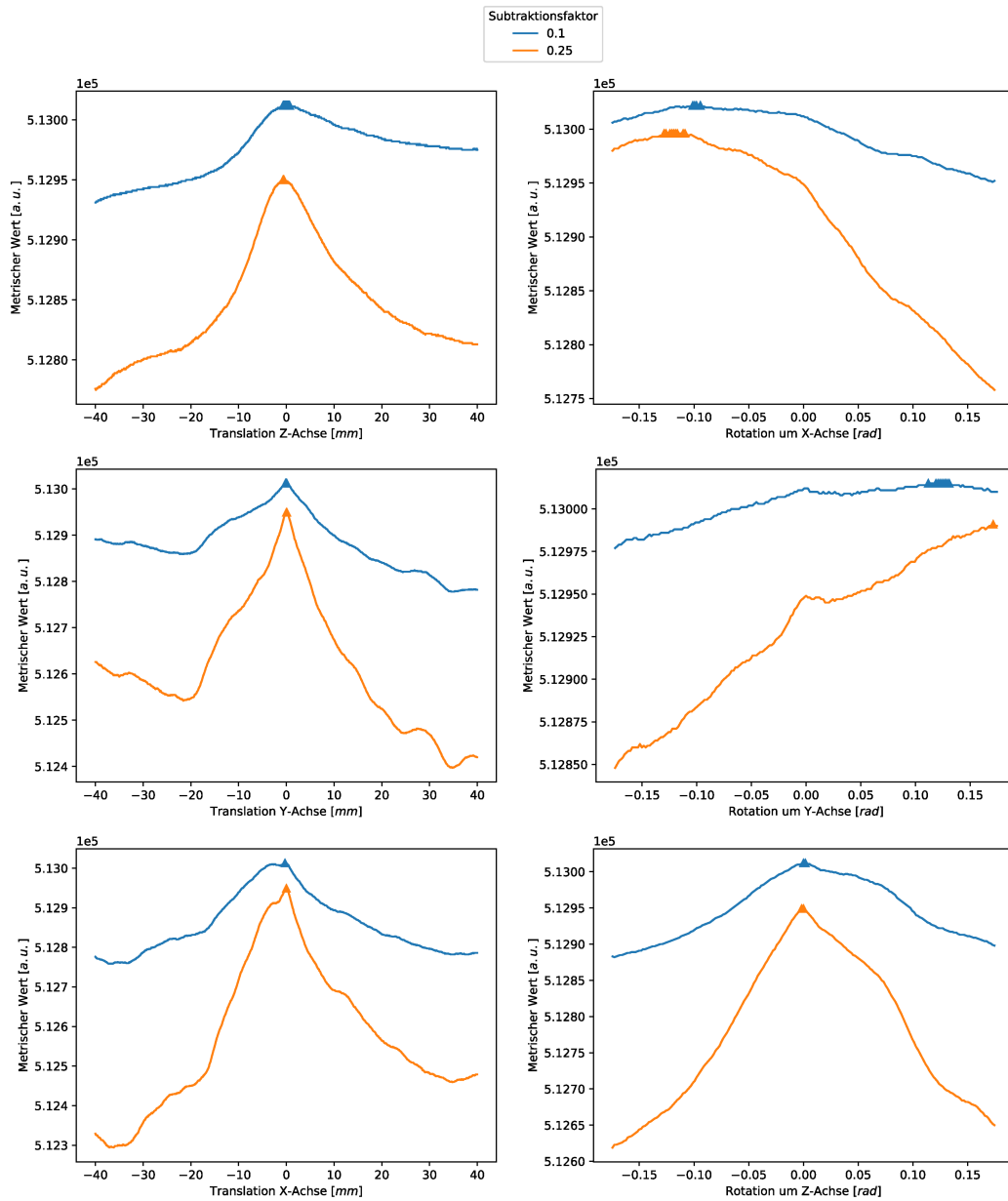


Abbildung B.3: Ergänzende Abbildung für das Verhalten bei niedrigen Subtraktionsfaktoren. Linke Spalte: Verhalten von GD-Metrik bei Translation im Intervall  $[-40mm, 40mm]$  entlang der Parameterachsen. Rechte Spalte: bei Rotation um die Parameterachsen im Intervall  $[-10^\circ, 10^\circ]$ . Die Extrema sind mit Dreiecken markiert.

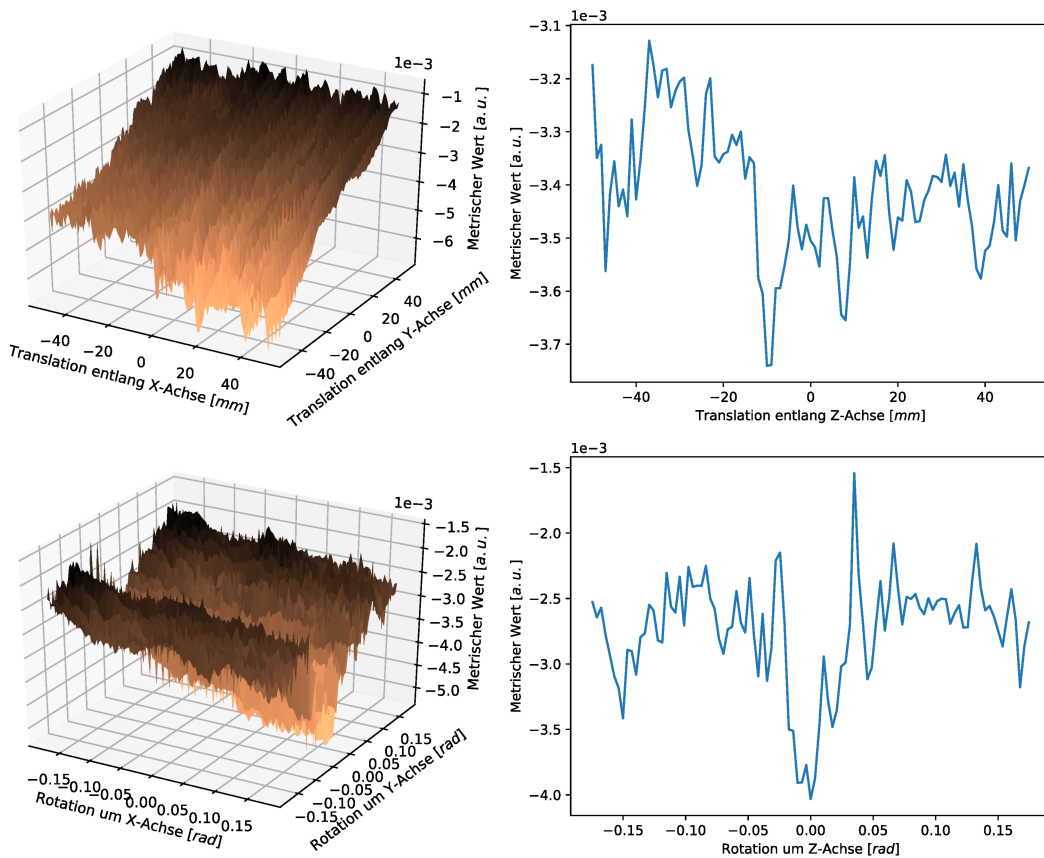


Abbildung B.4: Ergänzende Abbildung für das Verhalten der **MI**-Metrik mit einer Biopsienadel als Templateobjekt. Obere Zeile: Verhalten von MI-Metrik bei Translation im Intervall  $[-40mm, 40mm]$  entlang der X- und Y-Achse sowie Z-Achse. Rechte Spalte: bei Rotation um die X- und Y-Achse, sowie Z-Achse im Intervall  $[-10^\circ, 10^\circ]$ .

