

Aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum
(Vorstand: Prof. Dr. Michael Baumann, Prof. Dr. Josef Puchta)
Abteilung Computer-assistierte Medizinische Interventionen
(Leitung: Prof. Dr. Lena Maier-Hein)

COMPUTER-ASSISTIERTE LAPAROSKOPIE MIT FLUORESZIERENDEN MARKERN

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

vorgelegt von
ESTHER STENAU, GEB. WILD
aus
Bruchsal
2017

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Herzog
Doktormutter: Prof. Dr. Lena Maier-Hein

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	9
2 Grundlagen	17
2.1 Laparoskopie	18
2.1.1 Medizinische Grundlagen	18
2.1.2 Laparoskopie in der Urologie	23
2.1.3 Nierenteilresektion	23
2.1.4 Prostatektomie	23
2.2 Fluoreszenz	25
2.2.1 Physikalische Grundlagen	25
2.2.2 Bildgebende Systeme für nahinfrarote Fluoreszenz	27
2.2.3 Fluoreszierende Farbstoffe in der Medizin	30
2.3 Radiotracer ⁶⁸ Ga-PSMA-11	37
2.3.1 Medizinische Grundlagen	37
2.3.2 Chemische Grundlagen	38
2.3.3 Medizinische Anwendung	39
2.4 Augmented Reality in der Laparoskopie	41
2.4.1 Verfügbare Daten für Augmented-Reality-Anwendungen	41
2.4.2 Visualisierung zusätzlicher Informationen	43
3 Stand der Forschung	45
3.1 Initiale Registrierung in der Laparoskopie	47
3.1.1 Manuelle Registrierung	47
3.1.2 Kalibrierungsbasierte Registrierung	49
3.1.3 Punktbasierte Registrierung	53
3.1.4 Oberflächenbasierte Registrierung	57
3.1.5 Volumenbasierte Registrierung	61
3.2 Kontinuierliche Aktualisierung der Registrierung	63
3.2.1 Aktualisierung durch Trackingsysteme	63
3.2.2 Aktualisierung durch Bildverarbeitungsmethoden	63
3.2.3 Aktualisierung durch Oberflächenregistrierung	64
3.3 Fazit	65
4 Ansatz zur fluoreszenzgestützten intraoperativen Navigation	71
4.1 Grundkonzept	72

4.2	Beispielhafte Anwendungsmöglichkeiten	80
4.3	Potenzielle Vorteile gegenüber dem Stand der Forschung	82
5	Fluoreszierende Marker aus Indocyaningrün	83
5.1	Experimente	84
5.1.1	Herstellung der Marker	85
5.1.2	Spektrale Vermessung der Marker	85
5.2	Ergebnisse	86
5.3	Diskussion der Ergebnisse	88
6	Registrierung mit fluoreszierenden Markern	91
6.1	Methoden	92
6.2	Materialien	97
6.3	Experimente	99
6.3.1	Ex-vivo-Machbarkeitsanalyse	99
6.3.2	Vergleich verschiedener Hardwarekomponenten	101
6.4	Ergebnisse	102
6.5	Diskussion der Ergebnisse	108
7	Erste Schritte zur klinischen Anwendung	111
7.1	Optimierung der Markieranordnungen	112
7.1.1	Simulation des Kamerablickwinkels	112
7.1.2	Simulation der Markieranordnung	116
7.2	In-vivo-Versuche	124
7.2.1	Methoden	125
7.2.2	In-vivo-Machbarkeitsanalyse	125
7.2.3	In-vivo-Analyse der Robustheit	129
7.2.4	Diskussion der Ergebnisse	134
8	Diskussion	139
8.1	Umsetzung für die Nephrektomie	142
8.2	Umsetzung für die Prostatektomie	143
8.3	Ausblick und Schlussfolgerung	147
9	Zusammenfassung	151
10	Literatur	155
11	Eigene Veröffentlichungen	181
12	Anhang – Daten der Experimente	185
13	Lebenslauf	193
14	Danksagung	195

Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
⁶⁸Ga-PSMA-11	Radiotracer, der an PSMA bindet
⁶⁸Ga-PSMA-Fluo	Fluoreszierende Variante des ⁶⁸ Ga-PSMA-11
AR	Augmented Reality, erweiterte Realität
CT	Computertomografie
FRE	Fiducial Registration Error
FVE	Fiducial Visualization Error
ICG	Indocyaningrün, ein Fluoreszenzfarbstoff
MRT	Magnetresonanztomografie
NIR	Nahinfrarot
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen, das in erhöhter Konzentration in Prostatakrebszellen vorkommt
SLN	Sentinel-Lymphknoten, Wächterlymphknoten
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
TVE	Target Visualization Error
V_{ex}	Index der Ex-vivo-Versuche
V_{in}	Index der In-vivo-Versuche

Abbildungsverzeichnis

1.1	Einblendung nicht sichtbarer Strukturen im Laparoskopbild	11
1.2	Grundprinzip des neuen Ansatzes zur intraoperativen Registrierung mit NIR fluoreszierenden Markern	14
2.1	Laparoskopische Instrumente	19
2.2	Der Da-Vinci-Operationsroboter	21
2.3	Anatomische Lage der Prostata	24

2.4	Ablauf einer Prostatektomie	24
2.5	Schematische Darstellung physikalischer Prozesse bei der Fluoreszenz	26
2.6	Das FireFly-System des Da-Vinci-Roboters zur Darstellung intraoperativer Fluoreszenz	30
2.7	Absorptionsspektrum der Hauptabsorber im menschlichen Körper . .	31
2.8	Molekülstruktur und Absorptionsspektrum von Indocyaningrün . . .	32
2.9	Schematische Darstellung der variierenden Fluoreszenzausbeute von Indocyaningrün in Abhängigkeit von der Konzentration	33
2.10	Verschiedene Anwendungen von Indocyaningrün	34
2.11	Chemische Darstellung von ^{68}Ga -PSMA-11	38
2.12	Schematische Darstellung der PET-Bildgebung	39
2.13	Vergleich von ^{68}Ga -PSMA-11 und ^{18}F -Fluorethylcholin	40
2.14	Beispiel einer AR-Anwendung bei einem laparoskopischen Eingriff an der Niere	43
3.1	Beispiel für eine manuelle Registrierung	48
3.2	Beispiel für eine kalibrierungsbasierte Registrierung	50
3.3	Beispiele für eine punktbasierte Registrierung	54
3.4	Navigierte laparoskopische Prostatektomie: Abbildung der Nadelmarker	56
3.5	Beispiel für eine oberflächenbasierte Registrierung	58
3.6	Beispiel für eine volumenbasierte Registrierung	62
4.1	Schematische Darstellung des Ansatzes zur intraoperativen Registrierung mit fluoreszierenden Markern	73
4.2	Mögliche Positionsbestimmungen der fluoreszierenden Marker in 3D .	76
4.3	Nutzung der registrierten Daten zur Einblendung im Laparoskopbild .	77
4.4	Weitere Nutzungsszenarien der intraoperativen Registrierung	77
5.1	Versuchsaufbau zur spektralen Vermessung der Marker	86
5.2	Fluoreszierende Marker zur Anwendung in der partiellen Nephrektomie, bestehend aus Indocyaningrün, einem Kontrastmittel und verschiedenen Bindemitteln	87
5.3	Gemessene Spektren der Fluoreszenzmarker	88
5.4	Anregung der fluoreszierenden Marker mit derselben Wellenlänge, die das Storz-Laparoskop zur Bildgebung nutzt	89
6.1	Schematische Darstellung zur Berechnung des Fiducial Visualization Errors und des Target Visualization Errors	95
6.2	Bildschirmfoto der implementierten Software zur Registrierung	97
6.3	Verdeckung der Nadelmarker durch Gewebe auf einer Ex-vivo-Schweineleber	101
6.4	Bildschirmfoto der Anwendung zur Registrierung mit fluoreszierenden Markern an einer Ex-vivo-Niere	103
6.5	Vergleich von Nadelmarkern und fluoreszierenden Markern bei Verdeckung durch Rauch, Blut und Gewebe	105

6.6	Ergebnisse des Vergleichs zwischen fluoreszierenden Markern und Nadelmarkern bei Verdeckung	106
6.7	Vergleich des FireFly-Systems des Da-Vinci-Roboters mit dem Image1-S-System von Storz, aufgeschlüsselt nach Blickwinkeln und Bewegungen	107
7.1	Darstellung der verschiedenen Kamerapositionen, die zur Simulation verwendet wurden	113
7.2	Darstellung der zur Simulation und Auswertung verwendeten Winkel und Abstände	115
7.3	Simulationsergebnisse verschiedener Kameraposen	116
7.4	Simulationsergebnisse zur Untersuchung des FVE als Maß für eine erfolgreiche Registrierung	117
7.5	Gute und schlechte Anordnungen der Marker zur Registrierung für eine konkrete Anordnung von Laparoskop und Niere	119
7.6	Histogramm des Target Visualization Errors für alle simulierten Markerkombinationen	120
7.7	Target Visualization Error, aufgetragen über den Fiducial Visualization Error für alle simulierten Markerkombinationen	121
7.8	Markeranordnungen mit besonders hohen Abweichungen von Fiducial Visualization Error und Target Visualization Error	121
7.9	Untersuchung der Fehlerquellen der als erfolgreich eingestuften Registrierungen	122
7.10	Simulation verschiedener Kamerablickwinkel für die beste Markeranordnung	123
7.11	Intraoperative Anbringung der fluoreszierenden Marker	127
7.12	Überblick über die In-vivo-Machbarkeitsanalyse	128
7.13	Beispielbilder für eine fehlgeschlagene Registrierung trotz geringen Fiducial Visualization Errors	130
7.14	Verschiedene Verdeckungsarten bei den In-vivo-Versuchen	132
7.15	Ergebnisse der In-vivo-Registrierung bei Verdeckung der Marker	133
7.16	Simulation einer Operationsszene	134
8.1	Darstellung der verschiedenen Kompetenzen, die für einen erfolgreichen klinischen Transfer der Forschungsergebnisse aus dem Bereich Computer-assistierte Interventionen nötig sind	148

Tabellenverzeichnis

3.1	Übersicht über laparoskopische Registrierungsmethoden, die bereits am Patienten eingesetzt wurden	67
3.2	Übersicht über die Vor- und Nachteile der vorgestellten initialen Registrierungsmethoden	68

Inhaltsverzeichnis

6.1	Ergebnisse des Ex-vivo-Experiments zur Validierung der Registrierung	103
6.2	Vergleich des FireFly-Systems des Da-Vinci-Roboters von Intuitive mit dem Image1-S-System von Storz	104
7.1	Ergebnisse der In-vivo-Machbarkeitsanalyse	129
7.2	Ergebnisse der In-vivo-Registrierung mit oder ohne Kamerabewegungen	133
12.1	Ergebnisse der Experimente zur Validierung der Ex-vivo-Machbarkeitsanalyse aus Kapitel 6.3.1.	186
12.2	Ergebnisse der Experimente zur Robustheit bei Verdeckung der Ex-vivo-Machbarkeitsanalyse aus Kapitel 6.3.1.	187
12.3	Ergebnisse der Experimente zum Ex-vivo-Vergleich verschiedener Hardwarekomponenten mit dem FireFly-System des Da-Vinci-Roboters aus Kapitel 6.3.2.	188
12.4	Ergebnisse der Experimente zum Ex-vivo-Vergleich verschiedener Hardwarekomponenten mit dem Image1-S-System von Storz aus Kapitel 6.3.2.	189
12.5	Ergebnisse der Experimente zur In-vivo-Machbarkeitsanalyse aus Kapitel 7.2.2.	190
12.6	Ergebnisse der Experimente der In-vivo-Analyse der Robustheit in Abhängigkeit der Kamerapose aus Kapitel 7.2.3.	190
12.7	Ergebnisse der Experimente zur In-vivo-Analyse der Robustheit bei Verdeckung aus Kapitel 7.2.3.	191

Kapitel 1

EINLEITUNG

Motivation

In den letzten Jahren gab es in der Chirurgie einen Paradigmenwechsel von offenen Eingriffen hin zu minimalinvasiven, laparoskopischen Behandlungen. Bei solchen Operationen wird der Eingriff durch kleine Einschnitte im Bauchraum geführt und die Operationsszene durch eine Stabkamera – dem sogenannten Laparoskop – aufgenommen und auf Bildschirme übertragen. Dadurch ist ein Öffnen des gesamten Bauchraums nicht mehr notwendig. Besonders in der Urologie werden immer häufiger minimalinvasive Eingriffe den offenen Operationen vorgezogen. Minimalinvasive Eingriffe eröffnen viele Chancen zur Verbesserung der Behandlung, bringen allerdings auch viele neue Probleme hervor, die den Chirurginnen und Chirurgen die Arbeit erschweren. [77, 95, 192]

Minimalinvasive Eingriffe haben den Vorteil, dass die Wunden deutlich kleiner sind, somit schneller verheilen und weniger Schmerzen verursachen. Dafür werden dem Chirurgen oder der Chirurgin höhere Leistungen abverlangt, da das Sichtfeld eingeschränkt ist, die Instrumentennavigation schwieriger ist und der Tastsinn entfällt. Wichtig und zugleich schwierig ist bei der Laparoskopie vor allem, Risikostrukturen wie Nerven und Gefäße zu erkennen um diese nicht zu verletzen, und die Strukturen zu finden, die entfernt werden müssen, wie zum Beispiel Tumorgewebe. [69, 77, 124, 161, 197]

Obwohl viele dieser Strukturen bereits durch präoperative Daten wie zum Beispiel einer Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) diagnostiziert und in diesen Daten beispielsweise die Tumorgrenzen eingezeichnet werden können, ist es äußerst schwierig, diese intraoperativ wiederzufinden. Tumorgewebe ist mit dem bloßen Auge kaum oder gar nicht von gesundem Gewebe zu unterscheiden. Zusätzlich können Risikostrukturen teilweise oder ganz von anderem Gewebe verdeckt sein. Bislang ist es die Aufgabe des Chirurgen oder der Chirurgin, sich vorzustellen, wo tiefer liegende, verdeckte oder nicht sichtbare Strukturen liegen. Das erfordert viel Erfahrung und birgt ein Risiko für Patientinnen und Patienten, deren Heilungschancen am größten sind, wenn kein Tumorgewebe übersehen wird und keine Nerven und Gefäße verletzt werden. [22, 77, 125, 169]

Um die Orientierung intraoperativ zu erleichtern, können Methoden der erweiterten Realität (Augmented Reality, AR) eingesetzt werden, indem zusätzliche Informationen, wie zum Beispiel die präoperativen Bilddaten, in das laparoskopische Bild eingeblendet werden (siehe Abbildung 1.1). Um diese präoperativen Daten an der richtigen Stelle einzublenden, muss eine geometrische Transformation für die Daten gefunden werden, um sie zu drehen, zu verschieben und gegebenenfalls zu verformen, bis die Darstellung der präoperativen Daten zum laparoskopischen Bild passt. Diesen Vorgang bezeichnet man als Registrierung. [122, 154, 161]

Es gibt viele Möglichkeiten, um prä- oder intraoperative Daten zum Laparoskopbild zu registrieren. Die Ansätze, die in der Laparoskopie bislang an Patientinnen und Patienten zum Einsatz kamen, basieren auf manueller Interaktion, dem Einsatz von Trackingsystemen, der Detektion anatomischer Strukturen und/oder auf der

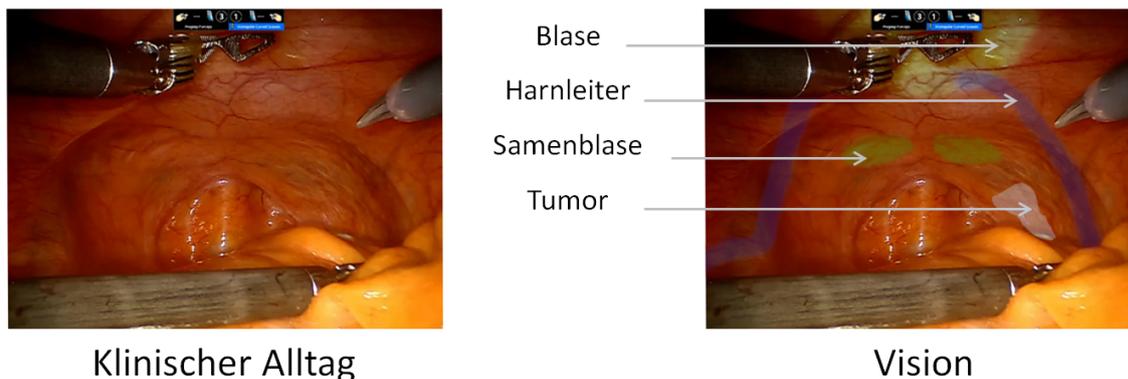


Abbildung 1.1: Einblendungen von nicht sichtbaren Strukturen könnten die Arbeit von Chirurginnen und Chirurgen deutlich erleichtern. Links ist eine typische laparoskopische Aufnahme gezeigt, im rechten Bild hat ein Chirurg relevante Strukturen eingezeichnet. So könnten laparoskopische Eingriffe in Zukunft aussehen, um die intraoperative Orientierung zu erleichtern.

Bildquelle: Mit freundlicher Erlaubnis von Tobias Simpfendörfer.

Verwendung künstlicher Marker. [22]

Falls z.B. ein präoperatives CT zu einem Laparoskopbild registriert werden soll, werden in vielen der Ansätze, die bereits am Menschen eingesetzt wurden, interaktive Lösungen verfolgt. Dazu kann das CT entweder durch einen Chirurgen oder eine Chirurgin manuell verschoben und gedreht werden, oder es werden markante Punkte sowohl im Laparoskopbild als auch im CT markiert, anhand derer eine Transformation berechnet werden kann. Diese Methoden erfordern allerdings viel Interaktion und unterbrechen daher den Arbeitsablauf oder erfordern zusätzliches Personal zur Assistenz. Außerdem können diese Methoden meist nur zu einer initialen Registrierung verwendet werden. Das heißt, dass die Daten nicht in Echtzeit aktualisiert werden, falls sich Organe oder das Laparoskop bewegen. [136, 227]

Als Alternative zur interaktiven Registrierung können Trackingsysteme verwendet werden, um eine Transformation zwischen einem Laparoskop und am Patienten angebrachten Markern zu bestimmen, um so das CT zum Patienten zu registrieren. Durch Trackingsysteme können auch bewegliche Geräte wie eine Ultraschallsonde zum Laparoskop registriert werden, um das Ultraschallbild im Laparoskopbild einzublenden. Der Einsatz von Trackingsystemen unterbricht nicht unbedingt den Arbeitsablauf, hat aber den Nachteil, dass Trackingsysteme oft viel Platz im Operationssaal einnehmen und teilweise eine aufwändige Kalibrierung nötig ist. Außerdem sind sie recht anfällig für Störungen, wenn z.B. die Sicht des Trackinggeräts auf optische Marker verdeckt ist oder die Lokalisierung elektromagnetischer Sensoren durch Metallgegenstände gestört wird. [67, 109]

Oft werden zur Registrierung auch künstliche Marker oder anatomische Strukturen verwendet, die in mehreren Bildgebungsmodalitäten lokalisiert werden können. Daraus kann eine Transformation zwischen den Bildgebungsmodalitäten berechnet

1 Einleitung

werden. Ein Ansatz, der vor einigen Jahren am Deutschen Krebsforschungszentrum entwickelt wurde, verwendet künstliche Nadelmarker, die auf dem Organ angebracht, in einem CT und im laparoskopischen Video detektiert und so zur Registrierung genutzt werden. Allerdings unterbricht das Anbringen der Marker den Arbeitsablauf und verletzt das Organ. Zusätzlich können die Marker schlecht detektiert werden, wenn sie von Blut, Rauch oder Gewebe verdeckt sind. Das liegt vor allem an der Wellenlänge des sichtbaren Lichts, denn es wird von Blut, Rauch und Gewebe absorbiert oder gestreut, sodass darunterliegende Marker oder Strukturen nicht mehr detektiert werden können. [15, 17, 137, 206, 226]

Intraoperative Registrierungsmethoden müssen für einen klinischen Einsatz vielen Anforderungen genügen. Die wichtigsten Anforderungen sind, dass sie

1. zuverlässig, akkurat und in Echtzeit funktionieren und
2. sich einfach in den Ablauf der Operation integrieren lassen.

Da keine intraoperative Registrierungsmethode in der Laparoskopie bisher beide Anforderungen erfüllt, kommt auch noch keine im klinischen Alltag – außerhalb der Forschung – zum Einsatz. [22, 77, 122, 125, 133, 157, 170, 205]

Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines robusten Ansatzes, der erstmalig nahinfrarote (NIR) Marker zur intraoperativen Registrierung in der Laparoskopie verwendet.

Dieser Ansatz basiert auf neuen NIR Markern, die sowohl in einem PET oder CT als auch intraoperativ über Fluoreszenz zu sehen sind. Je nach Anwendungsgebiet sollen diese Marker aufgeklebt werden oder spezifisch an relevante Strukturen binden, um darüber präoperative Daten zum Laparoskopbild zu registrieren. Abbildung 1.2 zeigt das Grundprinzip des neuen Ansatzes.

Er soll die Nachteile der bisherigen Registrierungsmethoden überwinden, um einen klinischen Transfer zu ermöglichen. Die genannten Anforderungen dafür sollen folgendermaßen umgesetzt werden und so die folgenden Vorteile im Vergleich zu bisherigen Methoden bieten:

1. Gesteigerte Robustheit:

Um die Registrierung zuverlässiger zu machen, soll die Detektion der Marker im Vergleich zu Nadelmarkern verbessert werden. Dazu soll NIR Licht verwendet werden. Dieses wird im menschlichen Körper wesentlich weniger gestreut oder absorbiert und sollte deshalb auch bei Verdeckung besser detektiert werden können. Deswegen werden bereits in anderen Bereichen NIR fluoreszierende Farbstoffe verwendet, um zum Beispiel tiefer liegende Gefäße oder Lymphbahnen einzufärben und so sichtbar zu machen, obwohl sie verdeckt sind. [202, 231]

Durch die Verwendung von NIR Fluoreszenz soll die Registrierung durch Verdeckung von Rauch, Blut oder Gewebe deutlich weniger gestört werden, um so zuverlässig, akkurat und in Echtzeit die gewünschten Informationen anzuzeigen.

2. Verbesserte Integration in den Arbeitsablauf:

Wenn statt künstlicher Marker anatomische Strukturen zur Registrierung verwendet werden, wird der chirurgische Arbeitsablauf nicht durch das Anbringen oder Entfernen der Marker unterbrochen. Anatomische Landmarken sind allerdings schwer zu detektieren und im Laparoskopbild nicht robust gegenüber Verdeckung. Spezifisch bindende Marker können anatomische Strukturen in bestimmten Bildgebungsmodalitäten deutlich sichtbar machen. Ein Beispiel dafür ist der Radiotracer ^{68}Ga -PSMA-11, der spezifisch an Prostatakrebszellen bindet und über das radioaktive Gallium in einer Positronen-Emissions-Tomografie (PET) sichtbar ist. Er wird bislang aber nur zur präoperativen Bildgebung verwendet und ist nicht im Laparoskopbild sichtbar. ^[59]

Beispielhaft soll nun ein Konzept zur Registrierung mit fluoreszierenden, spezifisch bindenden Markern für die Prostatektomie entwickelt werden. Hier soll eine fluoreszierende Variante des Radiotracers ^{68}Ga -PSMA-11 zum Einsatz kommen, die durch eine einfache Injektion verabreicht wird.

Als Anwendungsbeispiel für das neue Registrierungskonzept steht neben der Prostatektomie noch ein weiterer Eingriff der Urologie im Fokus: die partielle Nephrektomie.

Wissenschaftlicher Beitrag

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde ein neues Konzept zur robusten intraoperativen Registrierung entwickelt und es wurden mehrere Ex- und In-vivo-Versuche durchgeführt, um die Anwendbarkeit des Konzepts in der Nephrektomie und Prostatektomie zu untersuchen. Im Folgenden wird der wissenschaftliche Beitrag dieser Arbeit erläutert.

Konzept zur Registrierung mit nahinfraroter Fluoreszenz

Das Konzept zur intraoperativen Registrierung mit NIR Fluoreszenz wurde als Patent (Maier-Hein, Wild und Teber ^[B4]) angemeldet.

Das neue Konzept zur intraoperativen Registrierung basiert auf fluoreszierenden Markern, die sowohl mit präoperativen Bildgebungsmodalitäten (z.B. CT, PET) als auch intraoperativ durch Fluoreszenz zu sehen sind. Das Fluoreszenzsignal kann dazu verwendet werden, die verschiedenen Daten – dreidimensionale (3D) präoperative Bilddaten und das laparoskopische Videobild – zueinander zu registrieren.

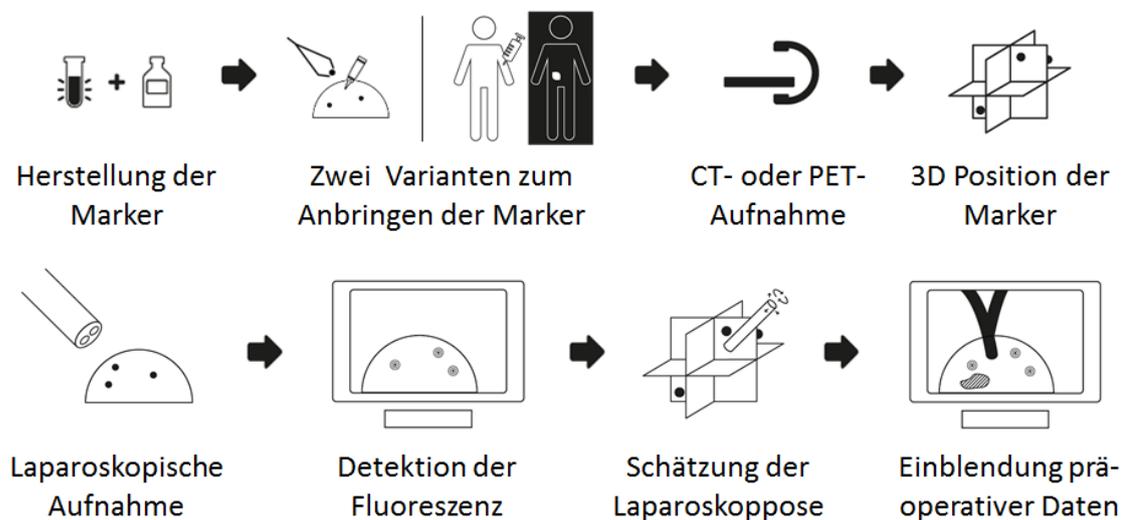


Abbildung 1.2: Grundprinzip des neuen Ansatzes zur intraoperativen Registrierung mit NIR fluoreszierenden Markern. In der ersten Zeile sind die Schritte vor dem eigentlichen Eingriff gezeigt: Fluoreszierende Marker, die auch in einem CT oder PET detektiert werden können, werden hergestellt und je nach Anwendung auf dem Organ aufgeklebt oder injiziert, falls die Marker spezifisch an eine Zielstruktur binden. Die 3D-Position der Marker relativ zu relevanten Strukturen wird durch ein CT oder PET bestimmt. In der zweiten Zeile sind die intraoperativen Schritte gezeigt. Zuerst wird das Organ mit den angebrachten Markern durch ein Laparoskop gefilmt und die Fluoreszenz im Laparoskopbild detektiert, um die 2D-Position der Marker zu bestimmen. Anhand der 2D- und 3D-Positionen kann die Position des Laparoscops relativ zu relevanten Strukturen geschätzt werden, um diese im Laparoskopbild einblenden zu können.
 Bildquelle: Angelehnt an [A2], mit Erlaubnis von Springer.

Anwendung in der Nephrektomie

Die Ergebnisse zur Anwendung in der Nephrektomie wurden in Wild et al. ^[A3], Wild et al. ^[A2] und Stenau et al. ^[A1] veröffentlicht.

Für eine Anwendung in der Nephrektomie wurden fluoreszierende Marker entwickelt, die hauptsächlich aus Indocyaningrün (ICG) bestehen und auf das Organ aufgeklebt werden. In Ex-vivo-Experimenten sowie In-vivo-Tierversuchen wurde deren Eignung zur Registrierung untersucht. Die Tierversuche wurden in Kooperation mit Ärzten der Universitätsklinik Heidelberg durchgeführt.

Anwendung in der Prostatektomie

Erste Ergebnisse zur Entwicklung eines fluoreszierenden Radiotracers für die Prostatektomie wurden in Zusammenarbeit mit Baranski et al. ^[B1, B2] veröffentlicht.

Im Rahmen eines Forschungsprojekts, zu dem auch diese Doktorarbeit gehört, wurde von der Abteilung für Radiopharmazeutische Chemie am Deutschen Krebsforschungszentrum eine fluoreszierende Variante des Radiotracers ⁶⁸Ga-PSMA-11 entwickelt. In dieser Arbeit wird ein Konzept zur Computer-assistierten fluoreszenzgestützten Chirurgie in der Prostatektomie entwickelt und erste Versuche zur Machbarkeit durchgeführt. Außerdem werden klinische Anwendungsmöglichkeiten ausführlich diskutiert.

Gliederung

Im folgenden Kapitel 2 werden die wichtigsten Grundlagen erläutert, die zum Verständnis dieser Arbeit notwendig sind. Dabei geht es um eine Einführung in die Themen Laparoskopie, Fluoreszenz und ICG, den Radiotracer ⁶⁸Ga-PSMA-11 und AR in der Laparoskopie. Das nächste Kapitel 3 widmet sich dem Stand der Forschung und stellt die aktuellen Registrierungsmethoden in der Laparoskopie vor.

Die folgenden vier Kapitel beinhalten den Hauptbeitrag dieser Doktorarbeit: In Kapitel 4 wird der Ansatz zur fluoreszenzgestützten intraoperativen Navigation und deren Anwendung in der partiellen Nephrektomie bzw. der Prostatektomie erklärt. Die Entwicklung der Marker für die Nephrektomie und deren physikalische Eigenschaften werden im Kapitel 5 vorgestellt und mehrere Ex-vivo-Experimente im nächsten Kapitel 6 präsentiert, um die Machbarkeit einer Registrierung mit fluoreszierenden Markern zu zeigen und die Robustheit der Registrierung zu analysieren. Kapitel 7 stellt Simulationen zur Bestimmung einer geeigneten Markieranordnung und erste In-vivo-Versuche in Hinblick auf eine klinische Anwendung vor.

Zum Schluss werden in Kapitel 8 alle Ergebnisse mit besonderem Fokus auf die Umsetzung in der partiellen Nephrektomie bzw. Prostatektomie diskutiert und ein Ausblick auf mögliche Folgearbeiten gegeben.

Kapitel 2

GRUNDLAGEN

Dieses Kapitel stellt die wichtigsten Grundlagen vor, die zum Verständnis des neuen Ansatzes der Computer-assistierten Laparoskopie mit fluoreszierenden Markern notwendig sind. Dabei wird zuerst die Laparoskopie vorgestellt, wobei besonders auf die robotergestützte Laparoskopie und zwei spezielle Anwendungsgebiete der Urologie, die Nierenteilresektion und Prostatektomie, eingegangen wird.

Im Abschnitt über die Fluoreszenz werden neben den physikalischen Grundlagen vor allem zwei Farbstoffe vorgestellt, die für die Registrierungsmethoden in dieser Arbeit wichtig sind: ICG und bimodale Marker, die in mehreren Bildgebungsmodalitäten sichtbar sind.

Ein eigener Abschnitt widmet sich den Grundlagen des Radiotracer ^{68}Ga -PSMA-11, da das Konzept zur Registrierung in der Prostatektomie auf einer fluoreszierenden Variante von ^{68}Ga -PSMA-11 basiert. Da dieser Radiotracer, der erst vor wenigen Jahren entwickelt wurde, noch relativ unbekannt ist, werden die medizinischen und chemischen Grundlagen von ^{68}Ga -PSMA-11 kurz dargestellt.

Der letzte Abschnitt ist über die AR in der Laparoskopie und soll einen kurzen Überblick geben, wie AR Systeme in der Laparoskopie zurzeit umgesetzt werden.

2.1 Laparoskopie

Die vorgestellten Grundlagen sind hauptsächlich den Lehrbüchern von Kirschniak und Granderath ^[102] und Stolzenburg ^[213] entnommen.

2.1.1 Medizinische Grundlagen

Als Laparoskopie bezeichnet man einen minimalinvasiven Eingriff, bei dem Instrumente und eine Stabkamera, das sogenannte Laparoskop, durch mehrere kleine Schnitte in den Bauchraum eingeführt werden, um so möglichst schonend eine Operation durchführen zu können.

Ablauf eines laparoskopischen Eingriffs Um Platz für die Navigation der Instrumente und das Sichtfeld des Laparoscops zu erhalten, wird der Bauchraum meist durch ein Gas aufgebläht, das die Organe voneinander und von der Bauchdecke trennt. Damit dieses Gas nicht wieder entweicht, sind die Schnitte in der Bauchdecke mit sogenannten Trokaren aus Metall oder Plastik verschlossen. Diese funktionieren wie eine Schleuse, durch die Instrumente in den Bauchraum eingebracht und Gewebeproben entnommen werden können, die aber dicht schließen und so das Gas im Bauchraum behalten (siehe Abbildung 2.1a). Für die Durchführung des Eingriffs stehen verschiedene Instrumente wie Zangen, Scheren oder Absaugereinrichtungen zur Verfügung (siehe Abbildung 2.1b). Durch das Laparoskop (siehe Abbildung 2.1c) werden Bilder des Inneren des Patienten aufgenommen und auf Bildschirmen im Operationsaal angezeigt.



(a) Trokar



(b) Instrument



(c) Laparoskop

Abbildung 2.1: Typische Geräte, die bei einer Laparoskopie zum Einsatz kommen.
Bildquelle: [34], nachgedruckt mit Erlaubnis von Springer.

Die ersten laparoskopischen Eingriffe wurden Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts noch mit sehr einfachen Mitteln durchgeführt. Seither hat sich die Technik der Laparoskopie weiterentwickelt. Zum einen wurden die Laparaskope ständig verbessert und mit neuester Kameratechnik ausgestattet, zum anderen wurden neue Operationstechniken entwickelt, wie zum Beispiel robotergestützte Laparoskopie oder noch schonendere Eingriffe. Dazu zählen beispielsweise NOTES (engl. Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery, Endoskopische Operation durch natürliche Öffnungen), bei der Gewebe durch „natürliche“ Öffnungen im Körper wie dem Rektum oder der Vagina entfernt wird und somit die äußeren Wunden deutlich kleiner bleiben, oder LESS (engl. laparoendoscopic single-site surgery, Laparoskopische Einzelzugangchirurgie), bei der alle Instrumente durch denselben Schnitt geführt werden. [77, 102, 192]

Laparoskopie im Vergleich zu offenen Operationen Ein laparoskopischer Eingriff hat im Vergleich zu offenen Operationen einige Vorteile. Den größten Vorteil haben die Patientinnen und Patienten, da die Wunden bei einer Laparoskopie deutlich kleiner sind, schneller verheilen und somit weniger Schmerzen verursachen. Vorteile für den Chirurgen oder die Chirurgin entstehen dadurch, dass immer ein digitales Bild mit dem Laparoskop aufgezeichnet wird, das viele Möglichkeiten der digitalen Bildverarbeitung in der Medizin eröffnet. Außerdem sind in Laparaskopen Linsensysteme verbaut, die einfach eine Vergrößerung ermöglichen, was bei der Identifizierung kleiner Strukturen hilft. [77]

Abgesehen von diesen Hilfestellungen sind Laparoskopien im Allgemeinen schwieriger durchzuführen als offene Operationen. Das liegt zum einen daran, dass kein Tastsinn verwendet werden kann, um weiches von hartem Gewebe zu unterscheiden oder den Puls zu fühlen. Die Hand-Auge-Koordination wird durch die Verwendung laparoskopischer Instrumente erschwert. Außerdem stehen bei den meisten Laparoskopiesystemen dem Operateur oder der Operateurin nur zweidimensionale (2D) Bilder in einem eingeschränkten Sichtfeld zur Verfügung und die intraoperative Orientierung ist schwieriger. Das führt zu einer häufigeren Fehlinterpretation der sichtbaren Strukturen und somit zu häufigeren Verletzungen z.B. der Gallengänge. Deshalb ist auch die Lernkurve bei laparoskopischen Einsätzen sehr steil¹. [69, 77, 161, 197, 209]

Robotergestützte Laparoskopie Vor allem in der Urologie werden oft Eingriffe durch Operationsroboter durchgeführt. [151] Auch wenn sich in der Literatur und im medizinischen Alltag der Begriff „Roboter“ durchgesetzt hat, so sei darauf hingewiesen, dass es sich dabei fast ausschließlich um Telemanipulationssysteme handelt, also nicht um Roboter, die selbständig Bewegungen ausführen, sondern Maschinen, die ferngesteuert Bewegungen des Operateurs auf Instrumente im Körper übertragen.

¹Lernkurve hier im Sinne Lernaufwand über Erfolg (im Gegensatz zu anderen Definitionen wie Lernaufwand über Zeit)

Im Jahr 1983 wurde der erste Roboter für medizinische Zwecke in Kanada im Bereich der Orthopädie eingesetzt, es dauerte jedoch noch ungefähr zwanzig Jahre, bis die Roboter da Vinci[®] (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, Kalifornien, USA) und ZEUS (Computer Motion, gehört jetzt zu Intuitive) in der Laparoskopie eingesetzt wurden. Heute ist der da Vinci das einzige Robotersystem, das regelmäßig im klinischen Alltag in der Laparoskopie verwendet wird. Da aber bald einige Patente der Firma Intuitive auslaufen, werden in den nächsten Jahren einige alternative Telemanipulationssysteme auf dem Markt erwartet. [18, 44, 99, 151, 191]

Das Da-Vinci-System besteht aus drei Hauptkomponenten: einer Konsole für den Chirurgen oder die Chirurgin, mit dem der Roboter bedient wird, dem Patientenwagen, an dem sich vier Roboterarme mit Instrumenten und dem Laparoskop befinden, und einem Videowagen, der die Bild- und Datenübertragung zwischen Patientenwagen und Chirurgenkonsole steuert und das Laparoskopbild auf einem zusätzlichen Bildschirm anzeigt (siehe Abbildung 2.2a). Der Chirurg oder die Chirurgin sitzt an der Konsole und schaut auf ein 3D-Bild, das mit einem Stereolaparoskop am Patientenwagen aufgenommen wird. Die Bewegungen der Hände an der Konsole werden dabei durch Griffe direkt auf die Instrumente oder das Laparoskop am Patientenwagen übertragen (siehe Abbildung 2.2b). [68]



Abbildung 2.2: Der Da-Vinci-Operationsroboter. a) Konsole, Videowagen und Patientenwagen, b) Griffe zur Steuerung. Bildquelle: [78, 203], ©2017 Intuitive Surgical, Inc.

Dieses System hat einige Vorteile gegenüber der klassischen Laparoskopie:

- Das 3D-Bild in der Chirurgenkonsole ermöglicht eine Tiefenwahrnehmung im Gegensatz zum 2D-Laparoskopbild.
- Die Instrumente des Da-Vinci-Roboters haben mehr Freiheitsgrade als klassische Laparoskopieinstrumente, was für mehr Bewegungsfreiheit sorgt.

2 Grundlagen

- Durch die Übersetzung der Handbewegungen wird ein mögliches Zittern der Hand minimiert, außerdem werden die Bewegungen untersetzt, sodass feinere Bewegungen und ein präziseres Sezieren möglich werden.
- Bei der klassischen Laparoskopie verläuft die Instrumentenbewegung entgegen der Handbewegung, da die Instrumente durch die Trokare in ihrer Bewegungsfreiheit eingeschränkt sind. Die direkte Übersetzung beim Da-Vinci-Roboter und die Blickrichtung auf die Hände erleichtert die Hand-Auge-Koordination.
- Das Laparoskop wird vom Roboter gehalten. Das führt zu einem stabileren Videobild ohne Zittern.
- Das Laparoskop kann durch den Roboter vom Chirurgen oder der Chirurgin selbst bewegt werden, statt von einem Assistenten oder einer Assistentin bedient zu werden. Dadurch werden Missverständnissen zwischen den beiden vermieden.
- Die Körperhaltung des Chirurgen oder der Chirurgin sind in der Konsole wesentlich ergonomischer als bei der klassischen Laparoskopie.
- Alle oben genannten Punkte erleichtern die Operation und ermöglichen eine intuitive Bedienung des Roboters. Dadurch soll das Erlernen der Operationstechniken erleichtert werden.

Des Weiteren berichten einige Studien von einem geringeren Blutverlust, kürzeren Krankenhausaufenthalten, weniger positiven Tumorrändern, geringerer Wahrscheinlichkeit für Urininkontinenz, höherer Wahrscheinlichkeit für den Erhalt der Erektionsfähigkeit und weniger Komplikationen im Allgemeinen. Andere Studien konnten allerdings keinerlei Unterschied zur klassischen Laparoskopie feststellen. [68, 69, 76, 95, 192, 213]

Die Nachteile gegenüber der klassischen Laparoskopie sind vor allem die sehr hohen Kosten sowohl bei der Anschaffung des Roboters als auch durch das Verbrauchsmaterial der Instrumente. Außerdem wird durch den Roboter keine Kraft der Instrumente auf die Steuerungsgriffe übertragen, die Chirurgin oder der Chirurg können also nicht fühlen, wie stark sie beispielsweise auf das Gewebe drücken oder an Fäden ziehen. Auch wenn bei der klassischen Laparoskopie der Tastsinn bereits entfallen ist, wird dort zumindest grob der Druck auf das Gewebe oder andere Instrumente durch das Instrument übertragen, dies ist beim Da-Vinci-Roboter nicht möglich. [68, 77, 192, 228]

Die Meinungen einiger befragter Chirurginen und Chirurgen zu Robotern in der Laparoskopie hängen stark vom Alter, der Klinik und dem betrachteten Eingriff ab. Bei einigen medizinischen Anwendungen ist die Mehrheit der in einer Studie befragten Chirurginen und Chirurgen unabhängig von Alter und Klinik der Meinung, dass es keinen Vorteil von Robotern gegenüber der klassischen Laparoskopie gibt.

Bei anderen Eingriffen wird in Kliniken, die bereits einen Roboter zur Verfügung haben, dieser eher als der klassischen Laparoskopie überlegen eingeschätzt, wohingegen in Kliniken ohne Roboter diesem meist keine Vorteile zugesprochen werden. [90]

2.1.2 Laparoskopie in der Urologie

Das Fachgebiet der Urologie umfasst die harnbildenden und harnableitenden Organe sowie die männlichen Geschlechtsorgane. [80] Ein Großteil der Eingriffe in der Urologie wird inzwischen laparoskopisch durchgeführt, wobei der Anteil robotergestützter Operationen zunimmt, in der USA werden bereits 70% der Prostatapatienten robotergestützt behandelt (Stand 2016). [69, 77, 95, 192]

Da in den folgenden Kapiteln auf Anwendungen in der Nierenteilresektion und der Prostatektomie eingegangen wird, werden diese Therapieformen in den nächsten beiden Abschnitten genauer beschrieben.

2.1.3 Nierenteilresektion

Eine Nierenteilresektion, auch partielle Nephrektomie genannt, bezeichnet die operative Entfernung eines Teils der Niere. In den letzten zwanzig Jahren hat sich in vielen Kliniken bei kleineren Nierentumoren bis zu sieben Zentimetern eine Nierenteilresektion gegenüber der radikalen Nephrektomie, also der vollständigen Entfernung der Niere, durchgesetzt. [80]

Bei einer Nierenteilresektion wird zuerst der Teil der Niere identifiziert, der entfernt werden soll, und eine Resektionslinie auf das Organ zur leichteren Orientierung angezeichnet. Anschließend müssen die Gefäße gefunden und abgeklemmt werden, die den zu entfernenden Teil durchbluten, um dieses Gewebe dann zu entnehmen. Das größte Risiko dabei ist, Gefäße oder den Harnleiter zu verletzen. Außerdem darf das gesunde Nierengewebe nicht zu lange (maximal 20 Minuten) vom Blutfluss getrennt sein, weshalb eine partielle Nephrektomie sehr zügig durchgeführt werden muss. Daher fordert eine Nierenteilresektion großes chirurgisches Können. [72, 194, 213]

2.1.4 Prostatektomie

Eine radikale Prostatektomie, also die vollständige Entfernung der Prostata, ist die häufigste Therapieform bei Prostatakarzinomen. [80] Der anatomische Aufbau der Prostata und der umgebenden Organe kann in Abbildung 2.3 betrachtet werden.

Die radikale Prostatektomie besteht meist aus zwei Schritten (siehe Abbildung 2.4): Zuerst wird die Prostata mit den Samenblasen entfernt. Dabei muss der Harnleiter wieder an die Blase angenäht werden (Anastomose). Anschließend werden alle Lymphknoten in der Umgebung entfernt. Diesen Schritt bezeichnet man auch als Lymphadenektomie, wobei besonders darauf geachtet werden muss, dass dabei keine Nerven verletzt werden. [70, 80, 213]

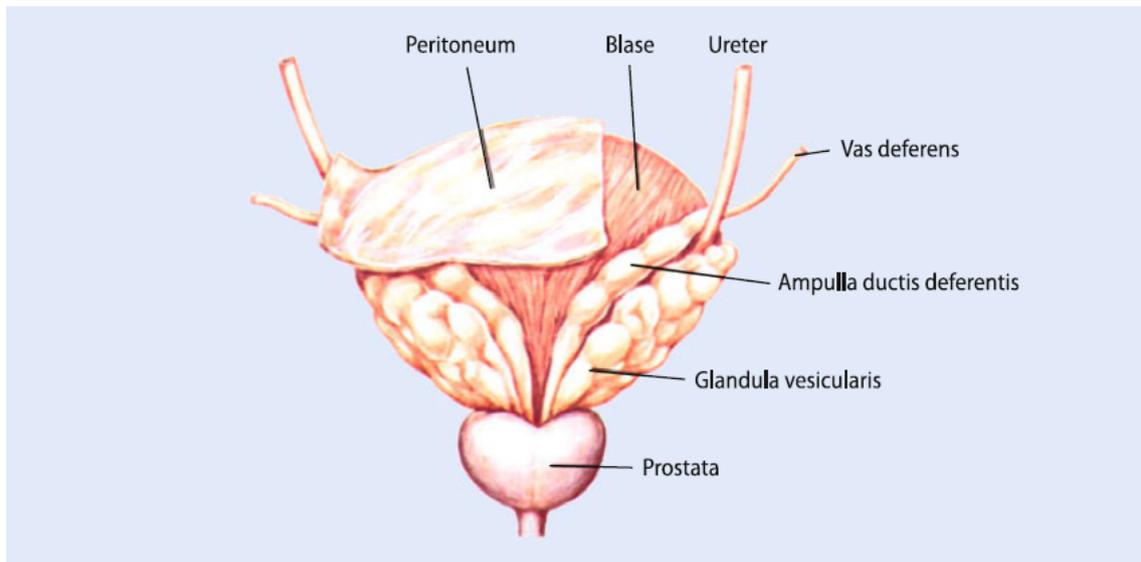


Abbildung 2.3: Anatomische Lage der Prostata. Bildquelle: [80], nachgedruckt mit Erlaubnis von Springer.

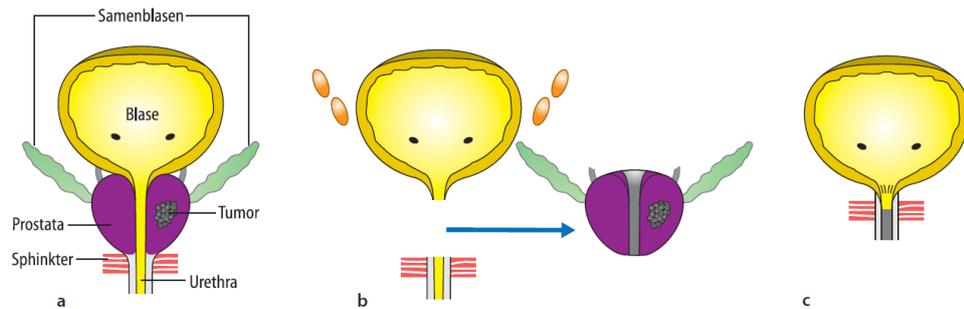


Abbildung 2.4: Ablauf einer Prostatektomie. Bildquelle: [70], nachgedruckt mit Erlaubnis von Springer.

Der Grund für die Lymphadenektomie ist, dass sich Krebszellen bevorzugt über das Lymphsystem ausbreiten und befallene Lymphknoten zu einem Rückfall führen können. Die sogenannten Sentinel-Lymphknoten (engl. Sentinel Lymph Node, SLN, auch Wächterlymphknoten) sind die ersten Lymphknoten des lymphatischen Abflussgebietes und damit die ersten Lymphknoten, die von Tumorzellen befallen werden, wenn der Tumor streut. ^[56, 126, 222]

Allerdings werden oft auch gesunde Lymphknoten entfernt, die für das Immunsystem des Patienten wichtig sind. Zusätzlich steigt das Risiko für Komplikationen, je mehr Lymphgewebe entfernt wird. Außerdem sind die räumlich am nächsten gelegenen Lymphknoten nicht unbedingt die SLNs, weshalb die falschen Lymphknoten entfernt oder die entscheidenden übersehen werden können. Wie nützlich eine Lymphadenektomie ist – abgesehen von der Feststellung und Einstufung der Krebsausbreitung, wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Zum einen profitieren Patienten mit nur wenig befallenen Lymphknoten von deren Entfernung, während andere Patienten ohne Metastasen in den Lymphknoten die Risiken und Nebenwirkungen in Kauf nehmen müssen. Da in der Praxis die Nachteile übersehener befallener (maligner) Lymphknoten als schwerwiegender eingeschätzt werden als das Fehlen gesunder (benigner) Lymphknoten, werden meist große Teile des Lymphgewebes vorsorglich entfernt. ^[103, 126, 194, 246]

In Abschnitt 2.2.3 werden neuste Forschungsmethoden vorgestellt, um die SLNs zu finden. Die bislang einzige Methode, um intraoperativ zwischen malignen und benignen Lymphknoten zu unterscheiden, basiert auf radioaktiven Substanzen und ist bislang nur in wenigen Patienten zu Forschungszwecken durchgeführt worden. ^[131, 141, 200]

2.2 Fluoreszenz

Das neue Registrierungskonzept, das in dieser Arbeit vorgestellt wird, basiert auf NIR fluoreszierenden Markern. Deshalb werden hier kurz die Grundlagen der Fluoreszenz erläutert.

Fluoreszenz beschreibt einen physikalischen Prozess, bei dem spontan Licht eines angeregten Moleküls emittiert wird. Im Unterschied zur Phosphoreszenz dauert die Zeit zwischen Anregung und Abregung bei der Fluoreszenz nur den Bruchteil einer Sekunde. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Fluoreszenzfarbstoff ICG beträgt diese Zeitspanne in Wasser ca. 0,1 ns, wobei diese Zeit auch von der chemischen Umgebung abhängt. ^[71, 237, 238]

2.2.1 Physikalische Grundlagen

Die Fluoreszenz umschließt typischerweise drei Schritte (siehe Abbildung 2.5a):

1. Licht einer bestimmten Wellenlänge wird von einem Molekül absorbiert und dadurch ein Elektron auf ein höheres Energieniveau angehoben. Hierbei muss

2 Grundlagen

die Energie des Photons der Energiedifferenz zwischen dem Grundzustand und dem angeregten Energieniveau entsprechen.

2. Es folgt meist ein strahlungsfreier Übergang des angeregten Elektrons auf ein niedrigeres Energieniveau, wobei die freiwerdende Energie zum Beispiel in Wärme umgewandelt werden kann.
3. Zuletzt erfolgt die spontane Emission eines Photons, bei der das Molekül wieder in den Grundzustand übergeht.

Das freiwerdende Photon hat in der Regel weniger Energie als das absorbierte Photon, deshalb ist die Wellenlänge des emittierten Lichts größer als die des absorbierten Lichts. Diese Verschiebung der Wellenlänge nennt man auch den Stokes-Shift (siehe Abbildung 2.5b). Nur bei Mehrphotonenprozessen, bei denen die Energie zur Anregung durch mehrere Photonen mit geringerer Energie aufsummiert wird, ist die Anregungswellenlänge größer. Mehrphotonenprozesse spielen in der Medizin kaum eine Rolle und finden hauptsächlich Anwendung in der Mikroskopie, da hierfür sehr hohe Photonendichten erforderlich sind. [55, 232, 237]

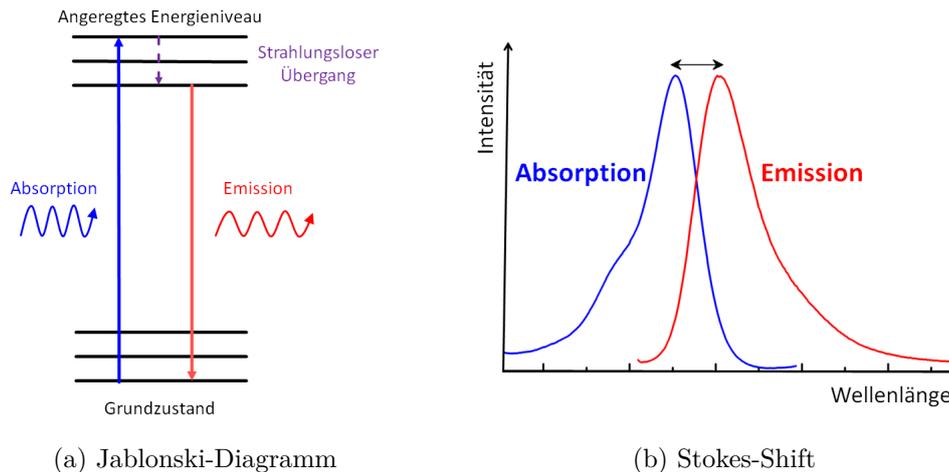


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung physikalischer Prozesse bei der Fluoreszenz. Das Jablonski-Diagramm (a) zeigt verschiedene Energieniveaus. Wird ein Elektron vom Grundniveau durch Absorption eines Photons auf ein höheres Energieniveau angehoben, kann es zu einem strahlungsfreien Übergang auf ein niedrigeres Niveau gelangen. Bei der Relaxion in den Grundzustand wird wieder Energie frei. Bei der Fluoreszenz geschieht das durch die Emission eines Photons. Da die Energie zum Anregen größer ist als die, die bei der Emission des Photons frei wird, ist die Wellenlänge des absorbierten Photons kleiner als die des emittierten. Diese Verschiebung der Wellenlänge nennt man auch den Stokes-Shift (b).

Die Höhe der Energieniveaus hängen von vielen Faktoren ab. Grundsätzlich werden die Energieniveaus durch das Molekül festgelegt, das betrachtet wird, also durch die Anzahl der Protonen, Neutronen und Elektronen. Diese Energieniveaus können aber durch ihre Umgebung stark beeinflusst werden, z.B. durch veränderte Polarität, den pH-Wert oder chemische Bindungen. Die Elektronen des fluoreszierenden Moleküls können von anderen Molekülen in ihrer Umgebung unterschiedlich stark angezogen oder abgestoßen werden, was zu einer Änderung des elektrischen Felds und dadurch zu einer Verschiebung der Energieniveaus führt. Dadurch ändert sich auch die Wellenlänge des absorbierten bzw. emittierten Lichts. [24, 45, 55, 232]

Allgemein muss auch beachtet werden, dass nicht alle Übergänge zwischen den Energieniveaus quantenmechanisch möglich sind. Außerdem können Molekülstöße die Fluoreszenzfähigkeit vermindern, da die Energie vom angeregten Niveau vermehrt strahlungsfrei abgegeben wird. Deshalb kann sich die Intensität des Fluoreszenzsignals desselben Farbstoffes in unterschiedlichen chemischen Lösungen stark voneinander unterscheiden. [23, 24, 231]

2.2.2 Bildgebende Systeme für nahinfrarote Fluoreszenz

Da NIR Licht nicht mit dem menschlichen Auge wahrgenommen werden kann, müssen dafür immer technische Hilfsmittel verwendet werden. In der Medizin wird das Fluoreszenzsignal meist in einer kräftigen Farbe mit hohem Kontrast eingeblendet, um es klar vom sichtbaren sogenannten Weißlicht-Bild des umgebenden Gewebes zu unterscheiden. [4]

Technische Voraussetzungen

Um fluoreszierende Substanzen bildlich darzustellen benötigt jedes System zwei Komponenten: eine Lichtquelle, um die Fluoreszenz anzuregen und einen Detektor, um das Fluoreszenzsignal aufzuzeichnen. Hierzu muss das Licht zum Anregen relativ stark und in der richtigen Wellenlänge sein, während das emittierte Fluoreszenzsignal meist sehr schwach ist und nicht von anderen Lichtquellen überlagert werden sollte. Deshalb werden meist verschiedene Filter eingesetzt, um das Anregungslicht und eventuelles Umgebungslicht von der Wellenlänge des Fluoreszenzsignals zu trennen. [4, 74, 231]

Zum Anregen können ein Laser mit einer spezifischen Wellenlänge, LEDs oder eine Weißlichtquelle mit entsprechendem Filter verwendet werden. Dabei muss beachtet werden, dass bei einer medizinischen Anwendung im Gegensatz zu vielen Fällen in der Mikroskopie nicht nur ein einzelner Punkt vermessen werden soll, sondern das gesamte Sichtfeld des Laparoscops oder der Kamera gleichmäßig ausgeleuchtet ist. Das kann zum Beispiel durch Linsensysteme und Diffusoren erreicht werden. Besonders bei Lasern ist darauf zu achten, dass die Intensität nicht zu hoch ist, die Bestrahlungsgrenzwerte des Laserschutzes müssen hier eingehalten werden. Einerseits soll durch den Laser das Gewebe nicht verletzt werden, andererseits kann bei zu hohen Intensitäten eine sogenannte Photobleichung einsetzen. Da der angeregte

Zustand des Moleküls weniger stabil ist, kann es bei zu häufiger oder starker Anregung leichter zerstört werden und so die Fluoreszenzfähigkeit verloren gehen, sodass der Farbstoff ausbleicht. [4, 73, 215]

Zur Detektion des NIR Lichts kann eine handelsübliche Kamera oder ein CCD-Chip verwendet werden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass keine der Linsen oder optischen Komponenten, die im System verwendet werden, mit einem Infrarotfilter beschichtet sind. Besonders bei Laparoskopien ist das häufig der Fall, um die Farben möglichst natürlich wiedergeben zu können. So gibt es zurzeit nur einen Hersteller, der ein Stereo-Laparoskop verkauft, das für NIR Licht durchlässig ist – dieses Laparoskop ist auch im FireFly-System des Da-Vinci-Roboters verbaut. [4]

Um das unter Umständen sehr schwache Fluoreszenzsignal möglichst gut detektieren zu können, sollte kein anderes Licht dieser Wellenlänge vorhanden sein. Das funktioniert bei laparoskopischen Eingriffen besonders leicht, da Umgebungslicht aus dem Operationssaal zum Teil durch die Bauchdecke abgeschirmt wird und moderne Operationslampen meist nur einen sehr geringen NIR Anteil haben. Bei offenen Systemen muss darauf geachtet werden, dass alle vorhandenen Lichtquellen keinen NIR Anteil haben, dazu zählt auch ungefiltertes Sonnenlicht mit hohem NIR Anteil. [20]

Wenn gar kein Umgebungslicht vorhanden ist, wird allerdings die intraoperative Orientierung wieder schwieriger, da man nur das Fluoreszenzsignal und keine anderen Strukturen sehen kann und häufig zwischen Fluoreszenz- und Weißlichtbildung umgeschaltet werden muss. [114] Es gibt verschiedene Ansätze, wie dieses Problem umgangen werden kann, einige davon werden im nächsten Abschnitt beschrieben.

Realisierung in der Laparoskopie

Es gibt viele verschiedene Systeme, sowohl in der Forschung als auch kommerziell zu erwerben, um NIR Fluoreszenz in der Laparoskopie darstellen zu können. [62, 138, 159, 189, 196] Es folgt eine kurze Beschreibung vier verschiedener Ansätze, darunter die zwei kommerziellen Systeme von Storz und Intuitive, die für die Experimente dieser Arbeit verwendet wurden, und zwei Ansätze aus der aktuellen Forschung, um alternative Lösungen aufzuzeigen.

FireFly™ (Intuitive) Das wohl bekannteste System ist das im Da-Vinci-Roboter verbaute FireFly-System von der Firma Intuitive mit Hardwarekomponenten der Firma Novadaq Technologies (Kanada). Das Fluoreszenzmolekül wird über einen aufgeweiteten Laser angeregt und mit einem Stereolaparoskop auf dem roten Kanal einer RGB-Kamera detektiert. Um zusätzlich noch Orientierung zu ermöglichen, wird die Operationsszene mit blauem und grünem Licht ausgeleuchtet. Dieses Umgebungslicht wird über den blauen und grünen Kanal der RGB-Kamera aufgenommen und stört das Fluoreszenzsignal nicht, leichter Überlapp zwischen den Farbbändern wird durch Bildverarbeitungsmethoden

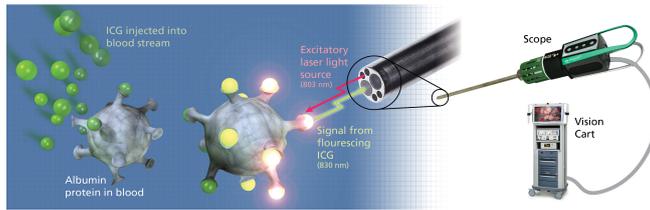
intern herausgerechnet. Um die Verwirrung durch diese vermeintlichen Falschfarben zu minimieren, wird nun digital aus dem blauen und grünen Bild ein Grauwertbild berechnet und darauf das (rot detektierte) Fluoreszenzsignal in grün eingeblendet. Durch Knopfdruck kann man zwischen dem Fluoreszenzmodus und einem klassischen Weißlicht-Farbbild umschalten. Details sind in Abbildung 2.6 zu sehen. ^[55, 91, 207]

IMAGE1 S™ (Storz) Ein weiteres kommerziell zu erwerbendes System ist von KARL STORZ GmbH & Co. KG (Tuttlingen, Deutschland). Hier wird mit einer gefilterten Xenon-Lampe angeregt und das Fluoreszenzsignal mit einem Mono-Laparoskop detektiert. Es gibt keine Möglichkeit, zusätzliches Licht zur Orientierung zu erhalten, dafür hat das System die Option, manuell zwischen einem Weißlicht-Modus zur normalen Operation, einem Autofluoreszenz-Modus zur Darstellung natürlicher Fluoreszenz im Körper oder einem ICG-Modus zur ICG-Bildgebung umzuschalten. Im ICG-Modus ist demnach nur das Fluoreszenzsignal ohne Umgebungslicht zu sehen. ^[214, 215]

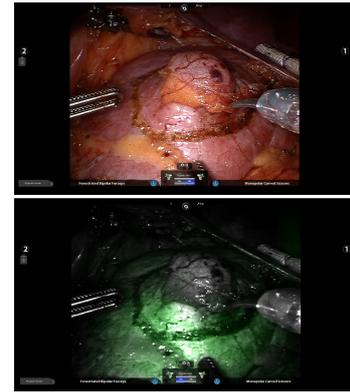
Forschungssystem mit mehreren Kameras In den Gruppen von Gioux ^[234] und Ntziachristos ^[74] werden Systeme entwickelt, die zwei verschiedene Lichtquellen mit entsprechenden Filtern verwenden, um die Szene sowohl mit Weißlicht zu beleuchten, als auch um Fluoreszenz anzuregen. Das Licht, das von der Szene zurückgeworfen wird, wird durch einen Strahlteiler auf zwei Kameras aufgeteilt, die – wieder mit entsprechenden Filtern ausgerüstet – einmal das sichtbare Umgebungslicht und einmal das Fluoreszenzsignal aufnehmen. Beide Kameras müssen sorgfältig justiert sein, um ein gemeinsames Bild daraus errechnen zu können. Dieses System bietet gleichzeitig ein normales Farbbild zusätzlich zum Fluoreszenzsignal, allerdings empfängt die Fluoreszenzkamera durch den Strahlteiler nur die Hälfte der Intensität der Fluoreszenz, was bei sehr schwach leuchtenden Strukturen kritisch werden kann.

Forschungssystem mit Zeitmultiplexing Das System von Gray et al. ^[75] trennt das Fluoreszenzsignal vom Weißlicht nicht räumlich wie im letzten System sondern zeitlich. Abwechselnd wird mit 30 Hz die Szene zuerst mit Weißlicht beleuchtet und anschließend die Fluoreszenz angeregt. Beides wird mit einer Kamera detektiert und die zwei aufeinanderfolgenden Bilder zu einem Bild zusammengefasst, um gleichzeitig das Weißlicht- und Fluoreszenzbild anzuzeigen. Dabei wird angenommen, dass sich die Strukturen zwischen zwei Aufnahmen nur wenig bewegen. Außerdem wird die Bildrate des Videos halbiert, was bei extrem schnellen Bewegungen zu Artefakten führen könnte, dafür müssen nicht wie bei dem vorherigen Forschungssystem verschiedene Kameras zueinander registriert werden.

Es gibt noch viele weitere Systeme für laparoskopische, offen-chirurgische oder mikroskopische Anwendungen mit ganz unterschiedlichen Ansätzen zur Fluoreszenzbildgebung, die beispielsweise durch Blenden ^[249], unterschiedliche Brennweiten ^[40]



(a) Das FireFly-System



(b) Fluoreszenz- und Weißlicht-Bild

Abbildung 2.6: a) Das Prinzip des FireFly-Systems, das im Da-Vinci-Roboter zur Fluoreszenzdarstellung genutzt wird. b) Fluoreszenzdarstellung und normale Sicht derselben Operationsszene. Das NIR Signal von ICG wird hier grün dargestellt. Bildquelle: [87, 183, 184], ©2017 Intuitive Surgical, Inc.

oder weitere Filter ^[54] Fluoreszenzsignale vom Umgebungslicht oder anderen Fluoreszenzquellen trennen, auf die hier aber nicht weiter eingegangen wird, da sie für das Verständnis der Arbeit nicht relevant sind.

Bei allen Systemen ist es ein großes Problem, verschiedene Anwendungen, Geräte oder Farbstoffe untereinander zu vergleichen. Bisher fehlt eine Möglichkeit, alle relevanten Parameter quantitativ zu erfassen, weshalb nur eine qualitative Beschreibung der Ergebnisse möglich ist. Dies führt unweigerlich zu der Frage, wie gute oder erfolgreiche Systeme oder Anwendungen überhaupt quantifiziert werden sollen, denn meist stehen in der Forschung technische Ziele im Vordergrund, wohingegen die eigentlich relevanten Ziele die klinischen sind, wie z.B. eine Verbesserung der Heilungschancen oder Überlebensrate der Patientinnen und Patienten. ^[22, 208]

2.2.3 Fluoreszierende Farbstoffe in der Medizin

Zurzeit gibt es vier klinisch zugelassene Fluoreszenzfarbstoffe, die zur Diagnose und Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden: 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), Fluorescein, Methylenblau und ICG. Dabei ist ICG der einzige im NIR Wellenlängenbereich und kann bis zu einem Zentimeter tief im Gewebe detektiert werden. ^[149, 159, 180, 231]

Der Grund, warum NIR Licht tiefer ins Gewebe eindringen kann als sichtbares Licht liegt am sogenannten optischen Fenster. Die Absorption von Hämoglobin und Wasser (den zwei Hauptabsorbern im menschlichen Körper) ist zwischen 700 und 1000 nm äußerst gering (siehe Abbildung 2.7). Deshalb kann NIR Licht hier besonders tief in das Gewebe eindringen und aus tiefer liegenden Schichten detektiert

werden. Ein weiterer Vorteil von NIR Fluoreszenz ist, dass sie mit dem menschlichen Auge nicht wahrgenommen werden kann und deshalb das Aussehen der Operationsszene nicht verändert. Trotzdem gibt es auch mit NIR Fluoreszenzfarbstoffen einige Limitierungen. Oft kann man nur ein sehr schwaches Signal detektieren, da auch im optischen Fenster ein Teil des Lichts gestreut oder absorbiert wird. Gerade die Streuung erzeugt Rauschen und erschwert die genaue Lokalisierung tieferliegender Strukturen. Zusätzlich kann durch die zuvor beschriebene Photobleichung das Fluoreszenzsignal abgeschwächt werden. Diese natürlichen Rahmenbedingungen müssen immer berücksichtigt werden, wenn Fluoreszenzfarbstoffe eingesetzt werden. [97, 196, 197, 238]

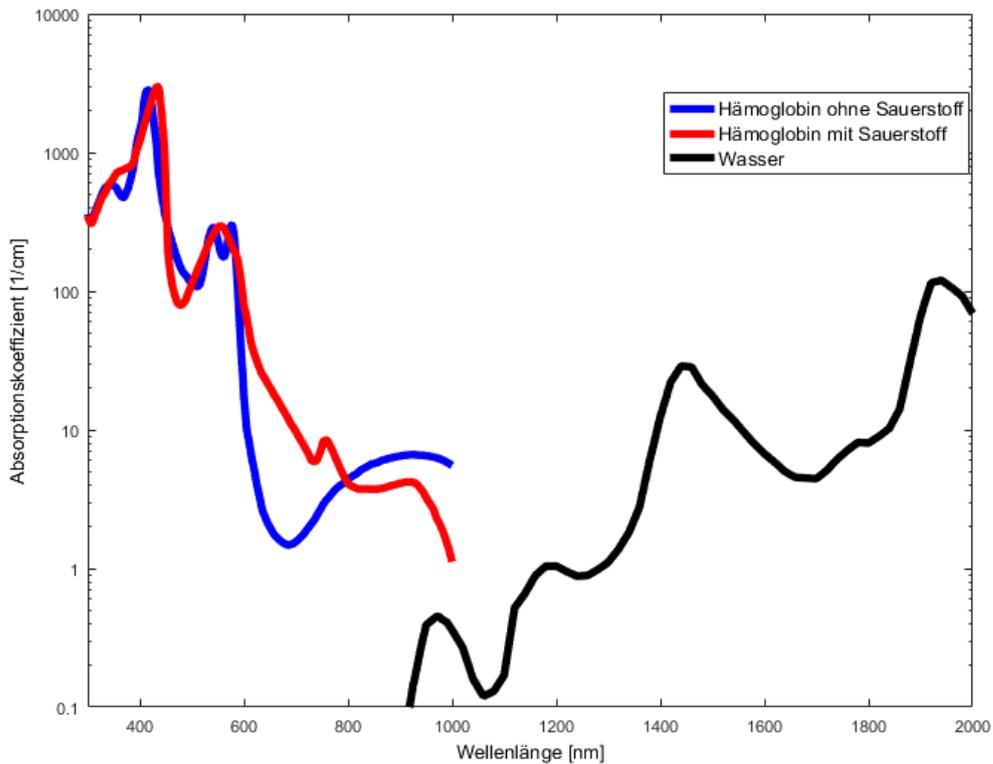


Abbildung 2.7: Absorption der zwei Hauptabsorber im menschlichen Körper: Hämoglobin und Wasser. Zwischen 700 und 1000 nm ist die Absorption sehr gering. Datenquelle: [185]

Indocyaningrün

In diesem Abschnitt werden die Grundlagen und Anwendungen von ICG erläutert. Dieser Farbstoff ist in der Medizin besonders interessant, da er der einzige klinisch

2 Grundlagen

zugelassene NIR Fluoreszenzfarbstoff und sehr gut verträglich mit nur äußerst seltenen Nebenwirkungen ist. [135]

Grundlagen ICG ist ein NIR Fluoreszenzfarbstoff, der bei 780 nm angeregt werden kann und bei ca. 810 nm Licht emittiert. [149, 245] Die Molekülstruktur und das Absorptionsspektrum von ICG sind in Abbildung 2.8 zu sehen.

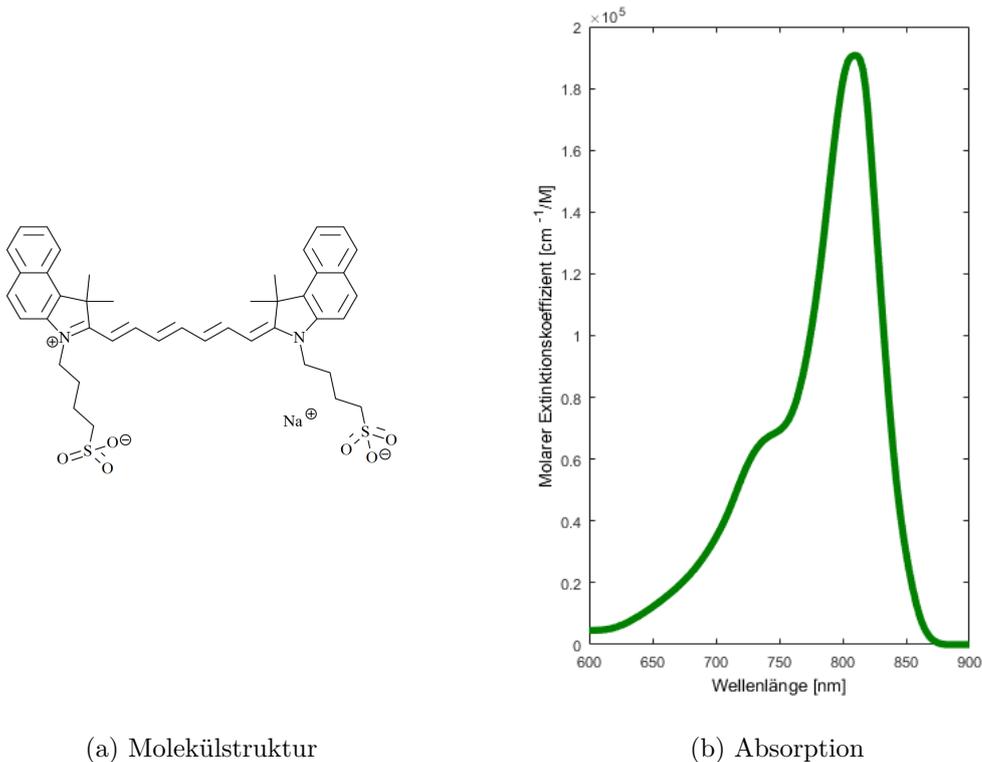


Abbildung 2.8: Molekülstruktur und Absorptionsspektrum von Indocyaningrün (ICG). Bildquelle für a): [148], Datenquelle für b): [168]

ICG eignet sich sehr gut, um Strukturen in bis zu einem Zentimeter Tiefe darzustellen. Allerdings hat ICG, sobald es in Wasser gelöst ist, einen großen Nachteil: Es setzt ein sogenannter Quenching-Effekt ein. ICG kann in zwei chemischen Zuständen vorliegen, als Monomer oder als Dimer, bei dem sich zwei ICG Moleküle aneinanderbinden (siehe Abbildung 2.9), wodurch die Fluoreszenzausbeute stark verringert wird. Je höher die Konzentration von ICG ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass sich zwei ICG-Moleküle finden, um diese Bindung einzugehen und desto geringer ist das Fluoreszenzsignal. In vivo bindet sich das Molekül an das Blutplasma. Dadurch wird die Dimerbildung unterbunden, sodass in vivo ein starkes Fluoreszenzsignal zu sehen ist. Diese Bindung an das Blutplasma verschiebt allerdings die Anregungs- und Emissionswellenlänge, weshalb die Fluoreszenz in vivo bei ca. 810 nm angeregt und bei 820 bis 830 nm detektiert wird. [4, 38, 50, 94, 115, 132, 135, 196, 245]

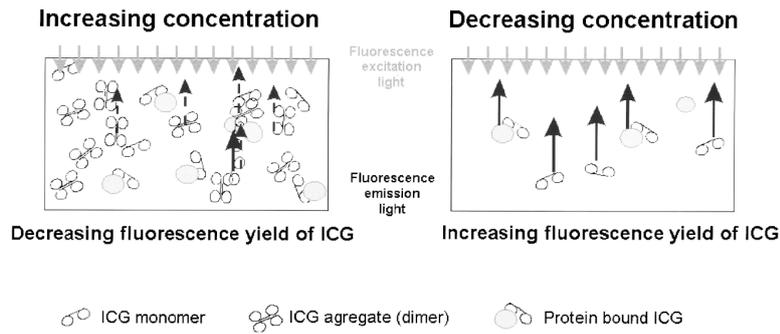


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung der variierenden Fluoreszenzausbeute von ICG in Abhängigkeit von der Konzentration. Die Fluoreszenzauslöschung bei hohen Konzentrationen ist hauptsächlich durch den Bildungsprozess der Dimere zu erklären. ICG-Polymere haben eine geringere Fluoreszenzausbeute als ICG-Monomere. Bildquelle: Nachgedruckt aus der Publikation Desmettre, Devoisselle und Mordon^[50], Copyright (2000), mit Erlaubnis von Elsevier.

Wenn ICG in die Blutbahn injiziert wurde, kann man nach kurzer Zeit ein Anfluten in Niere und Leber beobachten. ICG wird in der Leber abgebaut und über die Galle, Gallengänge und den Darm ausgeschieden. Wenn ICG direkt in das Gewebe (und nicht in die Blutbahn) injiziert wird, wird ICG über das Lymphsystem abtransportiert.^[38, 50, 92, 135, 138] Diese zwei Stoffwechselwege sind für die nun folgenden medizinischen Anwendungen von ICG wichtig.

Klinische Anwendungen von ICG Im Folgenden werden einige klinische Anwendungen von ICG beschrieben, Beispielbilder finden sich dafür in Abbildung 2.10.^[4, 48, 198, 231, 247]

Detektion von Lymphgewebe Das Konzept der SLNs wurde schon kurz im Abschnitt 2.1.4 erklärt. Es geht darum, die ersten Lymphknoten zu finden, über die aus dem betroffenen Tumorgewebe Lymphe abtransportiert wird.^[97] Dabei wird angenommen, dass der Tumor noch nicht gestreut hat, wenn der SLN keine Tumorzellen enthält. Außerdem können in einem frühen Stadium, wenn nur SLNs befallen sind, sich die Metastasen aber noch nicht weiter ausgebreitet haben, die Heilungschancen der Patientinnen und Patienten gesteigert werden, wenn diese befallenen SLNs entfernt werden. Deshalb ist es (nicht nur in der Prostataktomie) so wichtig, die Lymphabflusswege zu kennen, die sich leider von Fall zu Fall stark unterscheiden.^[103] Dazu kann ICG direkt in das Gewebe gespritzt werden. Da es über die Lymphabflusswege abtransportiert wird, werden die Lymphabflusswege und die SLNs durch NIR Fluoreszenz sichtbar (siehe Abbildung 2.10f).^[89, 104, 108, 146, 174, 181, 190, 222] Es gibt auch Ansätze mit anderen Farbstoffen oder Kontrastmittel, manche SLNs sind auch mit bloßem

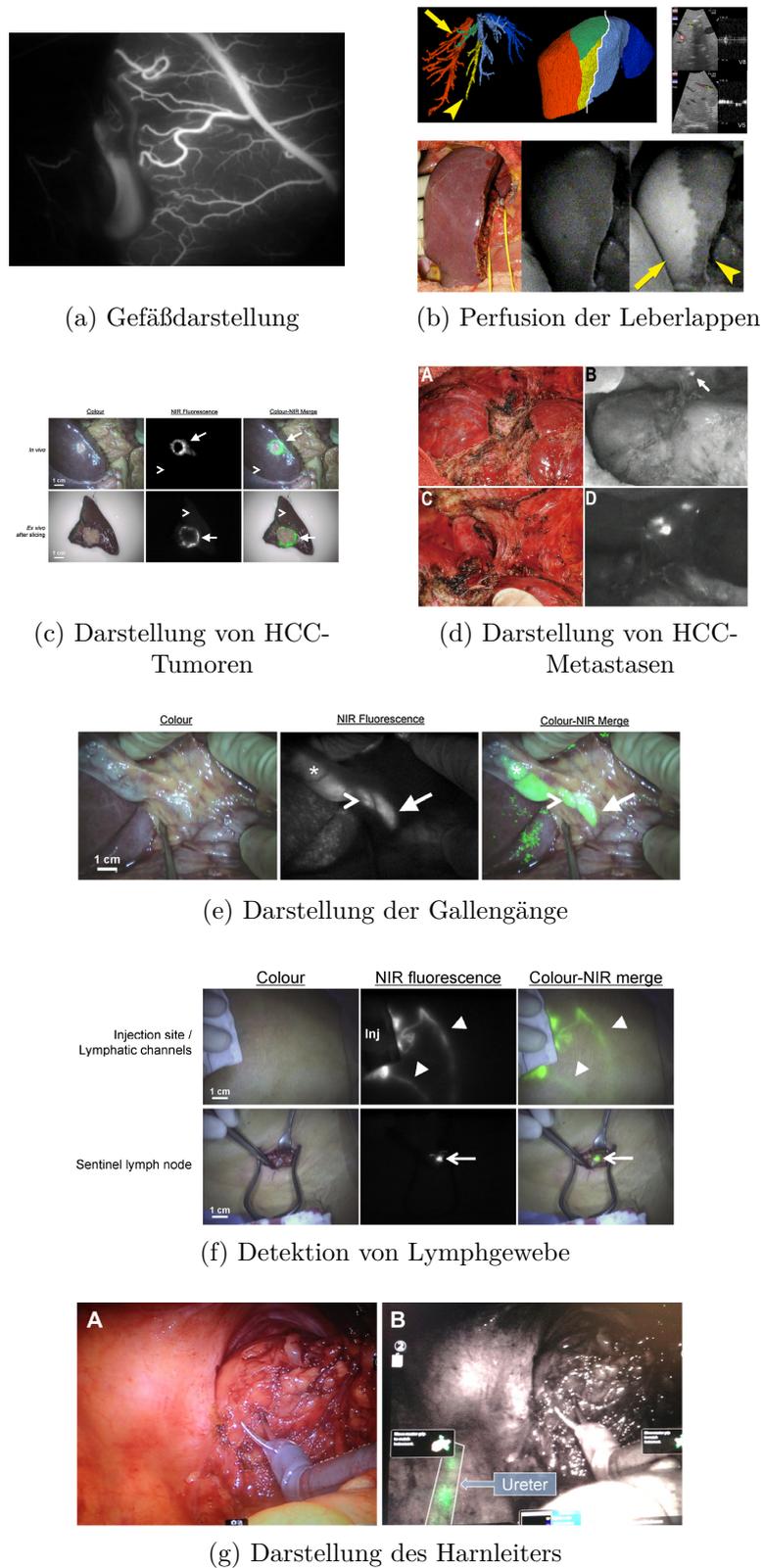


Abbildung 2.10: Verschiedene Anwendungen von ICG. Bildquellen: Nachgedruckt von Balamurugan et al., Kawaguchi et al., Lee et al., Satou et al., Schaafsma et al., Verbeek et al. [13, 96, 119, 195, 196, 236] mit der Erlaubnis von Elsevier, Wiley und Springer.

Auge ohne Färbung oder bei ICG-Einsatz durch Grünfärbung sichtbar, doch ICG hat den Vorteil, dass auch tieferliegende SLNs ohne radioaktive Strahlung gefunden werden können und somit weniger Lymphknoten übersehen werden. [108, 179, 222]

Gefäßdarstellung Da sich ICG wie bereits erwähnt an das Blutplasma bindet, eignet es sich besonders gut, um Gefäße darzustellen (siehe Abbildung 2.10a). [7, 30, 112, 135, 230] Neben der einfachen Darstellung der Gefäße können so Arterien von Venen unterschieden werden [13] oder die Ausbreitungsgeschwindigkeiten von ICG in den betroffenen Gebieten untersucht werden [51–53], denn die Ausbreitungsgeschwindigkeit lässt Rückschlüsse auf die Durchblutung unabhängig vom Kameraabstand (und damit der Fluoreszenzintensität) zu.

Überprüfung der Perfusion Eine der Hauptanwendungen von ICG in der Urologie ist die partielle Nephrektomie. Wie bereits in Kapitel 2.1.3 beschrieben, muss der Teil der Niere, der entfernt werden soll, abgeklemmt werden. Um zu überprüfen, ob der richtige Bereich erfolgreich abgeklemmt wurde, wird ICG injiziert, das sich wie bei der Gefäßdarstellung an das Blutplasma bindet. Wenn die Abklemmung erfolgreich war, wird ein Teil der Niere, der noch durchblutet ist, nach wenigen Minuten hell fluoreszieren, während der abgeklemmte Teil dunkel bleibt. Somit ist sichergestellt, dass der gewünschte Bereich nicht mehr durchblutet wird. [69, 77] Ein Nachteil dieser Methode ist, dass bei nicht erfolgreicher Abklemmung die gesamte Niere leuchtet und man sehr lange warten müsste, bis das ICG ausgewaschen ist und ein zweiter Versuch mit ICG möglich ist. Es kann nicht mehrfach direkt hintereinander angewandt werden. [13]

Auch bei Operationen an der Leber wird ICG eingesetzt, um die Durchblutung zu überprüfen. So kann zum Beispiel die Grenze zwischen verschiedenen Leberlappen dargestellt werden [8, 9] (siehe Abbildung 2.10b) oder die Durchblutung nach einer Transplantation überprüft werden [96, 123, 145].

Darstellung der Gallengänge Wird ICG eine bis mehrere Stunden vor der Operation verabreicht, wurde es bereits von der Leber abgebaut und ist im Blutkreislauf nicht mehr zu sehen. Dafür fluoreszieren jetzt die Gallengänge, die bei Leberoperationen nicht verletzt werden dürfen (siehe Abbildung 2.10e). [8, 31, 86, 135, 145, 235, 236]

Detektion von Tumoren Leider können nur sehr wenige Tumorarten durch ICG dargestellt werden. Besonders gut funktioniert es bei hepatozellulären Karzinomen (engl. hepatocellular carcinomas, HCC) in der Leber [92, 135] oder anderen Organen [195, 244]. Wird ICG mehrere Stunden bis Tage vor der Operation verabreicht, wird ICG aus gesundem Gewebe bis zum Zeitpunkt des Eingriffs vollständig abgebaut und ausgeschieden worden sein. Das HCC-Gewebe hat einen deutlich schlechteren Abbau der Galle und verursacht einen Gallenstau. Deshalb leuchten der Tumor und Metastasen deutlich auf und erleichtern so

dem Arzt oder der Ärztin, sämtliches Tumorgewebe zu identifizieren und zu entfernen, auch unterhalb der Oberfläche (siehe Abbildung 2.10c und 2.10d).^[25, 236] Allerdings hat diese Methode auch Grenzen, z.B. bei zirrhotischen Lebern.^[225]

Auch bei manchen Nierentumoren wurde ICG schon verwendet um Tumorgrenzen darzustellen, da ICG von gesundem Gewebe in der Niere besser aufgenommen wird als von Tumorgewebe und dieses dann dunkler erscheint.^[181]

Gewebemarkierung Eine weitere Anwendung von ICG ist das sogenannte „Tattooing“, also das Markieren von Gewebe. Das wird vor allem bei einer Koloskopie eingesetzt, wenn eine verdächtige Stelle später in oder ex vivo wiedergefunden werden soll. Dazu wird eine geringe Menge ICG direkt in das Gewebe gespritzt, das später wiedergefunden werden soll.^[135, 239]

Darstellung des Harnleiters ICG wird im Gegensatz zu anderen NIR Farbstoffen (wie IRDye800cw, der zurzeit in Tierstudien erfolgreich verwendet wird) nicht über den Harn ausgeschieden.^[111, 199] Dennoch gibt es einige Ansätze, ICG zur Darstellung des Harnleiters zu nutzen. Dazu muss ein Harnleiterkatheter (zumindest in einen Teil des Harnleiters) gelegt werden. In diesen Katheter wird dann ICG injiziert, um den Harnleiter während der Operation sichtbar zu machen (siehe Abbildung 2.10g). Erste Studien zeigten, dass der Harnleiter dadurch sehr gut sichtbar ist^[117–119, 204], wobei Tanaka et al.^[224] schätzen, dass diese doch recht aufwändige Methode sich klinisch nicht durchsetzen wird.

Bimodale Marker

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen, rein fluoreszierenden Farbstoffen, gibt es bimodale Marker (im Englischen auch „dual labeled“ genannt), die in mehreren Bildgebungsmodalitäten zu sehen sind. Während rein fluoreszierende Farbstoffe den Nachteil haben, dass sie nur einige Millimeter tief unter dem Gewebe zu sehen sind, können bimodale Marker sowohl intraoperativ durch Fluoreszenz oder Cerenkovstrahlung, als auch in anderen Bildgebungsmodalitäten in größerer Tiefe detektiert werden.^[26, 85]

Diese hybriden Orientierungshilfen kombinieren die Vorteile beider Bildgebungsmodalitäten: Dieselbe Struktur kann in den präoperativen Planungsdaten identifiziert werden und durch mentale Leistung des Arztes oder der Ärztin oder durch technische Navigationshilfen zur groben Orientierung genutzt werden. Intraoperativ kann die Fluoreszenz eventuelle Fehler der Navigation oder Deformierungen der Planungsdaten ausgleichen und zur Feinnavigation verwendet werden. Das verringert die Wahrscheinlichkeit, dass relevante Strukturen übersehen werden.^[26, 29, 41]

Wenn die zweite Komponente des bimodalen Markers radioaktiv ist, kann dieses Konzept sogar intraoperativ genutzt werden, um zuerst über die Radioaktivität und eine Gamma-Kamera die gesuchte Region grob zu identifizieren und anschließend

zur gezielten Resektion das Fluoreszenzsignal zu verwenden. Allerdings ist bei radioaktiven Markern die Strahlenbelastung sowohl für die Behandelten als auch für das medizinische Personal relativ hoch. [28]

Während radiomarkiertes Fluorescein schon vor über sechzig Jahren verwendet wurde, wird heute in der Forschung häufig der bimodaler Marker ICG- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid eingesetzt. Dieser Nanokomplex bindet nicht spezifisch, reichert sich aber in SLNs an. Die Verträglichkeit von Nanopartikeln und damit verbunden die medizinische Zulassung sind jedoch fraglich. [19, 28, 29, 97, 106, 107, 120, 166, 179]

2.3 Radiotracer ^{68}Ga -PSMA-11

Keiner der bisher beschriebenen Fluoreszenzfarbstoffe bindet spezifisch an Strukturen, die identifiziert werden sollen. Allgemein haben spezifisch bindende Fluoreszenzfarbstoffe ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis und sind beispielsweise länger sichtbar als radioaktive Marker. [97]

Bislang gibt es noch keinen klinisch zugelassenen, spezifisch bindenden Fluoreszenzfarbstoff oder Liganden mit fluoreszierender Komponente, doch viele Forschungsgruppen arbeiten an der Entwicklung eines solchen Farbstoffs. Auch die Abteilung für Radiopharmazeutische Chemie am Deutschen Krebsforschungszentrum entwickelt einen bimodalen, fluoreszierenden, spezifisch bindenden PSMA-Liganden, der auf dem Radiotracer ^{68}Ga -PSMA-11 basiert und der zur intraoperativen Detektion von Metastasen und für die intraoperative Registrierung in der Prostatektomie verwendet werden soll (siehe Kapitel 4.2.2).

Deshalb werden in den nächsten Abschnitten die medizinischen und chemischen Grundlagen sowie erste Studienergebnisse des Radiotracers ^{68}Ga -PSMA-11 vorgestellt. Dieser Radiotracer wurde auch am Deutschen Krebsforschungszentrum entwickelt und ermöglicht die Diagnostik von Prostatakarzinomen durch PET-Bildgebung.

2.3.1 Medizinische Grundlagen

Prostatakrebspatienten haben sehr gute Heilungschancen, wenn die Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und behandelt wird. Allerdings sinken diese drastisch, wenn der Tumor gestreut hat, was oft zu Überbehandlung mit starken Nebenwirkungen führt. Um von Tumorzellen befallene Bereiche zu erkennen, kann das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) als Zielstruktur für spezifisch bindende Radiotracer verwendet werden. Es bietet sich aus drei Gründen besonders an: Erstens werden Moleküle, die an den PSMA-Rezeptor – also an das PSMA-Enzym – gebunden sind, sehr effektiv in das Zellinnere transportiert. Dadurch haben diese Moleküle eine längere Verweildauer in der Tumorzelle und werden nicht so leicht wieder ausgewaschen, was für eine sehr gute Bildqualität sorgt. Außerdem kommt PSMA in der Mehrheit der primären Prostatakarzinome und deren Metastasen vor. Der wohl wichtigste Grund ist aber, dass der PSMA-Rezeptor eine signifikant stärkere Expression in

Krebszellen im Vergleich zu gesundem Gewebe hat, das heißt, dass PSMA dort in stark erhöhter Konzentration vorkommt. Deshalb eignet sich PSMA besonders als Ziel für spezifisch bindende Marker zur Bildgebung. [58, 59, 113]

2.3.2 Chemische Grundlagen

Zur Bildgebung wurden viele verschiedene Radiotracer entwickelt, die durch PET oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (englisch „single photon emission computed tomography“, SPECT) dargestellt werden können, hier wird allerdings nur auf das für diese Arbeit relevante Molekül Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC (auch ^{68}Ga -PSMA-11 genannt) eingegangen, das von Eder et al. [59] entwickelt wurde. Dieses Molekül besteht aus drei Hauptkomponenten: einem Bindungsmotiv, das an den PSMA-Rezeptor spezifisch bindet, einem Linker, der das Bindungsmotiv mit einem Chelator komplex verbindet, und einem Chelator, der z.B. mit einem radioaktiven Galliumatom (^{68}Ga) einen Komplex bilden kann, sodass das Galliumatom über die vorherigen Komponenten mit dem PSMA-Rezeptor verbunden ist (siehe Abbildung 2.11). [58]

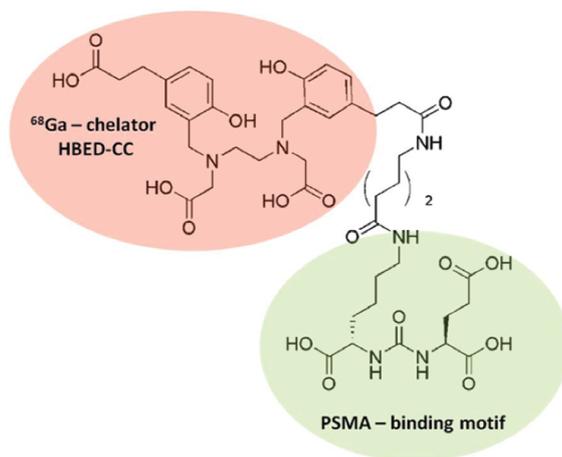


Abbildung 2.11: Chemische Darstellung von ^{68}Ga -PSMA-11. Bildquelle: Nachgedruckt mit Erlaubnis von Eder et al. [58]. Copyright (2013) American Chemical Society.

Dieses radioaktive Gallium kann zu Zink (^{68}Zn) zerfallen, wobei neben einem Neutrino auch ein Positron entsteht. [182, 221] Reagiert dieses Positron mit einem Elektron aus dem umgebenden Gewebe, kommt es zu einer Annihilation, bei dem zwei Gamma-Photonen in exakt entgegengesetzte Richtung emittiert werden. [237] Da die mittlere freie Weglänge eines Positrons im menschlichen Körper sehr gering ist, entspricht der Ursprungsort der Photonen ungefähr dem Ort des Gallium-Zerfalls, also in diesem Falle dem Ort des PSMA-Rezeptors und damit beispielsweise der Läsion des Prostatakrebs. Mit einem PET können die Photonen detektiert werden.

Bei einem PET liegt die Positronenquelle – beispielsweise der Patient – im Zentrum kreisförmig angebrachter Detektoren. Durch die unterschiedlichen Ankunftszeiten der Photonen zweier gegenüberliegender Detektoren kann der Ursprungsort berechnet werden. ^[147] So können mithilfe von ^{68}Ga -PSMA-11 Läsionen des Prostatakrebses in einem PET-Bild sichtbar gemacht werden. Das Prinzip ist auch in Abbildung 2.12 zu sehen.

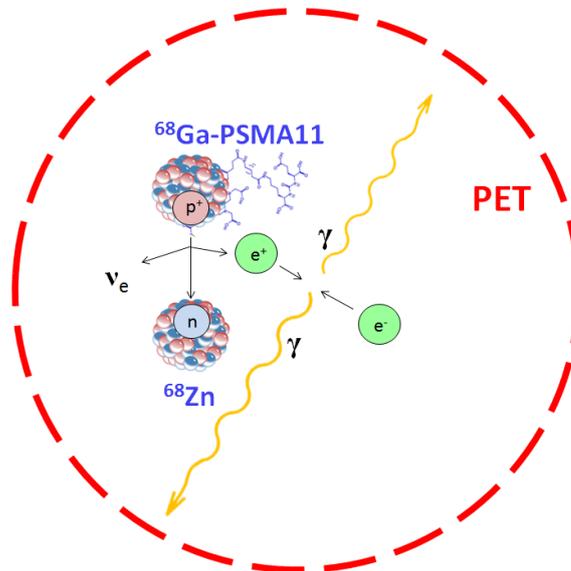


Abbildung 2.12: Schematische Darstellung der PET-Bildgebung (nicht maßstabsgetreu). Wenn im ^{68}Ga -PSMA-11-Molekül das Gallium-Atom zu Zink zerfällt, wandelt sich ein Proton in ein Neutron um, wobei ein Neutrino und ein Positron entstehen. Dieses Positron kann mit einem Elektron unter Aussendung zweier Photonen in entgegengesetzte Richtung vernichtet werden. Durch die Detektion dieser Photonen in einem PET kann die Position des ursprünglichen Zerfalls berechnet werden.

2.3.3 Medizinische Anwendung

Der Radiotracer ^{68}Ga -PSMA-11 wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Dabei zeigte sich, dass der Radiotracer sehr schnell aus dem Blutkreislauf und gesunden Organen ausgeschieden wird und eine sehr hohe Spezifität hat. ^[2, 12] Prostatatumore und Metastasen waren im PET-Bild ^[2] sehr gut sichtbar. Im Vergleich zu dem herkömmlichen Farbstoff Cholin konnten deutlich mehr Metastasen detektiert werden (siehe Abbildung 2.13). ^[3]

Auch andere PSMA-spezifisch bindende Radiotracer zeigten vielversprechende erste Patientenstudien und haben ein großes Potenzial für eine verbesserte Detektion

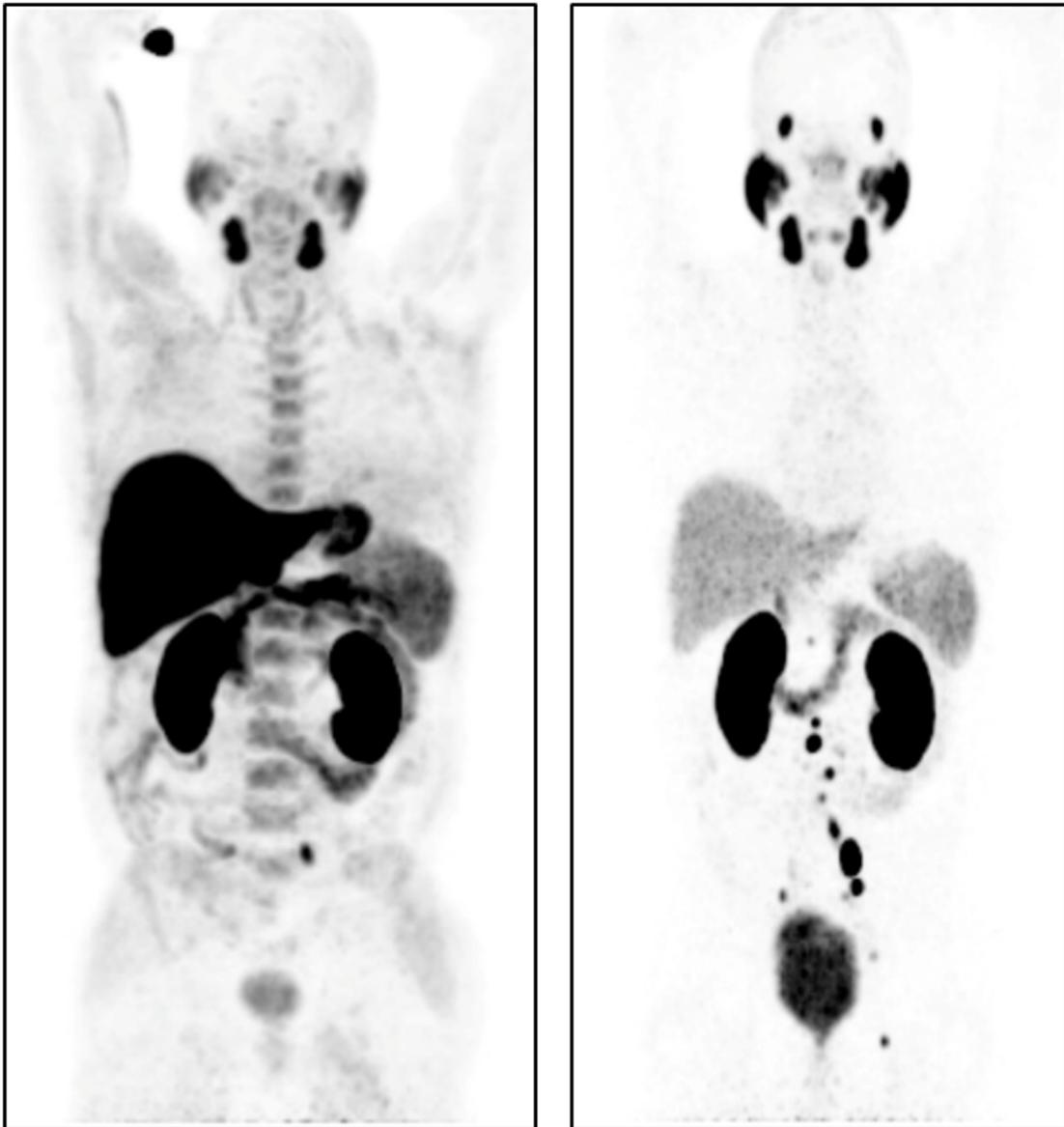


Abbildung 2.13: PET-Aufnahme desselben Patienten mit ^{18}F -Fluorethylcholin (links) und ^{68}Ga -PSMA-11 (rechts). Mit ^{68}Ga -PSMA-11 sind signifikant mehr Läsionen zu sehen. Bildquelle: Nachgedruckt von Eder et al. [58].

von Prostatametastasen im klinischen Alltag. ^[131, 141, 200] Außerdem entwickeln mehrere Gruppen zurzeit fluoreszierende Marker, die spezifisch an PSMA binden. Diese Arbeiten beschränken sich bislang aber auf Versuche an Mäusen. ^[14, 240]

2.4 Augmented Reality in der Laparoskopie

Als erweiterte Realität (AR) bezeichnet man eine echte Umgebung, der virtuelle Elemente hinzugefügt wurden, um zusätzliche Informationen bereitzustellen. Im Gegensatz dazu gibt es rein virtuelle Darstellungen (virtuelle Realität) und eine erweiterte Virtualität, bei der eine virtuelle Umgebung mit Daten aus der echten Welt angereichert wurde (z.B. Messdaten). ^[27]

In der Medizin wird AR hauptsächlich in der Neurochirurgie eingesetzt, weil dort die Registrierung der Daten relativ einfach ist. Erste Versuche, eine AR in der Laparoskopie zu verwenden, wurden von Marescaux et al. ^[136] im Jahr 2004 durchgeführt, doch bislang hat sich bis auf die NIR Fluoreszenzbildgebung (siehe Kapitel 2.2) kein System klinisch durchgesetzt, insbesondere nicht zur Anzeige präoperativer Daten in der Laparoskopie. ^[22, 77, 136]

2.4.1 Verfügbare Daten für Augmented-Reality-Anwendungen

Für die verschiedenen Registrierungsverfahren, die im nächsten Kapitel vorgestellt werden, ist es relevant, welche Daten angezeigt werden sollen und woher diese Daten stammen. Dabei kann man zuerst zwischen präoperativen und intraoperativen Daten unterscheiden.

Die Abschnitte zu präoperativen und intraoperativen Daten sind angelehnt an Bernhardt et al. ^[22].

Präoperative Daten Präoperative Daten werden vor dem eigentlichen Eingriff aufgenommen. Sie stammen üblicherweise von einem CT oder einer Magnetresonanztomografie (MRT) und haben den Vorteil, dass diese Daten mit hoher Auflösung aufgenommen werden können. Zusätzlich können Kontrastmittel eingesetzt werden, um bestimmte Strukturen hervorzuheben. Außerdem ist nach einer präoperativen Aufnahme genügend Zeit, um die Daten manuell oder automatisiert zu verarbeiten. So können beispielsweise Organe, Gefäße oder der Tumor segmentiert werden, um den Eingriff zu planen.

Die Nachteile der Nutzung präoperativer Daten zur AR sind, dass in der Regel relativ viel Zeit zwischen der präoperativen Aufnahme und dem Eingriff vergeht, in der sich Strukturen verschieben oder verformen können und somit die Daten nicht mehr zu der intraoperativen Szene passen.

Intraoperative Daten Intraoperative Daten werden entweder kontinuierlich während des gesamten Eingriffs oder zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Beginn des Eingriffs aufgenommen. Sie haben den Vorteil, dass Verschiebung und Verformung

von Organen eine deutlich kleinere Rolle spielen. Zusätzlich können intraoperative Daten eine Brücke zwischen dem Laparoskopbild und den präoperativen Daten schlagen. Die Quelle der intraoperativen Daten kann sehr unterschiedlich sein. Manche Daten sind sehr zeitaufwändig aufzunehmen (z.B. ein intraoperatives CT), während mit anderen Modalitäten nicht alle interessanten Strukturen sichtbar sind. Die Art und der Ursprung der Daten können grob in vier Kategorien eingeteilt werden:

Laparoskop Intraoperative Daten, die bei einem laparoskopischen Eingriff immer zur Verfügung stehen, sind die Videobilder des Laparoscops, mit dem der Eingriff durchgeführt wird. Viele Laparoskopbilder können beispielsweise zu einer größeren Szene als Mosaik zusammengesetzt werden, um das Sichtfeld des Laparoscops zu erweitern. Außerdem können aus dem Laparoskopbild z.B. Oberflächen rekonstruiert werden (siehe Kapitel 3.1.4).

Andere intraoperative Daten, die demselben Laparoskop entnommen werden können, sind zum Beispiel das NIR Fluoreszenzsignal (siehe Kapitel 2.2). Dazu muss lediglich die Beleuchtung und gegebenenfalls die interne Bildverarbeitung oder entsprechende Filter getauscht werden, aber die Daten entstammen demselben Laparoskop. Je nach Technik, die verwendet wird, kann das Fluoreszenzbild gleichzeitig mit dem realen Umgebungsbild angezeigt werden, oder separat aufgenommen und nach Umschalten in den Weißlicht-Modus digital eingeblendet werden. ^[114]

Andere Bildgebungsmodalität Als zweite Bildgebungsmodalität kommen beispielsweise Ultraschall- oder photoakustische Sonden, eine zweite Kamera oder ein zweites Laparoskop zur Fluoreszenzbildgebung oder Mosaikberechnung, Gamma-Kameras zur Darstellung radioaktiver Strahlung oder intraoperative CT- oder MRT-Scanner in Frage.

Messdaten Die dritte Kategorie ist sehr allgemein und beinhaltet verschiedenste Messdaten. Dazu zählen sowohl Patientendaten wie der Herzschlag oder Atemzyklus, als auch technische Daten. Technische Daten beinhalten unter anderem folgende Informationen:

- Haptisches Feedback der Instrumente
- Streckenmessungen zwischen zwei Instrumenten oder Gefäßen
- Positionen der Instrumente
- Bedienungsdaten des Roboters

Eingezeichnete Strukturen In die letzte Kategorie fallen alle Daten, die manuell oder automatisch auf einem Bildschirm eingezeichnet werden können. Das können Resektionslinien, Beschriftungen der Organe, Pfeile, die auf besondere Strukturen hinweisen oder beliebige Zeichnungen oder Texte sein. Unter anderem wird diese Möglichkeit auch als Hilfestellung für neue Chirurgeninnen und Chirurgen zum Training verwendet, indem erfahrene Ärztinnen oder Ärzte nützliche Hinweise einzeichnen. ^[161]

2.4.2 Visualisierung zusätzlicher Informationen

Im Allgemeinen werden für eine AR in der Laparoskopie beliebige Daten zum Laparoskopbild registriert und über verschiedene Hilfsmittel dem Arzt oder der Ärztin angezeigt. Ein Beispiel für die Visualisierung präoperativer Daten ist in Abbildung 2.14 zu sehen. Wenn 3D-Daten eingeblendet werden sollen, können diese durch Volumenvisualisierung oder Oberflächendarstellung angezeigt werden. [22, 161]

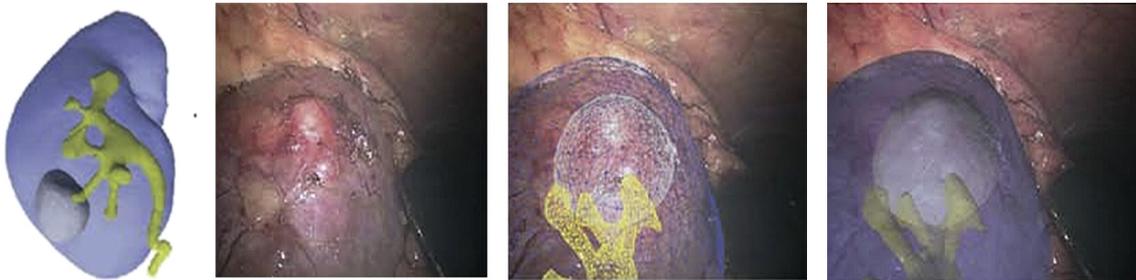


Abbildung 2.14: AR-Visualisierung einer Niere mit dem System von Su et al. [218]. Das linke Bild zeigt das 3D-Modell einer Niere, die aus einem präoperativen CT extrahiert wurde. Das zweite Bild von links zeigt eine normale laparoskopische Aufnahme, die zwei rechten Bilder zeigen dieselbe laparoskopische Aufnahme mit einer AR-Visualisierung.

Bildquelle: Nachgedruckt von [161], Copyright (2011), mit Erlaubnis von Elsevier.

Die Anzeige kann in der Laparoskopie über vier verschiedene Wege erfolgen:

Bildschirm Die am weitesten verbreitete Methode ist die Anzeige auf einem Bildschirm. Da das Laparoskopbild sowieso auf einem Bildschirm im Operationssaal angezeigt wird, bietet sich diese Methode besonders an. [22]

Wenn der Da-Vinci-Roboter zum Einsatz kommt, gibt es noch eine besondere Art der Anzeige, das sogenannte TilePro[®]. Dabei können in der Konsole des Roboters beliebige Daten in einem zweiten Fenster angezeigt werden. Das originale Laparoskopbild bleibt dabei aus Sicherheitsgründen immer mit mindestens der halben Größe des Sichtfeldes zu sehen, während der andere Teil beispielsweise ein mit Zusatzinformationen überlagertes Video enthalten kann. Diese Funktion kann per Knopfdruck ein und ausgeschaltet werden, ohne dass der Chirurg oder die Chirurgin die Konsole verlassen muss, was eine einfache Integration in den Arbeitsablauf ermöglicht. [69, 116]

Videobrillen Vor allem in der klassischen Laparoskopie können auch Brillen zur Anzeige verwendet werden. Diese können entweder halbdurchlässig sein oder ausschließlich ein virtuelles Bild anzeigen. [27, 127]

Projektion Eine weitere Möglichkeit ist die direkte Projektion der Anatomie auf die Bauchoberfläche. Das ist vor allem bei Trokarplatzierungen und Biopsien hilfreich. Während eines laparoskopischen Eingriffs stimmen die projizierten Strukturen allerdings sehr schlecht mit den wirklichen Positionen überein, da der Bauchraum durch das Gas aufgebläht ist und zusätzlich die Position stark vom Blickwinkel des Betrachters abhängt. Deshalb hat sich diese Anzeigart in der Laparoskopie bislang nicht durchgesetzt. ^[22]

Mobile Displays Im heutigen Alltag werden häufig Smartphones und Tablets zur Anzeige zusätzlicher Informationen eingesetzt, da diese direkt eine Kamera verbaut haben und über GPS, einen Kompass und Bewegungssensoren die Orientierung des Geräts ermittelt werden kann. Dabei wird die reale Szene mit der Kamera gefilmt, auf dem Display angezeigt und mit Hilfe der Positions- und Orientierungsinformationen zusätzliche Daten eingeblendet.

In der Medizin gibt es auch erste Anwendungen von Tablets und Smartphones im Operationssaal. Dabei muss die Orientierung allerdings über externe Trackingsysteme oder Marker bestimmt werden. ^[152] Außerdem gab es versuche, halbdurchlässige Spiegel einzusetzen, bei denen sich der Chirurg oder die Chirurgin so platzieren musste, dass die projizierte Szene zur Realität passt. Dieses Verfahren hat sich allerdings bislang nicht durchgesetzt. ^[27]

Zwei weitere wichtige Forschungsfragen sind bislang noch offen: Wie werden die virtuellen Daten am besten angezeigt (halbtransparent, in Falschfarben, als Konturen, etc.) ohne wichtige Strukturen im unterliegenden Laparoskopbild zu verdecken? Und in welchen Situationen sollen überhaupt Zusatzinformationen eingeblendet werden und wann sind diese durch einen Informationsüberfluss eher hinderlich? Diese Fragen sollten für eine erfolgreiche Translation in die Klinik geklärt werden. ^[61, 98]

Kapitel 3

STAND DER FORSCHUNG

Registrierungen werden in der Laparoskopie benötigt, um zusätzliche Informationen wie z.B. präoperative Bilddaten oder zusätzliche intraoperative Bildgebungsmodalitäten im Laparoskopbild lokalisieren und einblenden zu können. So kann den Chirurginnen und Chirurgen die Arbeit erleichtert werden. Registrierungen bei laparoskopischen Eingriffen sind im Gegensatz zu Eingriffen beispielsweise am Kopf besonders schwierig, weil hier starke Organbewegungen und -verformungen auftreten, die generell weder rigide noch periodisch sind. Während zahlreiche Methoden zur Bildregistrierung im Allgemeinen existieren, gibt es relativ wenige Ansätze zur Registrierung bei laparoskopischen Eingriffen. ^[22]

In dieser Arbeit werden ausschließlich bimodale Registrierungen betrachtet, also solche, bei denen außer dem Laparoskopbild noch eine weitere Bildgebungsmodalität verwendet wird. Das schließt zum Beispiel das Erzeugen von Mosaiken aus, bei denen mehrere Bilder *desselben* Laparoscops zusammengesetzt werden, um das Sichtfeld zu erweitern. Außerdem werden keine Registrierungen ohne das Laparoskopbild berücksichtigt, wie beispielsweise zwischen einer laparoskopischen Ultraschallsonde und einem CT (wie es z.B. bei Wein et al. ^[241] und Mårvik et al. ^[139] gemacht wurde) oder die Registrierung eines CTs zum Körper mit Projektion des CTs auf die Bauchoberfläche (siehe Megali et al. ^[142]).

Die bekannten intraoperativen Registrierungsansätze in der Laparoskopie lassen sich grob in fünf Kategorien einteilen:

1. Interaktive Registrierungen, bei denen z.B. präoperative Daten manuell zum Laparoskopbild ausgerichtet werden (siehe Abschnitt 3.1.1)
2. Kalibrierungsbasierte Registrierungsmethoden, bei denen eine Transformation zwischen dem Laparoskop und der zweiten Bildgebungsmodalität durch Trackingsysteme oder Messungen bestimmt wird (siehe Abschnitt 3.1.2)
3. Punktbasierte Registrierungen, die natürliche Landmarken oder künstliche Marker zur Orientierung verwenden (siehe Abschnitt 3.1.3)
4. Oberflächenbasierte Methoden, bei denen die Organoberflächen in 3D rekonstruiert und zu den 3D prä- oder intraoperativen Daten registriert werden (siehe Abschnitt 3.1.4)
5. Volumenbasierte Registrierungen, bei denen 3D-Volumendaten zur Registrierung verwendet werden (siehe Abschnitt 3.1.5)

Vor allem bei der interaktiven Registrierung, aber auch bei allen Ansätzen, die nicht in Echtzeit berechnet werden können, muss nach einer initialen Registrierung die Registrierung kontinuierlich aktualisiert werden, damit die eingeblendeten Daten auch bei Kamerabewegungen und Organbewegungen oder -verformungen noch zum Laparoskopbild passen. Kamerabewegungen können beispielsweise durch externe Trackingsysteme bestimmt werden. Organbewegungen können durch Bildverarbeitungsmethoden oder durch Verwendung von Markern berücksichtigt werden.

Wenn auch für Organverformungen korrigiert werden soll, kann dies bislang nur durch Oberflächenrekonstruktionen und/oder biomechanische Modelle geschehen. Biomechanische Modelle beschreiben, wie sich Strukturen im inneren eines Organs wie Gefäße bei Deformierung des Organs verhalten. Die Ansätze zur kontinuierlichen Aktualisierung werden in Abschnitt 3.2 beschrieben. ^[22, 212]

Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen Kategorien der Registrierungsverfahren genauer beschrieben und Beispiele aufgezeigt. Da viele Ansätze mehrere Methoden aus verschiedenen Kategorien kombinieren, ist zu beachten, dass die Einteilung nicht immer eindeutig ist. Deshalb wurde versucht, jeweils den Hauptaspekt des vorgestellten Ansatzes herauszuarbeiten.

3.1 Initiale Registrierung in der Laparoskopie

Sobald Bilddaten von zwei verschiedenen Geräten verwendet werden, ist eine initiale Registrierung nötig, um eine Transformation zwischen den Daten der beiden Geräten zu finden. Im Folgenden werden verschiedene Ansätze zur initialen Registrierung vorgestellt.

3.1.1 Manuelle Registrierung

Da bei mehreren Bildgebungsmodalitäten oft nicht dieselben Strukturen sichtbar sind, ist häufig eine interaktive, manuelle Registrierung nötig. Dafür dreht und verschiebt ein Chirurg oder eine Chirurgin die Daten so, dass sie zu der 2D-Ansicht des Laparoskopbilds passen (siehe Abbildung 3.1). Je nach Ansatz kann diese initiale, manuelle Registrierung von einer Assistentin oder einem Assistenten ständig angepasst werden oder durch Computer-assistierte Methoden kontinuierlich aktualisiert werden (siehe Abschnitt 3.2). Neben rein manuellen initialen Registrierungen gibt es auch Computer-assistierte initiale Registrierungen, bei denen Computer einen Teil der Registrierungsarbeit übernehmen, z.B. indem eine grobe manuelle Registrierung durch eine Oberflächenrekonstruktion verbessert wird.

Es sei darauf hingewiesen, dass Computer-assistierte Ansätze, bei denen anatomische Landmarken zur Registrierung manuell angefahren werden, in dieser Übersicht – im Gegensatz zur Einteilung von Bernhardt et al. ^[22] – zu den punktbasierten Methoden gezählt werden, da das Hauptaugenmerk der Registrierungsmethode hier auf korrespondierenden Punkten liegt.

Beispiele Eine der ersten interoperativen laparoskopischen Registrierungen im Patienten wurde 2004 von Marescaux et al. ^[136] durchgeführt. Ein zweiter Operateur in einem separaten Raum richtete ein präoperatives CT manuell aus, so dass es mit der laparoskopischen Ansicht übereinstimmte, dieser Ansatz wurde auch von Marzano et al. ^[140] und Nakamura et al. ^[156] verfolgt.

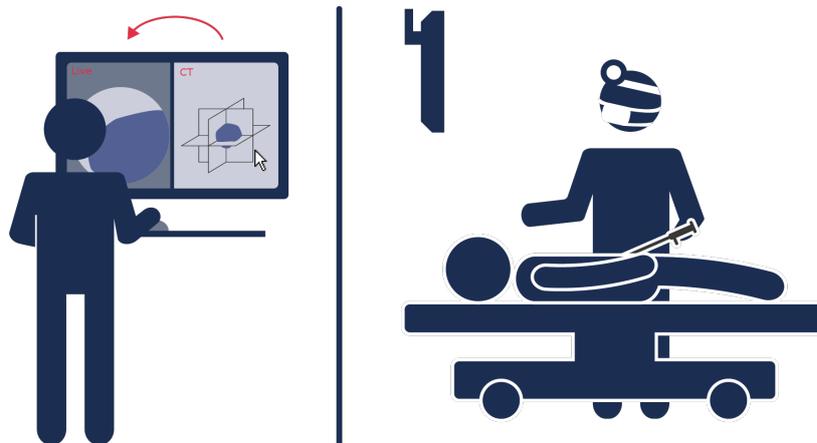


Abbildung 3.1: Beispiel für eine manuelle Registrierung. Ein Assistent oder eine Assistentin verschiebt und dreht präoperative Daten an einem Computer so lange, bis sie zur Ansicht des aktuellen Laparoskopbilds passen. Diese Daten werden dann auf einem Bildschirm im Operationssaal als Überlagerung im aktuellen Laparoskopbild eingeblendet.

Ein Beispiel für einen Computer-assistierte Ansatz stammt von Pratt et al. ^[187], bei dem die Daten mithilfe manuell gesetzter Stereokorrespondenzen automatisch grob justiert werden. Anschließend führt ein Chirurg oder eine Chirurgin eine Feinjustierung durch. Alternativ registrieren Su et al. ^[218] erst grob manuell CT-Daten zum Laparoskopbild. Anschließend werden mit einem Stereolaparoskop manuell Landmarken in beiden Kamerabildern selektiert. Diese werden in 3D rekonstruiert um damit die CT-Daten an die intraoperative Oberfläche anzupassen.

Vor- und Nachteile Die Qualität der Registrierung hängt stark von der Expertise des Arztes oder der Ärztin ab. Rein manuelle Registrierungen haben den Nachteil, dass sie sich nur schlecht in den medizinischen Arbeitsablauf integrieren lassen, da sie sehr zeitaufwändig sind oder zusätzliches Personal erfordern, haben aber den Vorteil, dass sie leichter für den klinischen Einsatz zertifiziert werden können als andere halbautomatisierte oder automatische Registrierungsmethoden. Bei halbautomatisierten Registrierungsmethoden sind vor allem ein geringer Zeitaufwand und eine möglichst einfache Bedienung entscheidend, um in der Klinik zum Einsatz zu kommen. Bisher hat sich aber noch kein Ansatz in der klinischen Routine durchgesetzt. ^[22]

3.1.2 Kalibrierungsbasierte Registrierung

In die Kategorie der kalibrierungsbasierten Registrierungsmethoden fallen alle Ansätze, die zu Beginn eine einmalige Kalibrierung der Bildgebungsmodalitäten benötigen. Dabei kann man zwischen zwei Ansätzen unterscheiden: Entweder gibt es eine feste Transformation zwischen dem Laparoskop und der zweiten Modalität, oder es wird zusätzliche Hardware benötigt, um kontinuierlich die Position und Ausrichtung der zweiten Modalität relativ zum Laparoskop zu bestimmen.

Ein Beispiel für eine kontinuierliche Registrierung durch den Einsatz von Trackinggeräten ist in Abbildung 3.2 zu sehen.

Die meisten Kalibrierungen, die zur Registrierung von Daten verschiedener Bildgebungsmodalitäten verwendet werden, sind einfache geometrische Transformationen, die den Zusammenhang der verschiedenen Koordinatensysteme der jeweiligen Aufnahmesysteme beschreiben. So kann beispielsweise eine Transformation bestehend aus einer Translation, Rotation und gegebenenfalls weiterer Deformationen das Koordinatensystem einer Ultraschallsonde in das Koordinatensystem eines CTs überführen. ^[42, 167, 176]

Die Berechnung oder Messung dieser Transformation wird als Kalibrierung bezeichnet und darf nicht mit einer Justierung verwechselt werden, bei der der eigentliche Aufbau verändert wird, um verschiedene Bildgebungssysteme in Einklang zu bringen. Ein Beispiel für eine Justierung wäre die Verwendung zweier Kameras, die durch Spiegel dasselbe Bild aufnehmen. Das Verschieben und Drehen dieser Spiegel, bis die beiden Bilder übereinstimmen wäre eine Justierung, wohingegen die Berechnung des Abstands und der Ausrichtung dieser Kameras zur Korrektur der Bilder eine Kalibrierung wäre. ^[234]

Zwei für diese Arbeit besonders wichtige Kalibrierungen sind die folgenden:

Hand-Auge-Kalibrierung Eine spezielle Form der geometrischen Transformation findet bei der sogenannten Hand-Auge-Kalibrierung Anwendung. Diese Kalibrierung beschreibt beispielsweise, wie sich die Bewegung eines Sensors oder Markers eines optischen Trackinggeräts auf die Bewegung der Kamera überträgt. Die Bezeichnung stammt dabei aus der Robotik, bei der die Bewegung der Roboterhand, in der sich die Kamera befindet, auf diese (das Auge) übertragen werden muss. ^[10]

In der Laparoskopie können beispielsweise Marker am Ende des Laparoscops außerhalb des Körpers angebracht sein, sodass sich die Spitze des Laparoscops im Körper durch die Einschränkung der Trokare entgegengesetzt zu den Markern bewegt. ^[167]

Kamerakalibrierung Die bisherigen Transformationen beschreiben die äußeren Koordinaten der Kamera, die sogenannten extrinsischen Parameter. Um eine Transformation zwischen dem 3D-Koordinatensystem der Kamera und dem 2D-Laparoskopbild zu finden, werden die sogenannten intrinsischen Kameraparameter benötigt. Diese umfassen beispielsweise die Fokusslänge und Parameter zur Berechnung der Verzerrung durch die Linsen des optischen Systems.

Diese Kameraparameter können beispielsweise durch eine Kalibrierung mit Schachbrettmustern bestimmt werden. [248]

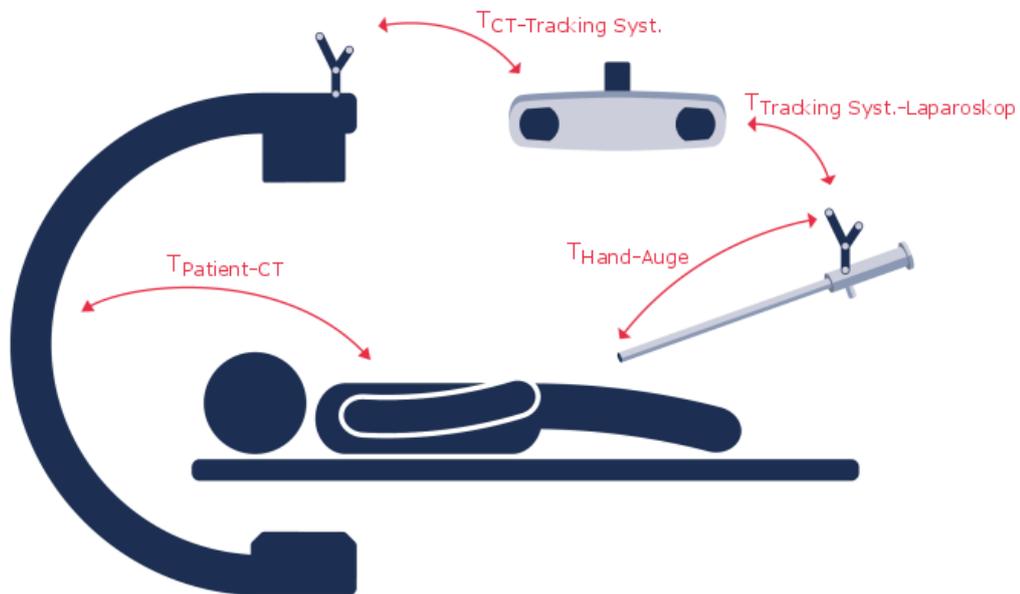


Abbildung 3.2: Beispiel für eine kalibrierungsbasierte Registrierung. Sowohl am Laparoskop, als auch an einem C-Arm zur Aufnahme eines intraoperativen CTs sind optische Marker angebracht. Diese werden von einem Trackingsystem lokalisiert. Durch eine einmalige Kalibrierung vor Beginn des Eingriffs müssen geometrische Transformationen gefunden werden (dargestellt durch rote Pfeile, die jeweiligen Transformationen sind durch „T“ beschriftet), die die CT-Aufnahme des Patienten über den getrackten C-Arm und das Trackingsystem in das Koordinatensystem des Laparoskopbilds übertragen.

Feste Transformation

Falls es eine feste Transformation zwischen dem Laparoskop und der zweiten Modalität gibt, muss diese einmalig zu Beginn des Eingriffs bestimmt werden. Das ist zum Beispiel der Fall, wenn eine zweite Kamera zur Fluoreszenzbildgebung starr mit dem Laparoskop verbunden ist. Diese Kalibrierung darf wie bereits erwähnt nicht mit einer Justierung verwechselt werden.

Beispiele Eine feste Transformation zwischen zwei Kameras wird zum Beispiel von Glatz et al. [74] verwendet. Hier werden gleichzeitig mit Hilfe eines Strahlteilers normale Laparoskopbilder und NIR Fluoreszenzbilder aufgenommen. Diese Bilder

werden durch eine einmalige Kalibrierung des Systems zueinander ausgerichtet. Da beide Kameras und der Strahlteiler fest verschraubt sind, ändert sich die Transformation zwischen den Kameras nicht.

Vor- und Nachteile Vorteile einer festen Transformation sind, dass eine einmalige Kalibrierung genügt, die oft nicht mal vor jeder Operation durchgeführt werden muss. Allerdings eignet sich dieser Ansatz nur für wenige Bildgebungsmodalitäten, die die Daten sehr ähnlich im Vergleich zu dem Laparoskop aufnehmen. Anstelle einer Fluoreszenzkamera könnte beispielsweise auch eine Gamma-Kamera mit dem Laparoskop verbunden werden. Für große Geräte wie beispielsweise einem CT oder für Geräte, die direkten Kontakt mit der Organoberfläche benötigen (z.B. eine Ultraschallsonde) kann keine starre Verbindung zum Laparoskop verwendet werden. [22]

Kontinuierliche Positionsbestimmung

Trackingsysteme werden bei intraoperativen Registrierungen häufig eingesetzt, um die Position natürlicher Landmarken oder künstlicher Hautmarker interaktiv aufzunehmen oder um eine initiale Registrierung (die durch verschiedenste Möglichkeiten zustande gekommen sein kann) kontinuierlich zu aktualisieren. [22, 67] In die Kategorie der kalibrierungsbasierten Registrierungsmethoden mit kontinuierlicher Positionsbestimmung werden aber nur solche Ansätze sortiert, die ausschließlich eine Kalibrierung zwischen dem Laparoskop und einer zweiten Bildgebungsmodalität zur Registrierung verwenden.

Dabei wird die Bewegung des Laparoscops relativ zu der zweiten Bildgebungsmodalität bestimmt, z.B. mit Hilfe von Trackingsystemen und Markern, die entweder optisch oder über ein elektromagnetisches Feld lokalisiert werden können. Zusätzlich muss oft noch eine Hand-Auge-Kalibrierung durchgeführt werden. [167]

Bei der kontinuierlichen Positionsbestimmung kann man zwischen zwei Fällen unterscheiden: Ist das Laparoskop die einzige Bewegungsquelle (abgesehen von Organbewegungen) oder bewegt sich die zweite Bildgebungsmodalität auch?

Der erste Fall tritt zum Beispiel auf, wenn ein intraoperatives CT oder MRT verwendet wird um zusätzliche Daten aufzunehmen. Dabei werden Marker am Laparoskop und mindestens einem weiteren festen Bezugspunkt z.B. am Operationstisch angebracht. Durch die Marker können die Bewegungen des Laparoscops in den Koordinatenraum der CT- oder MRT-Daten übertragen werden. Dabei muss beachtet werden, dass sich das Organ nicht relativ zu den festen Markern bewegen darf, da die Registrierung sonst nicht mehr valide ist. [63] Diese Methode kann natürlich mit anderen Registrierungsmethoden kombiniert werden, um solche Bewegungen zu kompensieren.

Wenn die zweite Bildgebungsmodalität mobil ist, wie z.B. eine Ultraschall-Sonde, eine Gamma-Kamera oder ein zweites Laparoskop, dann müssen diese auch getrackt werden, um die zweite Bildgebungsmodalität relativ zum Laparoskop zu lokalisieren.

Auch hier ist eine Kalibrierung nötig, um die Orientierung der zweiten Modalität auf die Ausrichtung der Bilddaten zu übertragen. ^[229]

Anstelle von Trackingsystemen und Markern können z.B. auch die kinetischen Daten eines Operationsroboters oder Bildverarbeitungsmethoden zur Positionsbestimmung des Laparoscops und gegebenenfalls der zweiten Bildgebungsmodalität verwendet werden. ^[121, 175]

Beispiele Eine sehr anschauliche Erklärung der verschiedenen Transformationen, die durch Kalibrierung gefunden werden müssen, findet sich in Oosterom et al. ^[167]. Hier wurde in Phantomexperimenten ein Marker verwendet, der in einem SPECT sichtbar war, optisch getrackt und dadurch das SPECT zu einem getrackten Laparoskop registriert werden konnte. Ähnlich ging Feuerstein et al. ^[63] vor, die Marker an einem intraoperativen C-Arm-CT und einem Laparoskop angebracht haben. Nakamoto et al. ^[155] verwenden in Ex-vivo-Versuchen ein Calypso-Trackingsystem, das mit injizierten Markern die Organbewegung aufnimmt und durch Kalibrierung in das Koordinatensystem des Laparoscops überträgt, welches von einem zweiten Trackingsystem lokalisiert wird.

Eine Anwendung im Patienten wird von Brouwer et al. ^[29] beschrieben. Hier wurden reflektierende Marker (für das Trackingsystem) an einem Patienten angebracht, bevor ein SPECT/CT mit einem zweiten bimodalen, radioaktiven und fluoreszierenden Marker (Kontrastmittel) aufgenommen wurde. Die reflektierenden Marker konnten durch ein optisches Trackingsystem detektiert werden und so zu einem ebenfalls mit Markern versehenen Laparoskop registriert werden. Mit den präoperativen SPECT/CT-Daten wurde intraoperativ zur bimodal markierten Stelle navigiert. Ab einem Abstand von unter 1,5 cm wurde das Fluoreszenzsignal des bimodalen Markers zur manuellen Feinnavigation verwendet, um Verformungen und Organbewegungen seit Aufnahme des SPECT/CTs auszugleichen. Obwohl dieser Ansatz auch als punktbasierte Registrierung angesehen werden könnte, wird er hier zu den kalibrierungsbasierten Methoden gezählt, weil sich die Methode nicht ändern würde, wenn der optische Marker am Tisch angebracht oder durch ein anderes Trackingsystem ersetzt werden würde. In diesem Fall wäre die Zuordnung zu den kalibrierungsbasierten Methoden eindeutiger.

Um Ultraschalldaten im Laparoskopbild einzublenden, haben Cheung et al. ^[39], Feuerstein et al. ^[64], Ukimura und Gill ^[229] und Konishi et al. ^[110] Marker an der Sonde und dem Laparoskop angebracht und diese mit einem Trackingsystem relativ zueinander lokalisiert. Durch eine einmalige Kalibrierung konnten in Phantomexperimenten ^[39, 64], Tierversuchen ^[110] und am Patienten ^[229] die Ultraschalldaten registriert werden.

Adebar, Mohareri und Salcudean ^[1] und Leven et al. ^[121] verwenden ausschließlich die kinetischen Daten eines Operationsroboters, um ein Ultraschallbild zum Laparoskopbild zu registrieren. Beim verwendeten Da-Vinci-Roboter ist keine Hand-Auge-

Kalibrierung nötig, da die kinetischen Daten der Instrumente schon im Koordinatensystem der Kamera bereitgestellt werden.

Zur Kalibrierung zwischen der Ultraschallsonde und dem Laparoskop wird bei Adebar, Mohareri und Salcudean ^[1] ein Instrument an verschiedenen Positionen im Ultraschallbild detektiert und so eine Transformation zwischen dem Kamerakordinatensystem, in dem sich das Instrument befindet, und dem Ultraschallkoordinatensystem berechnet. Diese Registrierung wird bislang nicht zur Anzeige des Ultraschallbilds im Laparoskopbild, sondern zur automatischen Nachführung der Ultraschallsonde in Phantomexperimenten verwendet.

Leven et al. ^[121] kalibrieren dahingegen Sonde und Laparoskop vor den Experimenten und nutzen die Registrierung zur Anzeige der Ultraschalldaten im Laparoskopbild.

Ebenfalls ohne zusätzliche Trackingsysteme kommen Pessaux et al. ^[175] aus. Sie verwendeten bei einer robotergestützten Operation eine laparoskopische Ultraschallsonde, an der ein kleines Kalibrierungsmuster angebracht war. Dieses wurde mit Bildverarbeitungsmethoden detektiert und rekonstruiert, und so die Position und Ausrichtung der Ultraschallsonde relativ zum Laparoskop bestimmt. Dadurch konnte das Ultraschallbild direkt im Laparoskopbild eingeblendet werden.

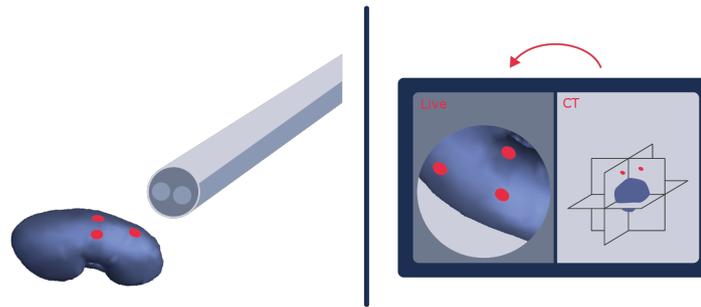
Vor- und Nachteile Nachteile dieser Methode entstehen hauptsächlich durch den Einsatz der Trackingsysteme. Für optische Trackingsysteme muss immer eine Sichtlinie zwischen den Markern und dem Trackingsystem bestehen, während elektromagnetische Trackingsysteme anfällig für Störungen durch andere Geräte oder Instrumente sind. Außerdem muss im Operationssaal Platz für zusätzliche Hardware geschaffen werden. Im Gegensatz zu einer festen Transformation bieten kalibrierungsbasierte Ansätze mit kontinuierlicher Positionsbestimmung die Möglichkeit, eine Vielzahl an Bildgebungsmodalitäten einzusetzen. ^[67, 176]

3.1.3 Punktbasierte Registrierung

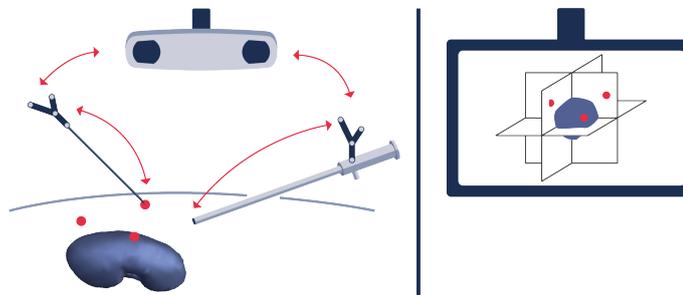
Bei der punktbasierten Registrierung werden mehrere korrespondierende Punkte verwendet, die in beiden Bildgebungsmodalitäten identifiziert werden können. Diese korrespondierenden Punkte können natürliche Landmarken, künstliche Marker oder eine Kombination aus beidem sein.

Die Kameraposition und -orientierung in 3D kann nun anhand der im Laparoskopbild in 2D sichtbaren Strukturen oder Marker abgeschätzt werden. Dieses Verfahren wird auch Inside-Out-Tracking genannt. ^[152]

Anstelle dieser 2D/3D-Registrierung kann auch eine 3D/3D-Registrierung verwendet werden. Dazu müssen Strukturen oder Marker durch andere Methoden in 3D rekonstruiert oder relativ zum Laparoskop lokalisiert werden. Wenn die 3D-Position auch in einer anderen Bildgebungsmodalität bekannt ist, kann daraus eine einfache Transformation zwischen den Laparoskopbildern und der zweiten Bildgebungsmodalität berechnet werden. ^[176] Ein Beispiel dafür ist in Abbildung 3.3 zu sehen.



(a) Punktbasierte 2D/3D-Registrierung über Bildverarbeitungsmethoden



(b) Punktbasierte 3D/3D-Registrierung mithilfe eines Trackingsystems

Abbildung 3.3: Beispiele für eine punktbasierende Registrierung. a) Marker sind auf einem Organ angebracht (links) und werden im Laparoskopbild (linke Seite des Bildschirms) in Echtzeit detektiert (live). Über eine 2D/3D-Registrierung kann das Laparoskopbild über die Marker zu präoperativen Daten in 3D (rechts) registriert werden, sofern in diesen die Markerpositionen ebenfalls bekannt sind. b) Eine weitere Variante der punktbasierenden Registrierung ist folgende: Auf der Haut des Patienten sind mehrere Marker angebracht (dargestellt durch rote Punkte), deren Position in 3D relativ zum Organ durch präoperative Aufnahmen bekannt ist (rechts). Die 3D-Position dieser Marker wird hier durch eine getrackte Nadel relativ zum Laparoskop bestimmt. Durch eine 3D/3D-Registrierung kann eine Transformation der präoperativen Daten zum Laparoskopbild berechnet werden. Dieser Ansatz (b) hat einige Ähnlichkeiten mit dem kalibrierungsbasierten Ansatz. Das Hauptaugenmerk dieser Methode liegt allerdings darauf, dass im Gegensatz zur kalibrierungsbasierten Methode nicht eine einmalige Kalibrierung genügt, sondern aus Markern eine Transformation berechnet wird.

Natürliche Landmarken

Bei Verwendung natürlicher Landmarken ist es schwierig, dieselben Strukturen in beiden Bildgebungsmodalitäten, z.B. dem Laparoskopbild und einem CT oder MRT, zu detektieren, da nur wenige natürliche Landmarken in beiden Modalitäten sichtbar und gut zu identifizieren sind. Erschwerend kommt hinzu, dass das Sichtfeld des Laparoscops eingeschränkt ist und in der Regel keine Landmarken unterhalb der Organoberfläche erkannt werden können. Deshalb benötigen punkt-basierte Methoden oft manuelle Hilfestellungen (zum Beispiel durch Trackingsysteme und Zeigeinstrumente), um intraoperativ Landmarken zu lokalisieren, die zuvor in CT- oder MRT-Daten identifiziert wurden. [43]

Beispiele Registrierungen, bei denen anhand anatomischer Landmarken korrespondierenden Punkte in einem CT-Bild zum Laparoskopbild registriert wurden, sind beispielsweise bei Conrad et al. [43], Suzuki, Hattori und Hashizume [220], Koinishi et al. [109], Plantefeve et al. [178] oder Hayashi et al. [81] zu finden. Dabei wurden entweder mit getrackten Instrumenten anatomisch markante Landmarken berührt [43, 109, 220] oder im Laparoskopbild manuell selektiert [178]. Wenn bei einer Operation mehrere Gefäße durchtrennt werden müssen, können die Schnittstellen durch getrackte Scheren aufgenommen und zur Registrierung verwendet werden. Dazu müssen zuvor die Schnittstellen der Gefäße geplant und in den präoperativen Daten eingezeichnet worden sein [81].

Vor- und Nachteile Die Identifizierung natürlicher Landmarken in verschiedenen Modalitäten ist schwierig. [134] Falls manuelle Schritte zur Registrierung benötigt werden, unterbricht das den chirurgischen Arbeitsablauf. Ein Vorteil bei Hayashi et al. [81] ist, dass der Arbeitsablauf nicht unterbrochen wird, da direkt die Schnittpositionen verwendet werden. Sowohl bei manueller Lokalisierung, als auch bei der Verwendung der Schnittstellen ist die Registrierung nur valide, solange sich weder die Kamera noch die Organe bewegen, deshalb werden die Bewegungen des Laparoscops oft durch Trackingsysteme aufgezeichnet, um zumindest diese auszugleichen. Sobald sich aber das Organ (z.B. durch Gewebeentnahme) verformt, ist die Registrierung nicht mehr akkurat.

Künstliche Marker

Anstelle natürlicher Landmarken können auch künstliche Marker verwendet werden. Diese können entweder direkt im Laparoskopbild in 2D detektiert und über Inside-Out-Tracking-Methoden registriert werden, oder wie die natürlichen Marker durch getrackte Instrumente in 3D lokalisiert werden. Meist wird bei künstlichen Markern die Lokalisierung in 3D mit Trackingsystemen verwendet und diese Registrierung ebenfalls durch Trackingsysteme aktualisiert (siehe Abschnitt 3.2). [88, 206] Falls ein Trackingsystem zur Lokalisierung verwendet wird, unterscheidet sich die punkt-basierte Registrierung oft nur darin von der kalibrierungsbasierten Registrierung mit

kontinuierlichen Positionsbestimmung (siehe Abschnitt 3.1.2), dass die Position der künstlichen Marker manuell durch ein getracktes Zeigeeinstrument bestimmt werden muss.

Beispiele Souzaki et al. [211], Tsutsumi et al. [227] und Ieiri et al. [88] haben an mehreren Patienten vor Aufnahme eines CTs oder MRTs Marker auf der Haut angebracht. Intraoperativ wird die Lage dieser Hautmarker mit einem Trackingsystem aufgenommen und so zu einem getrackten Laparoskop registriert. Bei Ieiri et al. [88] wird die Registrierung zusätzlich nach Aufblähung des Bauchraums durch eine Oberflächenregistrierung der Milz korrigiert.

Baumhauer et al. [15, 17], Simpfindörfer et al. [206] und Teber et al. [226] verwenden künstliche Marker, die in beiden Bildgebungsmodalitäten gut sichtbar sind und somit ohne Trackingsystem auskommen. Dafür werden nadelförmige Marker am Organ angebracht und beispielsweise in einem intraoperativ CT relativ zu Organen und anderen interessanten Strukturen lokalisiert. Durch die Position der Nadelmarker im 2D-Laparoskopbild, die in Echtzeit detektiert werden können, kann mit Inside-Out-Tracking-Methoden die Position und Orientierung des Laparoscops relativ zu den 3D-Daten bestimmt werden. Ein Beispiel dieser Nadelmarker, die aus einer kurzen Metallnadel zur Befestigung im Gewebe und einem runden, farbigen Kunststoffkopf bestehen, ist in Abbildung 3.4 zu sehen.

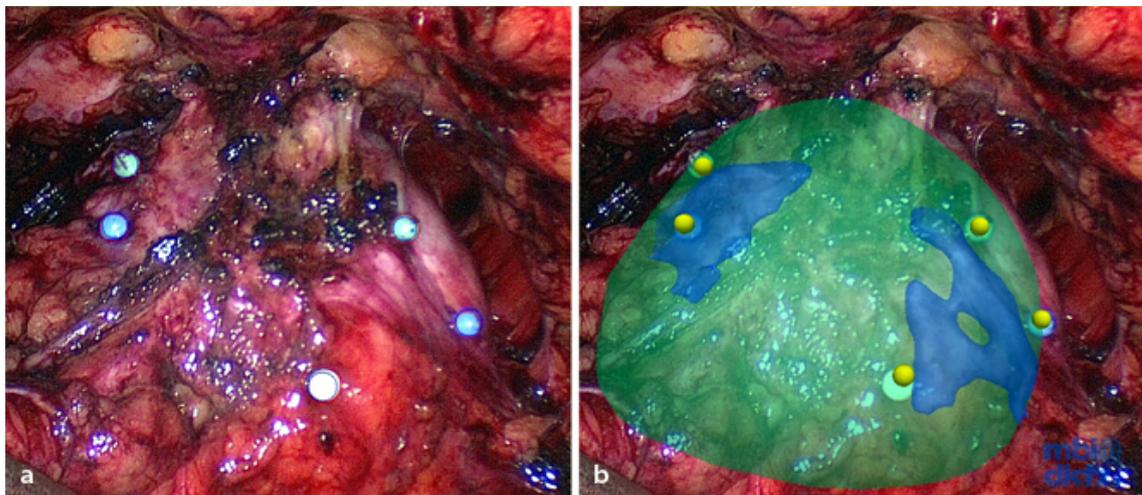


Abbildung 3.4: a) Navigierte laparoskopische Prostataektomie: An der Prostata angebrachte Navigationshilfen (insgesamt fünf gelbe, grüne und blaue Nadelmarker) ermöglichen durch das markerbasierte Tracking ein Überblenden (b) des Laparoskopbildes mit dem virtuellen Planungsmodell (grün Prostata, blau neurovaskuläre Bündel, gelb Navigationshilfen).

Bildquelle: [B6], nachgedruckt mit Erlaubnis von Springer.

Cheng et al. ^[36, 37] entwickelten eine Methode, um intraoperative 3D-Ultraschallbilder zu einem Stereo-Laparoskop zu registrieren. Dazu werden photoakustische Marker verwendet, die von einem Laser angeregt werden, das Laserlicht absorbieren, sich dabei leicht erwärmen und ausdehnen und durch diese Ausdehnung eine kleine Druckwelle erzeugen, die mit einem Ultraschallgerät detektiert werden kann. Diese Umwandlung von Licht in Schallwellen nennt man den photoakustischen Effekt. Cheng et al. haben solche Marker auf einer Ex-vivo-Leber angebracht und sowohl im Ultraschallvolumen als auch im Stereo-Laparoskopbild lokalisiert. Anhand der Stereo-Laparoskopbilder kann die Position der Marker in 3D über Triangulation berechnet werden und so das Ultraschallbild zum Laparoskop registriert werden.

Außerhalb der Laparoskopie werden auch fluoreszenzbasierte Marker verwendet um Daten zu registrieren. Beispiele dafür sind z.B. mit ICG und jodhaltigem Kontrastmittel gefüllte Kugeln, die am Experimentiertisch bei einer Mausstudie angebracht wurden, um so CT-Daten mit den Fluoreszenzaufnahmen registrieren zu können ^[57]. Im nicht-medizinischen Kontext wurde NIR fluoreszierende Farbe auf Papier aufgebracht, um virtuelle Daten einzublenden ^[172].

Der einzige Einsatz fluoreszierender Marker in der Laparoskopie wurde von Shademan et al. ^[201] durchgeführt. Sie verwenden NIR fluoreszierende Marker, um einen Roboter zu steuern und automatisch Nähte zu setzen. Diese Marker wurden aber bislang nicht zur Registrierung verwendet und sind auch nur in einer Bildgebungsmodalität über NIR Fluoreszenz sichtbar.

Vor- und Nachteile Im Gegensatz zu natürlichen Landmarken ist keine Expertise zum Lokalisieren der künstlichen Marker nötig. Vorteile von punktbasierten Registrierungen sind, dass keine aufwändige Kalibrierung notwendig ist und die Registrierung in Echtzeit ohne Interaktion des medizinischen Personals funktioniert. Sie sind sehr akkurat für rigide Organbewegungen, haben aber den Nachteil, dass sie keine Organverformungen berücksichtigen. Eine Erweiterung um Organverformungen in das Registrierungskonzept zu integrieren ist nicht einfach umzusetzen. Das Anbringen der künstlichen Marker ist relativ aufwändig und lässt sich nur schwer in den chirurgischen Arbeitsablauf integrieren. Außerdem können beispielsweise die oben beschriebenen Nadelmarker von Baumhauer et al. nur schlecht detektiert werden, wenn sie von Rauch, Blut oder Gewebe verdeckt sind.

3.1.4 Oberflächenbasierte Registrierung

Oberflächenbasierte Registrierungen umfassen in der Regel drei Schritte: Zuerst müssen aus präoperativen 3D-Daten die Oberflächen relevanter Organe und/oder Strukturen extrahiert werden. Als nächstes müssen intraoperativ die Oberfläche oder zumindest einige 3D-Punkte auf der Oberfläche der Organe rekonstruiert werden. Zuletzt müssen beide 3D-Daten zueinander registriert werden. ^[22]

Ein Überblick über oberflächenbasierte Registrierung und Oberflächenrekonstruktion kann in den Artikeln von Maier-Hein et al. ^[134], Heimann und Meinzer ^[82], Lin

et al. [124] oder Audette, Ferrie und Peters [11] gefunden werden.

Eine Skizze für eine oberflächenbasierte Registrierung ist in Abbildung 3.5 gezeigt.

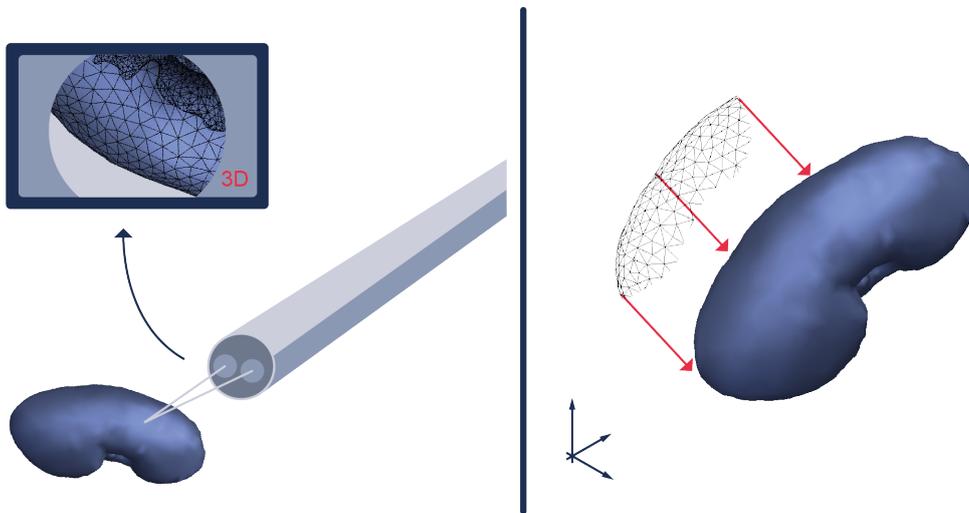


Abbildung 3.5: Beispiel für eine oberflächenbasierte Registrierung. Mit einem Stereolaparoskop wird die Oberfläche des Organs intraoperativ in 3D rekonstruiert (links). Diese Oberfläche kann z.B. durch ICP-Algorithmen zur Oberfläche aus einem präoperativen Modell des Organs registriert werden (rechts).

Oberflächenrekonstruktion

Die Rekonstruktion von Oberflächen ist in der Bildverarbeitung ein weit verbreitetes Problem, zu dem es viele verschiedene Lösungsansätze gibt. In der Laparoskopie gibt es dabei besondere Anforderungen im Vergleich zu anderen, nicht-medizinischen Anwendungen, da der Einsatz zusätzlicher Hardware durch das kleine Operationsvolumen beschränkt ist, sich die verschiedenen Organe und Oberflächen teilweise stark ähneln, das Sichtfeld eingeschränkt ist und sich die betrachtete Operationsszene durch den Eingriff ständig ändern kann (Entfernung von Gewebe, Blut, etc.). Die Methoden zur Oberflächenrekonstruktion, die laparoskopisch zum Einsatz kommen, kann man in passive Methoden unterteilen, die ausschließlich das Laparoskopbild zur Rekonstruktion verwenden, und aktive Methoden, die zusätzliche Geräte benötigen. [22]

Passive Methoden Passive Techniken verwenden ausschließlich die Informationen, die durch das Laparoskopbild zur Verfügung stehen. Dadurch haben sie den Vorteil, dass sie sehr leicht in den Arbeitsablauf zu integrieren sind, allerdings wurden alle passiven Methoden für nicht-medizinische Anwendungen entwickelt, bei denen es

wenig Verformungen, eine homogene Beleuchtung und starken Kontrast oder Strukturunterschiede zwischen den einzelnen Oberflächen gibt. [22]

Folgende Ansätze wurden bereits für die Laparoskopie untersucht und mindestens in Phantomexperimenten getestet:

Stereo-Bildgebung Falls ein Stereolaparoskop oder mehrere Kameras verwendet werden, können im Bild der rechten und linken Kamera korrespondierende 2D-Punkte extrahiert werden und daraus über Triangulation ein 3D-Bild berechnet werden. Dazu muss der Abstand der beiden Kameras bekannt sein. [35, 173, 193, 216, 217, 223]

SfM (Structure from Motion) Wenn sich entweder das Laparoskop oder die Organe bewegen, kann aus der Verschiebung im Laparoskopbild die 3D-Struktur der betrachteten Szene geschätzt werden. Diese Methode ist ähnlich zur Triangulation der Stereo-Bildgebung. Wenn die betrachtete Szene sich nur wenig bewegt, kann das Laparoskop getrackt werden. Alternativ kann die Organbewegung zur Schätzung der 3D-Struktur verwendet werden. [22, 124]

SfF (Shape from Focus) Wenn eine geringe Schärfentiefe verwendet wird, erscheinen Objekte unscharf, die näher oder weiter entfernt sind als der Fokuspunkt. Dadurch kann die Entfernung geschätzt werden und somit eine 3D-Szene rekonstruiert werden. [22, 158]

SfS (Shape from Shading) Wenn Licht senkrecht auf eine Organoberfläche fällt, erscheint diese etwas heller als bei schräg einfallendem Licht. Bei Shape from Shading wird so über die Pixelintensität die Oberflächennormale geschätzt, um die 3D-Szene zu rekonstruieren. Dazu müssen sowohl die Kamera als auch die Lichtquelle kalibriert sein. [33]

SfP (Shape from Polarization) Licht wird bei einer Reflexion an Oberflächen zu einem Teil polarisiert. Der Grad der Polarisierung hängt dabei vom Einfallswinkel ab, deshalb kann daraus die Form der Oberfläche rekonstruiert werden. [83]

SLAM (Simultaneous Localization And Mapping) Bei dieser Methode werden kontinuierlich aus jedem neuen Bild die 3D-Struktur der sichtbaren Objekte geschätzt und gleichzeitig die Kameraposition und -ausrichtung relativ dazu bestimmt. Dadurch entfällt im Gegensatz zu der häufigsten Variante des SfM das Tracking des Laparoscops. [22, 134, 163]

Aktive Methoden Aktive Methoden verwenden zusätzliche Hardware, die in den chirurgischen Arbeitsablauf oder die bereits vorhandene Hardware integriert werden muss. Das erschwert die Translation in die Klinik. Allerdings sind aktive Methoden oft deutlich robuster bei laparoskopischen Anwendungen als passive Techniken. Folgende Methoden wurden bislang für die Laparoskopie angepasst:

TOF (Time of Flight) Mit einem Laser werden kurze Lichtpulse ausgesandt und durch Laufzeitmessungen des reflektierten Lichts der Abstand zur Oberfläche bestimmt. Bislang reicht die Genauigkeit dieser Methode jedoch nicht für laparoskopische Rekonstruktionen aus. ^[144]

SfSL (Shape from Structured Light) Durch die Projektion bekannter Muster auf eine Oberfläche kann die Form der Oberfläche durch Triangulation zwischen dem Projektor, der Kamera und dem verzerrten Muster bestimmt werden. Dabei ist die Auflösung der 3D-Rekonstruktion durch die Muster begrenzt. ^[22, 60]

Abtasten der Oberfläche Eine weitere Möglichkeit ist, mit einem getrackten Instrument die Oberfläche mechanisch abzutasten und so zu rekonstruieren. Als einzige nicht optische Methode ist sie sehr unempfindlich gegenüber Störungen, verlangt aber interaktiven Einsatz des Chirurgen oder der Chirurgin und unterbricht so den medizinischen Arbeitsablauf. ^[5]

Registrierung

Die Registrierung zweier Oberflächen ist im nicht-medizinischen Zusammenhang gut untersucht, Van Kaick et al. ^[233] bietet beispielsweise einen guten Überblick über die Registrierung verschiedener geometrischer Formen.

Viele oberflächenbasierte Algorithmen benötigen eine grobe Vorinitialisierung, die manuell oder automatisch erfolgen kann. Diese zählen dann nicht zur initialen Registrierung sondern sind in Abschnitt 3.2.3 eingeordnet.

Beispiele Altamar et al. ^[5] tasteten in einem Ex-vivo-Experiment mit einem Instrument des Da-Vinci-Roboters die Oberfläche einer Niere ab und registrierten die Instrumentenpositionen mit der 3D-Form der Niere.

Marques et al. ^[137] verwenden ein echtzeitfähiges System, das schon im Patienten getestet wurde. Sie rekonstruieren durch Stereo-Bildgebung eine 3D-Punktewolke, die die intraoperative Organoberfläche beschreibt, und registrieren diese automatisch zu einem biomechanischen Modell, das aus CT-Daten extrahiert wurde. Dabei wurde eine Finite-Elemente-Methode verwendet, um Deformierungen zu berücksichtigen, und anatomische Landmarken, um den Algorithmus stabiler zu machen.

Vor- und Nachteile Vorteile oberflächenbasierter Methoden sind, dass sie sich oft sehr gut in den chirurgischen Arbeitsablauf integrieren lassen. Sowohl passive als auch aktive (optische) Methoden zur Oberflächenrekonstruktion sind sehr anfällig, sobald Blut oder Rauch den Blick auf die Operationsszene stört. ^[134] Viele dieser Methoden benötigen auch die intrinsischen Parameter des Laparoscops, die sich während einer Operation durch Zoomen oder Scharfstellen öfters ändern. Auch wenn es bereits erste Ansätze gibt, um diese Parameter in Echtzeit anzupassen, wird es noch dauern, bis diese Methoden zuverlässig akkurate Ergebnisse liefern. Deshalb

hat sich bislang keine Rekonstruktionsmethode bis zu einer klinischen Anwendung hin durchgesetzt. ^[22, 134]

3.1.5 Volumenbasierte Registrierung

Volumenbasierte Registrierungsmethoden verwenden im Gegensatz zu oberflächenbasierten Methoden das gesamte Volumen zur Registrierung. Daher kommen bei diesem Ansatz nur wenige Datenquellen in Betracht, die intraoperativ 3D-Daten liefern können: Ultraschallgeräte, offene MRT-Geräte oder intraoperative CT-Aufnahmen (Cone Beam CT, Fluoroskopie, etc.). Oft werden diese intraoperativen 3D-Daten dazu verwendet, um sie zu präoperativen Daten zu registrieren, z.B. indem man die Gefäße in einem CT und dem Ultraschallbild detektiert und zueinander registriert ^[46, 47, 210]. Falls diese 3D-Daten dann zum Laparoskopbild registriert werden, werden kalibrierungs-, punkt- oder oberflächenbasierte Methoden angewandt, z.B. indem die Position und Orientierung der Ultraschallsonde durch Trackingsysteme bestimmt werden oder Marker vor den CT-Aufnahmen angebracht wurden. Da oft eine Kombination verschiedener Registrierungsmethoden verwendet werden, sind die Grenzen zwischen den einzelnen Kategorien fließend und eine Einteilung nicht einfach.

Die bislang einzigen rein volumenbasierten Methoden zur Registrierung von 3D-Daten direkt zum Laparoskopbild segmentieren entweder die Gefäße durch Pulsbewegungen im Laparoskopbild ^[6] und registrieren diese, vermessen das Volumen des Organs oder detektieren das Laparoskop direkt im 3D-Volumen. Diese drei Beispiele werden als volumenbasierte Registrierung betrachtet, weil der wichtigste Schritt bei ihnen jeweils auf Informationen des gesamten Volumens basiert. Ein Beispiel eines volumenbasierten Ansatzes, bei dem Gefäße zur Registrierung verwendet werden, ist in Abbildung 3.6 zu sehen.

Beispiele Nosrati et al. ^[165] detektieren im Laparoskopbild pulsierende Gefäße und extrahieren weitere Struktur- und Farbinformationen, um mit Hilfe von maschinellem Lernen anatomische Strukturen im Laparoskopbild einzublenden. Zusätzlich zur Registrierung präoperativer Daten werden Deformierungen berücksichtigt und akkurat eingeblendet, allerdings ist der Ansatz noch nicht echtzeitfähig.

Bei einer rein volumenbasierten Registrierungsmethode wird die Position und Ausrichtung des Laparoscops gemeinsam mit den Organen in einem C-Arm-CT oder einer Fluoroskopie aufgenommen. Mountney et al. ^[150] bestimmen so die grobe Orientierung des Laparoscops bis auf eine Drehung um die Achse des Laparoscops und die Entfernung zum Organ und verwenden Stereo-Bilddaten, um eine Oberflächenregistrierung durchzuführen. Ebenfalls durch Oberflächenregistrierungen (SLAM) wird die Registrierung aufrechterhalten. Bernhardt et al. ^[21] registrieren ein 3D-Modell des Laparoscops zum aufgenommenen 3D-CT-Bild, um so die Position und Ausrichtung bis auf die Drehung um die Laparoskopachse zu bestimmen. Dieser letzte

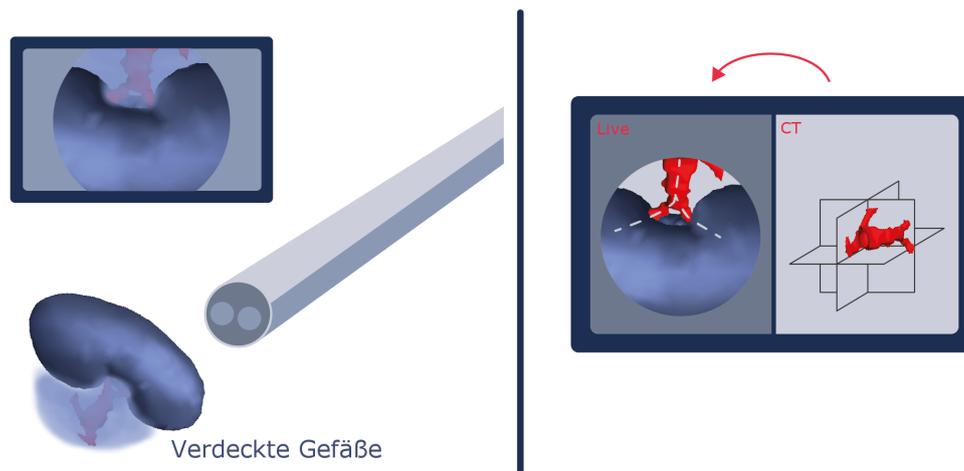


Abbildung 3.6: Beispiel für eine volumenbasierte Registrierung. Im Laparoskopbild werden Gefäße z.B. durch den Pulsschlag mithilfe maschinellen Lernens detektiert. Diese Gefäße sind in der Regel nicht direkt sichtbar, da sie von anderem Gewebe verdeckt sind. Die Rekonstruktion dieser Gefäße kann verwendet werden, um ein CT zum Laparoskopbild zu registrieren.

Freiheitsgrad wird durch einen Beschleunigungssensor bestimmt. So kann die Blickrichtung des Laparoscops im CT bestimmt werden.

Kleemann et al. ^[105] verwenden eine getrackte Ultraschallsonde, um an vorgegebenen Stellen das Volumen der Leber zu vermessen. Diese Messdaten werden dann zur Registrierung des Lebervolumens verwendet, das aus einem CT extrahiert wurde. Auch wenn diese Methode große Ähnlichkeiten mit einer kalibrierungsbasierten Registrierung eines Ultraschallbilds zum Laparoskop hat, da die Ultraschallsonde getrackt wurde, wird dieses Verfahren dennoch zur volumenbasierten Registrierung gezählt. Der Grund liegt darin, dass Kleemann et al. ^[105] das eigentliche Ultraschallbild nicht zum Laparoskopbild registrieren und die Sonde und das Trackingsystem hier nur als Hilfsmittel zur Messung des Volumens dienen.

Eine Alternative wäre, dass das Ultraschallbild durch das Trackingsystem zum Laparoskopbild registriert wird (kalibrierungsbasierte Registrierung) und zusätzlich das Ultraschallbild z.B. über punkt-basierte Registrierungen zum CT registriert wird. Diese Alternative soll verdeutlichen, wie fließend der Übergang zwischen den einzelnen Kategorien oftmals ist.

Vor- und Nachteile Volumenbasierte Registrierungsmethoden können Deformationen der Organe berücksichtigen, haben aber auch Nachteile, z.B. dass ein intraoperatives CT benötigt wird, die Algorithmen noch zu langsam sind oder die Schritte

zur intraoperativen Datenaufnahme den chirurgischen Arbeitsablauf stören.

3.2 Kontinuierliche Aktualisierung der Registrierung

Viele der vorgestellten initialen Registrierungsmethoden können nicht in Echtzeit berechnet oder ausgeführt werden. Damit die Einblendung der initial registrierten Daten auch dann noch mit dem Laparoskopbild übereinstimmen, wenn sich das Laparoskop oder die Organe bewegen oder Organverformungen auftreten, sollten diese initialen Registrierungen mithilfe anderer Methoden ständig aktualisiert werden. Dazu gibt es drei verschiedene Ansätze: die Verwendung von Trackingsystemen, das Tracken von Strukturen im Laparoskopbild durch Bildverarbeitungsmethoden oder die Rekonstruktion und Registrierung von Oberflächen.

3.2.1 Aktualisierung durch Trackingsysteme

Wenn die intraoperative Registrierung für ein Organ erfolgt, das sich relativ wenig verformt, kann es ausreichen, die Registrierung ausschließlich unter Berücksichtigung der Laparoskopbewegung zu aktualisieren. Dazu können wie im Abschnitt 3.1.2 beschrieben Trackingsysteme^[176] oder Positionsdaten eines Operationsroboters^[32] verwendet werden.

Beispiele Buchs et al.^[32] (robotergestützt), Conrad et al.^[43] und Tsutsumi et al.^[227] (klassische Laparoskopie) verwendeten zur Initialisierung ein Trackingsystem, um mit getrackten Instrumenten ein präoperatives CT oder MRT zum Laparoskopbild zu registrieren. Dabei werden mehrere anatomische Landmarken oder künstliche Marker mit den Instrumenten berührt. Die Position und Ausrichtung des Laparoscops werden dann durch das Trackingsystem kontinuierlich aktualisiert und so die Registrierung aufrechterhalten. Mit diesen Systemen wurden bereits Patientinnen und Patienten behandelt um die Machbarkeit einer intraoperativen Registrierung von präoperativen Daten zum Laparoskopbild zu zeigen.

Vor- und Nachteile Analog zu Abschnitt 3.1.2 entstehen hier die Vor- und Nachteile durch den Einsatz von Trackingsystemen. Ein weiterer Nachteil ist, dass ausschließlich die Laparoskopbewegung und keine Organbewegung oder -verformung berücksichtigt wird.

3.2.2 Aktualisierung durch Bildverarbeitungsmethoden

Wenn auch Organbewegungen oder Änderungen der intrinsischen Kameraparameter berücksichtigt werden sollen, kommen nur Bildverarbeitungsmethoden oder Oberflächenrekonstruktionen in Frage.

Um Organbewegungen zu berechnen und somit eine initiale Registrierung kontinuierlich zu aktualisieren, bieten sich die Methode des optischen Flusses^[84, 130]

an. Dazu werden von jedem Zeitschritt zum nächsten markante Merkmale im Laparoskopbild detektiert und zum nächsten Zeitschritt verfolgt. Das kann inzwischen in Echtzeit auf laparoskopischen Daten bewerkstelligt werden. ^[243] Durch die Verschiebung der einzelnen Merkmale kann die Bewegung der Szene relativ zur Kamera berechnet werden. Dabei wird angenommen, dass sich die Intensität innerhalb einer kleinen Region des Laparoskopbilds nur ändert, weil sich das betrachtete Objekt (z.B. das Organ) bewegt. Da die Detektion von geeigneten Merkmalen zum Tracken unter laparoskopischen Bedingungen relativ schwierig ist, weil die Operationsszene wenig Struktur hat, wird die Detektion der Merkmale manchmal durch maschinelles Lernen verbessert. ^[22, 134]

Die Registrierung muss auch aktualisiert werden, falls mit dem Laparoskop gezoomed wird oder sich der Fokus der Kamera oder die Verzerrung des Bilds durch Drehung der Linsen ändert. Eine erneute Kalibrierung der Kamera zur Bestimmung dieser intrinsischen Parameter (Fokus, Zoom oder Verzerrung) kann zwar in relative kurzer Zeit erfolgen, unterbricht aber den chirurgischen Arbeitsablauf. Deshalb ist eine automatische Aktualisierung dieser Kameraparameter wünschenswert, damit die Registrierung angepasst werden kann. ^[22, 143]

Beispiele Nicolau et al. ^[160] und Puerto-Souza und Mariottini ^[188] aktualisieren eine manuelle initiale Registrierung, indem interaktiv oder automatisch einige Punkte auf der Organoberfläche ausgewählt werden und anhand dieser die Bewegungen durch Berechnung des optischen Flusses abgeschätzt werden.

Nach einer oberflächenbasierten initialen Registrierung verwenden Marques et al. ^[137] Merkmale im Laparoskopbild zur Berechnung des optischen Flusses, um Atem- und Pulsbewegungen auszugleichen. Außerdem werden Deformierungen unter Anwendung eines biomechanischen Modells berücksichtigt.

Nosrati et al. ^[164] verwenden präoperativen Daten, um diese gleichzeitig zum Laparoskopbild zu registrieren und Änderungen der Kameraparameter wie die Fokuslänge oder der Linsenverzerrungen zu korrigieren. Lourenço et al. ^[128] schätzen durch das Tracken von Merkmalen das Zoomen der Kamera.

Vor- und Nachteile Ein Vorteil der Aktualisierung durch Bildverarbeitungs-methoden liegt darin, dass keinerlei zusätzliche Hardware notwendig ist. Ein Nachteil bei Methoden, die den optischen Fluss berücksichtigen, ist, dass bislang immer ein Kompromiss zwischen Robustheit des Ansatzes, Geschwindigkeit und der Genauigkeit der Registrierung über längere Zeit hinweg eingegangen werden muss. Bislang hat sich keine Methode klinisch durchgesetzt. ^[22]

3.2.3 Aktualisierung durch Oberflächenregistrierung

Sollen auch Organverformungen berücksichtigt werden, müssen Oberflächenrekonstruktionen und eventuell biomechanische Modelle hinzugezogen werden. Die Metho-

den zur Oberflächenrekonstruktion wurden bereits in Abschnitt 3.1.4 beschrieben. Zur Registrierung werden häufig ICP-Algorithmen (engl. Iterative Closest Points) oder Variationen davon verwendet. Außerdem können nicht-rigide Registrierungsverfahren verwendet werden, die zusätzlich Organverformungen berücksichtigen. Biomechanische Modelle verwenden Vorwissen über Form und elastische Eigenschaften der Organe, um z.B. über Finite-Elemente-Methoden Verformungen der Organe zu berechnen. ^[212]

Bislang sind diese Methoden oder die dazu benötigte Rekonstruktion der Oberfläche noch zu langsam oder nicht robust genug für einen klinischen Einsatz. ^[134]

Beispiele Kim et al. ^[101] verwenden Oberflächenrekonstruktionen durch SfS, um eine initiale, manuelle Registrierung zu aktualisieren.

Suwelack et al. ^[219] verwenden ein physikalisches Modell um prä- und intraoperative Oberflächen zu registrieren. Das Modell nimmt an, dass die beiden Oberflächen elektrostatisch entgegengesetzt geladen sind und die präoperativen Daten elastisch verformt werden können. Über die Gesetze der Mechanik und Elektrostatik können dann die Anziehung und Verformung der Oberfläche abgeschätzt und auf das echte Organ und die präoperativen Daten übertragen werden. Dadurch werden intraoperative Verformungen der Organe ausgeglichen, wie sie beispielsweise durch Druck von Instrumenten oder dem Aufblähen des Bauchraums entstehen. Eine stabile Registrierung ist allerdings nur mit (grober) initialer Registrierung möglich. Auch Haouchine et al. ^[79] benötigen eine manuelle Initialisierung. Anschließend rekonstruieren sie Punkte auf der Organoberfläche mithilfe eines Stereolaparoskops und passen ein biomechanisches Modell an, um Gefäße in der Leber einzublenden.

Vor- und Nachteile Die Vorteile von oberflächenbasierten Methoden zur Aktualisierung sind, dass sie (zumindest mit passiven Rekonstruktionsmethoden) keine zusätzliche Hardware im Operationssaal benötigen und sich sehr einfach in den klinische Arbeitsablauf und den Aufbau im Operationssaal integrieren lassen. Einige Algorithmen sind echtzeitfähig, was Grundvoraussetzung für einen klinischen Transfer ist. ^[134]

Problematisch ist, dass die Organoberflächen in der Laparoskopie meist nur teilweise frei liegen und verdeckt sind, was die Registrierung mit oberflächenbasierten Methoden zusätzlich erschwert. Dazu kommen die bereits erwähnten Probleme der Oberflächenrekonstruktion, die bislang nicht robust bei Verdeckung durch Rauch, Blut oder Gewebe und oft anfällig für Änderungen der intrinsischen Kameraparameter ist. Die Berechnung biomechanischer Modelle ist bislang noch zu langsam oder nicht robust genug, um im klinischen Alltag eingesetzt zu werden. ^[22, 134]

3.3 Fazit

Bislang wird keine der vorgestellten Registrierungsverfahren im klinischen Alltag eingesetzt. Die einzigen Methoden, die bislang im Rahmen von experimentellen Stu-

dien am Menschen eingesetzt wurden, können Tabelle 3.1 entnommen werden.

Folgende Herausforderungen müssen von Registrierungsmethoden bewältigt werden, damit ein regelmäßiger Einsatz in der Klinik möglich ist:

1. Robustheit

- **Zuverlässigkeit:** Die Registrierung muss zuverlässig funktionieren. Das beinhaltet eine ausreichende Genauigkeit der Registrierung, Robustheit gegenüber Verdeckungen (z.B. durch Rauch, Blut und Gewebe oder nur teilweise sichtbare Organoberflächen) und gegenüber Änderungen der äußeren Umstände wie eine Änderung des Zooms oder Fokus.
- **Berücksichtigung anatomischer Deformationen:** Wenn die einzublen-denden Daten präoperativ aufgenommen werden, müssen sie unter Umstän-den an die intraoperative Szene angepasst werden, da sich die Lage der Organe vom Aufnahmezeitpunkt bis zur Operation verändern kann. Zusätzlich können durch das Aufblähen des Bauchraums, das bei einer Laparoskopie notwendig ist, die Organe verschoben und durch den höheren Gasdruck verformt werden. Auch während des Eingriffs kann es zu Verschiebungen und Deformationen der Organe durch Atmung, Puls, Bewegungen des Verdauungstrakts, Druck und Verschiebung durch die Operationsinstrumente, Schnitte und Gewebeent-nahmen kommen.

2. Integration in den Arbeitsablauf

- **Echtzeitfähigkeit:** Die Berechnungen, die zu einer kontinuierlichen Regis-trierung oder Aktualisierung einer initialen Registrierung nötig sind, müssen so schnell erfolgen, dass die Daten in Echtzeit (Video-Bildrate von 20 bis 30 Bildern pro Sekunde) eingeblendet werden können.
- **Kurze Vorbereitungszeit:** Falls zusätzliche Hardware wie Trackingsysteme verwendet werden, müssen diese zu Beginn des Eingriffs aufgebaut und ge-gebenenfalls kalibriert werden. Diese Vorbereitung kostet zusätzliche Zeit im meist engen Operationsplan und sollte deshalb sehr schnell gehen oder nur einmalig für viele Operationen nötig sein.
- **Keine Unterbrechung des Arbeitsablaufs:** Manche Ansätze lassen sich nur schwer in den Arbeitsablauf integrieren, weil zusätzliche Interaktionen nö-tig sind und so die Operation unterbrechen. Das ist zum Beispiel bei manu-eller Registrierung der Fall, oder wenn Marker zur Registrierung angebracht werden müssen. Idealerweise erfolgt die Registrierung automatisch ohne Un-terbrechung der Operation.

Tabelle 3.2 gibt einen Überblick auf die vorgestellten Registrierungsmethoden in Hinblick auf diese Kriterien.

Weitere Gründe die allgemein unabhängig von der gewählten Registrierungsme-thode den Transfer in die Klinik erschweren, sind folgende:

Tabelle 3.1: Übersicht über laparoskopische Registrierungsmethoden, die bereits am Patienten eingesetzt wurden oder die zumindest postoperativ in Echtzeit auf Patientendaten getestet wurden. Die letzte Spalte beschreibt, welche Methode zur kontinuierlichen Aufrechterhaltung der Registrierung (Aktualisierung) verwendet wurde. Die Tabelle basiert auf Bernhardt et al. [22] und wurde erweitert, korrigiert und aktualisiert.

Abkürzungen:

„#“ : Anzahl der behandelten Patientinnen und Patienten, „?“ : keine Angabe, Punkt.: Punktbasiert, nat.: natürliche Landmarken, künstl.: künstliche Marker, Kalib.: Kalibrierungsbasiert, kont.: kontinuierliche Positionsbestimmung, Oberfl.: Oberflächenbasiert, Volumen.: Volumenbasiert, Tracking.: Trackingsysteme, Bild.: Bildverarbeitungsmethoden (optischer Fluss), n.n.: Aktualisierung nicht nötig, da initiale Registrierungsmethode in Echtzeit erfolgt, „–“ : keine Aktualisierung der initialen Registrierung.

* zusätzliche Oberflächenregistrierung

** zusätzlich Kalib. (kont.) für Ultraschallsonde

Autoren	Jahr	#	Methodik	Aktualisierung
Marescaux et al.	2004	[136]	1 Manuell	–
Su et al.	2009	[218]	2 Manuell	Oberfl.
Nakamura et al.	2010	[156]	2 Manuell	–
Pratt et al.	2012	[187]	3 Manuell	–
Marzano et al.	2013	[140]	1 Manuell	–
Haouchine et al.	2014	[79]	1 Manuell	Oberfl.
Pessaux et al.	2015	[175]	3 Manuell	–
Ukimura et al.	2008	[229]	1 Kalib. (kont.)	n.n.
Brouwer et al.	2012	[29]	1 Kalib. (kont.)	n.n.
Pratt et al.	2015	[186]	1 Kalib. (kont.)	n.n.
Konishi et al.	2005	[109]	20 Punkt. (nat.)	**
Suzuki et al.	2008	[220]	1 Punkt. (nat.)	Tracking.
Buchs et al.	2013	[32]	2 Punkt. (nat.)	Tracking.
Conrad et al.	2016	[43]	1 Punkt. (nat.)	Tracking.
Hayashi et al.	2016	[81]	20 Punkt. (nat.)	n.n.
Teber et al.	2009	[226]	10 Punkt. (künstl.)	n.n.
Simpfendorfer et al.	2011	[206]	1 Punkt. (künstl.)	n.n.
Ieiri et al.	2012	[88]	6 Punkt. (künstl.) *	Tracking.
Tsutsumi et al.	2013	[227]	5 Punkt. (künstl.)	Tracking.
Souzaki et al.	2013	[211]	6 Punkt. (künstl.)	Tracking.
Marques et al.	2015	[137]	? Oberfl.	Bild.
Kleemann et al.	2012	[105]	1 Volumen.	–

Tabelle 3.2: Übersicht über die Vor- und Nachteile der vorgestellten initialen Registrierungsmethoden: Manuelle Registrierung, kalibrierungsbasierte Methoden, punktbasierte, oberflächenbasierte oder volumenbasierte Registrierung.

Bewertet werden die Echtzeitfähigkeit (keine Aktualisierung nötig), die Vorbereitungszeit für Aufbau oder Kalibrierung vor dem Eingriff, die Integration in den Arbeitsablauf (muss der Eingriff unterbrochen werden, z.B. zum Anbringen von Markern oder für initiale manuelle Registrierungen), die Zuverlässigkeit (schlägt die Registrierung bei Verdeckung oder Änderung der äußeren Umstände leicht fehl) und die Berücksichtigung von Deformierungen der Organe.

Bei einer „0“ lässt sich keine allgemeine Aussage für die Vielzahl der Umsetzungsvarianten treffen.

	Echtzeit.	Vorber.	Arbeitsabl.	Zuverl.	Deform.
Manuell	–	0	–	0	–
Kalib.	+	0	+	0	0
Punkt.	0	+	0	–	–
Oberfl.	0	0	+	–	+
Volumen.	–	+	0	0	0

- **Relevanz der Einblendung:** Die Einblendung zusätzlicher Informationen darf keine wichtigen Strukturen überdecken, nicht vom Operationsgeschehen ablenken und sollte auch nur dann eingeblendet sein, wenn die Informationen wirklich benötigt werden.
- **Konfidenz der Registrierung:** Falsch eingeblendete Informationen können zu schwerwiegenden Fehlern führen. Um Fehlinterpretationen der Anatomie zu vermeiden sollte ein Konfidenzmaß integriert werden, das angibt, wie gut die Registrierung voraussichtlich ist, damit der Chirurg oder die Chirurgin die zusätzlichen Informationen besser einschätzen können.
- **Strahlenbelastung:** Bei der Verwendung radioaktiver Marker und Kontrastmittel oder häufigen intraoperativen CTs wird der Patient oder die Patientin sowie das medizinische Personal einer hohen Strahlenbelastung ausgesetzt.
- **Validierung:** Da bei intraoperativen Eingriffen meist keine Referenzdaten (Ground Truth) verfügbar sind, ist es sehr schwierig, die Methoden zu validieren und untereinander zu vergleichen. Das gilt insbesondere für Organverformungen.

Auch wenn die vielen verschiedenen Ansätze bereits einen großen Teil dieser Probleme angehen und es für jedes einzelne eine Lösung gibt, so fehlt bislang noch ein Ansatz, der alle Anforderungen erfüllt. Die größten Probleme sind dabei bislang die

Zuverlässigkeit, die Integration in den Arbeitsablauf und die Berücksichtigung von Organdeformierungen.

Kapitel 4

ANSATZ ZUR
FLUORESZENZGESTÜTZTEN
INTRAOPERATIVEN NAVIGATION

Das Konzept zur intraoperativen Registrierung mit NIR Fluoreszenz wurde als Patent (Maier-Hein, Wild und Teber ^[B4]) angemeldet und eine erste Prototyp-Implementierung wurde in Wild et al. ^[A2] vorgestellt.

Keine der in Kapitel 3 vorgestellten Registrierungsmethoden wird regelmäßig in der Laparoskopie verwendet. Die Hauptprobleme sind dabei die Robustheit gegenüber Störungen und die einfache Integration in den Arbeitsablauf. Das neue Konzept, das in diesem Kapitel vorgestellt wird, soll mögliche Lösungen dafür aufzeigen.

4.1 Grundkonzept

Um die intraoperative Registrierung in der Laparoskopie robuster gegenüber Störungen zu machen, soll – wie in der Einleitung bereits erwähnt – NIR Fluoreszenz genutzt werden, da NIR Licht tiefer in den menschlichen Körper eindringen kann als sichtbares Licht und deshalb auch bei Verdeckung durch Blut, Rauch und Gewebe besser detektiert werden sollte.

Das Konzept zur fluoreszenzgestützten intraoperativen Navigation basiert auf fünf Schritten:

1. Herstellung und Anbringen fluoreszierender Marker
2. Positionsbestimmung der Marker in 3D
3. Intraoperative Detektion des Fluoreszenzsignals
4. Registrierung der Daten
5. Nutzung der registrierten Daten

Für jeden dieser Schritte gibt es verschiedene Möglichkeiten der Implementierung, die in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben werden. Ein schematischer Überblick kann in Abbildung 4.1 gefunden werden.

4.1.1 Beschaffenheit der fluoreszierenden Marker

Wenn NIR fluoreszierende Marker zur Registrierung genutzt werden sollen, müssen sie folgende Eigenschaften mit sich bringen:

Starke NIR Fluoreszenz Damit eine robuste Registrierung möglich ist, müssen die Marker deutlich im NIR Wellenlängenbereich fluoreszieren. Um einen klinischen Transfer des neuen Ansatzes zu erleichtern, sollte die Anregungs- und Emissionswellenlänge mit bereits verfügbaren und medizinisch zugelassenen Geräten zur Fluoreszenzbildgebung kompatibel sein (siehe Kapitel 2.2.2).

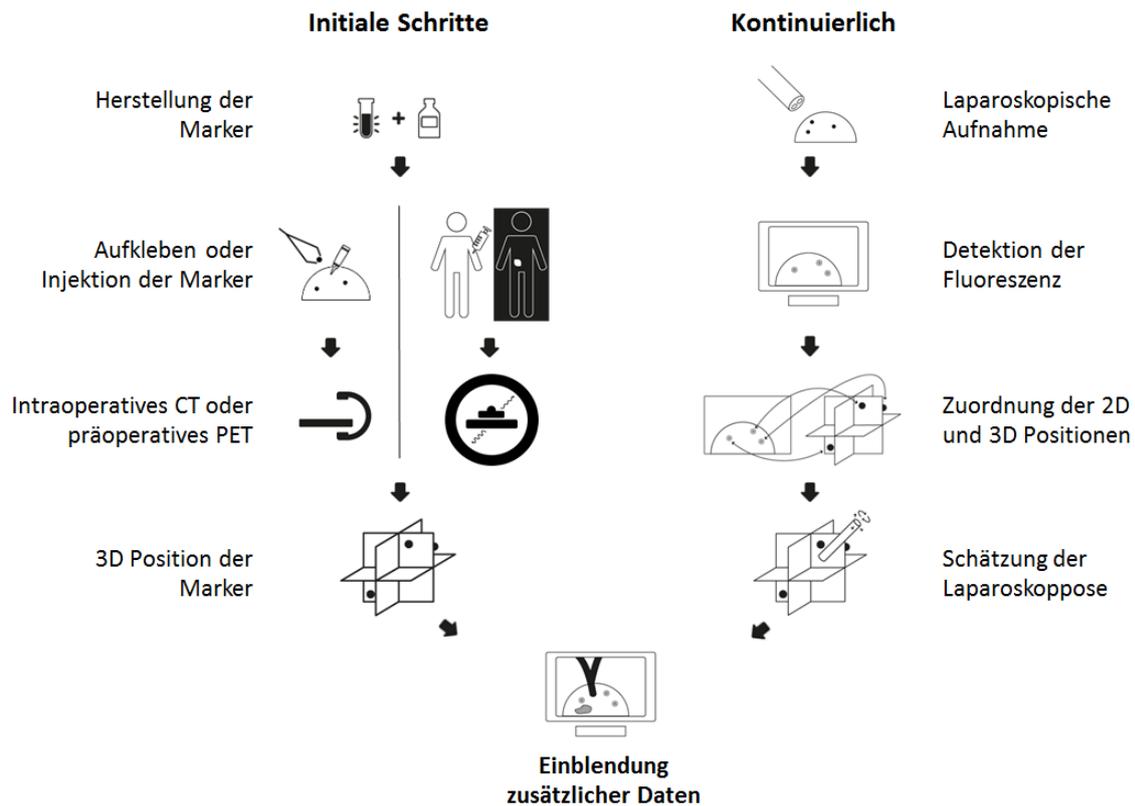


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung des Ansatzes zur intraoperativen Registrierung mit fluoreszierenden Markern.

Links sind die initialen Schritte zu sehen, die einmalig vor dem eigentlichen Eingriff nötig sind: Die Marker werden aus einem Fluoreszenzfarbstoff und einem Kontrastmittel hergestellt. Makroskopische Marker werden auf der Organoberfläche aufgeklebt, es wird ein CT aufgenommen, aus dem die Positionen der Marker in 3D extrahiert werden können. Alternativ werden mikroskopische Marker dem Patienten injiziert, um die 3D-Positionen aus einem präoperativen PET zu extrahieren.

Rechts ist der Ablauf der kontinuierlichen Registrierung zu sehen: Mit einem Laparoskop wird ein Fluoreszenzbild aufgenommen. Die Marker werden im Laparoskopbild detektiert und deren 2D-Positionen im Laparoskopbild den korrespondierenden 3D-Positionen der Marker im 3D-Datensatz zugeordnet. Durch eine 2D/3D-Registrierung wird die Position und Ausrichtung des Laparoscops relativ zum 3D-Bild anhand der Markerpositionen geschätzt. Mit der gefundenen Pose des Laparoscops können zusätzliche Informationen wie die Lage des Tumors oder verdeckter Gefäße durch AR visualisiert werden.

Bildquelle: Angelehnt an [A2], mit Erlaubnis von Springer.

Stabilität Um eine anhaltende Registrierung zu gewährleisten, muss der fluoreszierende Marker seine Position relativ zu den relevanten Strukturen stabil beibehalten. Er darf also nicht zu schnell ausgewaschen oder abgebaut werden, sich nicht relativ zu den Zielstrukturen verschieben und sich nicht im ganzen Körper anreichern, da sonst das gesamte Organ fluoresziert und der Marker nicht mehr vom Hintergrundsignal unterschieden werden kann. Außerdem sollte das Fluoreszenzsignal möglichst lange (Stunden bis Tage) sichtbar sein.

Sichtbarkeit in 3D-Bildgebungsmodalitäten Um den Marker möglichst einfach zur Registrierung nutzen zu können, sollte er mit den zusätzlichen prä- oder intraoperativen Bildgebungsmodalitäten lokalisiert werden können. Dazu können beispielsweise Kontrastmittel verwendet werden, die in einem CT, PET oder MRT sichtbar sind.

Biologische Verträglichkeit Damit der Marker am Ende der Operation nicht wieder entfernt werden muss, sollte er ungiftig, klein und biologisch abbaubar sein oder über den Stoffwechselkreislauf ausgeschieden werden.

Um einen fluoreszierenden Marker stabil am Zielorgan anzubringen, gibt es zwei mögliche Markertypen:

Makroskopische Marker Ein flüssiger Fluoreszenzfarbstoff kann z.B. mit einem Bindemittel eingedickt und gegebenenfalls mit einem weiteren Kontrastmittel gemischt werden. So entstehen kleine Klumpen, die mit einem klinisch zugelassenen Klebstoff auf das Organ aufgeklebt werden können.

Mikroskopische Marker Hier können Marker auf molekularer Ebene verwendet werden, die einfach in die Blutbahn injiziert werden. Dazu muss entweder ein spezifisch bindender fluoreszierender Farbstoff entwickelt werden oder ein fluoreszierendes Molekül chemisch an einen anderen Liganden gebunden werden, der entweder spezifisch an ein Zielorgan bindet oder sich zumindest an einer bestimmten und klar abzugrenzenden Stelle im Körper anreichert. Diese Marker sollten bimodal sein, um sie in einer zweiten Bildgebungsmodalität ebenfalls lokalisieren zu können.

4.1.2 Positionsbestimmung in 3D

Um die fluoreszierenden Marker zur Registrierung nutzen zu können, muss deren Position in einem zweiten Referenzdatensatz (z.B. CT, PET, etc.) bekannt sein. Dazu gibt es wieder mehrere Möglichkeiten der Umsetzung:

Präoperative Lokalisierung Falls der Marker ein Kontrastmittel enthält, kann ein 3D-Bild (z.B. CT, PET, MRT, ...) aufgenommen werden und so die 3D-Position der fluoreszierenden Marker bestimmt werden. Präoperative Aufnahmen sind nur möglich, wenn ein mikroskopischer Marker verwendet wird, der schon vor der Operation injiziert wird und somit selbstständig an das Zielorgan

bindet, oder wenn ein makroskopischer Marker durch einen kleinen Eingriff vor der Operation am Zielorgan z.B. mit einer Nadel ähnlich wie bei einer Biopsie implantiert wird.

Intraoperative Lokalisierung Eine intraoperative Lokalisierung ist vor allem dann notwendig, wenn ein makroskopischer Marker erst während der Operation angebracht wird. Analog zur präoperativen Lokalisierung kann die Position durch ein intraoperatives CT oder ein offenes MRT bestimmt werden, falls der Marker ein Kontrastmittel enthält.

Alternativ kann ein Ultraschallbild aufgenommen werden, in dem die Marker manuell lokalisiert werden. Dazu kann ein Instrument (z.B. eine Nadel) verwendet werden, mit der die Marker berührt werden. Im Ultraschallbild kann dann die Nadel detektiert werden und die Position der Nadelspitze als Markerposition verwendet werden.

Auch die Verwendung von Trackingsystemen ist zur Lokalisierung möglich. Allerdings sollen die Nachteile zusätzlicher Trackingsysteme durch die Verwendung fluoreszierender Marker ja vermieden werden. Außerdem muss bei einer realen Anwendung eine Transformation vom Koordinatensystem des Trackingsystems zum Koordinatensystem der präoperativen Daten gefunden werden, deshalb ist von diesem Vorgehen (außer zu Forschungszwecken) eher abzuraten.

Theoretisch wäre auch die Verwendung neuartiger Bildgebungsmodalitäten denkbar. Ein Beispiel dafür wäre eine Photoakustik-Sonde, die durch eine geeignete Wahl der Wellenlänge den fluoreszierenden Marker direkt sieht. Allerdings gibt es bislang keine laparoskopischen Photoakustik-Sonden.

Platzierung durch chirurgische Erfahrung Eine dritte Möglichkeit benötigt viel chirurgische Erfahrung: Der Chirurg oder die Chirurgin kann anhand präoperativer Daten die Platzierung der Marker an markanten Stellen planen und diese dann genau dort intraoperativ aufkleben. Diese markanten Stellen können beispielsweise Organgrenzen, Gefäße oder Gefäßgabelungen sein, oder aber Anordnungen relativ dazu (z.B. von einer markanten Stelle aus in eine vorgegebene Richtung in einem bestimmten Abstand mehrere Marker anbringen). Ob diese Platzierung genau genug für eine intraoperative Registrierung ist, muss allerdings noch gezeigt werden.

In Abbildung 4.2 ist eine schematische Darstellung der drei Methoden zu sehen.

4.1.3 Detektion der Fluoreszenz

Die verschiedenen Möglichkeiten zur Detektion von Fluoreszenz wurden schon in Kapitel 2.2.2 beschrieben. Die Fluoreszenz kann entweder in 2D detektiert werden, oder über verschiedene Methoden (siehe Kapitel 3.1.4) in 3D rekonstruiert werden.

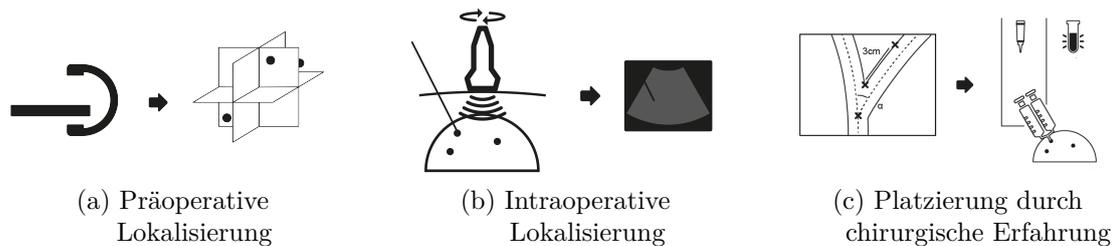


Abbildung 4.2: Die Position der Marker kann beispielsweise präoperativ durch ein CT (a) oder intraoperativ durch die Detektion eines Zeigeinstruments in einem Ultraschallbild (b) bestimmt werden. Alternativ können die Marker an markanten Stellen angebracht werden, die zuvor in präoperativen Daten geplant wurden (c).

4.1.4 Registrierung der Daten

Je nachdem, wie das Fluoreszenzsignal im Laparoskopbild detektiert wurde, stehen verschiedene Registrierungsalgorithmen zur Verfügung.

2D/3D-Registrierung Wenn das Fluoreszenzsignal in 2D detektiert wurde, können Inside-Out-Tracking-Methoden verwendet werden, um anhand der fluoreszierenden 2D-Bildpunkte die Position und Ausrichtung des Laparoscops relativ zu den korrespondierenden Bildpunkten in 3D zu schätzen.

3D/3D-Registrierung Ist die Position der fluoreszierenden Marker durch Rekonstruktion im Laparoskopbild in 3D bekannt, können diese den Positionen der Marker im 3D-Datensatz (CT, MRT, etc.) zugeordnet werden. Daraus kann über verschiedene Algorithmen eine Transformation zwischen den beiden Datensätzen berechnet werden.

Kombination mit anderen Registrierungsverfahren Die fluoreszierenden Marker können auch dazu verwendet werden, andere Registrierungsverfahren oder Methoden zur Oberflächenrekonstruktion zu verbessern (siehe Kapitel 3). Einige der dort vorgestellten Methoden profitieren von Vorwissen, z.B. wenn die Position einiger Punkte sowohl im Laparoskopbild als auch im 3D-Datensatz bekannt ist. Dadurch kann entweder eine grobe Registrierung vorgenommen werden, die dann z.B. durch eine Oberflächenregistrierung unter Berücksichtigung von Verformungen verfeinert werden kann, oder eine bereits existierende Registrierung kann durch die bekannten fluoreszierenden Punkte korrigiert werden. Alternativ könnte die Fluoreszenz zur Berechnung eines Qualitätsmaßes dienen, um zu überprüfen, ob die Registrierung noch akkurat ist.

4.1.5 Nutzung der registrierten Daten

Die registrierten Daten können nun auf verschiedene Weise genutzt werden. Die naheliegendste Variante ist eine AR-Anwendung (siehe Abbildung 4.3). Die registrierten Daten können während der Operation zusätzlich im Laparoskopbild angezeigt werden, um so die intraoperative Orientierung zu erleichtern. Dazu können schwer erkennbare Strukturen wie Tumorgewebe, Gefäße oder Nerven einblendet werden. Es ist auch möglich, dass anhand der präoperativen Daten der Eingriff geplant und diese Planungsdaten wie z.B. Resektionslinien im Laparoskopbild angezeigt werden. Außerdem kann die Registrierung zur Navigation zu beispielsweise tiefer liegenden, verdeckten Strukturen genutzt werden. Neben der klassischen Einblendung im Laparoskopbild können natürlich auch andere Visualisierungsformen der AR wie virtuelle Brillen oder Projektionen verwendet werden, wobei das Einblenden im Laparoskopbild sich am leichtesten umsetzen lässt.

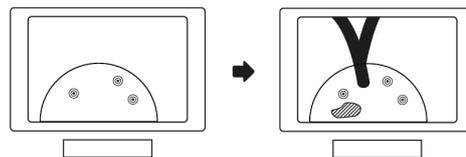


Abbildung 4.3: Die registrierten Daten können im Laparoskopbild einblendet werden.

Es gibt auch andere Möglichkeiten, die über das einfache Einblenden der Daten hinausgehen. Eine schematische Darstellung möglicher Nutzungsszenarien ist in Abbildung 4.4 zu sehen.

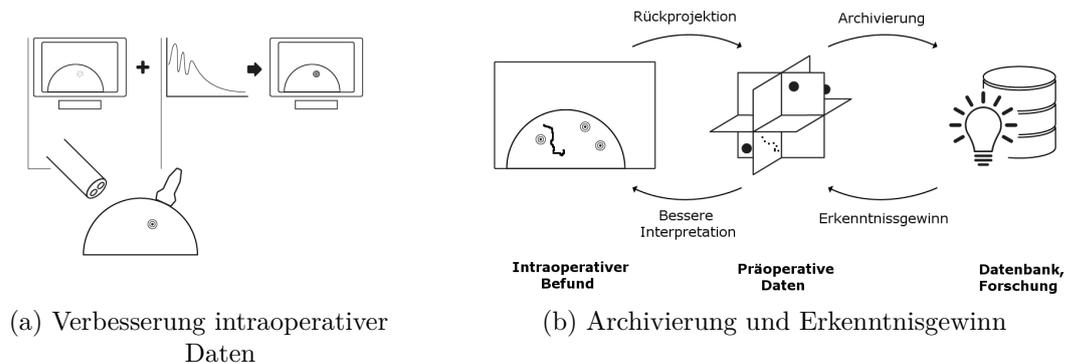


Abbildung 4.4: Weitere Nutzungsszenarien der intraoperativen Registrierung. a) Verbesserung des Fluoreszenzsignals durch Kenntnis der Gewebeparameter. b) Archivierung intraoperativer Befunde im Zusammenhang mit den präoperativen Daten, um diese besser interpretieren zu können.

Verbesserung intraoperativer Daten Die Daten aus dem 3D-Datensatz könnten auch dazu verwendet werden, das intraoperative Bild zu verbessern. Wenn beispielsweise aus einem MRT, Photoakustik- oder Ultraschallbild die Gewebzusammensetzung bekannt wäre, könnten daraus optische Eigenschaften wie Absorptions- und Streuparameter geschätzt werden, um damit z.B. multispektrale Aufnahmen oder das Fluoreszenzsignal selbst zu verbessern.

Archivierung und Erkenntnisgewinn Theoretisch ist es auch möglich, über die gefundene 3D-Position des Laparoscops intraoperative Daten in den präoperativen Datensatz zurück zu projizieren. Das könnten beispielsweise histologische Befunde sein, deren intraoperative Entnahmestelle in den präoperativen Daten vermerkt werden kann, oder Tumorgrenzen, die intraoperativ eventuell von den präoperativen Daten abweichen.

Diese zusätzlichen Informationen können nun entweder zur Archivierung oder zu einem besseren Befund genutzt werden (indem z.B. die genaue Schnittposition auch in den 3D präoperativen Daten vermerkt ist).

Außerdem könnten aus den so gewonnenen zusätzlichen Daten durch Forschung weitere Erkenntnisse gewonnen werden, z.B. um den Zusammenhang zwischen präoperativen Daten und intraoperativen Befunden besser zu verstehen und die Diagnose und Behandlungsstrategien für zukünftige Fälle zu verbessern.

Wenn spezifisch bindende, fluoreszierende Marker verwendet werden, können diese zusätzlich zu einer Feinnavigation genutzt werden, um die Zielstrukturen alleine über das Fluoreszenzsignal zu finden. Das ist besonders nützlich, wenn die eigentliche Registrierung durch Organverformungen nicht mehr akkurat ist.

Durch die einzelnen Schritte, die zur Registrierung nötig sind, entstehen natürlich Fehler, wodurch die Registrierung ungenau wird. Im Folgenden werden die potenziellen Fehlerquellen des Ansatzes beschrieben, beginnend mit den Punkten, die vermutlich den größten Einfluss auf den Registrierungserfolg haben:

Organdeformierungen Den wohl größten Einfluss auf den Registrierungserfolg haben Organdeformierungen. Das schließt sowohl Verformungen zwischen den präoperativen Aufnahmen und dem eigentlichen Eingriff als auch Verformungen während des Eingriffs z.B. durch Gewebeentnahme ein. Für Organdeformierungen kann nur durch biomechanische Modelle oder erneute Aufnahme der zu registrierenden Daten (z.B. durch ein intraoperatives CT) korrigiert werden.

Detektion der Marker in 2D Ein weiterer kritischer Punkt dieses Ansatzes ist die Detektion der Marker im Laparoskopbild. Dabei muss das Fluoreszenzsignal vom Umgebungslicht und gegebenenfalls vom Hintergrundrauschen

anderer NIR Lichtquellen separiert werden und der Umriss der einzelnen Marker erkannt werden. Da die Marker nicht unbedingt rund sind, ist auch das Schätzen des Mittelpunkts jeden Markers nicht einfach und führt zu einem Lokalisierungsfehler des Markers in 2D.

Lokalisierung in 3D Genauso ist die Position der Marker in 3D fehlerbehaftet. Das kann verschiedenste Ursachen haben. Es kann z.B. sein, dass der Marker im CT nur schlecht von anderen Strukturen zu unterscheiden ist oder dass die Auflösung der Daten zu gering ist. Falls Trackingsysteme zur Lokalisierung zum Einsatz kommen, gibt es auch hier Fehler durch die Lokalisierung des Trackingsystems. Der größte Fehler entsteht wahrscheinlich, wenn der Marker nicht lokalisiert sondern an geplanter Stelle platziert wird, da dieser Vorgang vermutlich nur ungenau durch den Chirurgen oder die Chirurgin vollzogen werden kann.

Parallaxe zwischen Marker und Ziel Zur Registrierung werden die Marker und nicht das eigentliche Ziel, wie z.B. der Tumor oder Gefäße verwendet. Da diese meist tiefer liegen als die Marker, kommt es zu einem Parallaxe-Effekt. Je weiter die Zielstrukturen von den Markern entfernt sind, desto größer sind die Abweichungen der Registrierung dort im Vergleich zu den Markern.

Kalibrierung der Kamera Sowohl zur Detektion als auch zum Einblenden zusätzlicher Informationen werden die intrinsischen Parameter der Kamera bzw. des Laparoscops benötigt. Wenn z.B. die Verzerrung der Linsen nicht korrekt bestimmt wurde, ist dadurch auch das angezeigte Registrierungsergebnis fehlerhaft.

Fehler durch den Registrierungsalgorithmus Die eigentliche Registrierung erfolgt durch Algorithmen. Diese schätzen die jeweilige Position und Ausrichtung des Laparoscops ab. Auch dabei entstehen Ungenauigkeiten, z.B. wenn ein iterativer Prozess abgebrochen wird oder wenn das Registrierungsergebnis nicht eindeutig ist.

Streuung und Absorption des Fluoreszenzsignals Wenn die Marker durch Rauch, Blut oder Gewebe verdeckt sind, kann inhomogene Absorption oder Streuung zu einer falschen Lokalisierung der Marker im Laparoskopbild führen.

Stabilität der Markerposition Vor allem bei mikroskopischen Markern ist für einen Registrierungserfolg entscheidend, dass die Marker an der Stelle verbleiben, an der sie präoperativ lokalisiert wurden und weder verrutschen noch zu schnell abgebaut werden, da die Marker sonst an einer anderen Stelle sind als aus den 3D-Daten angenommen wurde.

4.2 Beispielhafte Anwendungsmöglichkeiten

In diesem Abschnitt werden zwei Anwendungsmöglichkeiten des neuen Ansatzes vorgestellt.

Für makroskopische Marker wurde die partielle Nephrektomie gewählt. Dieser Eingriff ist wie bereits in Abschnitt 2.1.3 beschrieben besonders herausfordernd, da der Eingriff in sehr kurzer Zeit erfolgen muss. Deshalb wäre es für den Chirurgen oder die Chirurgin besonders hilfreich, zusätzliche Informationen angezeigt zu bekommen.

Da am Deutschen Krebsforschungszentrum zur Zeit ein neuartiger fluoreszierender und spezifisch bindender Radiotracer für die Prostatektomie entwickelt wird, soll diese Anwendung als zweites Beispiel für eine intraoperative Registrierung mit mikroskopischen Markern dienen.

4.2.1 Anwendungsmöglichkeit in der partiellen Nephrektomie

Für die partielle Nephrektomie bietet sich eine Anwendung von makroskopischen fluoreszierenden Markern an. Dies ist angelehnt an die punkt-basierte Registrierung mit Nadelmarkern, wie sie z.B. von Teber et al. ^[226] durchgeführt wurde.

Dazu werden zu Beginn des Eingriffs fluoreszierende Marker mit einem medizinisch zugelassenen Klebstoff auf die Niere aufgeklebt und deren 3D-Positionen in einem intraoperativen CT oder über 3D-Ultraschall bestimmt. Diese 3D-Positionen werden dann mit den korrespondierenden 2D-Positionen der Fluoreszenz im Laparoskopbild zur Abschätzung der Position und Ausrichtung des Laparoscops genutzt.

Wenn das intraoperative CT noch zu präoperativen Daten registriert wird, können statt des intraoperativen CTs auch noch vorsegmentierte Strukturen wie Gefäße oder die Tumorgrenzen aus dem präoperativen CT eingeblendet werden. Die präzise Visualisierung dieser Strukturen hilft bei der Bestimmung der Resektionslinien, die nun auf dem Organ angezeichnet werden können. Dadurch wird das Risiko gesenkt, dass gefährdete Strukturen wie Gefäße oder der Harnleiter verletzt werden oder der Tumor nicht vollständig entfernt wird.

4.2.2 Anwendungsmöglichkeit in der Prostatektomie

Der klassische Ablauf einer Prostatektomie wurde bereits in Abschnitt 2.1.4 beschrieben. Zuerst muss die Prostata entfernt werden, ohne Risikostrukturen wie Nerven oder Gefäße zu verletzen. Anschließend müssen alle malignen Lymphknoten gefunden und entfernt werden. Da es bislang nicht möglich ist, intraoperativ präzise zwischen malignen und benignen Lymphknoten zu unterscheiden, werden meist große Teile des lymphatischen Systems entfernt.

Am Deutschen Krebsforschungszentrum wird zurzeit eine fluoreszierende Variante des Radiotracers ^{68}Ga -PSMA-11 entwickelt (siehe Kapitel 2.3, die fluoreszierende Variante wird im Folgenden als ^{68}Ga -PSMA-Fluo bezeichnet), die spezifisch an Prostatadrußzellen bindet und sowohl im PET als auch über ihre NIR Fluoreszenz sicht-

bar ist. So soll zum Beispiel ermöglicht werden, intraoperativ maligne Lymphknoten aufleuchten zu lassen und diese als Marker zur Registrierung zu nutzen. Dadurch entfällt im Vergleich zur partiellen Nephrektomie das Aufkleben makroskopischer Marker, was eine einfachere Integration in den Arbeitsablauf ermöglichen soll.

Der Ablauf einer Prostatektomie könnte dann folgendermaßen aussehen: Zuerst wird ^{68}Ga -PSMA-Fluo intravenös injiziert und anschließend ein PET/CT zur präoperativen Diagnose und Planung aufgenommen. Durch das Gallium können die 3D-Positionen der malignen Lymphknoten bestimmt werden. Da das radioaktive Gallium eine sehr geringe Halbwertszeit von wenigen Stunden hat, ist am nächsten Tag, wenn die eigentliche Operation stattfinden soll, keine gefährdende Strahlung mehr vorhanden.

Intraoperativ sind die Lymphknoten über die Fluoreszenz zu sehen. Die 2D-Position der Lymphknoten kann durch einfache Bildverarbeitungsmethoden bestimmt werden und mit den 3D-Positionen aus dem PET/CT zur Schätzung der Position und Ausrichtung des Laparoscops verwendet werden.

Falls die Fluoreszenz nach einem Tag nicht mehr sichtbar ist, könnte das ^{68}Ga -PSMA-Fluo nochmals ohne das radioaktive Gallium injiziert werden, um die Strahlenbelastung gering zu halten.

Falls sich zwischen der präoperativen PET-Aufnahme und der Operation die Anatomie des Patienten zu stark verändert hat, könnte zusätzlich ein intraoperatives CT aufgenommen werden. Dieses kann zum präoperativen PET/CT registriert werden, um die Deformierung und Verschiebung der Organe abzuschätzen.

Vermutlich sind nicht alle Lymphknoten gleichzeitig durch Fluoreszenz zu sehen, da die Fluoreszenz nur bis zu ca. einem Zentimeter Tiefe detektiert werden kann und nicht alle Lymphknoten so nahe an der Oberfläche liegen. Die sichtbaren Lymphknoten können aber zur Registrierung verwendet werden. Durch AR-Einblendungen können so auch tiefer liegende, nicht sichtbare Lymphknoten angezeigt werden.

Während dem ersten Schritt der Prostatektomie, dem Entfernen der Prostata, kann die Registrierung mithilfe der fluoreszierenden Lymphknoten genutzt werden, um Risikoorgane zu identifizieren und zu schonen.

Bei der nun folgenden Lymphadenektomie verformt sich das Gewebe so stark, dass eine Registrierung zu den präoperativen Daten vermutlich nicht mehr sinnvoll ist. Dennoch kann auch hier das ^{68}Ga -PSMA-Fluo die chirurgische Arbeit erleichtern, denn bei der Lymphadenektomie müssen alle malignen Lymphknoten entfernt werden. Bislang ist es schwierig bis unmöglich, intraoperativ zwischen benignen und malignen Lymphknoten zu unterscheiden. Da bei Prostatakrebs aber nur die malignen Lymphknoten PSMA enthalten, enthalten auch nur diese das ^{68}Ga -PSMA-Fluo und sind somit die einzige Fluoreszenzquelle, die noch im Patienten verblieben ist. Demnach muss der Chirurg oder die Chirurgin nur noch alle leuchtenden Lymphknoten entfernen.

4.3 Potenzielle Vorteile gegenüber dem Stand der Forschung

Dieser neue Ansatz zur fluoreszenzgestützten intraoperativen Navigation bietet einige Vorteile im Vergleich zum Stand der Forschung aus Kapitel 3.

Gesteigerte Robustheit Durch die Verwendung des NIR Fluoreszenzfarbstoffes sollten die Marker auch dann noch zu sehen sein, wenn sie durch eine dünne Gewebeschicht, Rauch oder Blut verdeckt sind. So können auch tiefer liegende Strukturen (z.B. markierte Lymphknoten) erkannt werden, außerdem kann eine Registrierung auch dann noch stattfinden, wenn die fluoreszierenden Marker bedeckt sind. Das sollte das Verfahren sehr robust machen, insbesondere im Vergleich zur punkt-basierten Registrierung mit Nadelmarkern oder oberflächenbasierten Registrierungsmethoden, die Merkmale auf der Organoberfläche detektieren.

Bessere Integration in den chirurgischen Arbeitsablauf

- **Weniger Unterbrechungen des Arbeitsablaufs:** Falls die fluoreszierenden Marker verstoffwechselt werden können, dürfen sie nach dem Eingriff im Körper bleiben und müssen nicht wieder entfernt werden. Falls mikroskopische Marker verwendet werden, muss der Arbeitsablauf nicht einmal zum Anbringen der Marker unterbrochen werden. Außerdem könnte hier eventuell auf ein intraoperatives CT verzichtet werden.
- **Geringere Invasivität:** Bei diesem Ansatz müssen keine größeren Fremdkörper in den Körper eingebracht werden. Falls makroskopische Marker verwendet werden, können diese auf das Organ aufgeklebt werden und müssen nicht wie die Nadelmarker in das Organ gestochen werden. Auch bei mikroskopischen Markern wird das Organ nicht verletzt.
- **Unveränderte Ansicht der Operationsszene:** Wenn ein mikroskopischer Marker eingesetzt wird, sind die Marker mit dem bloßen Auge nicht zu sehen und verändern dadurch auch nicht den gewohnten Anblick der Operationsszene.

Ein weiterer Vorteil von ^{68}Ga -PSMA-Fluo ist eine geringere Strahlenbelastung. Die einzige Möglichkeit um bislang intraoperativ (grob) zwischen benignen und malignen Lymphknoten zu unterscheiden, basiert auf Radioaktivität. ^[141] Da beim Einsatz von ^{68}Ga -PSMA-Fluo nur das Fluoreszenzsignal intraoperativ verwendet wird, kann die Radioaktivität bis zur Operation abklingen und reduziert so die Strahlenbelastung sowohl für den Patienten als auch für das medizinische Personal. Außerdem kann unter Umständen auf ein intraoperatives CT verzichtet werden.

FLUORESZIERENDE MARKER AUS INDOCYANINGRÜN

Die hier beschriebenen fluoreszierenden Marker aus ICG wurden für die Veröffentlichungen von Wild et al. ^[A2, A3] und Stenau et al. ^[A1] verwendet.

In Kapitel 4 wurden zwei verschiedene Markerarten für die intraoperative Registrierung vorgeschlagen. Diese Marker sollen NIR fluoreszieren, um die Registrierung robust gegenüber Verdeckungen von Rauch, Blut oder Gewebe zu machen und dadurch Nachteile der in Kapitel 3 vorgestellten Methoden überwinden. Außerdem sollten die Marker in einer 3D-Bildgebungsmodalität lokalisiert werden können und müssen stabil an einer bestimmten Stelle bleiben.

Während in der Prostatektomie mikroskopische Marker zum Einsatz kommen sollen, sollen in der partiellen Nephrektomie makroskopische fluoreszierende Marker verwendet werden. Dazu wird die Herstellung von bimodalen Marker durch eine Kombination von einem Fluoreszenzfarbstoff und einem CT-Kontrastmittel vorgeschlagen. Dieses Kapitel beschreibt eine mögliche Art der Herstellung dieser makroskopischen Marker und deren Eigenschaften.

5.1 Experimente

Zur Untersuchung der fluoreszierenden Marker wurden zwei Experimente durchgeführt. Zuerst wurde aus zwei verschiedenen klinisch zugelassenen Bindemitteln die Herstellung der Marker getestet. Dabei soll gezeigt werden, ob mit der vorgeschlagenen Methode überhaupt geeignete Marker hergestellt werden können.

In einem zweiten Experiment wird das Spektrum der Marker vermessen, da sich die Anregungs- und Emissionswellenlänge der Marker im Vergleich zum verwendeten ICG ändern kann.

Materialien

Die Fluoreszenz der Marker basiert auf ICG, da dieser Farbstoff klinisch zugelassen ist und bereits bei anderen Anwendungen verdeckte Strukturen sichtbar machen kann (siehe Kapitel 2.2.3). Dazu wird ICG der Firma PULSION Medical Systems SE (Feldkirchen, Deutschland) verwendet.

Da die Fluoreszenzausbeute von ICG in Wasser gelöst sehr gering ist, wird ähnlich wie bei Shademan et al. ^[202] dem gelösten ICG Alkohol zugefügt, um die Intensität des Fluoreszenzsignals zu erhöhen (2-Propanol, SIGMAALDRICH, Steinheim, Deutschland).

Außerdem wird ein CT-Kontrastmittel (Imeron 300, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) beigemischt, damit die Position der Marker in 3D möglichst einfach durch ein intraoperatives CT bestimmt werden kann.

Da dieses Gemisch der drei Komponenten flüssig ist, muss es mit einem Bindemittel zu festen Markern geformt werden.

5.1.1 Herstellung der Marker

Bei der Herstellung der Marker stellte sich die Frage, ob sich Klebstoff als Bindemittel überhaupt für fluoreszierende Marker eignet. Das ist nicht selbstverständlich, da fluoreszierende Moleküle in veränderter chemischer Umgebung ihre Fluoreszenzfähigkeit verlieren können (siehe Abschnitt 2.2.3). Außerdem härten die verwendeten Klebstoffe bei Kontakt mit Wasser aus, doch auch diese Eigenschaft könnte durch die zusätzlichen Komponenten gestört werden.

Die Marker wurden mit zwei verschiedenen Klebstoffen als Bindemittel hergestellt: Ein Fibrin-Gewebeklebstoff namens Tisseel (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) und ein Klebstoff aus Cyanoacrylat (Permabond, Permabond Europe, Winchester, UK). Diese beiden Komponenten wurden gewählt, da beide bereits für andere Anwendungen am Menschen verwendet werden.

Beide Klebstoffe wurden jeweils mit gelöstem ICG, Alkohol und Kontrastmittel gemischt.

Die hergestellten Marker wurden testweise auf einer Ex-vivo-Schweineniere aufgeklebt. Dabei wurde das Verhalten der Marker qualitativ beobachtet und eine Aufnahme mit dem Image1-S-System von Storz gemacht, um einen ersten Eindruck der Fluoreszenzfähigkeit zu bekommen.

5.1.2 Spektrale Vermessung der Marker

In einem zweiten Experiment soll der Bereich ausgemessen werden, in dem die Fluoreszenz des Markers angeregt werden kann. Dadurch kann festgestellt werden, ob bereits kommerziell verfügbare und zugelassene Systeme zur Fluoreszenzbildgebung verwendet werden können oder ob neue Geräte für den Wellenlängenbereich entwickelt werden müssen.

Die Marker wurden mit einem Laser der Firma OPOTEK (Q switched, Pulslänge 5 ns, Phocus Mobile von OPOTEK, Inc., Carlsbad, USA) bestrahlt. Dieser Laser ist durchstimmbar. Das bedeutet, dass eine beliebige Wellenlänge innerhalb eines gewissen Bereichs ausgewählt werden kann. Für diesen Versuch wurden Wellenlängen im Bereich von 700 nm bis 830 nm in 5 nm Schritten eingestellt.

Das Spektrum der Marker, das sowohl das reflektierte Laserlicht als auch das emittierte Fluoreszenzsignal enthält, wurde mit einem Spektrometer (HR2000+, Ocean Optics, Inc., Dunedin, USA) aufgenommen. Eine Skizze des Versuchsaufbaus ist in Abbildung 5.1 zu sehen.

Das Licht des Lasers zur Anregung ist sehr stark. Da es von den Markern reflektiert wird, geht das Spektrometer bei der Anregungswellenlänge in Sättigung. Deshalb handelt es sich hierbei in Bezug auf die Intensität um rein qualitative Messungen. Diese starke Anregung ist notwendig, um ein deutliches Fluoreszenzsignal zu

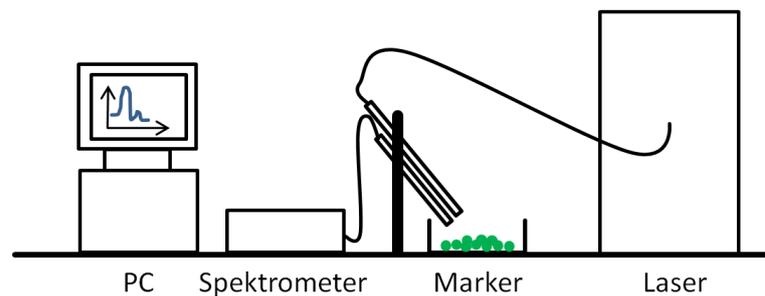


Abbildung 5.1: Skizze des Versuchsaufbaus. Mit einem durchstimmbaren Laser wurde die Fluoreszenz der Marker angeregt und das reflektierte Licht und das emittierte Fluoreszenzsignal mit einem Spektrometer vermessen. Die Lichtleiter des Spektrometers und des Lasers waren an einem Stativ befestigt. Ein Computer steuerte den Laser und das Spektrometer.

erhalten. Deshalb wird aus den Daten des Spektrometers ausschließlich der Wellenlängenbereich entnommen, in dem die Fluoreszenz angeregt werden kann. Es dürfen keine absoluten Intensitäten betrachtet werden.

5.2 Ergebnisse

Sowohl aus Cyanoacrylat als auch aus Fibrinklebstoff als Bindemittel konnten feste Marker hergestellt und ein Fluoreszenzsignal detektiert werden.

Die Marker aus Fibrinkleber konnten das ICG nicht stark genug binden. Nach kurzer Zeit lief das ICG aus und färbte die Organoberfläche. Deshalb wurde von diesen Markern auch kein Fluoreszenzspektrum vermessen. In Abbildung 5.2a sind blaue Schlieren des Fluoreszenzfarbstoffs auf einer Ex-vivo-Schweineniere zu sehen.

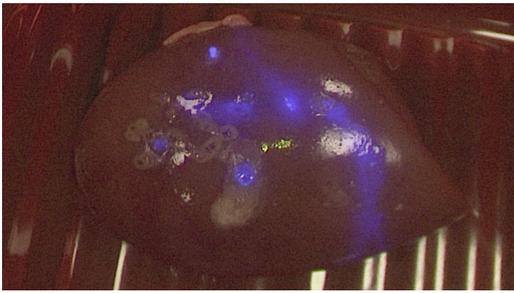
Dies war bei Cyanoacrylat nicht der Fall. Die Marker aus Cyanoacrylat sind in Abbildung 5.2b-d zu sehen, haben einen Durchmesser von ca. 0,5 bis 4 mm und behalten ihrer Fluoreszenz-Eigenschaft über viele Monate.

Zur Befestigung von Markern aus Cyanoacrylat auf einer Organoberfläche eignet sich sowohl der Fibrinkleber als auch Cyanoacrylat.

In Abbildung 5.3 sind die Spektren bei verschiedenen Anregungswellenlängen gezeigt. Es ist ein klares Fluoreszenzsignal zu sehen. Der Emissionspeak verschiebt sich leicht in Abhängigkeit der Anregungswellenlänge.

Bei Anregungswellenlängen kleiner 710 nm und größer 820 nm wurde nur ein vernachlässigbar kleines Fluoreszenzsignal gemessen.

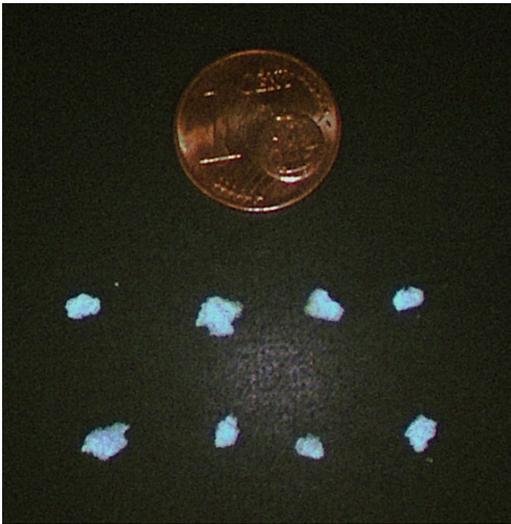
Abbildung 5.4 zeigt die Reflexion und das Emissionsspektrum bei der Anregungs-



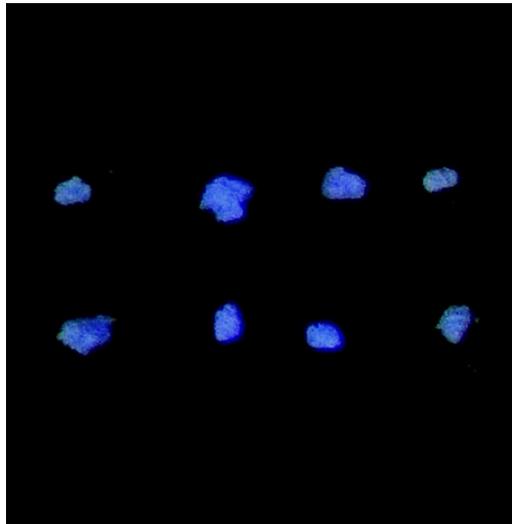
(a) Marker aus Fibrinklebstoff auf einer Ex-vivo-Schweineniere.



(b) Marker aus Cyanoacrylat auf einer Ex-vivo-Schweineniere



(c) Marker aus Cyanoacrylat, unter normalem Licht



(d) Marker aus Cyanoacrylat, Fluoreszenzsignal

Abbildung 5.2: Fluoreszierende Marker, bestehend aus ICG, einem Kontrastmittel und verschiedenen Bindemitteln, zur Anwendung in der partiellen Nephrektomie. Das Fluoreszenzsignal ist in blau zu sehen. a) Herstellung mit Fibrinklebstoff als Bindemittel. Die Marker wurden auf eine Ex-vivo-Schweineniere aufgeklebt. Der Fibrinklebstoff zur Herstellung bindet das ICG nicht stark genug, deshalb haben sich Teile der Nierenoberfläche gefärbt. b) Herstellung mit Cyanoacrylat. Die Marker bleiben stabil an der vorgesehenen Stelle auf der Ex-vivo-Schweineniere. c) Fluoreszierende Marker aus Cyanoacrylat mit einem Cent zum Größenvergleich unter normalem Licht. d) Fluoreszenzsignal derselben Marker aus Cyanoacrylat mit einem Storz-Laparoskop aufgenommen.

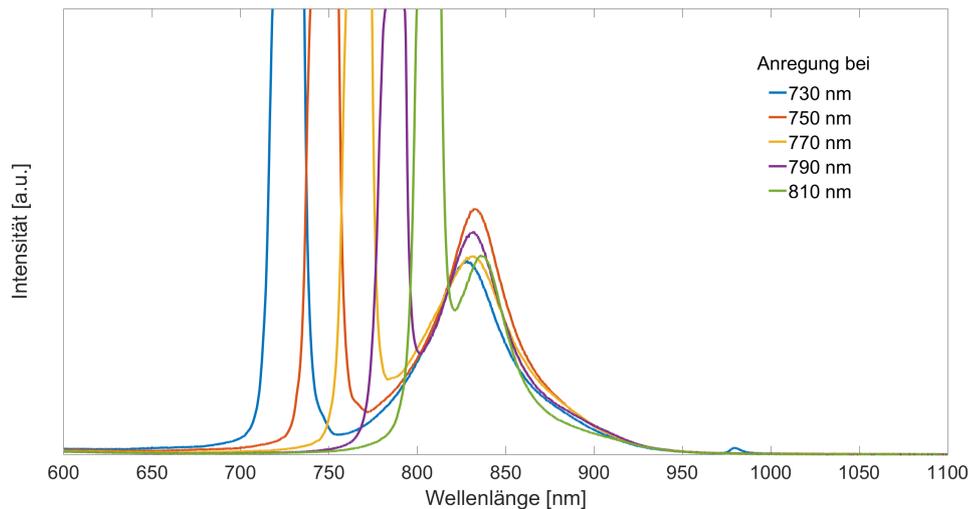


Abbildung 5.3: Gemessene Spektren der Fluoreszenzmarker bei Anregung mit 730, 750, 770, 790 und 810 nm. Der jeweils linke Peak zeigt das reflektierte Anregungslicht des Lasers, das in Sättigung geht. Die rechten (kleineren) Peaks beschreiben das Fluoreszenzsignal, das von den Markern emittiert wurde. Es muss beachtet werden, dass die Intensitäten aufgrund des Versuchsaufbaus nur qualitativ sind und nicht untereinander verglichen werden dürfen.

wellenlänge, die auch das Storz-Laparoskop zur Anregung verwendet. Es ist ein starkes Fluoreszenzsignal zu sehen, das sich eindeutig von der Anregungswellenlänge trennen lässt.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Zur Herstellung der Marker eignet sich nur Cyanoacrylat, da dieser Klebstoff das ICG stärker bindet als ein Fibrinklebstoff. Die Marker aus Fibrinklebstoff können nicht zur Registrierung verwendet werden, weil das ICG ausläuft und Schlieren auf der Organoberfläche bildet. Zur Befestigung der Marker auf der Oberfläche kann aber sowohl Cyanoacrylat als auch Fibrinklebstoff verwendet werden. Dabei hat Cyanoacrylat den Vorteil, dass es schneller klebt und die Marker fester an das Organ bindet. Allerdings besteht dabei auch die Gefahr, dass die Instrumente verkleben, was bei einem Fibrinkleber nicht der Fall ist, da er sich leichter wieder entfernen lässt. Außerdem werden die Chancen auf eine klinische Zulassung bei der Anbringung mit Fibrinklebstoff besser eingeschätzt, da er bereits in größeren Mengen als Cyanoacrylat intraoperativ eingesetzt wird. Für Cyanoacrylat spricht wiederum, dass der Klebstoff deutlich günstiger ist.

Bei der Herstellung der Marker zeigte sich, dass die Marker sehr leicht zerfallen, weshalb sie nach kurzer Trockenzeit zur Stabilisierung mit einer zweiten oder dritten

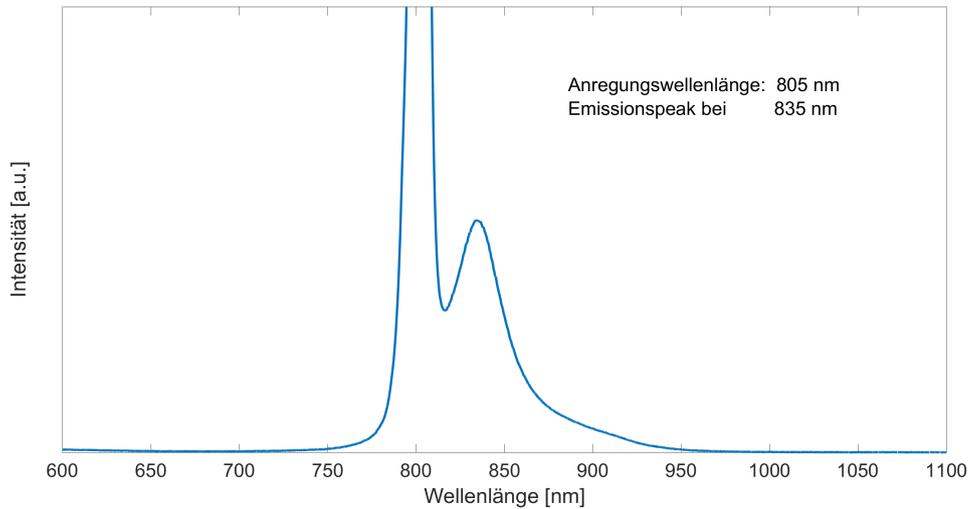


Abbildung 5.4: Anregung der fluoreszierenden Marker mit derselben Wellenlänge, die das Storz-Laparoskop zur Bildgebung nutzt. Der linke Peak bei 805 nm gehört zu dem reflektierten Anregungslicht, der kleinere rechte Peak bei 835 nm zeigt die Emission des Fluoreszenzsignals.

Schicht aus Klebstoff überzogen wurden. Dieser Vorgang erhöht die Stabilität stark, sodass die Marker z.B. mit einer Pinzette aufgenommen werden können, ohne dass Teile der Marker abbrechen.

Wie erwartet hat sich das Fluoreszenzspektrum im Vergleich zu reinem ICG verschoben. Da die Fluoreszenz aber bei Wellenlängen zwischen 710 und 820 nm angeregt werden kann, können trotzdem klinisch zugelassene Geräte, die den reinen ICG-Farbstoff darstellen können, auch zur Bildgebung mit den neu entwickelten fluoreszierenden Markern verwendet werden, wie z.B. das Storz-Laparoskop oder das FireFly-System des Da-Vinci-Roboters.

Für eine klinische Anwendung ist die Zulassung der Marker entscheidend. Obwohl alle Bestandteile der Marker klinisch zugelassen sind, bedeutet das noch nicht, dass der finale Marker auch zugelassen wird. Durch die Mischung der einzelnen Stoffe könnten chemische Verbindungen entstehen, von denen erst noch gezeigt werden muss, ob sie vom menschlichen Körper vertragen und abgebaut werden und gefahrlos eingesetzt werden können. Diese Aufgabe muss in toxologischen Studien von Pharmazeutinnen und Pharmazeuten ausgeführt werden und ist nicht Teil dieser Doktorarbeit. In diesem Kapitel wurde jedoch gezeigt, dass aus den genannten, klinisch zugelassenen Stoffen ein fluoreszierender Marker hergestellt werden kann. In den nächsten Kapiteln soll nun seine Eignung zur Registrierung und zu einer intraoperativen Anwendung in Ex-vivo- und Tierversuchen untersucht werden.

Kapitel 6

REGISTRIERUNG MIT FLUORESZIERENDEN MARKERN

Erster Zwischenergebnisse der hier vorgestellten Experimente wurden in Wild et al. [A2, A3] veröffentlicht. Abweichende Zahlenwerte bei den hier vorgestellten Ergebnissen lassen sich durch eine überarbeitete Software¹ erklären.

Die in Kapitel 5 vorgestellten fluoreszierenden Marker sollen in diesem Kapitel auf ihre Eignung zur Registrierung untersucht werden. Dazu werden zuerst die Implementierung der Software zur Registrierung vorgestellt und anschließend zwei Versuchsreihen zur Machbarkeit und zum Vergleich verschiedener Laparoskopysteme durchgeführt.

6.1 Methoden

Für die Registrierung mit fluoreszierenden Markern müssen mehrere Schritte ausgeführt werden. Zuerst werden die Marker am Organ angebracht und in 3D lokalisiert. Bei einer klinischen Anwendung dient dazu eine CT-Aufnahme, für die Experimente in diesem Kapitel werden die Marker durch ein Trackingsystem lokalisiert, da dies bei den vielen verschiedenen Szenarien, die untersucht werden, leichter zu realisieren ist.

Als nächstes müssen die Marker im Laparoskopbild detektiert werden, um daraus die Kamerapose (Position und Orientierung) zu schätzen. Anschließend können zusätzliche Informationen eingeblendet werden.

Im nächsten Abschnitt wird zuerst die verwendete Registrierungsmethode erläutert und anschließend eine Implementierung der Software vorgestellt.

Registrierung

Für die Registrierung müssen die Marker in 2D im Laparoskopbild detektiert und den Markerpositionen in 3D zugeordnet werden um mit den intrinsischen Parametern des Laparoscops bzw. der Kamera deren Pose in 3D zu schätzen. Die einzelnen Schritte der Registrierung werden im Folgenden genauer beschrieben.

Kalibrierung der Kamera Die intrinsischen Kameraparameter werden benötigt, um eine Transformation zwischen dem 2D-Kamerabild und einer 3D-Szene zu berechnen. Falls die Kameraparameter nicht bekannt sind, können sie mithilfe eines Schachbrettmusters über etablierte Methoden ^[248] bestimmt werden.

¹Bei der Erstellung dieser Doktorarbeit wurden alle aufgenommenen Daten nochmals neu ausgewertet, um verschiedene Experimente auch untereinander vergleichen zu können. Dabei weichen die Zahlenwerte leicht von den bereits veröffentlichten Daten ab. Das liegt zum einen daran, dass ein neues Kriterium für eine erfolgreiche Registrierung eingeführt wurde, dass die Parameter zur Markerdetektion manuell eingestellt wurden und dass die Bestimmung der Markerzuordnung bei Fluoreszenz zwischen den 2D- und 3D-Positionen völlig überarbeitet wurde, um sie stabiler zu gestalten.

Detektion der Marker in 2D Zur Detektion der Marker dienen die Farbinformationen der Marker. Dazu müssen im HSV-Farbraum, der über Farbton, Sättigung und Helligkeit definiert wird, charakteristische Bereiche für die Marker festgelegt werden. Da die Farbwerte der Marker stark von der Belichtung, dem Blickwinkel und der Entfernung der Kamera abhängen, sollten diese Parameter immer zu Beginn einer Videosequenz anhand der ersten Bilder manuell eingestellt werden. Diese Parameter können bei Bedarf jederzeit angepasst werden.

Zuordnung der 2D-Positionen zu den Markern Für eine Registrierung muss bekannt sein, welcher der detektierten 2D-Markerpositionen im Laparoskopbild den Markern in 3D entspricht. Deshalb müssen die detektierten Markerpositionen entsprechend sortiert werden. Dazu gibt es viele Umsetzungsmöglichkeiten wie z.B. einer Sortierung nach einem bekannten Muster, einige Implementierungsmöglichkeiten werden im nächsten Abschnitt genauer beschrieben.

Schätzung der Kamerapose Zur Bestimmung der Kamerapose relativ zu den 3D-Markerpositionen werden Inside-Out-Tracking-Methoden verwendet. Dabei wird iterativ eine virtuelle Kamera verschoben und gedreht. In jeder Iteration wird mit der aktuellen Kamerapose die Registrierung evaluiert. Der Vorgang wird solange wiederholt, bis sich die Qualität der Registrierung nur minimal ändert oder ein Abbruchkriterium erreicht wurde.

Um die Qualität der Registrierung zu beurteilen, werden die 3D-Markerpositionen mit der geschätzten Kamerapose auf das Laparoskopbild projiziert. Der quadratisch gemittelte Abstand der im Laparoskopbild detektierten Markerpositionen und der projizierten Markerpositionen wird als Fiducial Visualization Error (FVE) bezeichnet (siehe Abbildung 6.1). Im Gegensatz zu dem weit verbreiteten FRE (Fiducial Registration Error ^[65]) wird der FVE aus 2D- und 3D-Positionen berechnet und beschreibt den Fehler der Visualisierung im Laparoskopbild. Der FRE wird dahingegen in der Regel ausschließlich aus 3D-Positionen berechnet. Das ist hier nicht möglich, da die echte 3D-Position im Laparoskopbild nicht bekannt ist. Dennoch lassen sich viele Aussagen über den FRE auf den FVE übertragen, z.B. welchen Einfluss die Anordnung der Marker auf den jeweiligen Fehler hat.

Mit der gefundenen Kamerapose können nun alle Daten, die sich im selben Koordinatensystem befinden wie die 3D-Positionen der Marker, aus dem Blickwinkel des Laparoscops betrachtet werden. Diese Daten können nun mit unterschiedlicher Deckkraft oder Farbe im Laparoskopbild eingeblendet werden. Außerdem können die 3D-Markerpositionen angezeigt werden, um zu visualisieren, wie gut die geschätzte Markerposition mit der echten Markerposition im 2D-Laparoskopbild übereinstimmt. Zusätzliche Daten werden nur eingeblendet, wenn die Qualität der Registrierung anhand des FVE als ausreichend

eingestuft wurde.

Anstelle einer einfachen Überblendung der Daten können auch andere Darstellungsarten, die beispielsweise einen besseren Tiefeneindruck geben, verwendet werden. [100, 242]

Implementierung

Die Software, die für die Registrierung verwendet wurde, basiert auf den Entwicklungen von Baumhauer [16] und Müller [152], die unter anderem von Teber et al. [226] und Simpfendörfer et al. [206] eingesetzt wurden. Die ursprüngliche Software dient der Registrierung von farbigen Nadelmarkern und wurde zur Registrierung fluoreszierender Marker erweitert. Sie verwendet das Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK) [162] und insbesondere das Modul für Image Guided Therapy (MITK-IGT) [66]. MITK-IGT stellt viele Methoden bereit, um Trackingsysteme anzusteuern und so Positionen in 3D aufzunehmen.

Die wichtigsten Komponenten der Software zur Registrierung werden im Folgenden erläutert:

Import des Laparoskopbilds Für eine Echtzeitanwendung kann das laparoskopische Bild mithilfe eines Framegrabbers direkt aufgenommen, übertragen und in der Software verarbeitet werden. Es ist auch möglich, abgespeicherte Videos zu importieren.

Kalibrierung der Kamera Dazu steht Software zur Verfügung, die ebenfalls von Baumhauer [16] und Müller [152] basierend auf MITK und OpenCV [93] entwickelt wurde. Für die Kalibrierung muss eine kurze Videosequenz eines Schachbrettmusters aus verschiedenen Blickwinkeln aufgenommen werden.

Lokalisierung der Marker in 3D Für eine klinische Anwendung können die 3D-Positionen manuell direkt aus präoperativen Daten mit MITK extrahiert werden. Für experimentelle Studien zur Evaluation, wie sie in diesem Kapitel durchgeführt wurden, können alternativ die 3D-Positionen auch durch Trackingsysteme mit MITK-IGT aufgenommen werden. In beiden Fällen stehen die Koordinaten sofort zur internen Weiterverarbeitung zur Verfügung.

Detektion der Marker in 2D Um die Markerposition im 2D-Kamerakoordinatensystem aus dem Laparoskopbild zu extrahieren, wird ein Algorithmus zur Markerdetektion basierend auf Methoden der OpenCV-Bibliothek verwendet. Für jedes Pixel des Laparoskopbilds wird überprüft, ob die Farbwerte im HSV-Farbraum des Pixels zu denen der Marker passen. Als letzter Schritt der Detektion werden die Konturen der Marker extrahiert und deren Mittelpunkt bestimmt (*OpenCv::FindContours()* und *OpenCv::minEnclosingCircle()*).

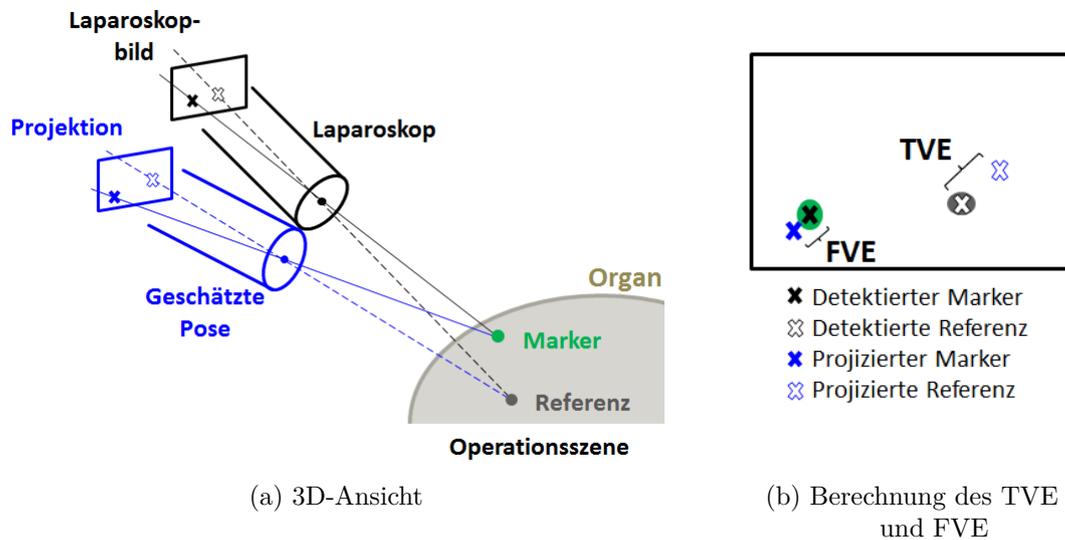


Abbildung 6.1: Schematische Darstellung zur Berechnung des Fiducial Visualization Errors (FVE) und des Target Visualization Errors (TVE).

a) 3D-Darstellung der Szene. Mit einem Laparoskop (schwarz) werden Marker (grün) im Laparoskopbild detektiert. Die detektierte Position in 2D ist durch ein schwarzes Kreuz dargestellt. Aus diesen 2D-Positionen der Marker wird die Pose des Laparoscops geschätzt (blau). Die geschätzte Pose weicht hier von der echten Pose ab. Mit der geschätzten Pose werden die realen 3D-Positionen der Marker, die aus dem CT bekannt sind, auf ein virtuelles Bild in 2D projiziert (blaues Kreuz). Dasselbe kann auch mit einer Referenz geschehen (z.B. zusätzlich angebrachte Marker). Die detektierten bzw. projizierten 2D-Positionen der Referenz sind durch weiß gefüllte Kreuze dargestellt.

b) Die Abstände zwischen den detektierten und projizierten 2D-Markerpositionen bzw. der Referenz werden als FVE bzw. TVE bezeichnet.

Zur Übersichtlichkeit wurde nur ein einziger Marker eingezeichnet, zur Schätzung der Kamerapose sind aber mehrere Marker nötig. Der FVE bzw. TVE ist dann der quadratisch gemittelte Abstand aller Marker bzw. Referenzen.

Erweiterte Einstellungen für fluoreszierende Marker Für die Registrierung ist es wichtig, dass die detektierten 2D-Positionen den entsprechenden Markern zugeordnet werden. Bei den Nadelmarkern geschieht dies anhand der Farbe der Marker und deren Anordnung. Da die fluoreszierenden Marker nicht anhand ihrer Farbe unterschieden werden können, gibt es verschiedene Möglichkeiten:

- Die Marker können in einem bestimmten Muster angebracht werden. Dazu muss vorgegeben werden, in wie vielen Reihen sich die Marker befinden. Die Marker werden Anhand der y-Koordinate im Laparoskopbild in Reihen sortiert. Innerhalb einer Reihe werden die Marker wieder von links nach rechts anhand der x-Koordinate sortiert. Dieses Verfahren stößt natürlich bei starken Kamerarotationen an seine Grenzen. Allerdings wird bei laparoskopischen Eingriffen immer darauf geachtet, dass die grobe Orientierung des Laparoscops gleich bleibt. Das bedeutet, dass zwar kleine Rotationen um die Kameraachse vorkommen, aber niemals „oben“ und „unten“ vertauscht werden, damit der Chirurg oder die Chirurgin nicht die Orientierung verliert. Deshalb ist eine Sortierung anhand der Koordinaten für die Laparoskopie ein realistischer Ansatz.
- Falls sich die aufgeklebten Marker nicht in Reihen unterteilen lassen oder die Anordnung nicht vorgegeben werden kann (z.B. bei mikroskopischen Markern), kann jede mögliche Zuordnung von 2D-Position zu Marker zur Registrierung getestet werden und das beste Ergebnis verwendet werden. Dazu wird iterativ jede Kombination aus 2D-Position und 3D-Marker verwendet, um die Kamerapose zu schätzen und den FVE zu berechnen. Die Zuordnung mit dem kleinsten FVE wird für die weitere Registrierung verwendet. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass es robust bei Rotation der Kamera ist. Bei sehr symmetrischen Anordnungen versagt dieses Verfahren allerdings, da dann keine eindeutige Zuordnung mehr möglich ist. Ein einfaches Beispiel dafür wäre die Anordnung von vier Markern in einer Ebene als Quadrat. Ohne zusätzliche Information, wo z.B. die „obere“ Kante ist, kann nicht gesagt werden, welche Ecke des Quadrats welcher Markerposition entspricht. Außerdem eignet sich dieses Verfahren nur für kleine Anzahlen an Markern, da die Anzahl der Kombinationen und somit die Rechenzeit mit der Fakultät der Markeranzahlen schnell auf mehrere Sekunden pro Bild wächst.
- Sollte keiner der automatischen Zuordnungen anwendbar sein, können die Positionen auch manuell zugeordnet werden und von Bild zu Bild mit Methoden aus OpenCV verfolgt werden, damit die Zuordnung aufrechterhalten bleibt. Dazu werden die letzten detektierten Markerpositionen zuerst so verschoben, dass die Mittelpunkte der letzten und aktuellen Marker übereinstimmen. Anschließend wird jeder Markerposition aus dem letzten Laparoskopbild der Marker mit dem kleinsten Abstand aus dem aktuellen Laparoskopbild zugeordnet. Dabei wird angenommen, dass die Bewegungen von einem Laparoskopbild zum nächsten nur gering sind.

Durch eine einfache Erweiterung könnte dieses Verfahren auch angewendet werden, wenn die automatische Zuordnung zu lange dauert.

Schätzung der Kamerapose Für die Schätzung der Kameraposen wurde die Implementierung eines Algorithmus zur Registrierung von Müller ^[152] übernommen, der die Methoden POSIT und ORTHIT ^[49, 129] verwendet. Das Schätzen der Kamerapose benötigt nur wenige Millisekunden, sodass die Registrierung echtzeitfähig ist.

Ein Foto der Software ist in Abbildung 6.2 zu sehen.

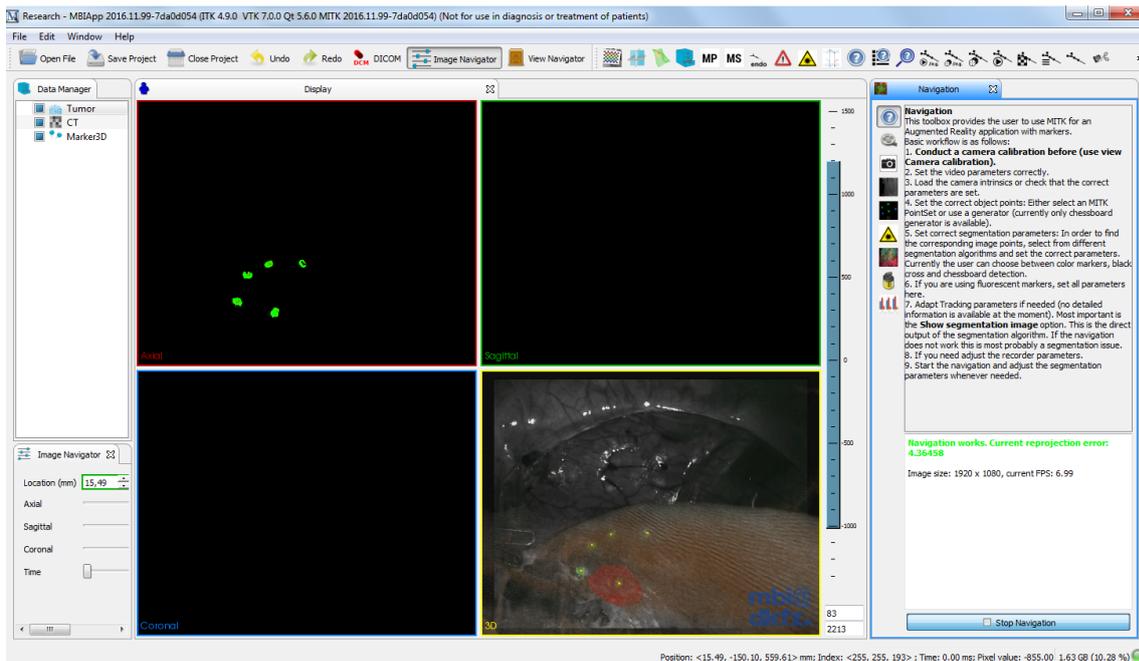


Abbildung 6.2: Bildschirmfoto der implementierten Software zur Registrierung. Im oberen linken Fenster sind die fünf aktuell detektierten Marker zu sehen. Unten rechts wird das laparoskopische Video mit eingeblendetem Tumor (rot), CT und den Markerpositionen in 3D (gelb) gezeigt. In der rechten Navigationsleiste können verschiedene Einstellungen vorgenommen werden.

6.2 Materialien

In diesem Abschnitt werden die verwendeten Materialien für die Ex-vivo-Versuche beschrieben. Bei der ersten Versuchsreihe zur Machbarkeit werden die Versuche sowohl mit den fluoreszierenden Markern als auch mit Nadelmarkern durchgeführt, um die fluoreszierenden Marker zum Stand der Forschung vergleichen zu können. Bei den zweiten Experimenten wird die Registrierung der fluoreszierenden Marker mit zwei

verschiedenen Systemen zur Fluoreszenzbildgebung untersucht, um den Einfluss der verwendeten Hardware auf den Registrierungserfolg abschätzen zu können.

Allgemeiner Aufbau

Alle Experimente in diesem Kapitel wurden *ex vivo* mit Organen vom Schwein durchgeführt. Diese wurden in einer Trainingsbox für die Laparoskopie positioniert, um so für möglichst realistische Bedingungen zu sorgen.

Auf den Organen wurden immer fünf Marker zur Registrierung angebracht. Je nach Experiment waren das fluoreszierende Marker oder Nadelmarker zum Vergleich (ähnlich zu denen aus Abbildung 3.4). Außerdem gab es bei manchen Experimenten drei zusätzliche Marker zu Evaluierung des TVE. Die Anordnung der Marker richtete sich nach den Empfehlungen von Müller ^[152]: Sie war nicht symmetrisch, nicht koplanar und die Marker waren über das ganze Organ verteilt.

Die 3D-Positionen der Marker wurde durch eine optisch getrackte Nadel mit MITK-IGT aufgenommen (Passive 4-Marker Probe und Polaris Spectra, Northern Digital Inc., Ontario). Die aufgenommenen 3D-Positionen ersetzen die Positionen, die bei einer klinischen Anwendung aus dem CT extrahiert werden sollen. Da sehr viele verschiedene Szenarien untersucht wurden, war eine CT-Aufnahme für jedes Experiment nicht praktikabel.

Je nach Experiment wurden verschiedene Szenen entweder mit einem Image1-System von Karl Storz oder mit dem FireFly-System des Da-Vinci-Roboters von Intuitive von zehn bis 15 Sekunden Länge aufgenommen. Das Storz-Laparoskop wurde entweder mit einer 0°- oder 30°-Optik verwendet und mit einem Haltearm am Operationstisch befestigt. Die Belichtung wurde jeweils an die entsprechenden Marker angepasst: NIR Beleuchtung und Filter für die Anregungswellenlänge ohne Umgebungslicht für die Bildgebung mit den fluoreszierenden Markern und Weißlicht ohne Filter für die Nadelmarker. Auch bei dem Da-Vinci-Roboter wurde je nach Marker zwischen Weißlicht- und Fluoreszenzmodus umgeschaltet.

Evaluierung

Um die Qualität der Registrierung zu beurteilen, wurden je nach Experiment bis zu vier verschiedene Maße betrachtet.

Prozentsatz der erfolgreichen Registrierungen p_{Erfolg} beschreibt den prozentualen Anteil der Videobilder des Experiments, die erfolgreich registriert werden konnten. Im Gegensatz zu Müller ^[152], der einen maximalen Wert für den FVE als Kriterium für eine erfolgreiche Registrierung festlegt, wird in dieser Doktorarbeit eine Registrierung als erfolgreich bewertet, wenn der FVE kleiner ist als die doppelte durchschnittliche Größe der Marker im Laparoskopbild.

Fiducial Visualization Error (FVE) Der bereits erwähnte FVE beschreibt den durchschnittlichen Abstand zwischen den detektierten und projizierten Markerpositionen im 2D-Laparoskopbild. Je größer dieser Wert ist, desto schlechter ist in der Regel auch die Registrierung. Allerdings kann unter ungünstigen Umständen auch eine schlechte Registrierung einen kleinen FVE haben, weshalb dieser Wert immer mit Vorsicht betrachtet werden sollte. ^[65] In die Berechnung des FVE fließen nur die Marker ein, die auch zur Ermittlung der Kamerapose verwendet wurden. Der FVE wird für jedes einzelne Videobild berechnet, der angegebene FVE ist aber immer ein Mittelwert über alle *erfolgreich* registrierten Videobilder. Es werden deshalb nur die erfolgreichen Videobilder berücksichtigt, damit eine Aussage über die Genauigkeit getroffen werden kann und das Ergebnis nicht durch extrem hohe Werte der nicht erfolgreichen Registrierungen verfälscht wird.

Target Visualization Error (TVE) Bei manchen Experimenten wurden noch zusätzliche Marker als Referenz angebracht, die nicht zur Schätzung der Kamerapose verwendet wurden (siehe Abbildung 6.1). Der quadratisch gemittelte Abstand zwischen der detektierten und projizierten Position dieser zusätzlichen Marker wird als TVE bezeichnet. Er gilt als ein zuverlässigeres Maß der Registrierungsqualität als der FVE. Der TVE wird analog zum FVE für jedes Videobild berechnet, der angegebene Wert ist aber ein Mittelwert über alle *erfolgreich* registrierten Videobilder.

Bildrate Zusätzlich wurde bei allen Experimenten, bei denen die Echtzeitfähigkeit untersucht wurde, die Bildrate ermittelt, mit der die Kamerapose berechnet werden konnte. Diese sollte für eine Echtzeitanwendung bei über 30 Hz liegen.

6.3 Experimente

Es wurden verschiedene Ex-vivo-Experimente durchgeführt, die im folgenden Abschnitt genauer beschrieben werden. Zur Übersichtlichkeit wurden die Ex-vivo-Versuche mit dem Kürzel „V_{ex}“ durchnummeriert.

6.3.1 Ex-vivo-Machbarkeitsanalyse

Die wichtigste Frage zu Beginn ist, ob sich die in Kapitel 5 vorgestellten, fluoreszierenden Marker zur Registrierung eignen und ob sie die Probleme der Nadelmarker bei Verdeckung lösen.

Um einen Vergleich mit etablierten Methoden zu ermöglichen, wurden alle Experimente zweimal durchgeführt: mit fluoreszierenden Markern und mit Nadelmarkern. Zuerst wurden die Nadelmarker auf die Organoberfläche gesteckt und alle Videosequenzen aufgenommen. Anschließend wurden diese entfernt und an genau derselben Stelle fluoreszierende Marker mit einer Pinzette aufgeklebt. Damit soll der Einfluss

der Markieranordnung auf den Registrierungserfolg bei beiden Markerarten möglichst gleich gehalten werden.

Experimente zur Validierung der Registrierung Ziel dieses Versuchs (V_{ex1}) ist es, zu zeigen, dass eine Registrierung mit fluoreszierenden Markern möglich ist und die Genauigkeit der Registrierung sowie die Bildrate im Vergleich zu Nadelmarkern zu bestimmen.

Zur Validierung der Registrierung wurden acht Experimente durchgeführt: vier mit fluoreszierenden Markern und vier mit Nadelmarkern, jeweils die Hälfte davon auf einer Niere bzw. auf einer Leber, sodass es jeweils zwei Experimente pro Organ und Markerart gab. Eines dieser Experimente diente zur Bestimmung des TVE, dazu wurden jeweils drei zusätzliche Marker angebracht, die nicht zur Registrierung verwendet wurden. Bei dem jeweils anderen Experiment sollte die Bildrate bestimmt werden. Hier gab es keine zusätzlichen Marker, da die Detektion dieser zusätzlichen Marker und die Berechnung des TVE die Bildrate beeinflussen.

Bei allen Experimenten wurde mit dem Storz-Laparoskop (30°-Optik) eine kurze Videosequenz aufgenommen. Dabei wurde das Laparoskop freihändig bewegt, um klinisch realistische Bewegungen nachzuahmen, wie Bewegungen auf das Organ zu oder weg davon, einen Schwenk zur Bauchdecke (Decke der Trainingsbox) und Drehungen der 30°-Optik.

Experimente zur Evaluierung der Robustheit Von besonderem Interesse ist das Verhalten fluoreszierender Marker bei Verdeckung im Vergleich zu Nadelmarkern. Deshalb ist das Ziel dieses Experimentes (V_{ex2}), zu untersuchen, wie sich die fluoreszierenden Marker bei Verdeckung durch Rauch, Blut und Gewebe im Vergleich zu den Nadelmarkern verhalten.

Zur Evaluierung der Robustheit wurden wieder zuerst fünf Nadelmarker und anschließend fünf fluoreszierende Marker an derselben Stelle auf einer Schweineleber angebracht. Mit dem Storz-Laparoskop (30°-Optik) wurden jeweils dreimal drei statische Videosequenzen aufgenommen. Dabei wurden Szenarien bei Verdeckung durch Rauch, Blut oder Gewebe jeweils ohne Verdeckung, mit schwacher oder starker Verdeckung durchgeführt. Nach jeder Sequenz wurden die Marker und die Leberoberfläche mit Wasser abgespült, um für das nächste Szenario dieselben Anfangsbedingungen sicherzustellen.

Die einzelnen Verdeckungen wurden folgendermaßen erzeugt:

Rauch Während einer Operation kann es zu Rauchentwicklung kommen, wenn Gewebe durch Koagulation entfernt oder Blutungen gestillt werden müssen. Deshalb wurde bei diesen Experimenten Rauch durch Koagulation eines Gewebestücks mit 35 oder 70 Watt erzeugt. Dazu wurde das AUTOCON II 400 SCB Gerät von Karl Storz verwendet.

Blut Um Verdeckung mit Blut zu simulieren, wurden das Organ und alle Marker mit Kunstblut (Kunstblut, Metamorph GmbH, Berlin) beträufelt. Um die Absorption durch Blut so realistisch wie möglich zu gestalten, wurde das Kunstblut mit Tinte (Kunstschrift-Tusche, Pelikan, Hannover) vermischt, bis der Absorptionskoeffizient des Gemischs bei 800 nm dem von echtem Blut entsprach ($\mu_{abs} = 4,4\text{cm}^{-1}$ [185]). Die Absorption wurde mit einem Spektrometer von Oceans Optics vermessen (HR2000+, Ocean Optics, Inc., Dunedin, USA).

Gewebe Ein Chirurg präparierte ein dickes und ein dünnes Gewebestück aus der Fettkapsel einer Niere. Diese wurden nacheinander über zwei Marker gelegt, um diese zu verdecken. Die Dicke der einzelnen Gewebestücke war sehr inhomogen, die Dicke des dünneren bzw. dickeren Stücks wurde auf durchschnittlich 1 mm bzw. 4 mm geschätzt. Die Gewebestücke sind in Abbildung 6.3 zu sehen.

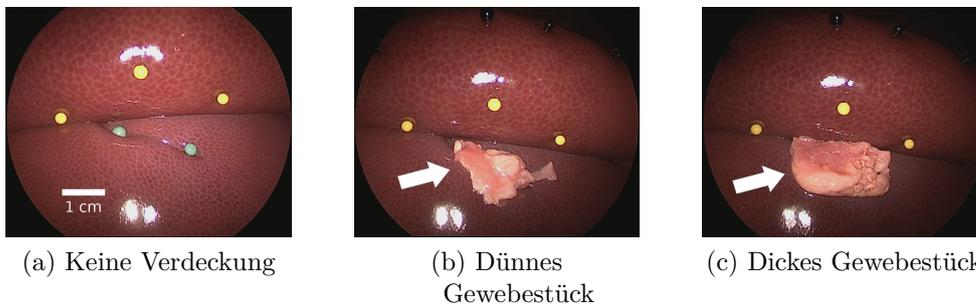


Abbildung 6.3: Schweineleber mit Nadelmarker. In a) sind die Marker ohne Verdeckung zu sehen, in b) und c) sind jeweils zwei Nadelmarker von einem dünnen bzw. dicken Gewebestück verdeckt, um die Robustheit der Registrierungsmethode zu untersuchen. Bildquelle: Nachgedruckt von [A2] mit Erlaubnis von Springer.

6.3.2 Vergleich verschiedener Hardwarekomponenten

In weiteren Ex-vivo-Experimenten wurde das FireFly-System des Da-Vinci-Roboters ($V_{ex}3$) mit dem Storz-System ($V_{ex}4$) verglichen. Diese unterscheiden sich hauptsächlich durch die Aufnahme und Darstellung des Fluoreszenzsignals: Während der Da-Vinci-Roboter für Fluoreszenz einen eigenen Farbkanal bereitstellt und das Umgebungsbild in grau anzeigt, ist bei dem Storz-System das Fluoreszenzbild mit den anderen Farben der Umgebung gemischt. Deshalb sollen bei diesem Versuch sowohl die Abhängigkeit des Registrierungserfolgs von unterschiedlichen Bildgebungssystemen wie auch der Einfluss von verschiedenen Laparoskopbewegungen und -blickwinkeln untersucht werden.

Für diese Versuche wurden fünf fluoreszierende Marker zur Registrierung an einer Schweineniere angebracht und unter vier verschiedenen Blickwinkeln mit einer

0°-Optik des jeweiligen Systems betrachtet. Für jeden Blickwinkel des Laparoscops wurden vier jeweils ca. 15 Sekunden lange Videosequenzen mit verschiedenen Kamerabewegungen aufgenommen: Translation entlang dreier Achsen (horizontal im Laparoskopbild, vertikal im Laparoskopbild und Annäherung bzw. Entfernung zur Organoberfläche) sowie eine Rotation des Laparoscops um die eigene Achse. Wie im vorherigen Versuchsteil wurden die Experimente einmal mit und einmal ohne drei zusätzliche Marker zur Berechnung des TVE durchgeführt.

Zur Evaluierung wurde je nach Aspekt über mehrere Videosequenzen gemittelt. Dazu wurden die einzelnen Mittelwerte μ_i gewichtet nach der Anzahl n_i der Bilder aus der jeweiligen Videosequenz i aufaddiert:

$$\bar{\mu} = \frac{\sum n_i \mu_i}{\sum n_i}$$

Der Fehler dieses Mittelwerts wird aus den einzelnen Standardabweichungen s_i der jeweiligen Videosequenzen durch eine gewichteten Standardabweichungen abgeschätzt:

$$\bar{s} = \sqrt{\frac{\sum (n_i - 1) s_i^2}{\sum n_i - 1}}$$

6.4 Ergebnisse

Die ausführlichen Ergebnisse der einzelnen Videosequenzen können im Anhang in Kapitel 12 gefunden werden.

Ex-vivo-Machbarkeitsanalyse Die Ergebnisse zur Validierung der Registrierung ($V_{\text{ex}1}$) können in Tabelle 6.1 gefunden werden. Der Anteil der erfolgreich registrierten Videobilder war sowohl für die Niere als auch für die Leber mit fluoreszierenden Markern höher als mit Nadelmarkern, da die fluoreszierenden Marker im Laparoskopbild besser detektiert werden konnten. Der durchschnittliche FVE war für alle Experimente sowohl für Nadelmarker als auch für fluoreszierende Marker sehr ähnlich. Der durchschnittliche TVE war auch für jedes Organ sehr ähnlich, wobei beachtet werden muss, dass einige wenige Videobilder von der Auswertung ausgeschlossen wurden, da die Zielmarker für die Berechnung des TVEs an einer offensichtlich völlig falschen Stelle detektiert wurden und diese keine Aussage für die Qualität der Registrierung haben.

Die durchschnittliche Bildrate mit fünf fluoreszierenden Markern betrug 34 Hz auf einem durchschnittlichen Computer mit 32 GB RAM und einem Intel Core i7 (3.4 GHz).

Ein Beispiel für eine erfolgreiche Registrierung mit fluoreszierenden Markern und Einblendung eines virtuellen Nierentumors ist in Abbildung 6.4 gezeigt.

In Abbildung 6.5 ist jeweils ein repräsentatives Bild eines Verdeckungsszenarios ($V_{\text{ex}2}$) mit dem dazugehörigen Segmentierungsbild zu sehen, das zeigt, welche

Tabelle 6.1: Ergebnisse des Ex-vivo-Experiments zur Validierung der Registrierung ($V_{\text{ex}1}$). Auf den beiden Organen wurden jeweils fünf fluoreszierende Marker oder fünf Nadelmarker zur Registrierung angebracht. p_{Erfolg} beschreibt die prozentuale Anzahl der Laparoskopbilder, bei denen die Registrierung als erfolgreich bewertet wurde. Für den FVE und TVE sind jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichungen über alle erfolgreich registrierten Laparoskopbilder angegeben.

Organ	Marker	p_{Erfolg}	FVE [px]	TVE [px]
Niere	Fluoreszenz	96.1%	15 ± 6	42 ± 34
		99.1%	15 ± 16	
	Nadel	87.4%	15 ± 7	31 ± 54
		79.6%	11 ± 3	
Leber	Fluoreszenz	88.0%	7 ± 2	7 ± 2
		89.7%	9 ± 4	
	Nadel	46.7%	12 ± 4	17 ± 19
		59.9%	10 ± 3	

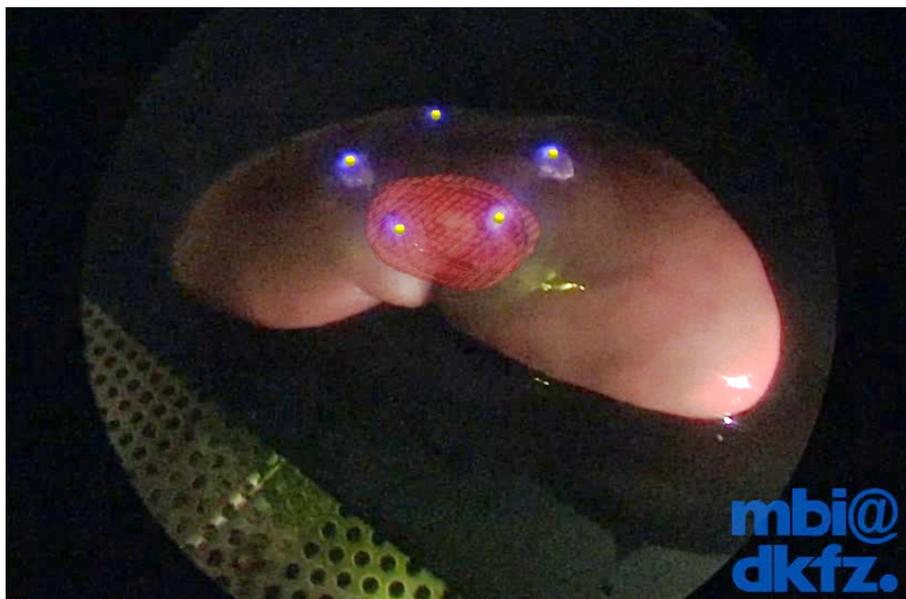


Abbildung 6.4: Das Bildschirmfoto der Anwendung zeigt eine Niere, die registrierten Marker (gelb), das Fluoreszenzsignal (blau) und eine Tumor-ähnliche Struktur (rot). Für eine bessere Darstellung im Druck wurden Helligkeit und Kontrast des Originalbildes angepasst. Bildquelle: [A2], nachgedruckt mit der Erlaubnis von Springer.

Marker detektiert werden konnten. Abbildung 6.6 zeigt quantitative Ergebnisse der untersuchten Szenarien mit Verdeckung.

In Gegenwart von Rauch konnten alle fluoreszierenden Marker problemlos detektiert und registriert werden, während die Nadelmarker in 17% der Fälle nicht registriert werden konnten. Obwohl Blut auch Einfluss auf eine erfolgreiche Registrierung mit Nadelmarkern hatte, konnten fluoreszierende Marker noch deutlich besser detektiert werden als Nadelmarker. Wegen dieser besseren Detektion konnten die fluoreszierenden Marker in den meisten Fällen erfolgreich registriert werden, was bei den Nadelmarkern nicht der Fall war. Während keine Nadelmarker unter einer Gewebeschicht sichtbar waren, war nur die dicke Gewebeschicht für die fluoreszierenden Marker leicht problematisch, hier fiel die Detektionsrate auf 93%.

Die FVE waren für alle Szenarien sowohl für fluoreszierende Marker, als auch für Nadelmarker (wenn diese detektiert werden konnten) relativ ähnlich und lagen im Bereich von vier bis zehn Pixeln. Lediglich bei der Verdeckung mit einem dicken Gewebestück verdoppelte sich der FVE von 8 ± 1 Pixel ohne Verdeckung auf 16 ± 2 Pixel bei starker Verdeckung durch Gewebe bei fluoreszierenden Markern.

Vergleich verschiedener Hardwarekomponenten In Tabelle 6.2 sind der Prozentsatz der erfolgreichen Registrierungen und der FVE für die erfolgreich registrierten Videobilder für das Storz- und das FireFly-System zu sehen ($V_{\text{ex}3}$ und $V_{\text{ex}4}$).

Tabelle 6.2: Vergleich des FireFly-Systems des Da-Vinci-Roboters von Intuitive ($V_{\text{ex}3}$) mit dem Image1-S-System von Storz ($V_{\text{ex}4}$). p_{Erfolg} beschreibt die prozentuale Anzahl der Laparoskopbilder, bei denen die Registrierung als erfolgreich bewertet wurde. Der FVE ist aus allen erfolgreich registrierten Laparoskopbildern berechnet. Die Ergebnisse wurden über alle verschiedenen Bewegungen unter vier verschiedenen Blickwinkeln gemittelt und die Standardabweichung abgeschätzt.

Modalität	p_{Erfolg} [%]	FVE [px]
FireFly	86 ± 17	8 ± 6
Storz	61 ± 36	16 ± 12

Abbildung 6.7a zeigt Registrierungsergebnisse für beide Geräte aufgeschlüsselt nach dem Blickwinkel, unter dem die fluoreszierenden Marker gefilmt wurden. Die Ergebnisse sind jeweils über alle Kamerabewegungen gemittelt. Besonders bemerkenswert ist, dass unter einem Blickwinkel mit dem Storz-Laparoskop zweimal gar keine Registrierung stattfinden konnte.

Der TVE für alle Versuche mit dem FireFly-System war immer kleiner 50 Pixel, mit dem Storz-Laparoskop wurden für einzelne Winkel und Bewegungen deutlich höhere TVE von 150 bis 170 Pixel gemessen.

In Abbildung 6.7b sind Ergebnisse für beide Geräte im direkten Vergleich aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Bewegungen zu sehen. Die deutlich höheren

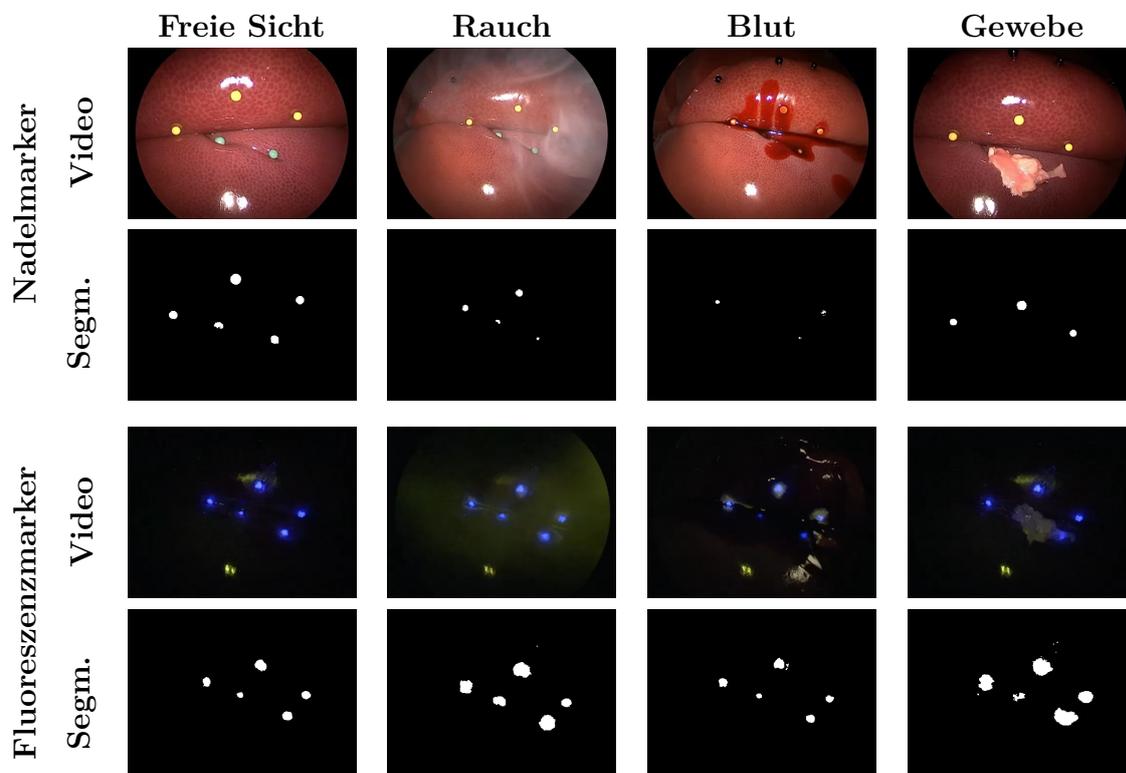
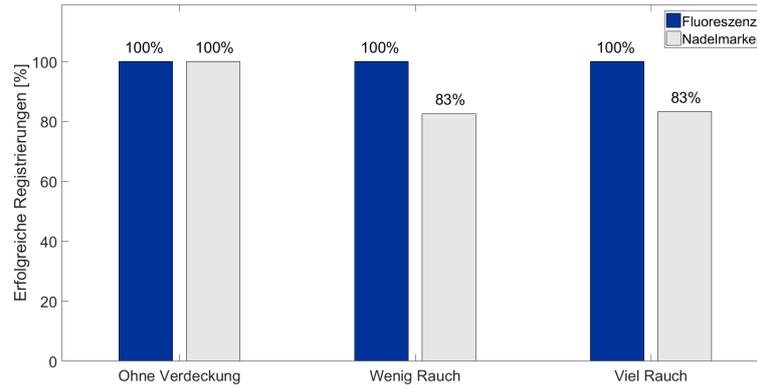
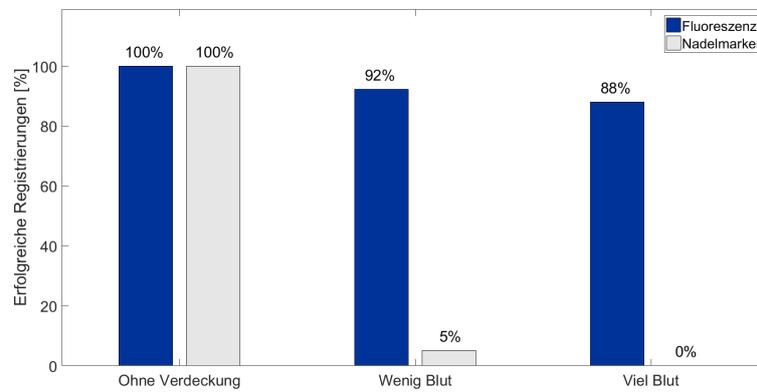


Abbildung 6.5: Vergleich von Nadelmarkern und fluoreszierenden Markern bei Verdeckung durch Rauch, Blut und Gewebe (V_{ex2}). Oben jeweils ein repräsentatives Videobild, darunter das segmentierte Bild zur Markerdetektion. Während bei freier Sicht oder bei den fluoreszierenden Markern hier immer alle fünf Marker segmentiert (und somit detektiert) werden konnten, waren bei Verdeckung durch Blut, Rauch und Gewebe in diesen Beispielbildern nicht alle Nadelmarker sichtbar. Bildquelle: [A3], nachgedruckt mit der Erlaubnis von Springer.

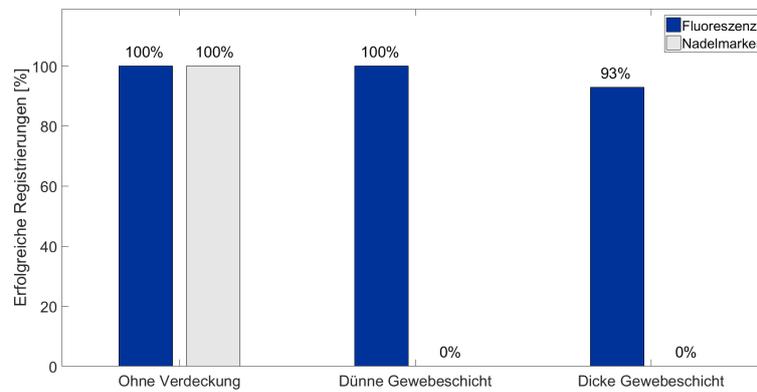
6 Registrierung mit fluoreszierenden Markern



(a) Rauch

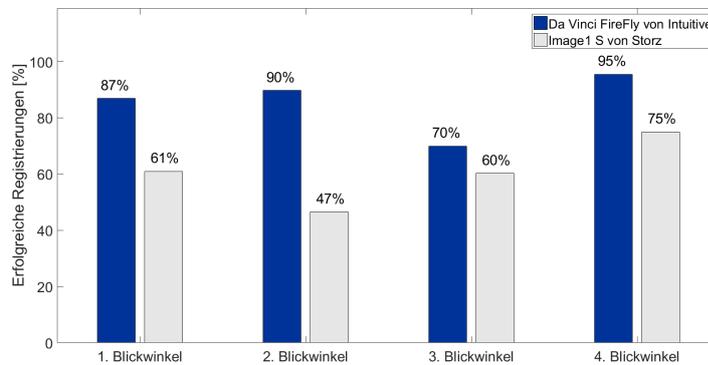


(b) Blut

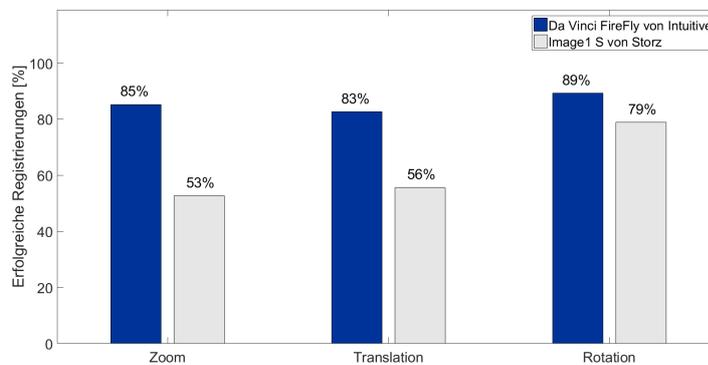


(c) Gewebe

Abbildung 6.6: Vergleich zwischen fluoreszierenden Markern (blau) und Nadelmarkern (grau) bei Verdeckung (V_{ex2}). Gezeigt ist die prozentuale Anzahl der erfolgreich registrierten Videobilder der jeweiligen Videosequenz. a) Verdeckung durch viel oder wenig Rauch, b) Verdeckung durch viel oder wenig Blut, c) Verdeckung durch dicke oder dünne Gewebeschichten.



(a) Blick aus verschiedenen Richtungen auf die Operationsszene.



(b) Vergleich verschiedener Bewegungen des Laparoscops.

Abbildung 6.7: Vergleich des FireFly-Systems des Da-Vinci-Roboters (V_{ex3}) mit dem Image1-S-System von Storz (V_{ex4}). Gemessen wurde die Anzahl der erfolgreich registrierten Videobilder mithilfe von fluoreszierenden Markern. a) Ergebnis aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Blickwinkeln auf die fluoreszierenden Marker. b) Vergleich verschiedener Bewegungen des Laparoscops. Zoom: Wiederholte Annäherung an das Organ und Entfernung von der Organoberfläche. Translation: Horizontale und vertikale Bewegungen bei ungefähr gleich bleibendem Abstand zur Organoberfläche. Rotation: Rotation von ca. $\pm 45^\circ$ um die Achse des Laparoscops bei gleich bleibendem Abstand zur Oberfläche.

Werte des FireFly-Systems stammen von einer deutlich höheren Detektionsrate der Marker im Vergleich zum Storz-System. Bei dem FireFly-System konnten 92% der Marker (bei 86% Registrierungsrate) detektiert werden, bei dem Storz-System lag die Detektionsrate dahingegen nur bei 74% (bei 61% Registrierungsrate). Die Differenz von 6% bzw. 13% zwischen Detektion und Registrierung entsteht dadurch, dass hier zwar jeweils fünf Marker detektiert werden konnten, die Registrierung aber aus anderen Gründen fehl schlug (z.B. weil die Marker an einer falschen Stelle detektiert wurden oder weil der Algorithmus zur Registrierung keine akzeptable Kamerapose bestimmen konnte).

6.5 Diskussion der Ergebnisse

Die Machbarkeitsanalyse (V_{ex1} und V_{ex2}) zeigt deutlich, dass fluoreszierende Marker sich zur Registrierung eignen und dabei genauso akkurat aber deutlich robuster bei Verdeckungen sind als herkömmliche Nadelmarker.

Während Reflexionen sowohl am Marker als auch an den Organoberflächen oder in Anwesenheit von Rauch für die Detektion der fluoreszierenden Marker keinerlei Rolle spielt, beeinträchtigen diese die Detektion der Nadelmarker, was die schlechteren Detektionsraten zumindest teilweise erklärt.

Die relativ schlechten Registrierungsraten im Validierungsexperiment (V_{ex1}) lassen sich dadurch erklären, dass eine Vielzahl verschiedener Kameraposen getestet wurde, während die Parameter des Algorithmus zur Markerdetektion (z.B. die HSV-Farbwerte der Marker) konstant gehalten wurden. Wie stark der Einfluss der Farbparameter auf eine erfolgreiche Registrierung ist, kann vor allem am Beispiel der dicken Gewebeschicht gezeigt werden. Während bei den auf einer Konferenz vorgestellten und in [A2] veröffentlichten Ergebnissen hier nur 15 % erfolgreich registriert werden konnten, konnte mit einem veränderten Parameterset bei der erneuten Auswertung für diese Doktorarbeit die Registrierungsrate auf 93% gesteigert werden. Da die Farbsättigung und Helligkeit der Marker extrem vom Abstand, Blickwinkel, der Beleuchtung und der Verdeckung abhängt, sollte als nächster Schritt zur Verbesserung des Algorithmus eine automatische Anpassung dieser Parameter erfolgen. Das kann zum Beispiel über eine Abstandsschätzung durch Triangulation mit einem Stereolaparoskop erfolgen, zusätzlich könnten die Farbparameter im Optimierungsprozess direkt mit eingebunden werden oder Anhand der Farbverteilungen im Laparoskopbild geschätzt werden. Möglicherweise könnte auch maschinelles Lernen die Markerdetektion verbessern.

Ein weiterer Unterschied zu den bereits veröffentlichten Zwischenergebnissen sind die schlechteren Erfolgsraten für Nadelmarker. Diese entstehen durch das neue Kriterium für eine erfolgreiche Registrierung in Abhängigkeit des Markerdurchmessers. Die höheren Werte für die Fluoreszenzmarker bei bewegten Szenen liegen dahingegen an der verbesserten Zuordnung der detektierten 2D-Positionen im Laparoskopbild zu den korrespondierenden 3D-Positionen der Marker.

Bei fluoreszierenden Markern und geringem Laparoskopabstand ist es teilweise

schwierig, die einzelnen Marker voneinander zu trennen, da das helle Fluoreszenzsignal über die Markergrenzen hinaus leuchtet. Dies kann durch einen größeren Abstand zwischen den Markern oder kleinere Marker gelöst werden, wobei immer ein Kompromiss für die Markergröße eingegangen werden muss. Größere Marker sind leichter zu detektieren, benötigen aber einen größeren Abstand zu benachbarten Markern. Da die Marker nicht rund sind, ist die Registrierung mit kleineren Markern akkurater. Durch einen verbesserten Produktionsprozess könnten möglicherweise auch runde Marker hergestellt werden, bei denen der Mittelpunkt genauer bestimmt werden kann, sodass auch größere Marker akkurat lokalisiert werden können.

Die relativ hohen Werte für den TVE in den Nierenexperimenten lassen sich möglicherweise durch eine schlecht gewählte Markieranordnung erklären.

Allgemein muss bei der Betrachtung des TVE beachtet werden, dass die Marker zur Berechnung des TVE an der Oberfläche angebracht waren, sich die interessanten Zielstrukturen aber meist unter der Oberfläche des Organs befinden. Der Fehler dieser tiefer liegenden Strukturen ist bedingt durch die Parallaxe meist größer als der TVE, der an der Organoberfläche berechnet wurde.

Sobald die Nadelmarker von Blut oder Rauch verdeckt waren (V_{ex2}), konnten diese kaum oder gar nicht mehr detektiert werden, da der Algorithmus zur Markerdetektion auf Farbinformationen angewiesen ist. Auch für die Fluoreszenzmarker stellte Verdeckung von Blut und Gewebe eine Herausforderung dar, weil auch ein Teil des NIR Lichts absorbiert oder gestreut wird. Damit kann auch der doppelt so große FVE bei Verdeckung durch Gewebe erklärt werden. Durch eine inhomogene Gewebestruktur kann das NIR Licht an verschiedenen Stellen unterschiedlich stark absorbiert und gestreut werden, was zu unterschiedlich stark leuchtenden Stellen an der Geweboberfläche führt. Diese leuchtenden Stellen stimmen nicht unbedingt mit der wirklichen Markerposition überein, wodurch der Marker an einer falschen Stelle detektiert wird. Diese Abweichung hat Einfluss auf den FVE.

Beim Vergleich verschiedener Laparoskopsysteme zeigte sich, dass das im Da-Vinci-Roboter verbaute FireFly-System dem Storz-Laparoskop überlegen ist, da die Marker hier deutlich besser detektiert werden konnten (V_{ex3} bzw. V_{ex4}). Das liegt vor allem daran, dass der Da-Vinci-Roboter das Fluoreszenzsignal vom Umgebungslicht getrennt bereitstellt. Das nachträgliche Trennen der Fluoreszenzmarker vom Hintergrundbild mit dem Storz-System ist oftmals schwierig.

Deshalb werden alle weiteren In-vivo-Versuche im nächsten Kapitel mit dem FireFly-System des Da-Vinci-Roboters durchgeführt. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass für die bessere Detektion der Marker nicht der ganze Da-Vinci-Roboter nötig ist, sondern lediglich ein Bildgebungssystem, das ähnlich wie das FireFly-System das Fluoreszenzsignal getrennt vom restlichen Umgebungslicht darstellt.

Außerdem zeigte sich, dass der Blickwinkel auf die Operationsszene für eine erfolgreiche Registrierung entscheidend ist.

Bei allen Experimenten muss berücksichtigt werden, dass nie die exakt gleichen Bedingungen für die Nadelmarker und die fluoreszierenden Marker bzw. für das Storz- und das FireFly-System hergestellt werden konnten. Das schließt sowohl unterschiedliche Kamerabewegungen als auch die Menge an Rauch und Blut und die Lage des Gewebestücks ein. Der beobachtete Trend zeigt aber dennoch eine vergleichbare Genauigkeit der Registrierung bei überlegener Robustheit der fluoreszierenden Marker, sowie eine verbesserte Detektion der Marker durch das FireFly-System des Da-Vinci-Roboters.

ERSTE SCHRITTE ZUR KLINISCHEN
ANWENDUNG

In diesem Kapitel werden erste Schritte hin zu einer klinischen Anwendung für die partielle Nephrektomie beschrieben. Dazu zählen zwei Versuchsreihen, um das Registrierungskonzept *in vivo* an einem Schwein zu untersuchen, sowie Simulationen zur Suche geeigneter Markeranordnungen.

Der erste Teil dieses Kapitels widmet sich Computersimulationen. Hier soll der Einfluss verschiedener Kamerablickwinkel untersucht werden und ein Programm entwickelt werden, das für eine gegebene Nierenform und Tumorlage Empfehlungen für eine Anordnung der Marker geben kann.

Der erste der *In-vivo*-Versuche soll die Machbarkeit zeigen. Dazu wird sowohl eine Prozedur zur laparoskopischen Anbringung der Marker getestet, als auch untersucht, ob die Registrierung auch *in vivo* machbar ist und wie sich die Marker bei Verdeckung verhalten. In einem zweiten Versuch soll die Robustheit der Marker *in vivo* genauer analysiert werden. Dazu wird nochmals ausführlicher das Verhalten bei Verdeckung, bei verschiedenen Kamerablickwinkeln und bei einer nachgestellten realistischen Operationsszene getestet.

7.1 Optimierung der Markeranordnungen

Bei den *Ex-vivo*-Versuchen hat sich gezeigt, dass der Blickwinkel des Laparoscops einen großen Einfluss auf das Registrierungsergebnis hat. Außerdem soll der Einfluss der Markeranordnung auf eine erfolgreiche Registrierung und den TVE untersucht werden. In diesem Abschnitt sollen Simulationen durchgeführt werden, die einerseits den Einfluss des Kamerablickwinkels auf eine gegebene Markeranordnung genauer analysieren und andererseits ein Werkzeug bereitstellen, das für einen konkreten Fall eine geeignete Markeranordnung empfehlen kann, bei dem die Form der Niere, die Lage des Tumors und die Platzierung des Trokars auf präoperativen Daten bekannt sind.

7.1.1 Simulation des Kamerablickwinkels

Zuerst soll der Einfluss des Kamerablickwinkels auf das Registrierungsergebnis untersucht werden.

Methoden und Materialien

Für die Simulationen der Auswirkung des Kamerablickwinkels auf die Registrierung wird das Laparoskop durch eine virtuelle Kamera dargestellt. Zu den Simulationen werden die intrinsischen Parameter des Laparoscops, wie z.B. die Fokusslänge und das Sichtfeld, sowie die 3D-Positionen der Marker und der Kamera als Eingabe benötigt. Für die 3D-Positionen der Marker wurden die Markerpositionen aus allen *Ex-* und *In-vivo*-Experimenten, die in dieser Arbeit enthalten sind, verwendet. Zusätzlich werden virtuelle Marker zur Berechnung des TVEs symmetrisch um den Mittelpunkt der Marker verteilt. Dazu wurde ein Marker für den TVE auf

den Mittelpunkt gesetzt und sechs weitere jeweils in ± 1 cm Abstand in allen drei Raumrichtungen positioniert. Als intrinsische Kameraparameter werden für diese Simulationen die des Da-Vinci-Laparoskops verwendet, das bei den Versuchen aus dem letzten und diesem Kapitel zum Einsatz kam. Es werden immer dieselben intrinsischen Kameraparameter verwendet, um die Ergebnisse besser untereinander vergleichen zu können.

Als Laparoskop wird eine virtuelle Kamera in Abständen von 5 bis 25 cm in 5 cm großen Schritten zum Zentrum der Marker platziert. Die initiale Ausrichtung erfolgt dabei manuell, sodass das Laparoskop ungefähr senkrecht auf die Markerebene schaut. Für jeden Abstand wird die Kamera auf einer Kugeloberfläche entlang zweier Achsen um bis zu 45° in Schritten von 5° geneigt. Die Positionen der Kamera sind für ein Beispiel in Abbildung 7.1 zu sehen.

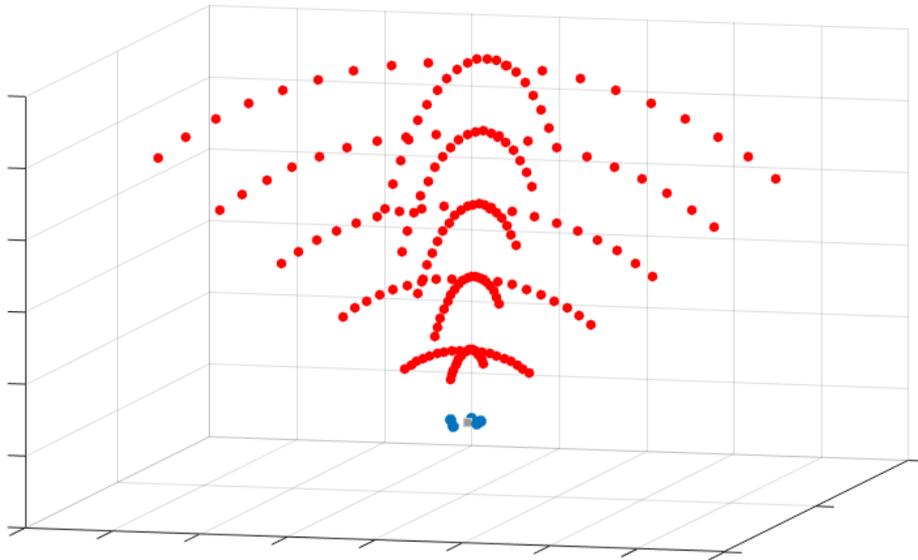


Abbildung 7.1: Die Abbildung zeigt die untersuchten Kamerapositionen (rot). Die Marker sind in blau dargestellt, das graue Rechteck zeigt das Zentrum der Marker und damit den Punkt an, auf den die virtuelle Kamera ausgerichtet ist. Die Kamera wurde in fünf verschiedenen Abständen entlang zweier Viertelkreise in Fünf-Grad-Schritten verschoben.

Die 3D-Positionen der Marker werden mithilfe der intrinsischen Kameraparameter und einer virtuellen Kamera durch die Bibliotheken `vtk` und `OpenCV` auf ein virtuelles Bild projiziert. Dabei wird für jede Kamerapose überprüft, dass mit dem gegebenen Abstand und Winkel alle Marker im virtuellen Bild zu sehen sind und nicht außerhalb des Blickfeldes liegen. Die projizierten 2D-Positionen dienen als Grundlage für das bereits in Kapitel 6 beschriebene Registrierungsverfahren: Durch

Inside-Out-Tracking-Methoden wird die Pose der Kamera anhand der projizierten 2D-Positionen der Marker geschätzt.

Zur Evaluierung kann neben dem FVE und TVE auch die Abweichung der geschätzten Kamerapose von der echten Kamerapose, die zum Erzeugen des virtuellen Bilds verwendet wurde, als Qualitätsmaß dienen. Dazu wird sowohl der Abstand der Kamerapositionen als auch der Winkel zwischen den Blickrichtungen der Kameras berechnet. Das ist der Vorteil von Simulationen im Vergleich zu realen Experimenten, da bei realen Experimenten die echte Kamerapose relativ zu den Markern bzw. zum Organ nicht bekannt ist. Die verwendeten Abstände und Winkel sind in Abbildung 7.2 verdeutlicht.

Es muss dabei beachtet werden, dass hier nicht der Einfluss der Markerdetektion untersucht wird, sondern nur die Rekonstruktion der Kamerapose anhand der idealen 2D-Markerposition. Da diese idealen Marker keine Ausdehnung haben, wurde als Kriterium für eine erfolgreiche Registrierung nicht die doppelte durchschnittliche Markerausdehnung wie bei den realen Experimenten, sondern analog dazu eine Ausdehnung von einem Pixel und damit ein FVE-Wert von bis zu 2 Pixeln angenommen.

Mit diesen Simulationen sollen nun zwei Aspekte untersucht werden: Zum einen soll der Einfluss verschiedener Blickwinkel auf das Registrierungsergebnis untersucht werden. Zum anderen soll gezeigt werden, wie sich der FVE bei verschiedenen Kamerablickwinkeln verhält und ob er als Maß für eine erfolgreiche Registrierung dienen kann.

Ergebnisse

Da die Ergebnisse der Registrierung in Abhängigkeit des Kamerablickwinkels in allen Simulationen sehr ähnlich waren, werden hier nur repräsentativ die Simulationen des In-vivo-Versuchs zur Machbarkeitsanalyse (V_{in1}) und des Ex-vivo-Versuchs zum Vergleich der Hardwarekomponenten mit dem Da-Vinci-Laparoskop (V_{ex3}) vorgestellt.

Abbildung 7.3 zeigt die Simulationsergebnisse des TVE für verschiedene Kameraposen und den im Experiment verwendeten Markeranordnungen. Ein Winkel von 0° entspricht dabei dem initialen Blick der Kamera senkrecht auf die Markerebene. Größere Winkel entsprechen einer Translation auf einem Kreisbogen, bei dem der Abstand zum Zentrum der Marker gleich bleibt (siehe Abbildung 7.1). Dabei wurde nicht zwischen positiver oder negativer Auslenkung oder Achse unterschieden, sodass für jeden in Abbildung 7.3 gezeigten Winkel jeweils vier Kameraposen simuliert wurden.

Die Ergebnisse zur Untersuchung des FVE als Maß für eine erfolgreiche Registrierung sind in Abbildung 7.4 zu sehen.

Die Abbildung zeigt den TVE aufgetragen über den FVE. Je größer der FVE wird, desto größer ist auch der TVE und desto schlechter ist (in der Regel) die Registrierung. Allerdings gibt es einige simulierte Szenarien, bei denen der FVE sehr klein

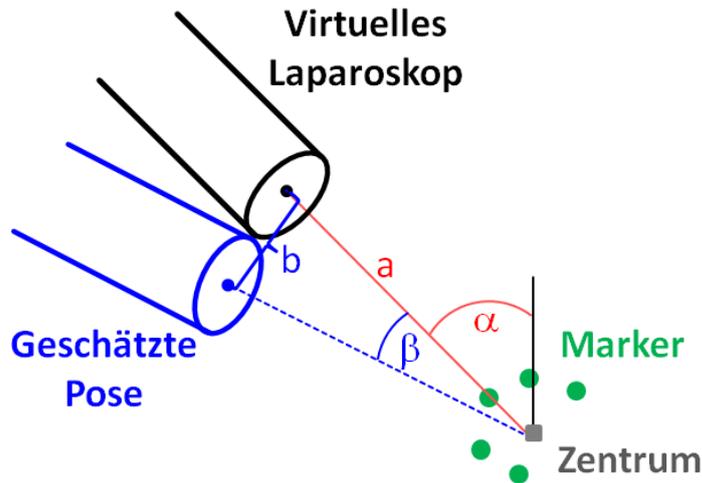


Abbildung 7.2: Darstellung der zur Simulation und Auswertung verwendeten Winkel und Abstände. Das virtuelle Laparoskop (schwarz) wird zur Projektion der Marker (grün) von 3D auf 2D verwendet. Das Zentrum der Marker ist durch ein graues Rechteck dargestellt und ist das Zentrum des laparoskopischen Blickfeldes. Die Ausrichtung des Laparoscops bzw. der Kamera zu den Markern wird durch den Winkel α beschrieben. Für die Auswertung wurde nicht unterschieden, entlang welcher Achse die Kamera gekippt wurde (siehe Abbildung 7.1). Gemeinsam mit dem Abstand a des Laparoscops zu den Markern beschreibt α die virtuelle Kamerapose. Über Inside-Out-Tracking-Methoden wird die Pose des Laparoscops geschätzt (blau). Diese weicht um den Winkel β und den Abstand b von der echten Kamerapose ab.

7 Erste Schritte zur klinischen Anwendung

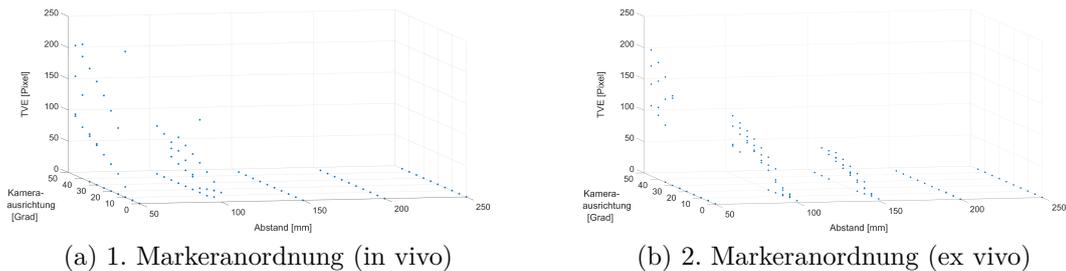


Abbildung 7.3: Simulationen verschiedener Kameraposen. Die beiden Bilder zeigen jeweils den TVE, aufgetragen über der Kamerapose. Dabei zeigt die eine Achse den Abstand der Kamera zum Zentrum der Marker, die andere Achse die Ausrichtung der Kamera. Bei der Ausrichtung der Kamera wurde nicht zwischen positiver und negativer Auslenkung oder der Achse unterschieden, sodass bis auf bei einer Auslenkung von 0° für jedes Wertepaar aus Abstand und Kameraausrichtung jeweils vier Kameraposen simuliert wurden. Eine Kameraausrichtung von 0° entspricht dabei dem Blick senkrecht auf die Marker, je größer der Winkel, desto weiter wurde die Kamera bei gleichbleibendem Abstand gekippt. Abbildung a) zeigt die Ergebnisse mit der Markeranordnung des In-vivo-Versuchs V_{in1} , bei b) wurde zur Simulation die Markeranordnung des Ex-vivo-Versuchs V_{ex3} verwendet.

(kleiner als zwei Pixel), der TVE aber schon deutlich größer ist. Das ist besonders in der zweiten Zeile der Abbildung 7.4 zu sehen. Wenn der FVE sehr klein ist, wird die Registrierung als erfolgreich bewertet, allerdings gibt es hier einige Kamerapositionen, bei denen der TVE trotz kleinem FVE relativ groß ist, was bedeutet, dass die Registrierung nicht korrekt ist. Bei den untersuchten Markeranordnungen aller vorgestellten Ex- und In-vivo-Versuche war keine Anordnung enthalten, bei der der FVE immer als korrektes Qualitätsmaß diente.

7.1.2 Simulation der Markeranordnung

Bei realen Eingriffen ist meist die Lage des Trokars und damit der grobe Blickwinkel auf das Organ schon vorgegeben. Die Lage des Tumors innerhalb der Niere sowie die Form und Größe der Niere bei Tumorbefall hängt individuell vom jeweiligen Fall ab. Da laut Fitzpatrick, West und Maurer ^[65] die Marker möglichst um das Ziel – also dem Tumor – verteilt sein sollten und die Form der Nierenoberfläche – vor allem bei Tumorbefall – sehr stark von Fall zu Fall variiert, sollte die Markeranordnung individuell an die Tumorklage, Trokarplatzierung und Nierenform angepasst werden.

Die Simulationen, die in diesem Abschnitt vorgestellt werden, sollen beispielhaft für einen Fall zeigen, wie eine konkrete Markeranordnung individuell für einen Patienten gefunden werden kann.

Die benötigten Eingangsdaten für die Simulation können dabei aus den jeweiligen

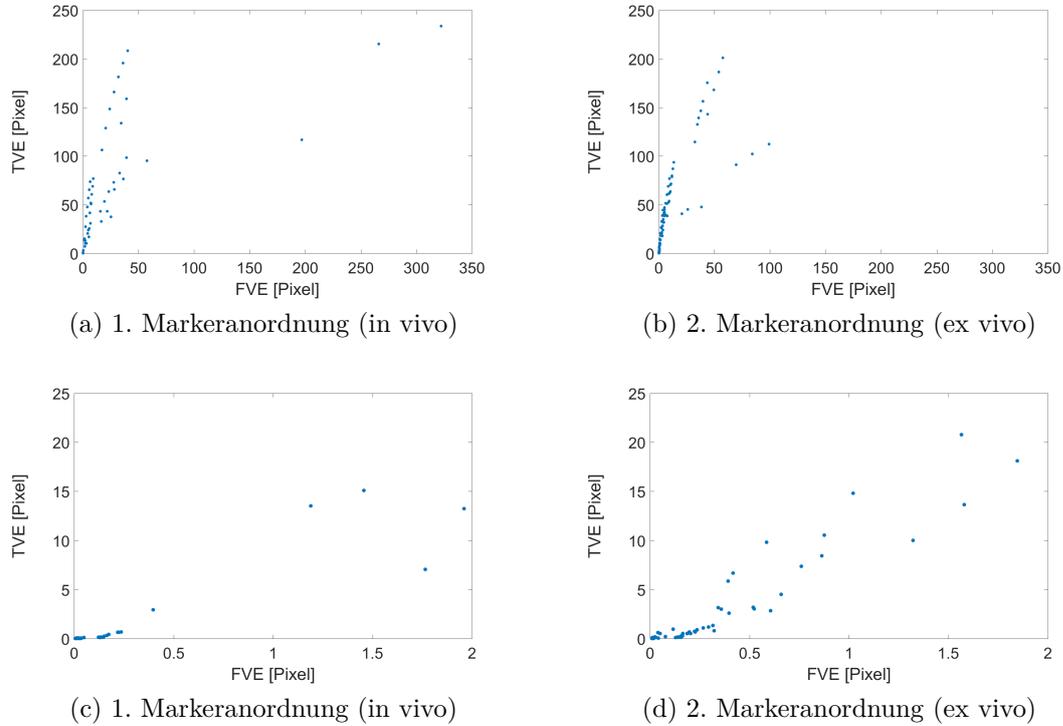


Abbildung 7.4: Simulationsergebnisse zur Untersuchung des FVE als Maß für eine erfolgreiche Registrierung. Die linke Spalte zeigt jeweils die Ergebnisse für die Markeranordnung eines In-vivo-Versuchs (V_{in1}), rechts sind die Ergebnisse für eine Markeranordnung des Ex-vivo-Versuchs V_{ex3} zu sehen. In Abbildung a) und b) ist der Zusammenhang zwischen TVE und FVE für alle simulierten Kameraposen gezeigt. In c) und d) ist ein Ausschnitt für Simulationen mit einem $FVE \leq 2$ Pixel zu sehen. Manche dieser Registrierungen werden fälschlicherweise als erfolgreich bewertet, da sie einen kleinen FVE haben, obwohl die Registrierung fehlschlägt, was durch einen hohen TVE zum Ausdruck kommt.

Patientendaten entnommen werden. Für jede Patientin und jeden Patienten wird einige Tage vor der Operation ein CT oder MRT zur Diagnose und Planung des Eingriffs erstellt, aus dem Form und Lage des Tumors und der Nierenoberfläche entnommen werden können. Zusätzlich kann ein Chirurg oder eine Chirurgin die ungefähre geplante Lage des Trokars im 3D-Datensatz (z.B. dem CT) einzeichnen.

Methoden und Materialien

Der Ablauf der Simulation ist sehr ähnlich zu dem bereits beschriebenen Ablauf zur Simulation des Kamerablickwinkels.

Als Laparoskopposition wird im Gegensatz zu den vorherigen Simulationen nur eine Position verwendet, die bei echten Eingriffen grob durch die Lage des Trokars vorgegeben ist. In diesem Beispiel wurde das Laparoskop so platziert, dass sich die Hälfte einer Niere, auf der sich die Marker befinden sollen, zentral im Blickfeld des Laparoscops im Abstand von 15 cm befand.

Aus dem CT der Niere können nun Punkte auf der Oberfläche der Niere in 3D extrahiert werden, die möglichst gleichmäßig auf der sichtbaren Seite der Niere verteilt sind. Zusätzlich können Punkte im Tumor als Ziel zur Berechnung des TVE festgelegt werden. Aus dieser Punktmenge der Nierenoberfläche können nun iterativ Markerkombinationen erstellt werden. Dabei wächst die Anzahl der Markerkombinationen N sowohl mit der Anzahl der zur Registrierung verwendeten Marker k (in den bisherigen Versuchen wurden fünf Marker verwendet), als auch mit der Anzahl der möglichen Markerpositionen n , die aus der Nierenoberfläche extrahiert wurden:

$$N = \binom{n}{k} = \frac{n!}{k!(n-k)!}$$

Als Beispiel für eine solche Simulation wurde eine Niere aus dem Workshop „Multi-Atlas Labeling Beyond the Cranial Vault – Workshop and Challenge“^[153] verwendet und mit MITK und Paraview^[171] 35 Punkte auf der sichtbaren Oberfläche der linken Nierenhälfte extrahiert. Dazu wurde die Oberfläche des Organs in ein Gitternetz umgewandelt und die Gitterpunkte als mögliche Markerpositionen verwendet. Die Punkte der unteren „nicht sichtbaren“ Organsseite wurden manuell entfernt.

Für die Simulation wurden jeweils fünf Marker aus den 35 ausgewählt und der FVE, Abweichung der echten zur geschätzten Laparoskopposition und -ausrichtung sowie der TVE eines kreuzförmigen Ziels berechnet, das sich in der Mitte der 35 Punkte an der Oberfläche der Niere befand. Diese Schritte wurden für alle ca. 320 000 möglichen Kombinationen von fünf aus 35 Markern wiederholt.

Mit den bereits in den letzten Simulationen verwendeten intrinsischen Parametern des FireFly-Systems des Da-Vinci-Roboters werden nacheinander alle Markerkombinationen auf 2D projiziert, die Kamerapose geschätzt und der FVE, TVE und die Abweichung der Kameraposen berechnet.

Ergebnisse

Die Simulationszeit für fünf Marker aus 35 potenziellen Markerpositionen auf der Oberfläche betrug ca. 20 Minuten für ca. 320 000 Markerkombinationen, wobei die Zeit für größere Markeranzahlen oder Positionsmöglichkeiten sehr schnell auf mehrere Stunden steigt. Die Daten wurden manuell in unter einer Stunde für die Simulation vorbereitet. Die Vorbereitung beinhaltet das Umwandeln der Nierenoberfläche in ein geeignetes Dateiformat, das Extrahieren der Punkte auf der sichtbaren Seite der Oberfläche und das Festlegen der Kameraposition und -ausrichtung.

Die drei besten und die drei schlechtesten Markerkombinationen sind in Abbildung 7.5 zu sehen. Dabei fällt auf, dass bei den drei besten Markerkombinationen drei der fünf Marker immer identisch sind. Diese scheinen für die gegebene Geometrie besonders günstig zu sein und liegen in der Mitte der betrachteten Oberfläche. Zusätzlich wurden noch ein bis zwei Marker am Rand der Niere für eine erfolgreiche Registrierung verwendet. Bei den schlechtesten Registrierungen lagen vier der fünf Marker ungefähr in einer Reihe, der fünfte Marker nur wenig abseits dieser Linie und alle Marker befanden sich eher am Rand der Niere.

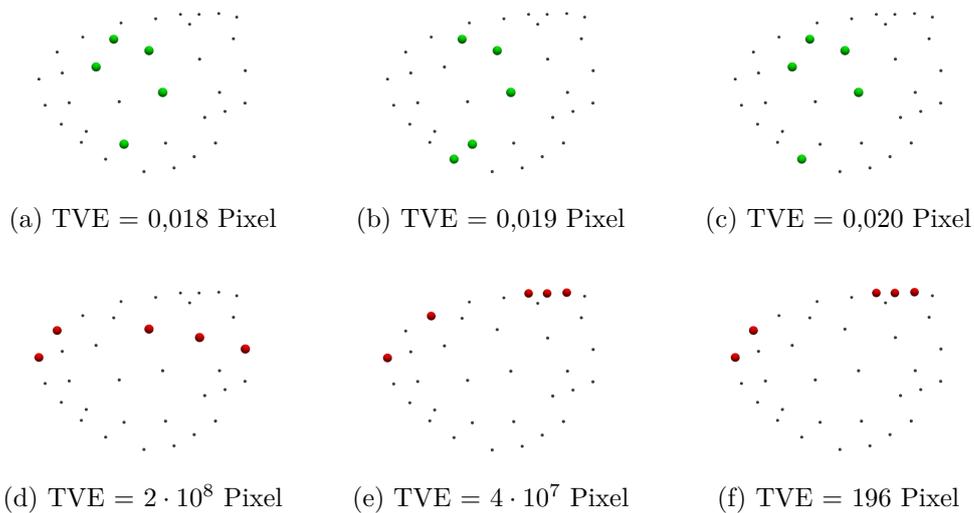


Abbildung 7.5: Die obere Zeile zeigt die drei besten Markerkombinationen (grün) aus 35 möglichen Punkten (grau), die von der linken Hälfte einer Nierenoberfläche extrahiert wurden. In der zweiten Zeile sind die drei schlechtesten Markerkombinationen in rot zu sehen.

Abbildung 7.6 zeigt eine Verteilung des TVE von allen Markerkombinationen. In den allermeisten Fällen konnte eine Pose erfolgreich registriert werden. Der kleine Peak in der Gegend bei einem TVE von 75 bis 80 Pixeln lässt sich dadurch erklären, dass diese Abweichungen durch eine gespiegelte Kameraposition zustande kommen. Ungefähr 90% der Kamerapositionen in diesem Bereich haben eine Abweichung in der Kameraausrichtung von 180° . Vermutlich sind diese Markeranordnungen beson-

ders symmetrisch, sodass der Algorithmus nicht unterscheiden kann, von welcher Seite aus die Marker betrachtet werden.

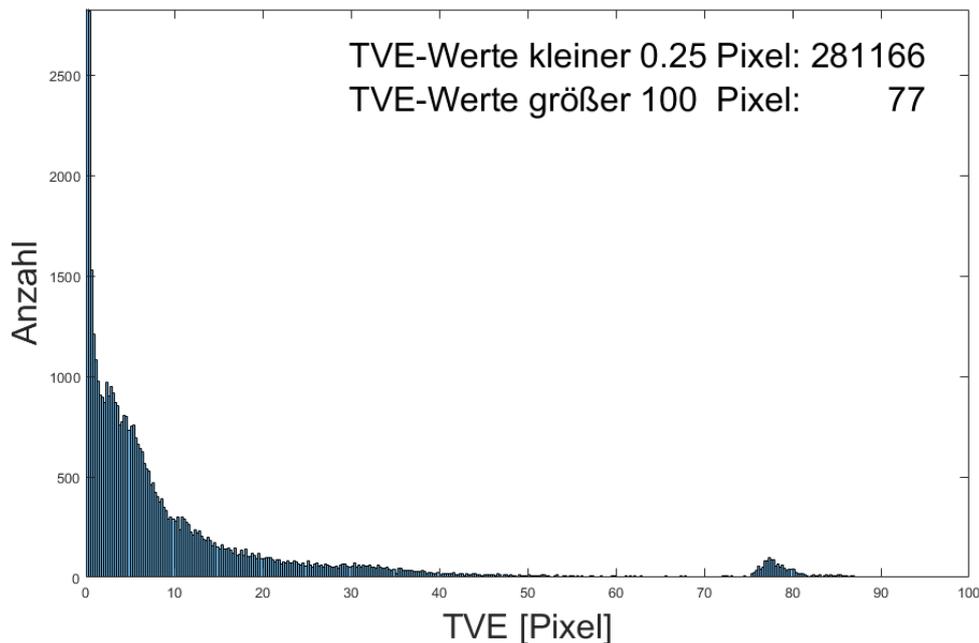


Abbildung 7.6: Histogramm des TVE für alle Markerkombinationen. Aus Darstellungsgründen wurden folgende Werte nicht gezeigt: Der Peak für einen TVE kleiner 0.25 Pixel, da hier die allermeisten Simulationen vorkamen (über 280 000 Stück), sowie alle Simulationen mit einem TVE größer 100 Pixel (knapp 80 Stück). Der Peak bei einem TVE von 75 bis 80 Pixeln lässt sich durch eine invertierte Kamerablickrichtung erklären.

Abbildung 7.7 zeigt den TVE für alle als erfolgreich eingestuftem Registrierungen mit einem FVE ≤ 2 Pixel. Einige dieser als erfolgreich eingeschätzten Registrierungen haben einen sehr hohen TVE.

Die Kombinationen mit dem größten TVE für diese erfolgreich eingestuftem Markeranordnungen sind in Abbildung 7.8 zu sehen. Auch hier liegen alle Marker am Rand der Niere in einer Reihe.

Abbildung 7.9 zeigt die Fehlerquellen der als erfolgreich eingestuftem Registrierungen. Dabei scheint häufiger eine falsche Kameraausrichtung der Hauptgrund der fälschlicherweise als positiv bewerteten Registrierungen zu sein, als eine falsche Positionierung des Laparoscops.

Bei den vorherigen Simulationen zum Kamerablickwinkel hat sich gezeigt, dass die Häufigkeit einer fehlgeschlagenen Registrierung, die als erfolgreich eingestuft wird, von der Anordnung der Marker abhängt. Deshalb wurde mit der besten Mar-

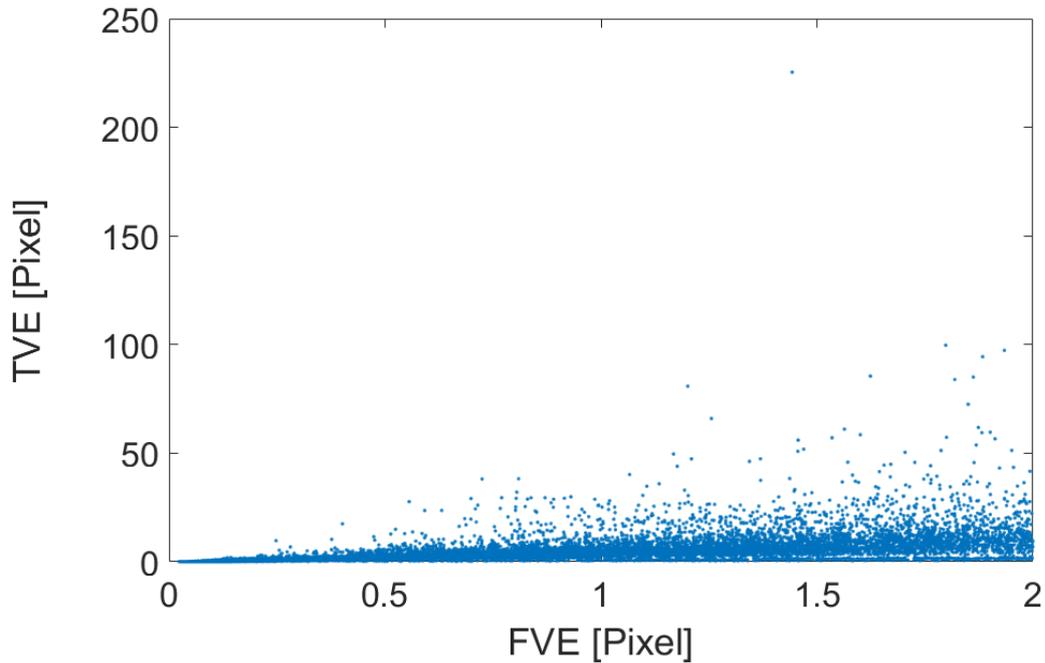


Abbildung 7.7: TVE, aufgetragen über den FVE für alle Markerkombinationen, die als erfolgreiche Registrierungen eingeschätzt wurden ($FVE \leq 2$ Pixel). Trotz des sehr kleinen FVEs haben einige einen sehr hohen TVE, was auf eine fehlgeschlagene Registrierung schließen lässt.

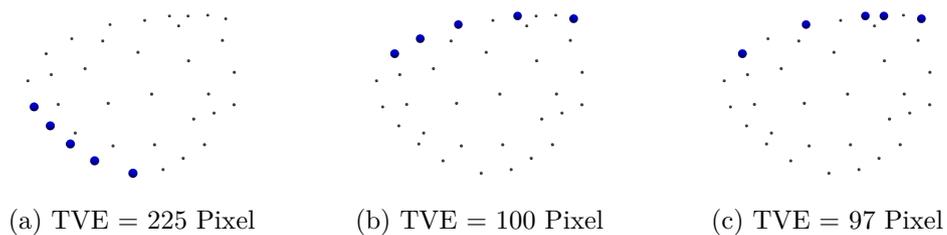


Abbildung 7.8: Beispiele für drei Markeranordnungen, bei denen der $FVE \leq 2$ Pixel, aber der TVE sehr hoch ist. Das bedeutet, dass die Registrierung als erfolgreich eingestuft wurde, obwohl sie fehlgeschlagen ist.

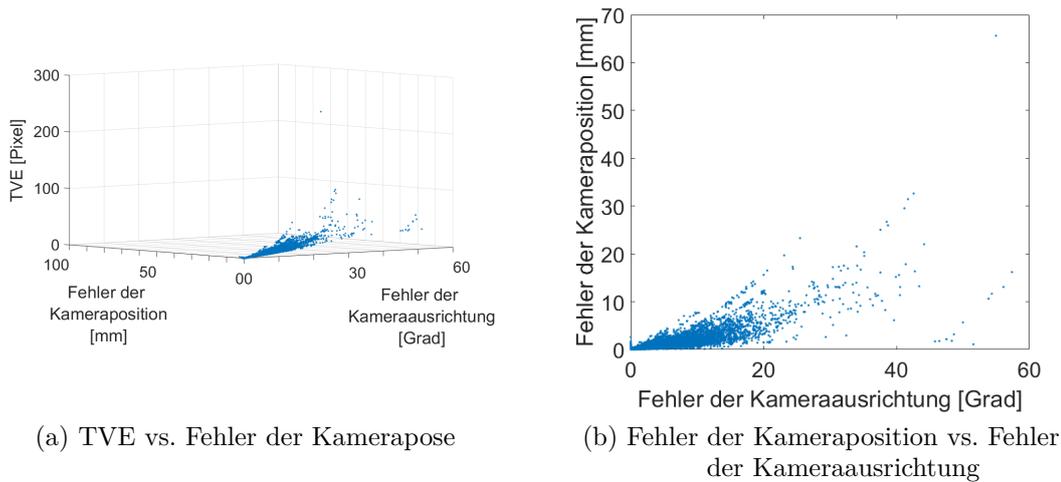


Abbildung 7.9: Fehlerquellen der als erfolgreich eingestuften Registrierungen ($FVE \leq 2$ Pixel). a) TVE aufgetragen über den Fehler der Kamerapose. b) Fehler der Kameraposition und Kameraausrichtung für alle als erfolgreich eingestuften Registrierungen.

keranordnung (siehe Abbildung 7.5) nochmal die Registrierung unter verschiedenen Kamerablickwinkeln evaluiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.10 zu sehen. Auch für diese Markeranordnung muss für eine Robustheit gegenüber verschiedenen Kamerablickwinkeln ein Mindestabstand eingehalten werden. Dieser ist aber kleiner als bei den bisherigen Simulationen, bereits ab zehn Zentimetern kann eine erfolgreiche Registrierung stattfinden. Bemerkenswert ist, dass kein Blickwinkel aufgetreten ist, bei dem eine Registrierung fälschlicherweise als positiv bewertet wurde. Das Verhältnis von TVE zu FVE liegt für alle Blickwinkel immer im Bereich von 0,7 bis 2,7, sodass sowohl der TVE als auch der FVE hier als Maß für eine erfolgreiche Registrierung herangezogen werden könnten.

7.1.3 Diskussion der Ergebnisse

Es ist klar zu sehen, dass die Schätzung der Kamerapose deutlich besser funktioniert, je größer der Abstand der Kamera zu den Markern und je kleiner der Auslenkungswinkel ist. Für größere Kameraabstände spielt der Auslenkungswinkel keine Rolle mehr für das Registrierungsergebnis. Ab welchem Abstand immer eine erfolgreiche Registrierung unabhängig vom Winkel stattfindet, hängt von der betrachteten Markeranordnung ab. Vermutlich ist für den Wert des benötigten Mindestabstands die Ausdehnung der Markeranordnung auf der Nierenoberfläche wichtig.

Außerdem hat sich gezeigt, dass für eine erfolgreiche Registrierung zusätzlich zum Mindestabstand auch ein Blick senkrecht auf die Marker gewählt werden kann. Ein starrer Blick aus nur einer Richtung während einer Operation ist allerdings nicht praktikabel.

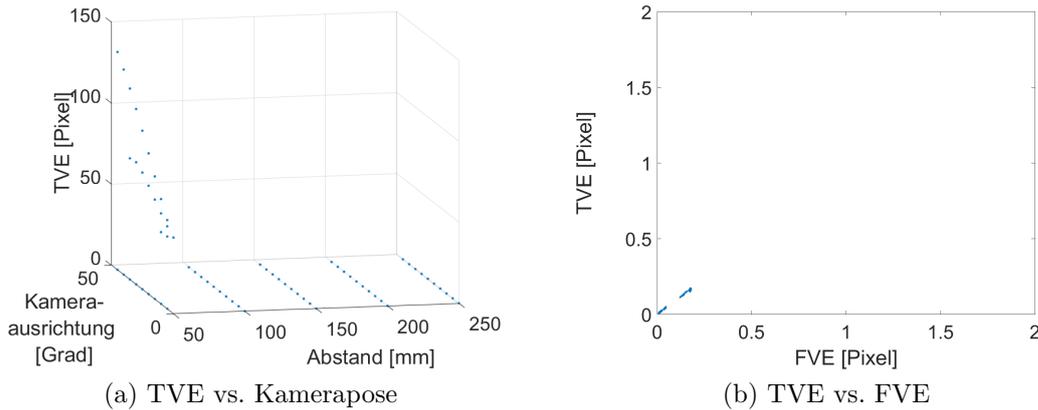


Abbildung 7.10: Simulation verschiedener Kamerablickwinkel für die beste Markeranordnung. a) TVE aufgetragen über die Pose der Kamera. Nur für einen Abstand von 5 cm schlägt die Registrierung für manche Kamerablickwinkel fehl. b) TVE für alle als erfolgreich eingestuftem Registrierungen ($FVE \leq 2$ Pixel). Es treten keine Werte für FVE oder TVE auf, die größer als 0,2 Pixel sind.

Es muss beachtet werden, dass hier eine ideale Detektion der Marker angenommen wurde, da hier nur der Einfluss des Algorithmus untersucht werden sollte. Deshalb sind die Werte von FVE oder TVE deutlich kleiner als bei den echten Experimenten.

Außerdem dient wie zu erwarten der FVE nicht immer als gutes Maß zur Registrierung. Bei welchen und wie vielen Winkeln der FVE allerdings fehlschlägt, hängt wiederum von der Markeranordnung ab.

Die vorgestellte Simulation zur Optimierung der Markeranordnung eignet sich dazu, für einen konkreten Fall eine geeignete Markeranordnung in akzeptabler Zeit zu finden.

Bei den Untersuchungen zur Markeranordnung zeigte sich wie erwartet, dass Anordnungen, bei denen alle Marker in einer Reihe oder ausschließlich am Rand verteilt liegen, vermieden werden sollten, da das zu schlechten Registrierungsergebnissen führt. Das ist im Einklang mit den Ergebnissen von Fitzpatrick, West und Maurer [65].

Bei einer anschließenden Untersuchung des Kamerablickwinkels mit der besten gefundenen Markeranordnung auf die Niere zeigte sich, dass keine Registrierungen fälschlicherweise als korrekt eingestuft wurden. Es scheint, als ob durch eine geeignete Markeranordnung das Anbringen und Detektieren zusätzlicher Marker zur Berechnung des TVE vermieden werden könnte, da sich der FVE in diesem Fall als gutes Maß für den Registrierungserfolg eignet. Ob das auch für andere Fälle mit unterschiedlicher Geometrie gegeben ist und ob sich diese Erkenntnis auch in realen Fällen bewährt, muss noch gezeigt werden. Falls zusätzlich Deformierungen auftreten, wird der FVE trotz geeigneter Markeranordnungen stark vom TVE abweichen

und sich nicht mehr als Qualitätsmaß eignen.

Zudem müssen weitere Untersuchungen zeigen, ob sich die simulierten Markeranordnungen in die Praxis übertragen lassen. Es wurde noch nicht untersucht, ob die Marker mit ausreichender Genauigkeit an der simulierten Stelle angebracht werden können, um auch in der realen Anwendung für eine erfolgreiche Registrierung zu sorgen. Dazu könnten neben Experimenten auch die Simulationen mit einem zusätzlichen Faktor durchgeführt werden, der eine leicht fehlerhafte Platzierung berücksichtigt. So könnte einerseits der Einfluss einer leicht abweichenden Platzierung abgeschätzt werden, oder aber eine Markeranordnung gefunden werden, die zusätzlich noch möglichst robust gegenüber abweichenden Platzierungen ist.

Außerdem wurde die Detektion der Marker nicht berücksichtigt. Da diese aber besonders bei Verdeckungen durch Blut, Rauch oder Gewebe sehr komplex ist, müssten dafür völlig neue Simulationen entwickelt werden. Für die Simulation von Ausbreitung des Lichts in inhomogenem Gewebe müssten z.B. Monte-Carlo-Simulationen eingesetzt werden, die die Simulationszeit deutlich verlängern würden und nicht für jeden individuellen Fall durchgeführt werden könnten.

Dennoch können die hier vorgestellten Simulationen einen wichtigen Hinweis darauf geben, wie die Marker individuell für jeden Fall am besten angebracht werden sollten, sodass eine möglichst zuverlässige Registrierung, auch unter Kamerabewegungen aus verschiedenen Blickwinkeln möglich ist. Allgemein sollten auf jeden Fall die Empfehlungen von Fitzpatrick, West und Maurer ^[65] eingehalten werden, dass die Marker nicht auf einer Linie liegen, um das Ziel verteilt sind und dass nicht alle Marker zu nahe am Ziel platziert sind. Da die geometrischen Gegebenheiten sich von Fall zu Fall stark unterscheiden, sollten die vorgeschlagenen Simulationen individuell für jeden Fall neu durchgeführt werden.

7.2 In-vivo-Versuche

Alle Tierversuche wurden unter den entsprechenden ethischen Richtlinien der jeweiligen Institute durchgeführt. Die Tierversuche unter der Leitung von PD Dr. med. Arianeb Mehrabi und Dr. med. Mohammad Golriz in Heidelberg wurden vom Regierungspräsidium Karlsruhe (Aktenzeichen 35-9185.81/G-68/16) genehmigt.

Mit den folgenden Versuchen soll gezeigt werden, ob die Ergebnisse aus den Ex-vivo-Versuchen auch in vivo bestätigt werden können. Zur Übersichtlichkeit wurden die In-vivo-Versuche mit dem Kürzel „V_{in}“ durchnummeriert. Die ausführlichen Ergebnisse der einzelnen Videosequenzen können im Anhang in Kapitel 12 gefunden werden.

7.2.1 Methoden

Die größte Herausforderung beim Übergang von Ex-vivo- zu In-vivo-Versuchen ist das Anbringen der Marker mit laparoskopischen Instrumenten. Während bei den Ex-vivo-Versuchen das Organ von allen Seiten zugänglich war, das Organ sich nicht bewegte und zum Aufkleben die Klebstoffflasche mit der Hand direkt über dem Marker platziert werden konnte, stehen in vivo ausschließlich drei Trokare für laparoskopische Instrumente zur Verfügung. Erschwerend kommt hinzu, dass das Anreichen durch die Trokare nicht zu sehen ist, da das Laparoskop nur die Operationsszene filmen kann, nicht aber den Weg durch den Trokar. Deshalb sollten die Marker nicht einzeln mit den Instrumenten in das Innere des Bauchraums transportiert werden, um zu vermeiden, dass ein Marker herunterfällt und verloren geht oder durch unkontrollierten Druck durch die Instrumente oder Zusammenstöße mit Trokar oder Bauchwand zerbricht.

Das Anbringen der Marker soll in vivo folgendermaßen ablaufen:

1. Die Marker werden in einen kleinen Kunststoffbeutel gegeben, der mit einem einfachen Klipp verschlossen wird.
2. Durch einen Trokar wird der verschlossene Beutel in das Innere gereicht.
3. Der Kunststoff des Beutels wird mit einer laparoskopischen Schere zerschnitten, um an die Marker zu gelangen.
4. Ein Marker wird vorsichtig mit einem laparoskopischen Greifinstrument aus dem offenen Beutel genommen und an gewünschter Stelle auf dem Organ aufgelegt.
5. Durch eine lange Nadel wird der Klebstoff von oben zum Befestigen auf den Marker geträufelt. Dabei hält der Chirurg oder die Chirurgin die Klebstoffnadel mit dem laparoskopischen Greifinstrument, um auf den Marker zu zielen. Ein Assistent oder eine Assistentin gibt nach Absprache einen Tropfen Klebstoff durch die Nadel, der auf den Marker fällt.
6. Nach kurzer Trockenzeit (einige Sekunden) werden die Schritte 4 und 5 mit den verbleibenden Markern wiederholt.

Die verwendeten Methoden zur Registrierung entsprechen denen des vorherigen Kapitels.

7.2.2 In-vivo-Machbarkeitsanalyse

Die Ergebnisse zur In-vivo-Machbarkeitsanalyse wurden in Stenau et al. ^[A1] veröffentlicht. Leichte numerische Abweichungen in diesem Kapitel zu den veröffentlichten Werten lassen sich durch erneute Auswertung und eine überarbeitete Software erklären.

Nachdem in den Versuchen aus Kapitel 6 gezeigt werden konnte, dass sich fluoreszierende Marker zu einer robusten Registrierung eignen, soll der gesamte Ablauf einer intraoperativen Registrierung *in vivo* getestet werden.

Dabei stehen zwei Aspekte im Vordergrund: Zuerst soll die Frage beantwortet werden, ob das vorgeschlagene Verfahren inklusive Befestigung der Marker durch laparoskopische Instrumente, Aufnahme eines intraoperativen CTs und Lokalisierung der Marker im CT-Bild durchführbar ist. Außerdem soll gezeigt werden, wie sich die Marker *in vivo* bei Verdeckung verhalten.

Experimente

Der Versuch zur In-vivo-Machbarkeitsanalyse (V_{in1}) wurden in Zusammenarbeit mit Jonathan Sorger und weiteren Mitarbeitern der Firma Intuitive durchgeführt (siehe [A1]). Zur Aufnahme wurde das FireFly-System des Roboters da Vinci Xi von Intuitive verwendet. Es wurden fünf fluoreszierende Marker nach den Anweisungen aus Kapitel 5 hergestellt und wie beschrieben auf der Oberfläche einer Schweineniere mit Cyanoacrylat angebracht.

Anschließend wurde ein intraoperatives DynaCT mit dem Artis zeego System (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) aufgenommen, um die 3D-Positionen der Marker relativ zu den relevanten Organen und Strukturen zu bestimmen.

Zur Analyse wurden vier Videosequenzen aufgenommen: Zuerst ca. fünf Minuten mit intensiven Laparoskopbewegungen und leichten Deformierungen der Niere durch die laparoskopischen Instrumente, sowie drei kurze Sequenzen, bei denen die Marker durch Rauch, Blut und Gewebe verdeckt wurden. Wie bei den vorherigen Ex-vivo-Versuchen wurde der Rauch durch Koagulation von Fettgewebe erzeugt. Die Verdeckung durch Blut wurde erreicht, indem die Marker mit etwas Blut desselben Tiers beträufelt wurden. Bei Verdeckung durch Gewebe wurden zwei Marker durch ein Gewebestück verdeckt, das der Chirurg zuvor aus dem Fettgewebe des Tiers präpariert hatte.

Zur Auswertung wurde wie bei den vorherigen Versuchen der Prozentsatz der erfolgreichen Registrierung und der FVE berechnet.

Ergebnisse

Die Marker blieben während des gesamten Experiments (V_{in1}) stabil am Organ und konnten leicht im 3D-Datensatz des CTs lokalisiert werden. Das Anbringen der Marker dauerte ca. 8 Minuten, die Prozedur ist in Abbildung 7.11 zu sehen.

In Abbildung 7.12 sind Bilder der fluoreszierenden Marker auf der Nierenoberfläche sowie das DynaCT registriert zum Laparoskopbild zu sehen.

Die Ergebnisse der Registrierung sind in Tabelle 7.1 dargestellt. Alle Registrierungs-raten lagen bei über 95 %, die Bildrate betrug im Schnitt ca. 30 Hz.

Die Ergebnisse ohne Verdeckung lassen sich nochmals aufschlüsseln in ca. 91% erfolgreiche Registrierungen mit Deformierungen und 96% erfolgreiche Registrierun-

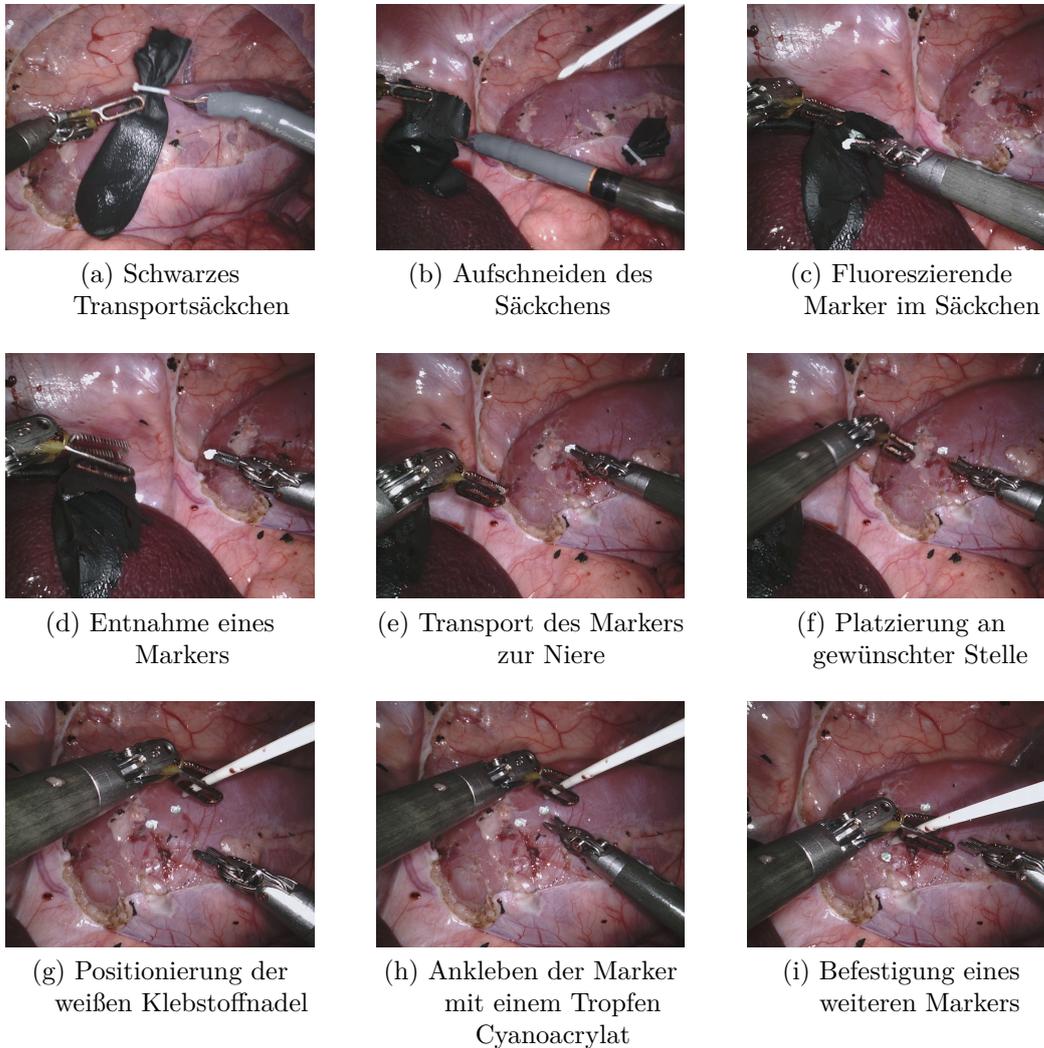


Abbildung 7.11: Intraoperative Anbringung der Marker. In der ersten Zeile ist das Säckchen zum Transport der Marker (a) zu sehen, das aufgeschnitten wird (b), um die Marker zu entnehmen (c). In der zweiten Zeile wird ein Marker auf der Nierenoberfläche platziert (d-f). In der untersten Zeile sieht man, wie mit einer weißen Nadel Cyanoacrylat auf die Marker geträufelt wird, um diese zu befestigen (g-i).

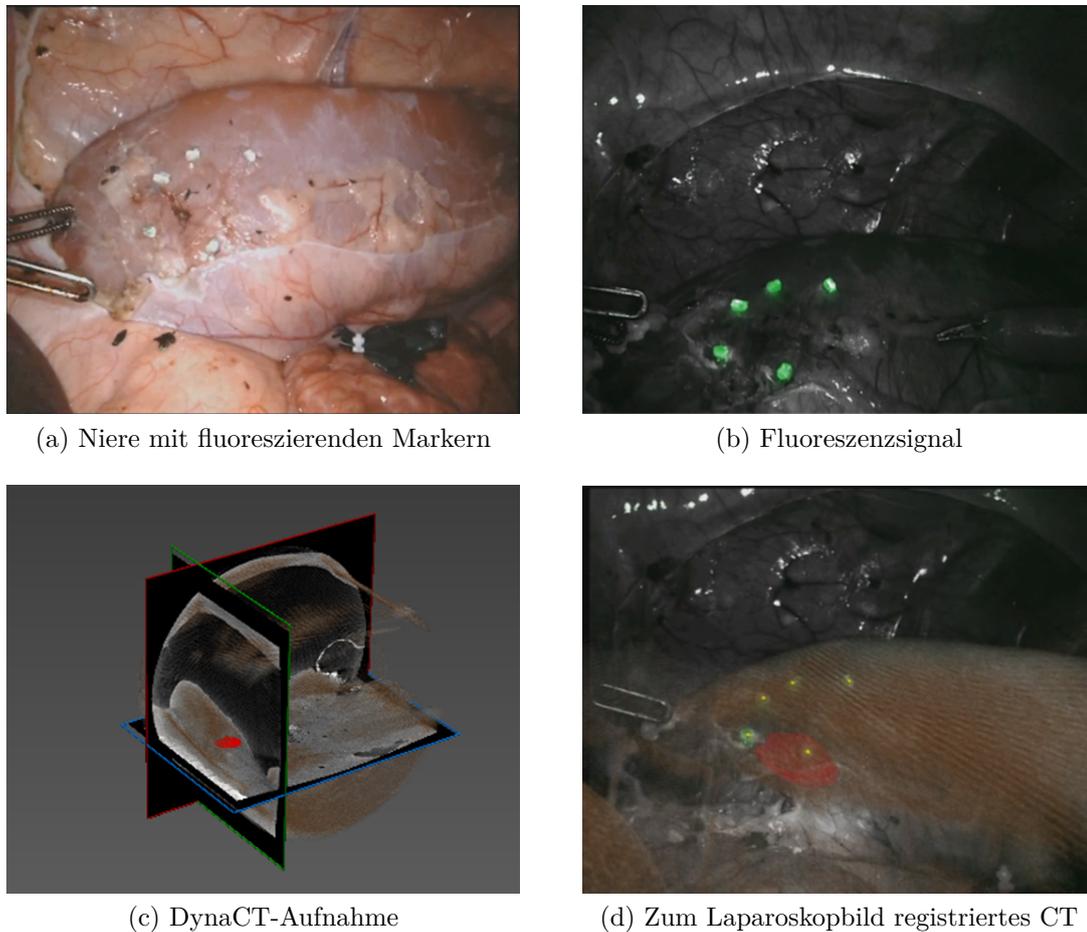


Abbildung 7.12: In-vivo-Machbarkeitsanalyse (V_{in1}). a) Weißlichtaufnahme der fluoreszierenden Marker, die auf einer Schweineniere angebracht sind. Unten rechts ist im Laparoskopbild das zerrissene schwarze Säckchen mit weißem Verschluss zu sehen, das zum Transport der Marker in den Bauchraum verwendet wurde. b) Fluoreszenzsignal der Marker, aufgenommen mit dem FireFly-System des Da-Vinci-Roboters. c) Ansicht des DynaCTs mit einer Tumor-ähnlichen Struktur in rot. d) Das CT wird auf dem laparoskopischen Video (Graustufen) eingeblendet. Das grüne Fluoreszenzsignal wurde zu den digitalen 3D-Positionen der Marker (gelb) registriert. Bildquelle: [A1], nachgedruckt mit Erlaubnis von Springer.

Tabelle 7.1: Ergebnisse der In-vivo-Machbarkeitsanalyse (V_{in1}). p_{Erfolg} beschreibt den Prozentsatz der erfolgreich registrierten Videobilder. Der FVE ist über alle erfolgreich registrierten Videobilder gemittelt.

Szenario	p_{Erfolg}	FVE [px]
Keine Verdeckung	95,9 %	6 ± 4
Rauch	99,8 %	4 ± 1
Blut	97,4 %	3 ± 0.4
Gewebe	95,4 %	10 ± 9

gen, wenn das Organ nicht deformiert wurde. Obwohl die Registrierungsrate ohne Verdeckung auch bei Deformierungen sehr hoch war, muss dieser Wert mit Vorsicht interpretiert werden, da sich die Definition einer erfolgreichen Registrierung (wie schon in Abschnitt 6.1 erläutert) nur auf den FVE bezieht. Alle registrierten Videobilder wurden zusätzlich zur automatischen Auswertung nochmals manuell gesichtet. Dabei fiel auf, dass bei einigen wenigen Videobildern das registrierte CT-Bild nicht zum Laparoskopbild passt. Deutlich zu sehen ist das in Abbildung 7.13. Hier sind jeweils zwei aufeinanderfolgende Videobilder gezeigt, bei denen einmal die Pose des Laparoscops offensichtlich völlig falsch geschätzt wurde.

7.2.3 In-vivo-Analyse der Robustheit

Die Anbindung des Da-Vinci-Roboters an MITK-IGT fand in Rahmen eines von mir betreuten Praktikums in Zusammenarbeit mit Daniel Schmid statt.

In einem weiteren Tierversuch soll in mehreren Experimenten die Robustheit der Registrierung in Abhängigkeit des Blickwinkels und bei Verdeckung analysiert werden. Die Versuche wurden in Zusammenarbeit mit Dogu Teber, Tobias Simpfendörfer, Mohammad Golriz, Parham Fathi und Arianeb Mehrabi durchgeführt.

Methoden zum Anbringen der Marker und zur Registrierung sowie die Auswertung entsprechen denen des vorherigen In-vivo-Versuchs.

Experimente

Zur Analyse der Robustheit wurden mehrere Experimente mit einem Roboter da Vinci Si durchgeführt. Wie in den vorherigen Versuchen wurden fünf fluoreszierende Marker aus ICG und Cyanoacrylat auf einer Schweineniere angebracht, diesmal wurden die Marker aber mit einem Tropfen des Fibrin-Gewebeklebstoffs Tisseel (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) am Organ befestigt.

Da kein intraoperatives CT während des Tierversuchs zur Verfügung stand, wurden die Instrumente des Da-Vinci-Roboters verwendet, um die 3D-Position der Marker zu bestimmen. Während des Eingriffs berührte ein Chirurg nach Anbringen

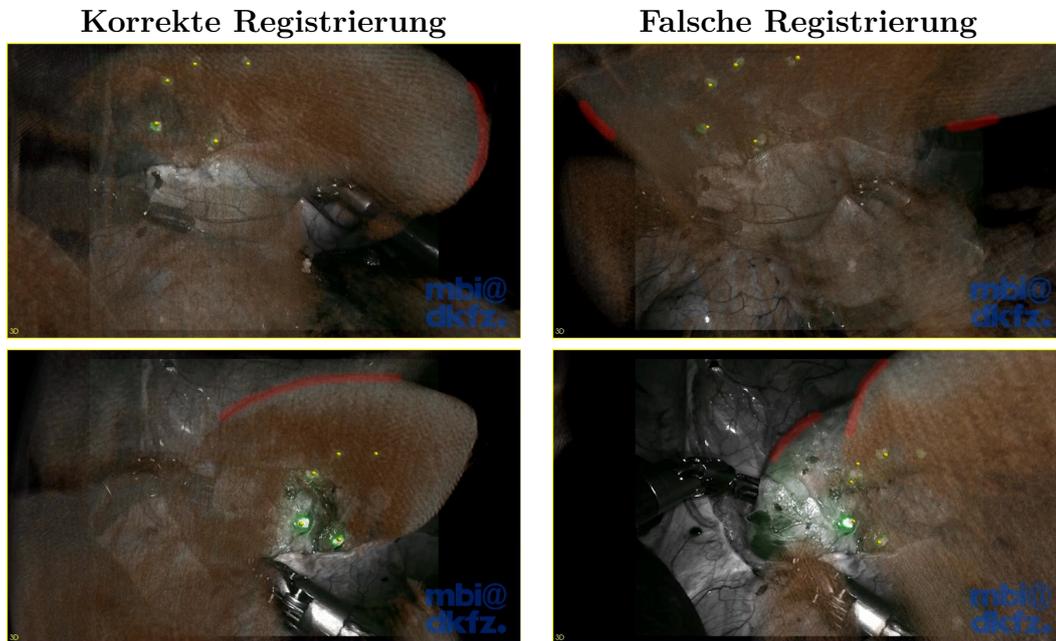


Abbildung 7.13: Die Abbildung zeigt in jeder Reihe zwei aufeinanderfolgende Videobilder. Bei den Bildern in der linken Spalte ist die Registrierung korrekt, während rechts die Registrierung fehlschlägt. Allerdings wird diese Registrierung trotzdem fälschlicherweise als korrekt eingestuft, da der FVE klein ist. In der oberen Reihe schlug die Schätzung der Kamerapose fehl, in der unteren Reihe wurde der obere rechte Marker nicht detektiert. Bei allen gezeigten Bildern wurde die Niere durch ein laparoskopisches Instrument deformiert (jeweils unten im Bild zu sehen).

Ob die Registrierung korrekt oder falsch ist, lässt sich bei den bewegten Videobildern sehr leicht beurteilen. Da dies im Druck nur sehr schwer zu erkennen ist, wurden durch rote Linien Stellen angedeutet, an denen man erkennen kann, dass die Registrierung korrekt oder falsch ist.

aller Marker jeden einzelnen mit der Spitze eines Instruments. So konnten die 3D-Positionen der Marker durch das Instrument aufgenommen werden und standen direkt zur Registrierung zur Verfügung. Dieser Vorgang soll lediglich die Aufnahme des CTs und die Lokalisierung der Marker im CT-Datensatz im Rahmen dieses Versuchs ersetzen. Er soll nicht zur Registrierung verwendet werden, da die relative Bewegung des Instruments zwar ausreichend genau aufgenommen werden kann, die Positionen zwischen Laparoskop und Instrument aber mit einem großen Fehler behaftet ist, sodass eine Registrierung basierend ausschließlich auf den Trackingdaten von Laparoskop und Instrument zu ungenau ist.

Um die Instrumentenposen des Da-Vinci-Roboters zu bestimmen, wurde über dessen API-Schnittstelle der Roboter in MITK-IGT als Trackinggerät eingebunden, sodass die Positionen und Orientierungen des Laparoscops und der Instrumente als Trackingdaten verwendet werden konnten.

Bei dieser In-vivo-Analyse der Robustheit sollen nun drei Aspekte untersucht werden: Der erste Versuch (V_{in2}) soll den Einfluss von Laparoskopbewegungen und verschiedenen Blickwinkeln auf das Registrierungsergebnis untersuchen. Der zweite Versuch (V_{in3}) soll nochmals ausführlicher als bei V_{in1} das In-vivo-Verhalten der Marker bei Verdeckungen – und jetzt insbesondere auch in Kombination mit verschiedenen Blickwinkeln und Kamerabewegung – analysieren. Der letzte In-vivo-Versuch (V_{in4}) soll eine Operationsszene simulieren, um einen Eindruck zu bekommen, wie gut die Registrierung bei realen Bedingungen ist.

Zur Analyse der Kamerabewegungen und des Blickwinkels wurden zwanzig ca. zehn Sekunden lange Szenen aufgenommen (V_{in2}). Die ersten zehn erfolgten ohne Kamerabewegung aus unterschiedlichen Blickwinkeln, bei den nächsten zehn wurde zusätzlich das Laparoskop während der Aufnahme in typischen Bewegungen verschoben und gedreht.

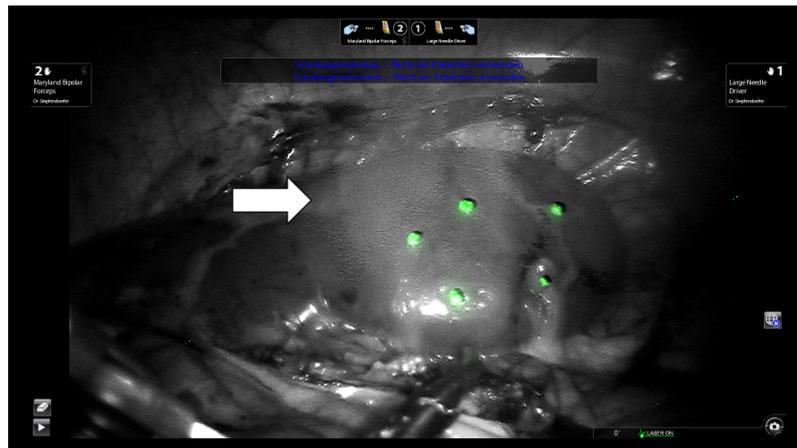
Für die Verdeckungsszenarien wurden jeweils acht ca. fünf Sekunden lange Videosequenzen aufgenommen (V_{in3}): Drei statische Sequenzen aus unterschiedlichen Blickwinkeln mit starker Verdeckung, drei statische Sequenzen aus unterschiedlichen Blickwinkeln mit schwacher Verdeckung und jeweils eine Aufnahme bei starker und schwacher Verdeckung mit Bewegung des Laparoscops. Die Verdeckungsarten entsprechen denen des vorherigen Versuchs: Rauch, Blut und Gewebe. In Abbildung 7.14 ist jeweils ein Beispielbild für jede Verdeckungsart zu sehen.

Als weiteres Experiment wurde eine Operationsszene simuliert, bei der ein Chirurg die Resektionslinie eines (gedachten) Tumors auf der Organoberfläche durch Koagulation anzeichnet (V_{in4}). Hier sollte untersucht werden, wie robust die Registrierung bei einem wirklichen Eingriff ist.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Robustheitsanalyse in Bezug auf die Kamerabewegung und den Blickwinkel (V_{in2}) können in Tabelle 7.2 gefunden werden. Abbildung 7.15 zeigt

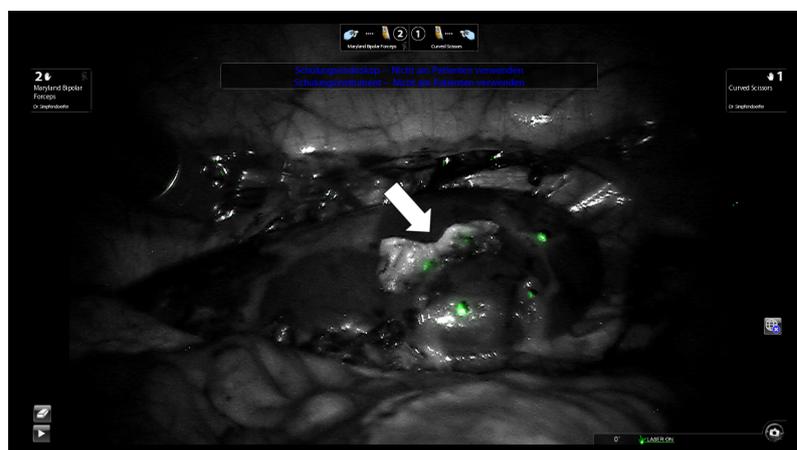
7 Erste Schritte zur klinischen Anwendung



(a) Rauch



(b) Blut



(c) Gewebe

Abbildung 7.14: Verschiedene Verdeckungsarten bei den In-vivo-Versuchen (V_{in3}). Die weißen Pfeile zeigen jeweils die Verdeckung an. a) Verdeckung durch Rauch. Der Pfeil deutet auf den linken Rand einer Rauchschwade. b) Verdeckung durch Blut. Schweineblut fließt in zwei Bahnen über die Schweineniere und die Marker. c) Verdeckung durch Gewebe. Zwei Marker sind durch ein dünnes Gewebestück verdeckt.

Ergebnisse für die einzelnen Verdeckungsszenarien (V_{in3}).

Tabelle 7.2: Ergebnisse der Registrierung ohne Verdeckung, mit bzw. ohne Kamerabewegung (bewegt bzw. statisch), gemittelt über alle jeweils zehn Sekunden lange Videosequenzen der zehn verschiedene Blickwinkel (V_{in2}).

Szenario	p_{Erfolg}	FVE [px]
Statisch	$99 \pm 1 \%$	8 ± 2
Bewegt	$98 \pm 2 \%$	8 ± 4

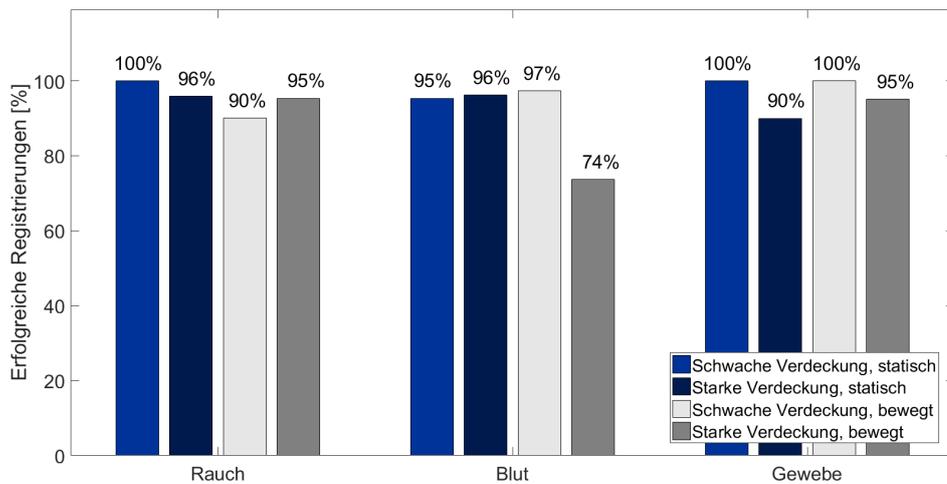


Abbildung 7.15: Ergebnisse der Registrierung bei Verdeckung der Marker (V_{in3}). Der hellere blaue Balken zeigt jeweils den Erfolg der Registrierung bei einer schwachen Verdeckung von Blut, Rauch bzw. Gewebe. Hierbei wurden verschiedene statische Blickwinkel zusammengefasst. Der dunkelblaue Balken zeigt dasselbe für eine starke Verdeckung (viel Rauch, viel Blut oder dickes Gewebestück). Die hellgrauen Balken zeigen die Ergebnisse mit Bewegung des Laparoscops bei schwacher Verdeckung, die dunkelgrauen Balken die Ergebnisse mit Kamerabewegung und starker Verdeckung der Marker.

Bei der simulierten Operationsszene (V_{in4}) wurden die Marker hauptsächlich durch die Instrumente verdeckt, wobei vereinzelt auch Blut und Rauch auftraten. Blut und Rauch störten die Registrierung nicht. Bei der Koagulation entstand zusätzliche NIR Strahlung, die im Fluoreszenzkanal detektiert wurde und fälschlicherweise als Fluoreszenzsignal der Marker interpretiert wurde. Dieses Störsignal ist vermutlich durch die entstehende Hitze bei der Koagulation zu erklären, die kurzzeitig im NIR sichtbar war. Die Registrierungsrate lag bei 49%, einige Beispielaufnahmen sind in Abbildung

7.16 zu sehen.

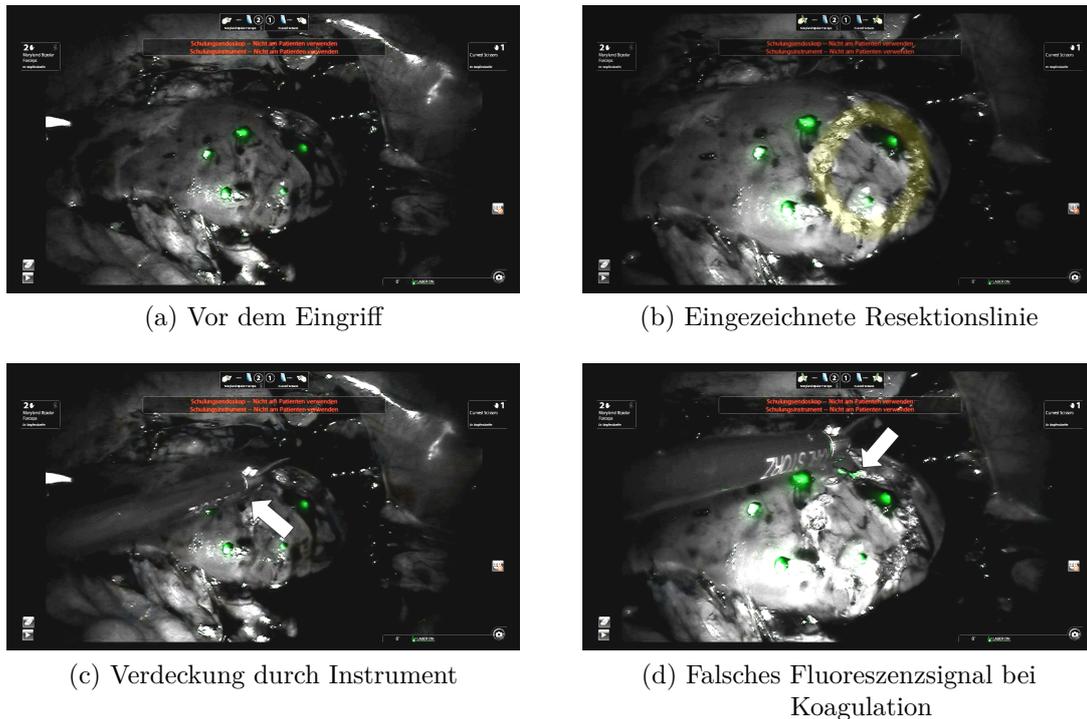


Abbildung 7.16: Simulation einer Operationsszene (V_{in}4). Ein Chirurg zeichnet durch Koagulation auf einer Nierenoberfläche eine Resektionslinie ein. a) Schweineniere mit angebrachten fluoreszierenden Markern (grün) vor dem Eingriff. b) Die eingezeichnete Resektionslinie am Ende des Eingriffs zeigt kreisförmig die Umrisse eines gedachten Tumors. Zur besseren Darstellung wurde diese Resektionslinie nachträglich leicht gelb eingefärbt. c) Verdeckung der Marker durch Instrumente. d) Durch die Hitze der Koagulation entstand NIR Strahlung, die fälschlicherweise im Fluoreszenzkanal als Marker detektiert wurde.

Bei allen Bildern wurden für eine bessere Darstellung im Druck Helligkeit und Kontrast angepasst.

Der durchschnittliche FVE lag bei allen Experimenten im Bereich von 3 bis 12 Pixeln. Die Bildrate bei diesen Experimenten lag im Schnitt bei knapp 70 Hz.

7.2.4 Diskussion der Ergebnisse

Das erste Experiment (V_{in}1) zeigte die erste In-vivo-Anwendung von fluoreszierenden Markern zur intraoperativen Registrierung eines CTs zu laparoskopischen Aufnahmen. Die Marker führen auch in vivo zu einer sehr robusten Registrierung, selbst

wenn sie mit Rauch, Blut oder Gewebe verdeckt sind. Das Anbringen der Marker funktionierte problemlos und ging zügig vonstatten, wobei die Zeit zum Anbringen durch eine gewisse Routine eventuell weiter reduziert werden kann.

Die niedrigeren Werte zur erfolgreichen Registrierung im Szenario ohne Verdeckung im Vergleich zu den Experimenten mit Verdeckung lassen sich durch stärkere Kamerabewegungen und Organdeformierungen bei der Videosequenz ohne Verdeckung erklären.

Obwohl auch für Organdeformierungen sehr hohe Registrierungsraten erzielt werden konnten, sollte über ein anderes Maß zur Bewertung der Registrierung nachgedacht werden. Wie bereits bei Fitzpatrick, West und Maurer ^[65] für den FRE beschrieben, eignet sich der FVE nur bedingt um die Qualität einer Registrierung zu beurteilen. Eine Möglichkeit für ein besseres Kriterium wäre das Anbringen zusätzlicher Marker, die nicht zur Registrierung verwendet werden und anhand derer – wie bei den Ex-vivo-Versuchen beschrieben – der TVE berechnet werden kann. Für eine intraoperative Berechnung des TVEs müsste die Software in Hinblick auf die Rechenzeiten optimiert werden. Außerdem müsste überprüft werden, wie viele Marker zur Evaluierung mittels TVE nötig sind, da jeder zusätzliche Marker Zeit zum Anbringen und Rechenzeit zur Evaluierung benötigt. Es muss beachtet werden, dass sich in einem solchen Fall der TVE immer noch auf die zusätzlich angebrachten Marker als Referenz bezieht und nicht auf das „wahre Target“ wie z.B. den Tumor. Da die zusätzlichen Marker zur Berechnung des TVE auf der Organoberfläche angebracht werden würden, sich das wahre Ziel aber tiefer befindet, wird der TVE *nicht* den Registrierungsfehler des Tumors beschreiben. Dennoch kann der TVE, der aus zusätzlichen Markern berechnet wurde, einen guten Hinweis darauf geben, wie gut die eigentliche Registrierung ist.

Im Gegensatz zu den Ex-vivo-Experimenten (V_{ex3} bzw. V_{ex4}) hat der Blickwinkel des Laparoscops bei den In-vivo-Versuchen zur Robustheit ohne Verdeckung (V_{in2}) einen deutlich geringeren Einfluss auf die Registrierung. Der Unterschied zu den Ex-vivo-Versuchen liegt vor allem an der eingeschränkten Bewegungsfreiheit des Laparoscops. Bei den Ex-vivo-Versuchen konnten sich deutlich stärker unterscheidende Blickwinkel durch Benutzung eines zusätzlichen Trokar-Zugangs in der Trainingsbox gewählt werden, während bei den In-vivo-Versuchen – wie es auch meistens bei klinischen Eingriffen der Fall ist – nur ein einziger Trokar für das Laparoskop verwendet werden konnte.

Bei den Versuchen zur Robustheit mit Verdeckung (V_{in3}) zeigten alle statischen Szenarien ein gutes Ergebnis von mindestens 90%. Der Anstieg der Registrierungsrate bei größerer Rauchmenge im Vergleich zu wenig Rauch unter Kamerabewegung lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass der Rauch im Videobild sehr inhomogen verteilt war und sich die Verteilung des Rauchs auch nicht beeinflussen lies. Deshalb war es extrem schwierig, ähnliche Mengen an Rauch direkt vor denselben Markern zu erzeugen, auch wenn im gesamten Videobild mehr Rauch vorhanden war.

Sowohl bei Verdeckung durch Blut, als auch durch Gewebe hatte die Kamerabewegung einen Einfluss auf das Registrierungsergebnis. Bei Verdeckung durch Blut

verschlechterte sich die Registrierungsrate durch Kamerabewegung und den dadurch veränderten Blickwinkel am stärksten auf nur 74 %. Bei Verdeckung durch Gewebe wirkte sich der veränderte Blickwinkel allerdings positiv auf die Registrierung der Marker unter einem dicken Gewebestück aus.

Bis auf bei Verdeckung durch Gewebe war der Einfluss der Kamerabewegung auf das Registrierungsergebnis stärker als der Einfluss durch den Grad der Verdeckung.

Bei der Operationsszene (V_{in4}) wurde eine deutlich geringere Registrierungsrate erreicht. Das lag vor allem an der Verdeckung durch Instrumente und den Störungen der Fluoreszenzdetektion, die durch Koagulation entstanden. Beide Fehlerquellen könnten vermutlich durch die Positionsinformation der Instrumente verringert werden.

Da durch die Anbindung des Roboters an MITK-IGT die Position der Instrumente bekannt ist, könnte daraus berechnet werden, welche Marker im Bild im Vergleich zum vorherigen Videobild gerade verdeckt sind. Diese Marker könnten von der Registrierung ausgeschlossen werden und die Kamerapose anhand der verbleibenden Marker und der letzten bekannten Kamerapose geschätzt werden. Da die Instrumente ständig in Bewegung sind, ist die Verdeckung meist nur kurzzeitig, sodass eine Schätzung anhand der letzten bekannten Kamerapose und der verbleibenden Marker immer noch akkurat sein sollte.

Der Roboter stellt zusätzlich zur Position der Instrumentenspitze auch die Information bereit, ob gerade koaguliert wird. Dadurch könnte das Fluoreszenzsignal an der Spitze des Instruments zum Zeitpunkt der Koagulation von der Rekonstruktion ausgeschlossen werden.

Während die Verdeckung durch Instrumente ein relativ komplexes Problem ist, sollte sich der zweite Fall – das fälschliche Fluoreszenzsignal – relativ leicht beheben lassen. Dabei muss aber zusätzlich untersucht werden, ob die Genauigkeit des Trackings der Instrumente für diese beiden Ansätze ausreichend ist. Die relative Bewegungen eines Instruments beim Da-Vinci-Roboter (Si) können sehr genau aufgezeichnet werden. Diese Genauigkeit ist z.B. für die Aufnahme der Markerpositionen in 3D ausreichend. Die absoluten Positionen vor allem im Vergleich zur Position des Laparoscops sind aber noch relativ ungenau.

Retrospektiv ist eine Korrektur für Verdeckung durch Instrumente oder Koagulation allerdings nicht mehr möglich, da dazu die Instrumentenpositionen und Aktionen des Chirurgen wie eine Koagulation kontinuierlich und synchronisiert mit dem laparoskopischen Video hätten aufgezeichnet werden müssen.

Falls kein Roboter zur Verfügung steht, könnten Bildverarbeitungsmethoden zum Instrumententracking verwendet werden oder die Registrierung pauschal bei jeder Koagulation unterbrochen werden (z.B. detektiert durch einen Sensor am Fußpedal für die Koagulation).

Die deutlich höhere Bildrate im Vergleich zu den anderen Experimenten lässt sich durch eine andere Komprimierung und Auflösung der Videobilder und daher durch ein schnelleres Einlesen und Verarbeiten der Daten erklären.

Eine wichtige Frage, die noch geklärt werden muss, ist, inwiefern sich die Er-

gebnisse aus der partiellen Nephrektomie auf die Prostatektomie übertragen lassen. Tierversuche zur Registrierung mit dem neuen mikroskopischen Marker ^{68}Ga -PSMA-Fluo sind aus mehreren Gründen schwierig: Zwar konnte in Mäusen bislang das Binden des Markers an Tumorzellen und im Schwein das Anreichern des Markers in der Prostata gezeigt werden ^[B1, B2], aber die Anatomie der Maus ist zu klein, um die Registrierung zu testen und im Schwein gibt es keine zum Menschen vergleichbaren Prostatakrebszellen, sodass keine befallene Lymphknoten zur Registrierung genutzt werden können. Bis zur ersten Anwendung am Patienten müssen noch einige Studien – vor allem zur Verträglichkeit – durchgeführt werden. Erst dann wird sich zeigen, ob sich Lymphknoten zur Registrierung eignen und wie die Software zur Registrierung in der Nephrektomie für die Prostatektomie angepasst werden muss.

Kapitel 8

DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde ein neues Konzept zur intraoperativen Registrierung in der Laparoskopie basierend auf NIR fluoreszierenden Markern entworfen. Dabei standen beispielhaft zwei Anwendungsgebiete der Urologie im Fokus: Bei der partiellen Nephrektomie werden makroskopische Marker verwendet, die auf das Organ aufgeklebt werden, wohingegen in der Prostatektomie mikroskopische Marker injiziert werden, die spezifisch an anatomische Zielstrukturen binden.

Für die Anwendung in der Nephrektomie wurden makroskopische Marker entwickelt, die aus ICG, einem Kontrastmittel zur CT-Bildgebung und Cyanoacrylat als Bindemittel bestehen. Diese Marker können stabil auf einer Organoberfläche angebracht werden und können durch ihre Anregungs- und Emissionswellenlänge mit herkömmlichen Systemen zur Fluoreszenzbildgebung detektiert werden, die auch ICG darstellen können. In ersten Ex-vivo-Versuchen ($V_{\text{ex}1}$) konnte gezeigt werden, dass eine intraoperative Registrierung mit fluoreszierenden Markern mit einer hohen Genauigkeit und in Echtzeit möglich ist, wobei die fluoreszierenden Marker deutlich robuster bei Verdeckung durch Rauch, Blut oder Gewebe sind als herkömmliche Marker ($V_{\text{ex}2}$). Beim Vergleich verschiedener Hardwarekomponenten ($V_{\text{ex}3-4}$) zeigte sich, dass mit dem FireFly-System, das im Da-Vinci-Roboter verbaut ist, die Detektion der Marker und damit auch das gesamte Registrierungsergebnis besser ist, als bei Verwendung des Storz-Systems, bei dem das Fluoreszenzsignal nicht separat bereitgestellt wird.

Durch Computersimulationen wurde die Abhängigkeit des Registrierungserfolgs vom Blickwinkel des Laparoscops auf die Marker und von der Anordnung der Marker auf der Organoberfläche untersucht. Dabei konnte beispielhaft für eine konkrete Nierenform und Tumorumlage eine Markieranordnung gefunden werden, die auch bei verschiedenen Kamerablickwinkeln sehr gute Registrierungsergebnisse liefert.

Der erstmalige In-vivo-Einsatz ($V_{\text{in}1}$) fluoreszierender Marker zur intraoperativen Registrierung zeigte, dass das Konzept auch unter realen Bedingungen umgesetzt werden kann und zu einer erfolgreichen Registrierung führt. Dabei wurde ein Vorgehen entwickelt und getestet, wie die Marker laparoskopisch in vertretbarer Zeit am Zielorgan befestigt werden können. Weitere Experimente im Tier ($V_{\text{in}2-4}$) bestätigten die Erkenntnisse aus den Ex-vivo-Versuchen, z.B. dass die Marker sehr robust gegenüber Verdeckungen durch Rauch, Blut und Gewebe sind. Die größte Fehlerquelle bei diesen In-vivo-Versuchen waren die Verdeckung durch Instrumente und Organverformungen, die in der vorgeschlagenen Prototyp-Implementierung kaum erkannt und nicht korrigiert wurden.

In diesem Kapitel sollen nun nochmals die wichtigsten Punkte der Versuche diskutiert und die Umsetzungen des Konzepts in Hinblick auf notwendige Schritte zu einem klinischen Transfer analysiert werden.

Das Erkennen von fehlerhaften Registrierungen ist ein generelles Problem von Registrierungsmethoden. Es muss während eines Eingriffs evaluiert werden, ob die aktuelle Registrierung korrekt ist bzw. sich im Rahmen eines akzeptablen Fehlers befindet. Der in dieser Arbeit verwendete FVE eignet sich nur bedingt zur Bewer-

tung der Qualität der Registrierung und Deformierungen werden durch das Inside-Out-Tracking nicht berücksichtigt. Eine Möglichkeit wäre, dass zusätzliche Marker angebracht werden, um einen TVE anhand der zusätzlichen Marker zu berechnen und diesen Wert als Qualitätsmaß zu verwenden. Dieser TVE ist in der Regel ein besseres Maß, um die Korrektheit der Registrierung zu bewerten. Dieser Wert, der anhand zusätzlicher Marker berechnet werden kann, gibt aber nicht den TVE der eigentlichen Zielstrukturen an, da deren Lage während eines klinischen Eingriffs unbekannt ist. Der wahre Registrierungsfehler kann aber aus dem TVE der zusätzlichen Marker durch verschiedene Methoden ^[65] abgeschätzt werden.

Außerdem wäre es sinnvoll, den vorgestellten Ansatz mit anderen Registrierungsmethoden zu kombinieren. Die punktbaasierte Registrierungsmethode, die für die Prototyp-Implementierung in dieser Arbeit verwendet wurde, zeichnet sich durch Schnelligkeit, Genauigkeit der Registrierung und eine einfache Implementierung aus. Deshalb wurde sie gewählt, um die Machbarkeit der Registrierung mit fluoreszierenden Markern zu zeigen. Um die Registrierung vor allem in Gegenwart von Organdeformierungen weiterzuentwickeln, sollten Folgeprojekte dieses Konzept beispielsweise mit oberflächenbasierten Methoden kombinieren. Durch fluoreszierende Marker kann eine grobe initiale Registrierung erfolgen, die dann durch Oberflächenrekonstruktion ^[134] und biomechanische Modelle ^[219] korrigiert und angepasst werden kann.

Marques et al. ^[137] zum Beispiel verwenden bereits in vivo Stereo-Oberflächenrekonstruktionen, Bildverarbeitungsmethoden zum Tracken der Organe und biomechanische Modelle für eine Registrierung. Als verbleibendes Problem nennen sie die Robustheit der Methode, vor allem bei Verdeckung des Sichtfelds durch Rauch. Hier könnte eine Kombination mit zusätzlichen fluoreszierenden Markern die Anwendung stabiler machen.

Sowohl das Storz- als auch das FireFly-System des Da-Vinci-Roboters eignen sich zu einer Registrierung mit fluoreszierenden Markern, wobei das FireFly-System durch eine bessere Markerdetektion überlegen war. Das lag vor allem an der Art, wie das Fluoreszenzsignal bereitgestellt wurde. Während der da Vinci das NIR auf einem eigenen (grünen) Farbkanal bereitstellt, musste das Fluoreszenzsignal des Storz-Systems nachträglich von dem Umgebungsbild getrennt werden. Allerdings wird bei dem FireFly-System das Umgebungsbild nur in Graustufen und das Fluoreszenzsignal nicht im Weißlicht-Modus dargestellt, sodass die Chirurgeninnen und Chirurgen immer noch zwischen den beiden Modi umschalten müssen. Andererseits haben sie so die vollständige Kontrolle darüber, wann zusätzliche Informationen eingeblendet werden sollen (im Fluoreszenzmodus) und wann die Sicht auf die Operationsszene nicht durch Einblendungen gestört werden soll. Dennoch wäre ein weiterentwickeltes Fluoreszenzsystem wünschenswert, das sowohl das Weißlicht-Umgebungsbild als auch das Fluoreszenzsignal gleichzeitig aufnehmen und je nach Bedarf das reine Weißlichtbild oder eine Kombination aus Fluoreszenz und Umgebungsbild in Echtfarben anzeigen kann. Technisch ist es möglich und auch schon in Forschungssystemen ^[75, 234] und im PINPOINT System der Firma Novadaq ^[177] umgesetzt, sodass

sowohl das normale Laparoskopbild als auch – je nach Bedarf – das Fluoreszenzbild zusätzlich eingeblendet werden kann. Um diese Systeme erfolgreich – also mit hoher Detektionsrate der Marker – für die Registrierung mit fluoreszierenden Markern nutzen zu können, müsste das Fluoreszenzsignal trotz gleichzeitiger Anzeige mit dem Weißlichtbild separat für die Registrierung zur Verfügung stehen. Dieser Zugriff auf das Gerät und vor allem die medizinische Zulassung eines solchen Gesamtsystems ist nicht einfach, deshalb sollte diese Aufgabe von den großen Laparoskopherstellern übernommen werden.

Die nächsten beiden Abschnitte widmen sich der Umsetzung dieses Konzepts. Da die Ergebnisse der Versuche zur partiellen Nephrektomie in den vorherigen Kapiteln schon ausführlich diskutiert wurden, liegt der Schwerpunkt im Folgenden auf der Umsetzung in der Prostataktomie. Für die partielle Nephrektomie werden lediglich die wichtigsten Punkte nochmals aufgegriffen.

8.1 Umsetzung für die Nephrektomie

Für die Nephrektomie sollen makroskopische Marker zum Einsatz kommen, die auf ein Organ aufgeklebt werden. Dieses Vorgehen wurde in den vorherigen Kapiteln bereits ausführlich durch Ex- und In-vivo-Versuchen analysiert.

Um das in dieser Arbeit vorgestellte Konzept zur intraoperativen Registrierung in die Klinik zu bringen, müssen vor allem geeignete Marker entwickelt und auf ihre Verträglichkeit getestet werden. Auch wenn die in Kapitel 5 vorgestellten Marker ausschließlich aus zugelassenen Substanzen bestehen, so ist noch nicht klar, ob auch der gesamte Marker biologisch verträglich ist. Vor allem der Verbleib im Körper und der Abbau der Marker müssen noch genauer untersucht werden. Unter Umständen müssen auch völlig neue Marker entwickelt werden, die dieselben Eigenschaften wie die bisherigen Marker haben. Zusätzlich sollte untersucht werden, welche Größe der Marker sich am besten zur Registrierung eignet, da die Marker nicht rund sind. Somit erlauben kleinere Marker eine größere Genauigkeit der Registrierung, große Marker können dahingegen leichter detektiert werden. Es muss auch einen gewissen Mindestabstand zwischen den Markern geben, da sonst das Fluoreszenzsignal – besonders bei erschwerten Bedingungen wie schnelle Kamerabewegungen oder Verdeckung – nur schwer zwischen den einzelnen Markern abgegrenzt werden kann.

Ein weiterer kritischer Punkt ist die Integration in den chirurgischen Arbeitsablauf. Auch wenn dieser im Vergleich zu anderen Methoden schon deutlich verbessert wurde, so muss der klassische Arbeitsablauf dennoch zum Anbringen der Marker und zur Aufnahme eines intraoperativen CTs unterbrochen werden. Außerdem ist nicht in jedem Operationssaal ein C-Arm oder DynaCT zur direkten Aufnahme eines intraoperativen CTs vorhanden. Es wird sich zeigen müssen, ob diese zwei Schritte und die damit verbundenen Kosten und der Zeitverlust für den Mehrgewinn an

Information während der partiellen Nephrektomie zu vertreten sind.

8.2 Umsetzung für die Prostatektomie

In der Prostatektomie soll eine fluoreszierende Variante des Radiotracers ^{68}Ga -PSMA-11 zum Einsatz kommen. Wie bereits in Kapitel 4.2.2 beschrieben, soll diese fluoreszierende Variante (^{68}Ga -PSMA-Fluo) einige Tage vor der Operation injiziert werden. Das ^{68}Ga -PSMA-Fluo bindet spezifisch an Prostatakrebszellen und ermöglicht so die Detektion von malignen Lymphknoten sowohl in einem präoperativen PET, als auch intraoperativ über das Fluoreszenzsignal.

Um ^{68}Ga -PSMA-Fluo zur intraoperativen Registrierung nutzen zu können, müssen noch einige Fragen geklärt werden, die grob in drei Kategorien eingeteilt werden können: (1) der Einsatz von ^{68}Ga -PSMA-Fluo im Patienten, (2) die Verwendung von Lymphknoten als Marker und (3) Deformierungen der Organe. Diese drei Bereiche werden im Folgenden ausführlicher diskutiert.

Anmerkungen zu ^{68}Ga -PSMA-Fluo

Der wichtigste Schritt für einen intraoperativen Einsatz von ^{68}Ga -PSMA-Fluo zur Registrierung ist die Zulassung des Markers. Dazu muss die biologische Verträglichkeit in toxologischen Studien, insbesondere für höhere Dosen, überprüft werden. Außerdem muss erforscht werden, ob das Fluoreszenzsignal auch nach längerer Zeit (mehrere Tage zwischen präoperativer Aufnahme und Operation) noch sichtbar ist und stabil an vorgesehener Stelle bleibt.

Im Rahmen des Forschungsprojekts, das bereits in der Einleitung erwähnt wurde und zu dem auch diese Arbeit gehört, wurden von Baranski et al. bereits erste In-vivo-Studien an Mäusen und Schweinen durchgeführt. Dabei wurde gezeigt, dass ein solcher fluoreszierender Marker an PSMA bindet und so die Prostata im Schwein oder Prostatatumore in der Maus aufleuchten lässt. ^[B1, B2] Da die Anatomie der Maus deutlich kleiner als die des Menschen ist und Schweine ein anderes Tumormodell für die Prostata im Vergleich zum Mensch besitzen, ist es äußerst schwierig, In-vivo-Daten aus Tierversuchen aufzunehmen, mit denen eine intraoperative Registrierung entwickelt werden kann. Deshalb ist die Zulassung zum Einsatz am Menschen der wichtigste Schritt, um eine geeignete Software zur Registrierung zu entwickeln.

Die nächsten Schritte sollten sich dann der Bestimmung einer geeigneten Dosierung widmen. Die Dosis muss stark genug sein, um ein klares Fluoreszenzsignal der Lymphknoten zu erhalten, aber gleichzeitig auch schwach genug, um noch gut verträglich zu sein und um das Hintergrundrauschen gering zu halten. Das Hintergrundrauschen kann entstehen, falls sich das ^{68}Ga -PSMA-Fluo zusätzlich an anderen Stellen im Körper anreichert oder sich durch den Stoffwechselkreislauf noch in den Blutbahnen oder den Harnwegen befindet. In den bereits erwähnten Tierversuchen

hat sich wie erwartet gezeigt, dass auch die Prostata im Schwein ^{68}Ga -PSMA-Fluo aufnimmt und so ein schwaches Fluoreszenzsignal detektiert werden konnte. Da auch die menschliche Prostata PSMA exprimiert, ist auch hier ein schwaches Fluoreszenzsignal zu erwarten. Inwiefern dieses Hintergrundsignal die Detektion des ^{68}Ga -PSMA-Fluo in befallenen Lymphknoten beeinflusst, muss ausführlich untersucht werden. Da PSMA in Prostatakrebszellen in einer sehr viel höheren Konzentration vorkommt als im gesunden Prostatagewebe, sollte das Hintergrundsignal relativ gering sein und die Registrierung kaum stören. Eventuell könnte man das schwache Fluoreszenzsignal der Prostata sogar als eine zusätzliche Hilfe zur Registrierung verwenden, falls die Umrisse der Prostata über dieses schwache Fluoreszenzsignal bestimmt werden können.

Eine größere Herausforderung als das Hintergrundsignal der Prostata wird voraussichtlich das Fluoreszenzsignal des primären Tumors darstellen, da dieser auch in sehr hoher Konzentration PSMA exprimiert. Ohne Daten eines realen Falls lassen sich nur Vermutungen anstellen, ob sich das Fluoreszenzsignal des Tumors von dem der befallenen Lymphknoten separieren lässt oder ob der Tumor alles in näherer Umgebung überstrahlt. Eventuell ist es sogar möglich, das Signal des Tumors ebenfalls zur Registrierung zu nutzen, allerdings müsste dann die punktbasierte Registrierungsmethode, die in dieser Arbeit verwendet wurde und die für die Registrierung mit Lymphknoten angedacht ist, durch ein anderes, z.B. oberflächen- oder volumenbasiertes Registrierungsverfahren ersetzt werden. Selbst in dem Fall, dass es nicht möglich sein sollte, den Tumor zur Registrierung zu nutzen, kann es sein, dass durch Vorwissen aus präoperativen Daten die relative Lage und Ausdehnung des Tumors verwendet werden kann, um zumindest das Fluoreszenzsignal des Tumors von dem der Lymphknoten zu trennen.

Sobald die Prostata entfernt wurde, sollten die einzig verbleibenden Fluoreszenzquellen im Operationsbereich die Lymphknoten sein. Nach der Entfernung der Prostata werden die Verformungen des Gewebes zwar so stark sein, dass eine neue intraoperative CT-Aufnahme nötig ist, dafür sollte aber kein Hintergrundsignal mehr die Registrierung stören. Hier sollten die Lymphknoten relativ einfach zur Registrierung genutzt werden können, um z.B. tiefer liegende Lymphknoten oder Risikostrukturen zu finden.

In den ersten In-vivo-Versuchen mit ^{68}Ga -PSMA-Fluo, die von Baranski et al. [B1, B2] in Zusammenarbeit durchgeführt wurden, zeigte sich, dass ^{68}Ga -PSMA-Fluo über die Niere und den Harnleiter ausgeschieden wird. Auch hier muss wieder überprüft werden, ob das Fluoreszenzsignal des Harnleiters die Detektion und Registrierung stört. Wahrscheinlicher ist aber, dass das Ausscheiden über den Harnleiter als weiterer Vorteil genutzt werden kann. Der Harnleiter gehört bei der Prostatektomie zu den Risikostrukturen, die nicht verletzt werden dürfen, aber auch schwer zu identifizieren sind. Durch ^{68}Ga -PSMA-Fluo konnte im Schwein der Harnleiter dargestellt werden. Das kann dem Chirurgen oder der Chirurgin zusätzliche Hinweise zur Orientierung geben und eventuell als zusätzliche Markierung zur Registrierung

genutzt werden.

Eine Lösungsmöglichkeit, die allerdings noch in weiter Ferne liegt, wäre die Verwendung eines zweiten oder sogar dritten Fluoreszenzfarbstoffs, um damit den Harnleiter oder ggf. sogar den Tumor zusätzlich einzufärben. Diese weiteren Farbstoffe müssten in einem anderen Wellenlängenbereich fluoreszieren, damit das Signal klar von dem des ^{68}Ga -PSMA-Fluo getrennt werden kann. Fluoreszenzsysteme, die gleichzeitig mehrere Farbstoffe verschiedener Wellenlängen detektieren können, werden z.B. vom Fraunhofer-Institut in der Abteilung „Automatisierung für die Medizin und Biotechnologie“ entwickelt. ^[54] Allerdings ist die Entwicklung und Zulassung weiterer Farbstoffe, die entweder an Zielstrukturen binden oder sich zumindest im Harnleiter anreichern, sehr aufwändig.

Anmerkungen zur Verwendung von Lymphknoten als Marker

Im Gegensatz zur Nephrektomie, bei der makroskopische Marker an gewünschter Stelle angebracht werden können, ist bei der Prostatektomie die Lage der Marker durch die Lymphknoten vorgegeben. Die Simulationen aus Kapitel 7 haben allerdings gezeigt, wie wichtig eine gute Markieranordnung für das Registrierungsverfahren ist. Da sich die Anordnung nicht beeinflussen lässt, muss überprüft werden, ob evtl. ein anderer Algorithmus oder eine Kombination aus mehreren Registrierungsverfahren für eine stabile Anwendung verwendet werden sollten.

Ein weiteres Problem könnte sich daraus ergeben, dass die Lymphknoten nicht mehr auf der Organoberfläche sondern gegebenenfalls auch tiefer liegen können. Dadurch kann es sein, dass nicht alle Lymphknoten gleichzeitig zu sehen sind. Für eine stabile Registrierung sind aber mindestens vier Marker notwendig. Das Fluoreszenzsignal ist zwar bis zu einer Tiefe von einem Zentimeter sichtbar, doch erste In-vivo-Versuche am Patienten müssen zeigen, wie die Verteilung der befallenen Lymphknoten im Menschen ist und ob diese Tiefe genügt, um ausreichend viele Lymphknoten gleichzeitig zu sehen. Außerdem sind nur die befallenen Lymphknoten sichtbar. Wie viele Lymphknoten befallen sind, hängt vom Stadium der Tumorerkrankung ab. Es kann sein, dass es insgesamt nicht genügend befallene Lymphknoten im Sichtfeld gibt. Das ist zwar gut für den Patienten, da es bedeutet, dass die Erkrankung noch nicht sehr weit fortgeschritten ist, es ist aber problematisch für die Registrierung. In solchen Fällen müssten zusätzliche Methoden (z.B. Oberflächenrekonstruktionen) oder weitere Strukturen zur Registrierung hinzugezogen werden. Dazu kommen wie bereits erwähnt z.B. der Tumor selbst oder der Harnleiter in Frage. Theoretisch können auch nicht-fluoreszierende Strukturen zu Hilfe gezogen werden, die allerdings wiederum nicht robust gegenüber Verdeckung sind. Vermutlich muss in solchen Fällen, bei denen nicht genügend befallene Lymphknoten sichtbar sind, ein Kompromiss zwischen der Robustheit (nur fluoreszierende Marker) und der Genauigkeit der Registrierung (möglichst viele Marker) eingegangen werden. In jedem Fall muss aber auf Softwareseite ein Algorithmus implementiert sein, der berücksichtigt, dass nur eine unter Umständen unbekannte Teilmenge der Marker gleichzeitig zu sehen ist.

Es sollte auch erwähnt werden, dass nicht alle Tumorzellen PSMA exprimieren. Bei einigen wenigen Tumorerkrankungen können die Zellen bereits so stark krankhaft verändert sein, dass ^{68}Ga -PSMA-Fluo nicht mehr an die Tumorzellen binden kann und somit weder der Tumor noch die Lymphknoten fluoreszieren. In so einem Fall können nur noch andere Marker oder Registrierungsverfahren verwendet werden.

Anmerkungen zur Deformierung der Organe

Deformierungen der Organe können sowohl zwischen der präoperativen PET/CT-Aufnahme als auch während der Operation auftreten. Zwischen der präoperativen Aufnahme und der Operation werden die Organe zusätzlich zu normalen Bewegungen im Körper durch das Aufblähen des Bauchraums verschoben und deformiert. Die entscheidende Frage ist, ob die präoperative Lage der befallenen Lymphknoten und des Tumors relativ zu den wichtigen Strukturen noch ausreichend übereinstimmt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass schon leichte Abweichungen der Position des intraoperativen Fluoreszenzsignals zur präoperativen Position der Marker genügen, sodass keine akkurate Registrierung mehr möglich ist. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, ist die Aufnahme eines intraoperativen CTs, das zu dem präoperativen PET/CT registriert wird. Zwar ist das ^{68}Ga -PSMA-Fluo im intraoperativen CT (ohne Radioaktivität des Galliums im Vergleich zum PET) nicht mehr zu sehen, aber durch die Verformungen der Organe zwischen dem prä- und intraoperativen CT und biomechanischen Modellen könnte die neue Lage der durch ^{68}Ga -PSMA-Fluo markierten Strukturen vorhergesagt und korrigiert werden. Ob diese Korrektur der 3D-Position der Marker für eine Registrierung akkurat genug ist, werden weitere Versuche zeigen müssen.

Alternativ könnte der Radiotracer PSMA-Fluo statt mit Gallium mit einem anderen Atom dotiert werden, das in einem CT sichtbar ist. Das ist allerdings chemisch nicht einfach umzusetzen und erfordert vermutlich die Neuentwicklung eines PSMA-basierten fluoreszierenden Markers. Neben der zeitaufwändigen Entwicklung müsste dieser Marker auch wieder für den klinischen Einsatz zugelassen werden. Deshalb ist es in naher Zukunft unwahrscheinlich, dass dieser Ansatz in der Klinik umgesetzt wird.

Während der Operation kommt es zu leichten Verformungen und Verschiebungen der Organe durch Atmung, Herzschlag oder Bewegungen des Verdauungstraktes. Die stärksten Verformungen stammen aber vom Eingriff selbst, sobald die Resektion des Tumors beginnt und große Teile des Gewebes entfernt werden.

Eine Möglichkeit, auch für diese Verformungen zu korrigieren, wäre wieder ein intraoperatives CT, aus dem man über Modelle die Verschiebung der Lymphknoten abschätzen kann. Es ist aber auch möglich, dass die Registrierung lediglich zur Planung der Resektion verwendet wird. Zu Beginn des Eingriffs wird mithilfe der eingeblendeten Strukturen die Lage von Tumor und Risikostrukturen durch Koagulation auf dem Organ angezeichnet, an denen sich der Chirurg oder die Chirurgin während

des folgenden Eingriffs orientieren kann. Dies hat auch den Vorteil, dass während der Resektion eine freie Sicht auf die Operationsstelle möglich ist, ohne Gefahr zu laufen, dass die Sicht auf wichtige Strukturen durch die Einblendungen verdeckt ist. Sobald die Entfernung der Prostata beendet ist und die Lymphadenektomie beginnt, sind die Verformungen des Lymphgewebes voraussichtlich so stark, dass keine Registrierung mehr möglich ist. Die verbleibende Aufgabe ist nun das Entfernen der befallenen Lymphknoten. Diese leuchten Dank des ^{68}Ga -PSMA-Fluo immer noch auf und sollten somit auch ohne Registrierung noch relativ einfach aufzufinden sein. Wegen der NIR Wellenlänge des Fluoreszenzsignals können die Lymphknoten auch noch in einer gewissen Tiefe gefunden werden.

8.3 Ausblick und Schlussfolgerung

Wie wichtig die Markerentwicklung für eine klinische Umsetzung ist, wurde in den vorherigen Abschnitten bereits ausführlich beschrieben.

Vor allem in der Nephrektomie sollte als nächstes untersucht werden, in wie fern sich die Ergebnisse aus den Simulationen für eine geeignete Markeranordnung auf reale Fälle übertragen lassen. Dazu sind weitere Ex- und In-vivo-Versuche notwendig.

Zusätzlich sollte eine automatische Bestimmung geeigneter Farbwerte zur Markerdetektion implementiert werden, da diese Werte einen sehr großen Einfluss auf den Registrierungserfolg haben und stark von der jeweiligen Operationsszene, dem Abstand des Laparoscops zu den Markern und der Beleuchtung abhängen.

Um die Qualität der Registrierung besser bewerten zu können und so die Einblendung zusätzlicher Informationen bei fehlgeschlagener Registrierung auszusetzen, sollte eventuell ein anderes Maß als der bislang verwendete FVE eingesetzt werden. Eine einfache Lösung wäre das Anbringen zusätzlicher Marker zur Berechnung eines TVEs, was allerdings den Arbeitsaufwand beim Anbringen der Marker erhöht.

Für die Prostatektomie müssen die Algorithmen zur Registrierung voraussichtlich stark an die veränderten Gegebenheiten im Vergleich zur Nephrektomie angepasst werden. Dies ist allerdings erst möglich, wenn erste Patientendaten vorliegen, an denen das Verhalten von ^{68}Ga -PSMA-Fluo im Menschen untersucht werden kann.

Die vorgestellten In- und Ex-vivo-Versuche haben klar gezeigt, dass eine akkurate intraoperative Registrierung mit fluoreszierenden Markern möglich und diese den herkömmlichen Methoden bei Verdeckung durch Rauch, Blut und Gewebe deutlich überlegen ist. Deshalb ist das Potenzial für einen Transfer zur klinischen Anwendung besonders hoch.

Die Entwicklung des neuen Ansatzes zur Registrierung mit NIR Fluoreszenz und die ersten Schritte hin zur klinischen Anwendung waren nur möglich, weil Entwicklungen und Erkenntnisse aus unterschiedlichsten Fachbereichen kombiniert wurden. Für einen Fortschritt in der Medizin ist die Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen unverzichtbar, wie am Beispiel dieses Projekts deutlich wurde.

Es ist Aufgabe der Chirurgeninnen und Chirurgen, Probleme im klinischen Alltag zu benennen und Anforderungen an ein neues System zu stellen. Die Physik muss grundlegende Probleme wie die Absorption von Licht im Gewebe erklären und Alternativen aufzeigen, um so bessere Daten zu liefern, die von Informatikerinnen und Informatikern zur Visualisierung und Bildverarbeitung genutzt werden können. All diese theoretischen Konzepte können natürlich nur realisiert werden, wenn von Arbeitsgruppen in der Chemie oder Pharmazie neue Marker und Farbstoffe entwickelt und zugelassen werden, die auch auf neuen Erkenntnissen der zellularen Strukturen aus der Biologie basieren. Am Ende muss wieder der Bogen zur Medizin geschlagen werden, da die Chirurgeninnen und Chirurgen das neue Konzept anwenden und testen müssen.

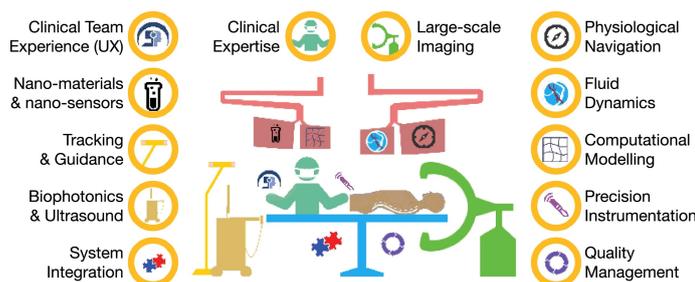


Abbildung 8.1: Darstellung der verschiedenen Kompetenzen, die für einen erfolgreichen klinischen Transfer der Forschungsergebnisse aus dem Bereich Computer-assistierte Interventionen nötig sind.

Bildquelle: Nachgedruckt von [170], Copyright (2016), mit Erlaubnis von Elsevier.

Ohne diese interdisziplinäre Herangehensweise wäre die Entwicklung eines solchen Konzepts nicht möglich gewesen. Abbildung 8.1 von Ourselin, Emberton und Vercauteren ^[170] verdeutlicht dieses Plädoyer.

Für einen wirklichen Mehrwert für Patientinnen und Patienten müssen viele verschiedene Disziplinen zusammenarbeiten. Wenn eine neue Idee aus der Forschung im klinischen Alltag angewandt werden soll, müssen Forscherinnen und Forscher aus der Medizin, Physik, Chemie, Pharmazie und Informatik eng zusammenarbeiten und je weiter das Projekt fortschreitet, auch andere Fachgebiete mit einbeziehen, beispielsweise aus der Elektrotechnik oder Medizinethik. Nur wenn viele verschiedene Teilbereiche gemeinsam an einem klinischen Problem arbeiten, kann der Transfer von der Forschung zu den Patientinnen und Patienten gelingen.

Abschließend kann angemerkt werden, dass das vorgestellte Konzept basierend auf fluoreszierenden Markern sich sehr gut zur intraoperativen Registrierung in der Laparoskopie eignet.

Bei den Ex-vivo-Versuchen zeigte sich, dass eine akkurate Registrierung in Echtzeit möglich ist und dass die fluoreszierenden Marker besser detektiert werden kön-

nen als herkömmliche Marker. Dass sich dieser Ansatz auch in vivo umsetzen lässt und in den Arbeitsablauf integriert werden kann, wurde in mehreren Experimenten am Tier gezeigt. Damit Patientinnen und Patienten von diesem Konzept profitieren können, ist der nächste wichtige Schritt die Entwicklung und Zulassung geeigneter Marker.

Die Verwendung fluoreszierender Marker erfüllt zwei wichtige Anforderungen für einen Transfer in die Klinik:

1. Die Registrierung mit fluoreszierenden Markern ist zuverlässiger im Vergleich zu herkömmlichen Methoden, da sie robuster gegenüber Verdeckungen ist, akkurate Ergebnisse liefert und in Echtzeit funktioniert.
2. Das neue Konzept lässt sich gut in den klinischen Arbeitsablauf integrieren. Vor allem durch den Einsatz von mikroskopischen Markern wie ^{68}Ga -PSMA-Fluo muss der Eingriff nicht mehr unterbrochen werden.

Somit werden Nachteile bisheriger Registrierungsmethoden, wie sie im Kapitel 3 zum Stand der Forschung vorgestellt wurden, durch die fluoreszierenden Marker überwunden. Die Chance für einen Transfer in die Klinik ist somit für Registrierungen basierend auf Fluoreszenz sehr hoch. Mit dieser zuverlässigen Registrierung können hilfreiche Informationen während der Operation im Laparoskopbild eingeblendet werden, um z.B. die Orientierung zu erleichtern und so das Risiko zu minimieren, dass infiziertes Gewebe übersehen oder Risikostrukturen verletzt werden. Dies ermöglicht einerseits, dass die laparoskopischen Einsätze für Chirurgeninnen und Chirurgen einfacher gestaltet und andererseits die Heilungschancen für Patientinnen und Patienten gesteigert werden.

Kapitel 9

ZUSAMMENFASSUNG

In der Medizin und insbesondere in der Urologie werden minimalinvasive laparoskopische Eingriffe immer häufiger durchgeführt, da sie schonender für die Patientinnen und Patienten sind. Durch die Verwendung eines Laparoscops wird die Orientierung und Navigation der chirurgischen Instrumente jedoch erschwert, da kein direkter Blick auf die Operationsszene möglich und das Sichtfeld eingeschränkt ist. Außerdem entfällt der Tastsinn. Die Lage relevanter Strukturen muss von den präoperativen Daten durch Erfahrung und Vorstellungskraft der Chirurgeninnen und Chirurgen auf das Laparoskopbild übertragen werden. Durch Methoden der erweiterten Realität (Augmented Reality, AR) können zusätzlich präoperative Daten im Laparoskopbild eingeblendet werden. Somit wird die intraoperative Orientierung erleichtert. Dazu muss eine geometrische Transformation zwischen den präoperativen Daten und dem Laparoskopbild gefunden werden – dieser Vorgang wird als Registrierung der Daten bezeichnet. In der Laparoskopie werden AR-Systeme allerdings noch nicht im klinischen Alltag eingesetzt, da bislang alle Ansätze zur intraoperativen Registrierung in der Laparoskopie nur sehr aufwändig in den Arbeitsablauf zu integrieren sind, die Ergebnisse nicht in Echtzeit angezeigt werden können oder die Registrierung während einer Operation nur unzuverlässig funktioniert.

Das Ziel dieser Doktorarbeit war die Entwicklung eines Ansatzes zur robusten intraoperativen Registrierung in der Laparoskopie. Dazu wurde erstmalig ein auf nahinfraroter (NIR) Fluoreszenz basierendes Registrierungsverfahren entwickelt und angewandt. Dieser neue Ansatz ist deutlich robuster bei Verdeckung durch Rauch, Blut und Gewebe, ist echtzeitfähig und bietet zusätzlich die Chance auf eine sehr einfache Integration in den medizinischen Arbeitsablauf. Umsetzungsmöglichkeiten dieses neuen Konzepts wurden sowohl für die partielle Nephrektomie als auch für die Prostatektomie untersucht.

Für die partielle Nephrektomie wurden fluoreszierende Marker aus Indocyanin-grün (ICG) und einem Kontrastmittel für die Computertomografie (CT) entwickelt, die auf einem Organ mit einem Gewebeklebstoff angebracht und deren Positionen relativ zu den Organen durch CT-Aufnahmen bestimmt werden können. Durch eine 2D/3D-Registrierung können so die CT-Daten im Laparoskopbild eingeblendet werden.

In mehreren Ex-vivo-Versuchen wurde die Machbarkeit und Genauigkeit des Registrierungsverfahrens mit diesen Markern gezeigt. Die Marker sind durch ihr NIR Fluoreszenzsignal herkömmlichen Nadelmarkern zur Registrierung deutlich überlegen, wenn diese von Rauch, Blut oder Gewebe verdeckt sind. Mit Nadelmarkern konnten beispielsweise bei Verdeckung durch Rauch nur 83% der Laparoskopbilder erfolgreich registriert werden, unter Blut konnten sie nur in bis zu 5% der Fälle und bei Verdeckung durch Gewebe konnten die Nadelmarker gar nicht detektiert werden. Bei Verwendung von fluoreszierenden Markern stieg dieser Anteil je nach Stärke der Verdeckung auf mindestens 88% bei Verdeckung durch Blut, 93% bei Verdeckung durch Gewebe und er betrug immer 100%, wenn sich Rauch im Sichtfeld des Laparoscops befand.

Des Weiteren wurde die Anordnung der Marker in Computersimulationen untersucht, um den Einfluss der Markerpositionen zueinander und relativ zum Laparoskop zu analysieren. Es stellte sich heraus, dass für eine erfolgreiche Registrierung ein Mindestabstand vom Laparoskop zu den Markern eingehalten werden sollte.

In Tierversuchen wurden erstmals fluoreszierende Marker zur Registrierung *in vivo* eingesetzt und die Robustheit dieser Marker gezeigt. Der Registrierungsfehler betrug im Durchschnitt nur 3 bis 12 Pixel, auch das überlagerte CT-Bild passte sehr gut zum dazugehörigen Laparoskopbild. Dabei zeigte sich, dass sich die Marker sehr gut zur Registrierung eignen und auch gegenüber Kamerabewegungen und Verdeckung durch Rauch, Blut oder Gewebe robust sind.

Für die Prostatektomie wurde ein Ansatz entwickelt, bei dem eine fluoreszierende Variante des Farbstoffes ^{68}Ga -PSMA-11 verwendet werden soll, die an den PSMA-Rezeptor bindet und dadurch in stark erhöhter Konzentration in Prostatakrebszellen vorkommt. So können unter anderem auch von Prostatakrebszellen befallene Lymphknoten mittels Fluoreszenz sichtbar gemacht und zur Registrierung genutzt werden. Die Herausforderungen und Anforderungen an dieses Konzept für die klinische Umsetzung wurden ausführlich diskutiert: Es sollte sich ohne großen Mehraufwand in den klinischen Arbeitsablauf integrieren lassen und kann zusätzlich die Strahlenbelastung für das medizinische Personal im Vergleich zu anderen Methoden reduzieren.

Beide Anwendungen, die in dieser Doktorarbeit vorgestellt wurden, haben ein großes Potenzial für eine klinische Anwendung. Es gibt allerdings noch Hürden, die bis zum klinischen Transfer überwunden werden müssen, wie beispielsweise die Zulassung der Marker, das Anpassen der Registrierungssoftware an die Verteilung der befallenen Lymphknoten im Patienten oder die Berücksichtigung von Deformierungen.

Bei den Ex- und In-vivo-Anwendungen zeigte sich, dass sich das vorgestellte Konzept basierend auf fluoreszierenden Markern für eine akkurate intraoperative Registrierung in Echtzeit eignet und dieses Verfahren wegen der erhöhten Robustheit durch NIR Fluoreszenz die Nachteile von herkömmlichen Registrierungsmethoden überwindet. Der nächste wichtige Schritt ist nun die Zulassung eines geeigneten Markers, damit dieses System an Patientinnen und Patienten eingesetzt werden kann und dadurch die intraoperative Orientierung und die Identifizierung relevanter Strukturen im Laparoskopbild erleichtert wird. So bietet sich die Chance, laparoskopische Einsätze für den Chirurgen oder die Chirurgin einfacher zu gestalten und gleichzeitig die Heilungschancen der Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Kapitel 10

LITERATUR

- [1] Adebar, T. K., Mohareri, O. und Salcudean, S. E. “Instrument-Based Calibration and Remote Control of Intraoperative Ultrasound for Robot-Assisted Surgery”. In: *Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob), 2012 4th IEEE RAS & EMBS International Conference on.* 2012, S. 38–43 (siehe S. 52, 53).
- [2] Afshar-Oromieh, A., Malcher, A., Eder, M., Eisenhut, M., Linhart, H. G., Hadaschik, B. A., Holland-Letz, T., Giesel, F. L., Kratochwil, C., Haufe, S., Haberkorn, U. und Zechmann, C. M. “PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions”. In: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40.4 (2013), S. 486–495 (siehe S. 39).
- [3] Afshar-Oromieh, A., Zechmann, C. M., Malcher, A., Eder, M., Eisenhut, M., Linhart, H. G., Holland-Letz, T., Hadaschik, B. A., Giesel, F. L., Debus, J. und Haberkorn, U. “Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer”. In: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41.1 (2014), S. 11–20 (siehe S. 39).
- [4] Alander, J. T., Kaartinen, I., Laakso, A., Pättilä, T., Spillmann, T., Tuchin, V. V., Venermo, M. und Välisuo, P. “A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery”. In: *International Journal of Biomedical Imaging* 2012 (2012), S. 1–26 (siehe S. 27, 28, 32, 33).
- [5] Altamar, H. O., Ong, R. E., Glisson, C. L., Viprakasit, D. P., Miga, M. I., Herrell, S. D. und Galloway, R. L. “Kidney deformation and intraoperative registration: a study of elements of image-guided kidney surgery”. In: *Journal of Endourology* 25.3 (2011), S. 511–517 (siehe S. 60).
- [6] Amir-Khalili, A., Hamarneh, G., Peyrat, J.-M., Abinshed, J., Al-Alao, O., Al-Ansari, A. und Abugharbieh, R. “Automatic segmentation of occluded vasculature via pulsatile motion analysis in endoscopic robot-assisted partial nephrectomy video”. In: *Medical image analysis* 25.1 (2015), S. 103–110 (siehe S. 61).
- [7] Ando, T., Kim, H., Kobayashi, E., Tsukihara, H., Motomura, N., Kyo, S., Ono, M. und Sakuma, I. “Simultaneous evaluation of wall motion and blood perfusion of a beating heart using stereoscopic fluorescence camera system”. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 38.4 (2014), S. 276–284 (siehe S. 35).
- [8] Aoki, T., Murakami, M., Yasuda, D., Shimizu, Y., Kusano, T., Matsuda, K., Niiya, T., Kato, H., Murai, N., Otsuka, K., Kusano, M. und Kato, T. “Intraoperative fluorescent imaging using indocyanine green for liver mapping and cholangiography”. In: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 17.5 (2010), S. 590–594 (siehe S. 35).

- [9] Aoki, T., Yasuda, D., Shimizu, Y., Odaira, M., Niiya, T., Kusano, T., Mitamura, K., Hayashi, K., Murai, N., Koizumi, T., Kato, H., Enami, Y., Miwa, M. und Kusano, M. “Image-Guided Liver Mapping Using Fluorescence Navigation System with Indocyanine Green for Anatomical Hepatic Resection”. In: *World Journal of Surgery* 32.8 (2008), S. 1763–1767 (siehe S. 35).
- [10] Aron, M., Simon, G. und Berger, M.-O. “Handling uncertain sensor data in vision-based camera tracking”. In: *Proceedings of the 3rd IEEE/ACM International Symposium on Mixed and Augmented Reality*. IEEE Computer Society, 2004, S. 58–67 (siehe S. 49).
- [11] Audette, M. A., Ferrie, F. P. und Peters, T. M. “An algorithmic overview of surface registration techniques for medical imaging”. In: *Medical Image Analysis* 4.3 (2000), S. 201–217 (siehe S. 58).
- [12] Avtzi, E. “Über die Wertigkeit des 68 Gallium markierten PSMA-Liganden Glu-urea-Lys-(Ahx)-HBED-CC in der Diagnostik des Prostata-Karzinoms mittels Positronen-Emissions-Tomographie”. Diss. Medizinische Fakultät, Universität Heidelberg, 2016 (siehe S. 39).
- [13] Balamurugan, S., Agrawal, A., Kato, Y. und Sano, H. “Intra operative indocyanine green video-angiography in cerebrovascular surgery: An overview with review of literature”. In: *Asian journal of neurosurgery* 6.2 (2011), S. 88 (siehe S. 34, 35).
- [14] Bao, K., Lee, J. H., Kang, H., Park, G. K., El Fakhri, G. und Choi, H. S. “PSMA-targeted contrast agents for intraoperative imaging of prostate cancer,” in: *Chem. Commun.* 53.10 (2017), S. 1611–1614 (siehe S. 41).
- [15] Baumhauer, M., Simpfendorfer, T., Müller-Stich, B. P., Teber, D., Gutt, C. N., Rassweiler, J., Meinzer, H.-P. und Wolf, I. “Soft tissue navigation for laparoscopic partial nephrectomy”. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 3.3 (2008), S. 307–314 (siehe S. 12, 56, 57).
- [16] Baumhauer, M. “Real-time compensation of organ motion for augmented reality in laparoscopic surgery”. Diss. Universität Heidelberg, 2008 (siehe S. 94).
- [17] Baumhauer, M., Feuerstein, M., Meinzer, H.-P. und Rassweiler, J. “Navigation in endoscopic soft tissue surgery: perspectives and limitations”. In: *J ENDOUROLOG* 22.4 (2008), S. 751–766 (siehe S. 12, 56).
- [18] Beasley, R. A. “Medical Robots: Current Systems and Research Directions”. In: *Journal of Robotics* 2012 (2012), S. 1–14 (siehe S. 21).
- [19] Berg, N. S. van den, Leeuwen, F. W. van und Poel, H. G. van der. “Fluorescence guidance in urologic surgery:” In: *Current Opinion in Urology* 22.2 (2012), S. 109–120 (siehe S. 37).

- [20] Berg, N. S. van den, Miwa, M., KleinJan, G. H., Sato, T., Maeda, Y., Akkooi, A. C. J. van, Horenblas, S., Karakullukcu, B. und Leeuwen, F. W. B. van. “(Near-Infrared) Fluorescence-Guided Surgery Under Ambient Light Conditions: A Next Step to Embedment of the Technology in Clinical Routine”. In: *Annals of Surgical Oncology* (2016) (siehe S. 28).
- [21] Bernhardt, S., Nicolau, S. A., Agnus, V., Soler, L., Doignon, C. und Marescaux, J. “Automatic localization of endoscope in intraoperative CT image: A simple approach to augmented reality guidance in laparoscopic surgery”. In: *Medical Image Analysis* 30 (2016), S. 130–143 (siehe S. 61).
- [22] Bernhardt, S., Nicolau, S. A., Soler, L. und Doignon, C. “The status of augmented reality in laparoscopic surgery as of 2016”. In: *Medical Image Analysis* (2017) (siehe S. 10–12, 30, 41, 43, 44, 46–48, 51, 57–61, 64, 65, 67).
- [23] Bille, J. und Schlegel, W., Hrsg. *Medizinische Laserphysik: mit 40 Tabellen*. Medizinische Physik J. Bille; W. Schlegel (Hrsg.) ; Bd. 3. Berlin: Springer, 2005, S. 111–125. 453 S. (siehe S. 27).
- [24] Boas, David A., Pitris, Constantinos und Ramanujam, Nimmi. *Handbook of biomedical optics*. Boca Raton [u.a.]: CRC Press, 2011, S. 590–608. XIX, 787 S. (Siehe S. 27).
- [25] Boogerd, L. S., Handgraaf, H. J., Lam, H.-D., Huurman, V. A., Farina-Sarasqueta, A., Frangioni, J. V., Velde, C. J. van de, Braat, A. E. und Vahrmeijer, A. L. “Laparoscopic detection and resection of occult liver tumors of multiple cancer types using real-time near-infrared fluorescence guidance”. In: *Surgical Endoscopy* (2016), S. 1–10 (siehe S. 36).
- [26] Boogerd, L. S., Handgraaf, H. J., Velde, C. J. van de und Vahrmeijer, A. L. “Image guided surgery using near infrared fluorescent light: from bench to bedside”. In: *SPIE BiOS*. International Society for Optics und Photonics, 2015, 93110U–93110U (siehe S. 36).
- [27] Borko Furht. *Handbook of Augmented Reality*. Springer, 2011, S. 3–4, 589–602 (siehe S. 41, 43, 44).
- [28] Brouwer, O. R., Berg, N. S. van den, Mathéron, H. M., Wendler, T., Poel, H. G. van der, Horenblas, S., Valdés Olmos, R. A. und Leeuwen, F. W. van. “Feasibility of Intraoperative Navigation to the Sentinel Node in the Groin Using Preoperatively Acquired Single Photon Emission Computerized Tomography Data: Transferring Functional Imaging to the Operating Room”. In: *The Journal of Urology* 192.6 (2014), S. 1810–1816 (siehe S. 37).
- [29] Brouwer, O. R., Buckle, T., Bunschoten, A., Kuil, J., Vahrmeijer, A. L., Wendler, T., Valdés-Olmos, R. A., Poel, H. G. van der und Leeuwen, F. W. B. van. “Image navigation as a means to expand the boundaries of fluorescence-guided surgery”. In: *Physics in Medicine and Biology* 57.10 (2012), S. 3123–3136 (siehe S. 36, 37, 52, 67).

- [30] Bruneau, M., Appelboom, G., Rynkowski, M., Cutsem, N., Mine, B. und Witte, O. “Endoscope-integrated ICG technology: first application during intracranial aneurysm surgery”. In: *Neurosurgical Review* (2012) (siehe S. 35).
- [31] Buchs, N. C., Hagen, M. E., Pugin, F., Volonte, F., Bucher, P., Schiffer, E. und Morel, P. “Intra-operative fluorescent cholangiography using indocyanin green during robotic single site cholecystectomy: Fluorescence cholangiography during robotic single site cholecystectomy”. In: *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 8.4 (2012), S. 436–440 (siehe S. 35).
- [32] Buchs, N. C., Volonte, F., Pugin, F., Toso, C., Fusaglia, M., Gavaghan, K., Majno, P. E., Peterhans, M., Weber, S. und Morel, P. “Augmented environments for the targeting of hepatic lesions during image-guided robotic liver surgery”. In: *Journal of Surgical Research* 184.2 (2013), S. 825–831 (siehe S. 63, 67).
- [33] Cano González, A. M., Sánchez-González, P., Sánchez-Margallo, F. M., Oropesa, I., Pozo, F. und Gómez, E. J. “Video-endoscopic image analysis for 3D reconstruction of the surgical scene”. In: *4th European conference of the international federation for medical and biological engineering*. Springer, 2009, S. 923–926 (siehe S. 59).
- [34] Carus, T. *Operationsatlas Laparoskopische Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014 (siehe S. 19).
- [35] Chang, P.-L., Stoyanov, D., Davison, A. J. und Edwards, P. “. “Real-time dense stereo reconstruction using convex optimisation with a cost-volume for image-guided robotic surgery”. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2013*. Springer, 2013, S. 42–49 (siehe S. 59).
- [36] Cheng, A., Guo, X., Kang, H.-J., Tavakoli, B., Kang, J. U., Taylor, R. H. und Boctor, E. M. “Concurrent photoacoustic markers for direct three-dimensional ultrasound to video registration”. In: Hrsg. von Oraevsky, A. A. und Wang, L. V. 2014, 89435J (siehe S. 57).
- [37] Cheng, A., Kang, H. J., Zhang, H. K., Taylor, R. H. und Boctor, E. M. “Ultrasound to video registration using a bi-plane transrectal probe with photoacoustic markers”. In: Hrsg. von Webster, R. J. und Yaniv, Z. R. 2016, 97860J (siehe S. 57).
- [38] Cherrick, G. R., Stein, S. W., Leevy, C. M. und Davidson, C. S. “Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction”. In: *Journal of Clinical Investigation* 39.4 (1960), S. 592 (siehe S. 32, 33).

- [39] Cheung, C. L., Wedlake, C., Moore, J., Pautler, S. E. und Peters, T. M. “Fused video and ultrasound images for minimally invasive partial nephrectomy: a phantom study”. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2010, S. 408–415 (siehe S. 52).
- [40] Choi, H. Y., Ryu, S. Y., Kim, J. Y., Kim, G. H., Park, S. J., Lee, B. H. und Chang, K. S. “Microlensed dual-fiber probe for depth-resolved fluorescence measurements”. In: *Optics express* 19.15 (2011), S. 14172–14181 (siehe S. 29).
- [41] Christensen, A., Juhl, K., Persson, M., Charabi, B. W., Mortensen, J., Kiss, K., Lelkaitis, G., Rubek, N., Buchwald, C. von und Kjær, A. “uPAR-targeted optical near-infrared (NIR) fluorescence imaging and PET for image-guided surgery in head and neck cancer: proof-of-concept in orthotopic xenograft model”. In: *Oncotarget* 8.9 (2017), S. 15407 (siehe S. 36).
- [42] Cleary, K. und Peters, T. M. “Image-guided interventions: technology review and clinical applications”. In: *Annual review of biomedical engineering* 12 (2010), S. 119–142 (siehe S. 49).
- [43] Conrad, C., Fusaglia, M., Peterhans, M., Lu, H., Weber, S. und Gayet, B. “Augmented Reality Navigation Surgery Facilitates Laparoscopic Rescue of Failed Portal Vein Embolization”. In: *Journal of the American College of Surgeons* 223.4 (2016), e31–e34 (siehe S. 55, 63, 67).
- [44] Coratti, A. und Anecchiarico, M. “Robotics in general surgery: current status and critical review”. In: *OA Robotic Surgery* 1(1):5. (2013) (siehe S. 21).
- [45] Czeslik, C., Seemann, H. und Winter, R. *Basiswissen Physikalische Chemie*. 4., aktualisierte Aufl. Studienbücher Chemie. Wiesbaden: Vieweg + Teubner, 2010, S. 339–340 (siehe S. 27).
- [46] Dagon, B., Baur, C. und Bettschart, V. “A framework for intraoperative update of 3D deformable models in liver surgery”. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2008, S. 3235–3238 (siehe S. 61).
- [47] Dagon, B., Baur, C. und Bettschart, V. “Real-time update of 3D deformable models for computer aided liver surgery”. In: *Pattern Recognition, 2008. ICPR 2008. 19th International Conference on*. IEEE, 2008, S. 1–4 (siehe S. 61).
- [48] Daskalaki, D., Aguilera, F., Patton, K. und Giulianotti, P. C. “Fluorescence in robotic surgery: Fluorescence in Robotic Surgery”. In: *Journal of Surgical Oncology* 112.3 (2015), S. 250–256 (siehe S. 33).
- [49] Dementhon, D. F. und Davis, L. S. “Model-based object pose in 25 lines of code”. In: *Int J Comput Vision* 15.1 (1995), S. 123–141 (siehe S. 97).

- [50] Desmettre, T., Devoisselle, J. M. und Mordon, S. “Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography”. In: *Survey of ophthalmology* 45.1 (2000), S. 15–27 (siehe S. 32, 33).
- [51] Diana, M. “Fluorescence-based enhanced reality (FLER) for real-time estimation of bowel perfusion in minimally-invasive surgery”. In: *SPIE BiOS*. International Society for Optics und Photonics, 2016, 96960P–96960P (siehe S. 35).
- [52] Diana, M., Halvax, P., Dallemagne, B., Nagao, Y., Diemunsch, P., Charles, A.-L., Agnus, V., Soler, L., Demartines, N., Lindner, V., Geny, B. und Marescaux, J. “Real-time navigation by fluorescence-based enhanced reality for precise estimation of future anastomotic site in digestive surgery”. In: *Surgical Endoscopy* 28.11 (2014), S. 3108–3118 (siehe S. 35).
- [53] Diana, M., Noll, E., Diemunsch, P., Dallemagne, B., Benahmed, M. A., Agnus, V., Soler, L., Barry, B., Namer, I. J., Demartines, N., Charles, A.-L., Geny, B. und Marescaux, J. “Enhanced-reality video fluorescence: a real-time assessment of intestinal viability”. In: *Annals of surgery* 259.4 (2014), S. 700–707 (siehe S. 35).
- [54] Dimitriadis, N., Grychtol, B., Maertins, L., Behr, T., Themelis, G. und Deliolanis, N. C. “Simultaneous real-time multicomponent fluorescence and reflectance imaging method for fluorescence-guided surgery”. In: *Optics Letters* 41.6 (2016), S. 1173 (siehe S. 30, 145).
- [55] Dip, F. D., Ishizawa, T., Kokudo, N. und Rosenthal, R. J. *Fluorescence Imaging for Surgeons*. Springer International Publishing, 2015, S. 3–18, 67–78 (siehe S. 26, 27, 29).
- [56] *Duden medizinische Fachausdrücke*. 2011. URL: <https://woerterbuch.langenscheidt.de/ssc/search.html> (besucht am 08.03.2017). Suchwort: „Sentinel-Lymphknoten“ (siehe S. 25).
- [57] Dullin, C., Zientkowska, M., Napp, J., Missbach-Guentner, J., Krell, H.-W., Müller, F., Grabbe, E., Tietze, L.-F. und Alves, F. “Semiautomatic Landmark-Based Two-Dimensional–Three-Dimensional Image Fusion in Living Mice: Correlation of Near-Infrared Fluorescence Imaging of Cy5. 5-Labeled Antibodies with Flat-Panel Volume Computed Tomography.” In: *Molecular imaging* 8.1 (2009) (siehe S. 57).
- [58] Eder, M., Eisenhut, M., Babich, J. und Haberkorn, U. “PSMA as a target for radiolabelled small molecules”. In: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40.6 (2013), S. 819–823 (siehe S. 38, 40).
- [59] Eder, M., Schäfer, M., Bauder-Wüst, U., Hull, W.-E., Wängler, C., Mier, W., Haberkorn, U. und Eisenhut, M. “⁶⁸Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging”. In: *Bioconjugate Chemistry* 23.4 (2012), S. 688–697 (siehe S. 13, 38).

- [60] Edgcumbe, P., Pratt, P., Yang, G.-Z., Nguan, C. und Rohling, R. “Pico Lantern: Surface reconstruction and augmented reality in laparoscopic surgery using a pick-up laser projector”. In: *Medical Image Analysis* 25.1 (2015), S. 95–102 (siehe S. 60).
- [61] Elliott, J. T., Dsouza, A. V., Davis, S. C., Olson, J. D., Paulsen, K. D., Roberts, D. W. und Pogue, B. W. “Review of fluorescence guided surgery visualization and overlay techniques”. In: *Biomedical Optics Express* 6.10 (2015), S. 3765 (siehe S. 44).
- [62] Fengler, J. “Near-infrared fluorescence laparoscopy- technical description of PINPOINT[®] a novel and commercially available system”. In: *Colorectal Disease* 17 (2015), S. 3–6 (siehe S. 28).
- [63] Feuerstein, M., Mussack, T., Heining, S. und Navab, N. “Intraoperative Laparoscope Augmentation for Port Placement and Resection Planning in Minimally Invasive Liver Resection”. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 27.3 (2008), S. 355–369 (siehe S. 51, 52).
- [64] Feuerstein, M., Reichl, T., Vogel, J., Schneider, A., Feussner, H. und Navab, N. “Magneto-optic tracking of a flexible laparoscopic ultrasound transducer for laparoscope augmentation”. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2007, S. 458–466 (siehe S. 52).
- [65] Fitzpatrick, J. M., West, J. B. und Maurer, C. R. J. “Predicting error in rigid-body point-based registration”. In: *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 17.5 (1998), S. 694–702 (siehe S. 93, 99, 116, 123, 124, 135, 141).
- [66] Franz, A. M., Seitel, A., Servatius, M., Zöllner, C., Gergel, I., Wegner, I., Neuhaus, J., Zelzer, S., Nolden, M., Gaa, J., Mercea, P., Yung, K., Sommer, C. M., Radeleff, B. A., Schlemmer, H.-P., Kauczor, H.-U., Meinzer, H.-P. und Maier-Hein, L. “Simplified development of image-guided therapy software with MITK-IGT”. In: *SPIE medical imaging*. Hrsg. von Holmes III, D. R. und Wong, K. H. International Society for Optics und Photonics. 2012, 83162J (siehe S. 94).
- [67] Franz, A. M., Haidegger, T., Birkfellner, W., Cleary, K., Peters, T. M. und Maier-Hein, L. “Electromagnetic Tracking in Medicine – A Review of Technology, Validation, and Applications”. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 33.8 (2014), S. 1702–1725 (siehe S. 11, 51, 53).
- [68] Freschi, C., Ferrari, V., Melfi, F., Ferrari, M., Mosca, F. und Cuschieri, A. “Technical review of the da Vinci surgical telemanipulator: Technical review of the da Vinci surgical telemanipulator”. In: *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 9.4 (2013), S. 396–406 (siehe S. 21, 22).

- [69] Gandaglia, G., Schatteman, P., De Naeyer, G., D'Hondt, F. und Mottrie, A. "Novel Technologies in Urologic Surgery: a Rapidly Changing Scenario". In: *Current Urology Reports* 17.3 (2016) (siehe S. 10, 20, 22, 23, 35, 43).
- [70] Gasser, T. *Basiswissen Urologie*. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015, S. 94–118, 189–200 (siehe S. 23, 24).
- [71] Gerega, A., Zolek, N., Soltysinski, T., Milej, D., Sawosz, P., Toczyłowska, B. und Liebert, A. "Wavelength-resolved measurements of fluorescence lifetime of indocyanine green". In: *Journal of biomedical optics* 16.6 (2011), S. 067010–067010 (siehe S. 25).
- [72] Gill, I. S., Desai, M. M., Kaouk, J. H., Meraney, A. M., Murphy, D. P., Sung, G. T. und Novick, A. C. "Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques". In: *The Journal of Urology* 167.2 (2002), S. 469–476 (siehe S. 23).
- [73] Gioux, S., Choi, H. S. und Frangioni, J. V. "Image-guided surgery using invisible near-infrared light: fundamentals of clinical translation". In: *Molecular imaging* 9.5 (2010), S. 237 (siehe S. 28).
- [74] Glatz, J., Varga, J., Garcia-Allende, P. B., Koch, M., Greten, F. R. und Ntziachristos, V. "Concurrent video-rate color and near-infrared fluorescence laparoscopy". In: *Journal of biomedical optics* 18.10 (2013), S. 101302–101302 (siehe S. 27, 29, 50).
- [75] Gray, D. C., Kim, E. M., Coterio, V. E., Bajaj, A., Staudinger, V. P., Hehir, C. A. T. und Yazdanfar, S. "Dual-mode laparoscopic fluorescence image-guided surgery using a single camera". In: *Biomedical optics express* 3.8 (2012), S. 1880–1890 (siehe S. 29, 141).
- [76] Guthart, G. und Salisbury Jr, J. K. "The Intuitive™ Telesurgery System: Overview and Application." In: *ICRA*. Citeseer, 2000, S. 618–621 (siehe S. 22).
- [77] Haidar Abdul-Muhsin und Humphreys, M. R. "Advances in laparoscopic urologic surgery techniques". In: *F1000Research* (2016) (siehe S. 10, 12, 20, 22, 23, 35, 41).
- [78] *Hands_on_Master_Controls_operative_field_split-screen_300.jpg (JPEG-Grafik, 3000 x 3636 Pixel)*. URL: https://www.intuitiveSurgical.com/company/media/images/systems-si/Hands_on_Master_Controls_operative_field_split-screen_300.jpg (besucht am 21.03.2017) (siehe S. 21).
- [79] Haouchine, N., Dequidt, J., Peterlik, I., Kerrien, E., Berger, M.-O. und Cotin, S. "Towards an accurate tracking of liver tumors for augmented reality in robotic assisted surgery". In: *Robotics and Automation (ICRA), 2014 IEEE International Conference on*. IEEE, 2014, S. 4121–4126 (siehe S. 65, 67).

- [80] Hautmann, R. und Gschwend, J. E., Hrsg. *Urologie*. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014, S. V, 174–187, 217–229 (siehe S. 23, 24).
- [81] Hayashi, Y., Misawa, K., Hawkes, D. J. und Mori, K. “Progressive internal landmark registration for surgical navigation in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer”. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 11.5 (2016), S. 837–845 (siehe S. 55, 67).
- [82] Heimann, T. und Meinzer, H.-P. “Statistical shape models for 3D medical image segmentation: A review”. In: *Medical Image Analysis* 13.4 (2009), S. 543–563 (siehe S. 57).
- [83] Herrera, S. E. M., Malti, A., Morel, O. und Bartoli, A. “Shape-from-Polarization in laparoscopy”. In: *2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging*. 2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging. 2013, S. 1412–1415 (siehe S. 59).
- [84] Horn, B. K. und Schunck, B. G. “Determining optical flow”. In: *Artificial intelligence* 17.1 (1981), S. 185–203 (siehe S. 63).
- [85] Hu, Z., Chi, C., Liu, M., Guo, H., Zhang, Z., Zeng, C., Ye, J., Wang, J., Tian, J., Yang, W. und Xu, W. “Nanoparticle-mediated radiopharmaceutical-excited fluorescence molecular imaging allows precise image-guided tumor-removal surgery”. In: *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* (2017) (siehe S. 36).
- [86] Hutteman, M., Vorst, J. van der, Mieog, J., Bonsing, B., Hartgrink, H., Kuppen, P., Löwik, C., Frangioni, J., Velde, C. van de und Vahrmeijer, A. “Near-Infrared Fluorescence Imaging in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy”. In: *European Surgical Research* 47.2 (2011), S. 90–97 (siehe S. 35).
- [87] *ICG_fluorescence_explanation.jpg (JPEG-Grafik, 3300 x 998 Pixel) - Skaliert (58%)*. URL: https://www.IntuitiveSurgical.com/company/media/images/firefly/ICG_fluorescence_explanation.jpg (besucht am 22.03.2017) (siehe S. 30).
- [88] Ieiri, S., Uemura, M., Konishi, K., Souzaki, R., Nagao, Y., Tsutsumi, N., Akahoshi, T., Ohuchida, K., Ohdaira, T., Tomikawa, M., Tanoue, K., Hashizume, M. und Taguchi, T. “Augmented reality navigation system for laparoscopic splenectomy in children based on preoperative CT image using optical tracking device”. In: *Pediatric Surgery International* 28.4 (2012), S. 341–346 (siehe S. 55, 56, 67).
- [89] Ietto, G., Amico, F., Soldini, G., Chiappa, C., Franchin, M., Iovino, D., Romanzi, A., Saredi, G., Cassinotti, E., Boni, L., Tozzi, M. und Carcano, G. “Real-time Intraoperative Fluorescent Lymphography: A New Technique for Lymphatic Sparing Surgery”. In: *Transplantation Proceedings*. Bd. 48. Elsevier, 2016, S. 3073–3078 (siehe S. 33).

- [90] Imkamp, F., Herrmann, T. R., Tolkach, Y., Dziuba, S., Stolzenburg, J. U., Rassweiler, J., Sulser, T., Zimmermann, U., Merseburger, A. S., Kuczyk, M. A. und Burchardt, M. “Acceptance, Prevalence and Indications for Robot-Assisted Laparoscopy - Results of a Survey Among Urologists in Germany, Austria and Switzerland”. In: *Urologia Internationalis* 95.3 (2015), S. 336–345 (siehe S. 23).
- [91] *Intuitive Surgical - Media - Press Release*. URL: <http://investor.IntuitiveSurgical.com/phoenix.zhtml?c=122359&p=irol-newsArticle&ID=1960210> (besucht am 17.03.2017) (siehe S. 29).
- [92] Ishizawa, T., Fukushima, N., Shibahara, J., Masuda, K., Tamura, S., Aoki, T., Hasegawa, K., Beck, Y., Fukayama, M. und Kokudo, N. “Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging”. In: *Cancer* 115.11 (2009), S. 2491–2504 (siehe S. 33, 35).
- [93] Itseez. *Open Source Computer Vision*. 2015. URL: <http://opencv.org> (siehe S. 94).
- [94] Kamisaka, K., Yatsuji, Y., Yamada, H. und Kameda, H. “The binding of indocyanine green and other organic anions to serum proteins in liver diseases”. In: *Clinica Chimica Acta* 53.2 (1974), S. 255–264 (siehe S. 32).
- [95] Kaplan, J. R., Lee, Z., Eun, D. D. und Reese, A. C. “Complications of Minimally Invasive Surgery and Their Management”. In: *Current Urology Reports* 17.6 (2016) (siehe S. 10, 22, 23).
- [96] Kawaguchi, Y., Ishizawa, T., Miyata, Y., Yamashita, S., Masuda, K., Satou, S., Tamura, S., Kaneko, J., Sakamoto, Y., Aoki, T., Hasegawa, K., Sugawara, Y. und Kokudo, N. “Portal uptake function in veno-occlusive regions evaluated by real-time fluorescent imaging using indocyanine green”. In: *Journal of hepatology* 58.2 (2013), S. 247–253 (siehe S. 34, 35).
- [97] Keereweer, S., Kerrebijn, J. D. F., Driel, P. B. A. A. van, Xie, B., Kaijzel, E. L., Snoeks, T. J. A., Que, I., Hutteman, M., Vorst, J. R. van der, Mieog, J. S. D., Vahrmeijer, A. L., Velde, C. J. H. van de, Baatenburg de Jong, R. J. und Löwik, C. W. G. M. “Optical Image-guided Surgery—Where Do We Stand?” In: *Molecular Imaging and Biology* 13.2 (2011), S. 199–207 (siehe S. 31, 33, 37).
- [98] Kersten-Oertel, M., Jannin, P. und Collins, D. L. “DVV: A Taxonomy for Mixed Reality Visualization in Image Guided Surgery”. In: *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics* 18.2 (2012), S. 332–352 (siehe S. 44).
- [99] Khosla, A. und Wagner, A. A. “Robotic Surgery of the Kidney, Bladder, and Prostate”. In: *Surgical Clinics of North America* 96.3 (2016), S. 615–636 (siehe S. 21).

- [100] Kilgus, T., Heim, E., Haase, S., Prüfer, S., Müller, M., Seitel, A., Fangerau, M., Wiebe, T., Iszatt, J., Schlemmer, H.-P., Hornegger, J., Yen, K. und Maier-Hein, L. “Mobile markerless augmented reality and its application in forensic medicine”. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 10.5 (2015), S. 573–586 (siehe S. 94).
- [101] Kim, J.-H., Bartoli, A., Collins, T. und Hartley, R. “Tracking by detection for interactive image augmentation in laparoscopy”. In: *International Workshop on Biomedical Image Registration*. Springer, 2012, S. 246–255 (siehe S. 65).
- [102] Kirschniak, A. und Granderath, F. A., Hrsg. *Laparoskopie in der chirurgischen Weiterbildung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017, S. VI–X, 1–18 (siehe S. 18, 20).
- [103] Kiss, B., Thoeny, H. C. und Studer, U. E. “Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer”. In: *Urology* (2016) (siehe S. 25, 33).
- [104] Kitai, T., Inomoto, T., Miwa, M. und Shikayama, T. “Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer”. In: *Breast cancer* 12.3 (2005), S. 211–215 (siehe S. 33).
- [105] Kleemann, M., Deichmann, S., Esnaashari, H., Besirevic, A., Shahin, O., Bruch, H.-P. und Laubert, T. “Laparoscopic Navigated Liver Resection: Technical Aspects and Clinical Practice in Benign Liver Tumors”. In: *Case Reports in Surgery* 2012 (2012), S. 1–8 (siehe S. 62, 67).
- [106] KleinJan, G. H., Berg, N. S. van den, Oosterom, M. N. van, Wendler, T., Miwa, M., Bex, A., Hendricksen, K., Horenblas, S. und Leeuwen, F. W. van. “Towards (hybrid) navigation of a fluorescence camera in an open surgery setting”. In: *Journal of Nuclear Medicine* (2016) (siehe S. 37).
- [107] KleinJan, G. H., Hellingman, D., Berg, N. S. van den, Oosterom, M. N. van, Hendricksen, K., Horenblas, S., Valdes Olmos, R. A. und Leeuwen, F. W. van. “Hybrid surgical guidance: Does hardware integration of gamma- and fluorescence- imaging modalities make sense?” In: *Journal of Nuclear Medicine* (2016) (siehe S. 37).
- [108] KleinJan, G. H., Berg, N. S. van den, Jong, J. de, Wit, E. M., Thygessen, H., Vegt, E., Poel, H. G. van der und Leeuwen, F. W. B. van. “Multimodal hybrid imaging agents for sentinel node mapping as a means to (re)connect nuclear medicine to advances made in robot-assisted surgery”. In: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2016) (siehe S. 33, 35).
- [109] Konishi, K., Hashizume, M., Nakamoto, M., Kakeji, Y., Yoshino, I., Taketomi, A., Sato, Y., Tamura, S. und Maehara, Y. “Augmented reality navigation system for endoscopic surgery based on three-dimensional ultrasound and computed tomography: Application to 20 clinical cases”. In: *International Congress Series* 1281 (2005), S. 537–542 (siehe S. 11, 55, 67).

- [110] Konishi, K., Nakamoto, M., Kakeji, Y., Tanoue, K., Kawanaka, H., Yamaguchi, S., Ieiri, S., Sato, Y., Maehara, Y., Tamura, S. und Hashizume, M. “A real-time navigation system for laparoscopic surgery based on three-dimensional ultrasound using magneto-optic hybrid tracking configuration”. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2.1 (2007), S. 1–10 (siehe S. 52).
- [111] Korb, M. L., Huh, W. K., Boone, J. D., Warram, J. M., Chung, T. K., Boer, E. de, Bland, K. I. und Rosenthal, E. L. “Laparoscopic Fluorescent Visualization of the Ureter With Intravenous IRDye800CW”. In: *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 22.5 (2015), S. 799–806 (siehe S. 36).
- [112] Krane, L. S., Manny, T. B. und Hemal, A. K. “Is Near Infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green Dye Useful in Robotic Partial Nephrectomy: A Prospective Comparative Study of 94 Patients”. In: *Urology* 80.1 (2012), S. 110–118 (siehe S. 35).
- [113] Küchenthal, C.-H. und Maison, W. “Antibody Recruiting Small Molecules: A New Option for Prostate Tumor Therapy by PSMA Targeting”. In: *Chem-BioChem* 11.8 (2010), S. 1052–1054 (siehe S. 38).
- [114] Kumar, A., Huang, S.-W., Wang, Y.-Y., Liu, K.-C., Hung, W.-C. und Huang, C.-C. “Laparoscopic video augmentation with infrared image information”. In: *2016 IEEE International Conference on Consumer Electronics-Taiwan (ICCE-TW)*. IEEE, 2016, S. 1–2 (siehe S. 28, 42).
- [115] Landsman, M. L., Kwant, G., Mook, G. A. und Zijlstra, W. G. “Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green”. In: *Journal of applied physiology* 40.4 (1976), S. 575–583 (siehe S. 32).
- [116] Lee, S.-L., Huntbatch, A., Pratt, P., Lerotic, M. und Yang, G.-Z. “In vivo and in situ image guidance and modelling in robotic assisted surgery”. In: *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science* 224.7 (2010), S. 1421–1434 (siehe S. 43).
- [117] Lee, Z., Kaplan, J., Giusto, L. und Eun, D. “Prevention of iatrogenic ureteral injuries during robotic gynecologic surgery: a review”. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 214.5 (2016), S. 566–571 (siehe S. 36).
- [118] Lee, Z., Moore, B., Giusto, L. und Eun, D. D. “Use of Indocyanine Green During Robot-assisted Ureteral Reconstructions”. In: *European Urology* 67.2 (2015), S. 291–298 (siehe S. 36).
- [119] Lee, Z., Simhan, J., Parker, D. C., Reilly, C., Llukani, E., Lee, D. I., Mydlo, J. H. und Eun, D. D. “Novel Use of Indocyanine Green for Intraoperative, Real-time Localization of Ureteral Stenosis During Robot-assisted Ureteroureterostomy”. In: *Urology* 82.3 (2013), S. 729–733 (siehe S. 34, 36).

- [120] Leeuwen, F. W. van, Valdés-Olmos, R., Buckle, T. und Vidal-Sicart, S. “Hybrid surgical guidance based on the integration of radionuclear and optical technologies”. In: *The British journal of radiology* 89.1062 (2016), S. 20150797 (siehe S. 37).
- [121] Leven, J., Burschka, D., Kumar, R., Zhang, G., Blumenkranz, S., Dai, X. D., Awad, M., Hager, G. D., Marohn, M., Choti, M., Hasser, C. und Taylor, R. H. “DaVinci canvas: a telerobotic surgical system with integrated, robot-assisted, laparoscopic ultrasound capability”. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2005*. Springer, 2005, S. 811–818 (siehe S. 52, 53).
- [122] Liao, R., Zhang, L., Sun, Y., Miao, S. und Chafd’Hotel, C. “A Review of Recent Advances in Registration Techniques Applied to Minimally Invasive Therapy”. In: *IEEE Transactions on Multimedia* 15.5 (2013), S. 983–1000 (siehe S. 10, 12).
- [123] Lim, C., Vibert, E., Azoulay, D., Salloum, C., Ishizawa, T., Yoshioka, R., Mise, Y., Sakamoto, Y., Aoki, T., Sugawara, Y., Hasegawa, K. und Kokudo, N. “Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers: current facts and future implications”. In: *Journal of visceral surgery* 151.2 (2014), S. 117–124 (siehe S. 35).
- [124] Lin, B., Sun, Y., Qian, X., Goldgof, D., Gitlin, R. und You, Y. “Video-based 3D reconstruction, laparoscope localization and deformation recovery for abdominal minimally invasive surgery: a survey: Video-based 3D reconstruction, localization and deformation recovery for abdominal MIS”. In: *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* (2015), S. 158–178 (siehe S. 10, 57–59).
- [125] Linte, C. A. und Yaniv, Z. R. “Image-Guided Interventions: We’ve come a long way, but are we there?” In: *IEEE Pulse* 7.6 (2016), S. 46–50 (siehe S. 10, 12).
- [126] Lippert, H. *Lehrbuch Anatomie: 184 Tabellen*. 7., erw. Aufl. München ; Jena: Elsevier, Urban Fischer, 2006, S. 75–83 (siehe S. 25).
- [127] Liu, Y., Bauer, A. Q., Akers, W. J., Sudlow, G., Liang, K., Shen, D., Berezin, M. Y., Culver, J. P. und Achilefu, S. “Hands-free, wireless goggles for near-infrared fluorescence and real-time image-guided surgery”. In: *Surgery* 149.5 (2011), S. 689–698 (siehe S. 43).
- [128] Lourenço, M., Barreto, J. P., Fonseca, F., Ferreira, H., Duarte, R. M. und Correia-Pinto, J. “Continuous zoom calibration by tracking salient points in endoscopic video”. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2014, S. 456–463 (siehe S. 64).
- [129] Lu, C.-P., Hager, G. D. und Mjolsness, E. “Fast and globally convergent pose estimation from video images”. In: *IEEE T PATTERN ANAL* 22.6 (2000), S. 610–622 (siehe S. 97).

- [130] Lucas, B. D. und Kanade, T. “An iterative image registration technique with an application to stereo vision”. In: (1981) (siehe S. 63).
- [131] Lütje, S., Heskamp, S., Cornelissen, A. S., Poeppel, T. D., van den Broek, S. A. M. W., Rosenbaum-Krumme, S., Bockisch, A., Gotthardt, M., Rijpkema, M. und Boerman, O. C. “PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status”. In: *Theranostics* 5.12 (2015), S. 1388–1401 (siehe S. 25, 41).
- [132] Maarek, J.-M. I., Holschneider, D. P. und Harimoto, J. “Fluorescence of indocyanine green in blood: intensity dependence on concentration and stabilization with sodium polyaspartate”. In: *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 65.2 (2001), S. 157–164 (siehe S. 32).
- [133] Maier-Hein, L., Groch, A., Bartoli, A., Bodenstedt, S., Boissonnat, G., Chang, P.-L., Clancy, N. T., Elson, D. S., Haase, S., Heim, E., Hornegger, J., Jannin, P., Kenngott, H., Kilgus, T., Muller-Stich, B., Oladokun, D., Rohl, S., Santos, T. R. dos, Schlemmer, H.-P., Seitel, A., Speidel, S., Wagner, M. und Stoyanov, D. “Comparative Validation of Single-Shot Optical Techniques for Laparoscopic 3-D Surface Reconstruction”. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 33.10 (2014), S. 1913–1930 (siehe S. 12).
- [134] Maier-Hein, L., Mountney, P., Bartoli, A., Elhawary, H., Elson, D., Groch, A., Kolb, A., Rodrigues, M., Sorger, J., Speidel, S. und Stoyanov, D. “Optical techniques for 3D surface reconstruction in computer-assisted laparoscopic surgery”. In: *Medical Image Analysis* 17.8 (2013), S. 974–996 (siehe S. 55, 57, 59–61, 64, 65, 141).
- [135] Marano, A., Priora, F., Lenti, L. M., Ravazzoni, F., Quarati, R. und Spinoglio, G. “Application of Fluorescence in Robotic General Surgery: Review of the Literature and State of the Art”. In: *World Journal of Surgery* 37.12 (2013), S. 2800–2811 (siehe S. 32, 33, 35, 36).
- [136] Marescaux, J., Rubino, F., Arenas, M., Mutter, D. und Soler, L. “Augmented-reality–assisted laparoscopic adrenalectomy”. In: *Jama* 292.18 (2004), S. 2211–2215 (siehe S. 11, 41, 47, 67).
- [137] Marques, B., Plantefève, R., Roy, F., Haouchine, N., Jeanvoine, E., Peterlik, I. und Cotin, S. “Framework for Augmented Reality in Minimally Invasive Laparoscopic Surgery”. In: (2015) (siehe S. 12, 60, 64, 67, 141).
- [138] Marshall, M. V., Rasmussen, J. C., Tan, I.-C., Aldrich, M. B., Adams, K. E., Wang, X., Fife, C. E., Maus, E. A., Smith, L. A. und Sevic-Muraca, E. M. “Near-infrared fluorescence imaging in humans with indocyanine green: a review and update”. In: *Open surgical oncology journal (Online)* 2.2 (2010), S. 12 (siehe S. 28, 33).

- [139] Mårvik, R., Langå, T., Tangen, G. A., Andersen, J. O., Kaspersen, J. H., Ystgaard, B., Sjølie, E., Fougner, R., Fjåsne, H. E. und Nagelhus Hernes, T. A. “Laparoscopic navigation pointer for three-dimensional image-guided surgery”. In: *Surgical Endoscopy* 18.8 (2004), S. 1242–1248 (siehe S. 46).
- [140] Marzano, E., Piardi, T., Soler, L., Diana, M., Mutter, D., Marescaux, J. und Pessaux, P. “Augmented Reality-Guided Artery-First Pancreatico-Duodenectomy”. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery* 17.11 (2013), S. 1980–1983 (siehe S. 47, 67).
- [141] Maurer, T., Weirich, G., Schottelius, M., Weineisen, M., Frisch, B., Okur, A., Kübler, H., Thalgott, M., Navab, N., Schwaiger, M., Wester, H.-J., Gschwend, J. E. und Eiber, M. “Prostate-specific Membrane Antigen–radioguided Surgery for Metastatic Lymph Nodes in Prostate Cancer”. In: *European Urology* 68.3 (2015), S. 530–534 (siehe S. 25, 41, 82).
- [142] Megali, G., Ferrari, V., Freschi, C., Morabito, B., Cavallo, F., Turini, G., Troia, E., Cappelli, C., Pietrabissa, A., Tonet, O., Cuschieri, A., Dario, P. und Mosca, F. “EndoCAS navigator platform: a common platform for computer and robotic assistance in minimally invasive surgery”. In: *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 4.3 (2008), S. 242–251 (siehe S. 46).
- [143] Melo, R., Barreto, J. und Falcao, G. “Camera calibration and real-time image distortion correction in medical endoscopy using exchangeable optics”. In: *Joint Workshop on New Technologies for Computer/Robot Assisted Surgery*. 2013 (siehe S. 64).
- [144] Mersmann, S., Seitel, A., Erz, M., Jähne, B., Nickel, F., Mieth, M., Mehrabi, A. und Maier-Hein, L. “Calibration of time-of-flight cameras for accurate intraoperative surface reconstruction”. In: *Medical physics* 40.8 (2013) (siehe S. 60).
- [145] Mitsuhashi, N., Kimura, F., Shimizu, H., Imamaki, M., Yoshidome, H., Ohtsuka, M., Kato, A., Yoshitomi, H., Nozawa, S., Furukawa, K., Takeuchi, D., Takayashiki, T., Suda, K., Igarashi, T. und Miyazaki, M. “Usefulness of intraoperative fluorescence imaging to evaluate local anatomy in hepatobiliary surgery”. In: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 15.5 (2008), S. 508–514 (siehe S. 35).
- [146] Miyashiro, I., Miyoshi, N., Hiratsuka, M., Kishi, K., Yamada, T., Ohue, M., Ohigashi, H., Yano, M., Ishikawa, O. und Imaoka, S. “Detection of Sentinel Node in Gastric Cancer Surgery by Indocyanine Green Fluorescence Imaging: Comparison with Infrared Imaging”. In: *Annals of Surgical Oncology* 15.6 (2008), S. 1640–1643 (siehe S. 33).
- [147] Mohnike, W., Hör, G. und Schelbert, H., Hrsg. *PET/CT-Atlas: interdisziplinäre onkologische, neurologische und kardiologische PET/CT-Diagnostik ; mit 32 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2011, S. 9–34. 1264 S. (siehe S. 39).

- [148] *Molekülstruktur von ICG*. URL: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/37/Indocyanine_Green.svg (besucht am 22.03.2017) (siehe S. 32).
- [149] Mondal, S. B., Gao, S., Zhu, N., Liang, R., Gruev, V. und Achilefu, S. “Real-Time Fluorescence Image-Guided Oncologic Surgery”. In: *Advances in Cancer Research*. Bd. 124. Elsevier, 2014, S. 171–211 (siehe S. 30, 32).
- [150] Mountney, P., Fallert, J., Nicolau, S., Soler, L. und Mewes, P. W. “An Augmented Reality Framework for Soft Tissue Surgery”. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2014*. Hrsg. von Golland, P., Hata, N., Barillot, C., Hornegger, J. und Howe, R. Bd. 8673. Cham: Springer International Publishing, 2014, S. 423–431 (siehe S. 61).
- [151] Mozer, P., Troccaz, J. und Stoianovici, D. “Robotics in Urology: Past, Present, and Future”. In: *Atlas of Robotic Urologic Surgery*. Hrsg. von Su, L.-M. Totowa, NJ: Humana Press, 2011, S. 3–13 (siehe S. 20, 21).
- [152] Müller, M. “Augmented Reality Navigation For Percutaneous Nephrolithotomy On Mobile Devices”. Diss. Universität Heidelberg, 2013 (siehe S. 44, 53, 94, 97, 98).
- [153] *Multi-Atlas Labeling Beyond the Cranial Vault - Workshop and Challenge - syn3193805*. URL: <https://www.synapse.org/#!Synapse:syn3193805/wiki/89480> (besucht am 05.05.2017) (siehe S. 118).
- [154] Nakamoto, M., Ukimura, O., Faber, K. und Gill, I. S. “Current progress on augmented reality visualization in endoscopic surgery:” In: *Current Opinion in Urology* 22.2 (2012), S. 121–126 (siehe S. 10).
- [155] Nakamoto, M., Ukimura, O., Gill, I. S., Mahadevan, A., Miki, T., Hashizume, M. und Sato, Y. “Realtime organ tracking for endoscopic augmented reality visualization using miniature wireless magnetic tracker”. In: *International Workshop on Medical Imaging and Virtual Reality*. Springer, 2008, S. 359–366 (siehe S. 52).
- [156] Nakamura, K., Naya, Y., Zenbutsu, S., Araki, K., Cho, S., Ohta, S., Nihei, N., Suzuki, H., Ichikawa, T. und Igarashi, T. “Surgical Navigation Using Three-Dimensional Computed Tomography Images Fused Intraoperatively with Live Video*”. In: *Journal of Endourology* 24.4 (2010), S. 521–524 (siehe S. 47, 67).
- [157] Navab, N., Fellow, M., Hennersperger, C., Frisch, B. und Fürst, B. “Personalized, relevance-based Multimodal Robotic Imaging and augmented reality for Computer Assisted Interventions”. In: *Medical Image Analysis* (2016) (siehe S. 12).
- [158] Nayar, S. K. und Nakagawa, Y. “Shape from focus”. In: *IEEE Transactions on Pattern analysis and machine intelligence* 16.8 (1994), S. 824–831 (siehe S. 59).

- [159] Nguyen, Q. T. und Tsien, R. Y. “Fluorescence-guided surgery with live molecular navigation [mdash] a new cutting edge”. In: *Nature reviews cancer* 13.9 (2013), S. 653–662 (siehe S. 28, 30).
- [160] Nicolau, S., Diana, M., Agnus, V., Soler, L. und Marescaux, J. “Semi-automated augmented reality for laparoscopic surgery: first in-vivo evaluation”. In: *Int J Computer Assist Radiol Surg* 8.1 (2013), S. 109–13 (siehe S. 64).
- [161] Nicolau, S., Soler, L., Mutter, D. und Marescaux, J. “Augmented reality in laparoscopic surgical oncology”. In: *Surgical Oncology* 20.3 (2011), S. 189–201 (siehe S. 10, 20, 42, 43).
- [162] Nolden, M., Zelzer, S., Seitel, A., Wald, D., Müller, M., Franz, A. M., Maleike, D., Fangerau, M., Baumhauer, M., Maier-Hein, L., Maier-Hein, K., Meinzer, H.-P. und Wolf, I. “The medical imaging interaction toolkit: challenges and advances”. In: *Int J Comput Assist Radiol Surg* 8.4 (2013), S. 607–620 (siehe S. 94).
- [163] Noonan, D. P., Mountney, P., Elson, D. S., Darzi, A. und Yang, G.-Z. “A stereoscopic fibroscope for camera motion and 3D depth recovery during minimally invasive surgery”. In: *Robotics and Automation, 2009. ICRA’09. IEEE International Conference on*. IEEE, 2009, S. 4463–4468 (siehe S. 59).
- [164] Nosrati, M. S., Abugharbieh, R., Peyrat, J.-M., Abinahed, J., Al-Alao, O., Al-Ansari, A. und Hamarneh, G. “Simultaneous Multi-Structure Segmentation and 3D Nonrigid Pose Estimation in Image-Guided Robotic Surgery”. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 35.1 (2016), S. 1–12 (siehe S. 64).
- [165] Nosrati, M. S., Amir-Khalili, A., Peyrat, J.-M., Abinahed, J., Al-Alao, O., Al-Ansari, A., Abugharbieh, R. und Hamarneh, G. “Endoscopic Scene Labelling and Augmentation using Intraoperative Pulsatile Motion and Colour Appearance Cues with Preoperative Anatomical Priors”. In: (2016) (siehe S. 61).
- [166] Olmos, R. V., Vidal-Sicart, S., Giammarile, F., Zaknun, J. J., Van Leeuwen, F. W. B. und Mariani, G. “The GOSTT concept and hybrid mixed/ virtual/ augmented reality environment radioguided surgery”. In: *QJ Nucl Med Mol Imaging* 58 (2014), S. 207–15 (siehe S. 37).
- [167] Oosterom, M. N. van, Engelen, M. A., Berg, N. S. van den, KleinJan, G. H., Poel, H. G. van der, Wendler, T., Velde, C. J. H. van de, Navab, N. und Leeuwen, F. W. B. van. “Navigation of a robot-integrated fluorescence laparoscope in preoperative SPECT/CT and intraoperative freehand SPECT imaging data: a phantom study”. In: *Journal of Biomedical Optics* 21.8 (2016), S. 086008 (siehe S. 49, 51, 52).
- [168] *Optical Absorption of Indocyanine Green (ICG)*. URL: <http://omlc.org/spectra/icg/> (besucht am 23.03.2017) (siehe S. 32).

- [169] Orosco, R. K., Tsien, R. Y. und Nguyen, Q. T. “Fluorescence Imaging in Surgery”. In: *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 6 (2013), S. 178–187 (siehe S. 10).
- [170] Ourselin, S., Emberton, M. und Vercauteren, T. “From computer-assisted intervention research to clinical impact: The need for a holistic approach”. In: *Medical Image Analysis* (2016) (siehe S. 12, 148).
- [171] *ParaView*. URL: <http://www.paraview.org/> (besucht am 05.05.2017) (siehe S. 118).
- [172] Park, H. und Park, J.-I. “Invisible marker based augmented reality system”. In: Hrsg. von Li, S., Pereira, F., Shum, H.-Y. und Tescher, A. G. 2005, S. 59601I–59601I–8 (siehe S. 57).
- [173] Parot, V., Lim, D., González, G., Traverso, G., Nishioka, N. S., Vakoc, B. J. und Durr, N. J. “Photometric stereo endoscopy”. In: *Journal of biomedical optics* 18.7 (2013), S. 076017–076017 (siehe S. 59).
- [174] Pas, M. H. van der, Ankersmit, M., Stockmann, H. B., Silvis, R., Grieken, N. C. van, Bril, H. und Meijerink, W. J. “Laparoscopic Sentinel Lymph Node Identification in Patients with Colon Carcinoma Using a Near-Infrared Dye: Description of a New Technique and Feasibility Study”. In: *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 23.4 (2013), S. 367–371 (siehe S. 33).
- [175] Pessaux, P., Diana, M., Soler, L., Piardi, T., Mutter, D. und Marescaux, J. “Towards cybernetic surgery: robotic and augmented reality-assisted liver segmentectomy”. In: *Langenbeck’s Archives of Surgery* 400.3 (2015), S. 381–385 (siehe S. 52, 53, 67).
- [176] Peters, T. und Cleary, K. “Image-guided interventions: technology and applications”. In: (2008), S. 23–44, 159–218 (siehe S. 49, 53, 63).
- [177] *PINPOINT Endoscopic Fluorescence Imaging System*. NOVADAQ. URL: <http://novadaq.com/products/pinpoint-endoscopic-fluorescence-imaging-system-spy-fluorescence-imaging/> (besucht am 14.06.2017) (siehe S. 141).
- [178] Plantefeve, R., Haouchine, N., Radoux, J.-P. und Cotin, S. “Automatic alignment of pre and intraoperative data using anatomical landmarks for augmented laparoscopic liver surgery”. In: *Biomedical Simulation*. Springer, 2014, S. 58–66 (siehe S. 55).
- [179] Poel, H. G. van der, Buckle, T., Brouwer, O. R., Valdés Olmos, R. A. und Leeuwen, F. W. van. “Intraoperative Laparoscopic Fluorescence Guidance to the Sentinel Lymph Node in Prostate Cancer Patients: Clinical Proof of Concept of an Integrated Functional Imaging Approach Using a Multimodal Tracer”. In: *European Urology* 60.4 (2011), S. 826–833 (siehe S. 35, 37).

- [180] Polom, K., Murawa, D., Rho, Y.-s., Nowaczyk, P., Hünerbein, M. und Murawa, P. “Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: A literature review”. In: *Cancer* 117.21 (2011), S. 4812–4822 (siehe S. 30).
- [181] Polom, W., Markuszewski, M., Soo Rho, Y. und Matuszewski, M. “Usage of invisible near infrared light (NIR) fluorescence with indocyanine green (ICG) and methylene blue (MB) in urological oncology. Part 1”. In: *Central European Journal of Urology* 67.2 (2014) (siehe S. 33, 36).
- [182] Povh, B., Rith, K., Scholz, C. und Zetsche, F. *Teilchen und Kerne: Eine Einführung in die physikalischen Konzepte*. 8. Aufl. SpringerLink : Bücher. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, S. 27–31. Online-Ressource (digital) (siehe S. 38).
- [183] *PPA_FI.jpg (JPEG-Grafik, 1364 x 767 Pixel)*. URL: https://www.IntuitiveSurgical.com/company/media/images/firefly/PPA_FI.jpg (besucht am 22.03.2017) (siehe S. 30).
- [184] *PPA_WL.jpg (JPEG-Grafik, 1364 x 767 Pixel)*. URL: https://www.IntuitiveSurgical.com/company/media/images/firefly/PPA_WL.jpg (besucht am 22.03.2017) (siehe S. 30).
- [185] Prahl, S. *Optical Absorption of Hemoglobin*. 2015. URL: <http://omlc.org/spectra/hemoglobin/> (siehe S. 31, 101).
- [186] Pratt, P., Jaeger, A., Hughes-Hallett, A., Mayer, E., Vale, J., Darzi, A., Peters, T. und Yang, G.-Z. “Robust ultrasound probe tracking: initial clinical experiences during robot-assisted partial nephrectomy”. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 10.12 (2015), S. 1905–1913 (siehe S. 67).
- [187] Pratt, P., Mayer, E., Vale, J., Cohen, D., Edwards, E., Darzi, A. und Yang, G.-Z. “An effective visualisation and registration system for image-guided robotic partial nephrectomy”. In: *Journal of Robotic Surgery* 6.1 (2012), S. 23–31 (siehe S. 48, 67).
- [188] Puerto-Souza, G. A. und Mariottini, G. L. “Toward long-term and accurate augmented-reality display for minimally-invasive surgery”. In: *Robotics and Automation (ICRA), 2013 IEEE International Conference on*. IEEE, 2013, S. 5384–5389 (siehe S. 64).
- [189] Quest medical imaging. *Artemis Handheld Fluorescence Imaging System*. 2013 (siehe S. 28).
- [190] Rasmussen, J. C., Tan, I.-C., Marshall, M. V., Fife, C. E. und Sevic-Muraca, E. M. “Lymphatic imaging in humans with near-infrared fluorescence”. In: *Current Opinion in Biotechnology* 20.1 (2009), S. 74–82 (siehe S. 33).

- [191] Rassweiler, J. J., Autorino, R., Klein, J., Mottrie, A., Goezen, A. S., Stolzenburg, J.-U., Rha, K. H., Schurr, M., Kaouk, J., Patel, V., Dasgupta, P. und Liatsikos, E. “Future of robotic surgery in urology”. In: *BJU International* (2017) (siehe S. 21).
- [192] Rassweiler, J. J. und Teber, D. “Advances in laparoscopic surgery in urology”. In: *Nature Reviews Urology* 13.7 (2016), S. 387–399 (siehe S. 10, 20, 22, 23).
- [193] Röhl, S., Bodenstedt, S., Suwelack, S., Kenngott, H., Müller-Stich, B. P., Dillmann, R. und Speidel, S. “Dense GPU-enhanced surface reconstruction from stereo endoscopic images for intraoperative registration”. In: *Medical physics* 39.3 (2012), S. 1632–1645 (siehe S. 59).
- [194] Rosette, J. J. M. C. H. d. l., Hrsg. *Laparoscopic urologic surgery in malignancies*. Berlin: Springer, 2005. 302 S. (siehe S. 23, 25).
- [195] Satou, S., Ishizawa, T., Masuda, K., Kaneko, J., Aoki, T., Sakamoto, Y., Hasegawa, K., Sugawara, Y. und Kokudo, N. “Indocyanine green fluorescent imaging for detecting extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma”. In: *Journal of Gastroenterology* 48.10 (2013), S. 1136–1143 (siehe S. 34, 35).
- [196] Schaafsma, B. E., Mieog, J. S. D., Hutteman, M., Vorst, J. R. van der, Kuppen, P. J., Löwik, C. W., Frangioni, J. V., Velde, C. J. van de und Vahrmeijer, A. L. “The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery”. In: *Journal of Surgical Oncology* 104.3 (2011), S. 323–332 (siehe S. 28, 31, 32, 34).
- [197] Schols, R. M., Bouvy, N. D., Dam, R. M. van und Stassen, L. P. S. “Advanced intraoperative imaging methods for laparoscopic anatomy navigation: an overview”. In: *Surgical Endoscopy* 27.6 (2013), S. 1851–1859 (siehe S. 10, 20, 31).
- [198] Schols, R. M., Connell, N. J. und Stassen, L. P. S. “Near-Infrared Fluorescence Imaging for Real-Time Intraoperative Anatomical Guidance in Minimally Invasive Surgery: A Systematic Review of the Literature”. In: *World Journal of Surgery* 39.5 (2015), S. 1069–1079 (siehe S. 33).
- [199] Schols, R. M., Lodewick, T. M., Bouvy, N. D., Dam, G. M. van, Dejong, C. H. C. und Stassen, L. P. S. “Application of a New Dye for Near-Infrared Fluorescence Laparoscopy of the Ureters: Demonstration in a Pig Model”. In: *Diseases of the Colon & Rectum* 57.3 (2014), S. 407–411 (siehe S. 36).
- [200] Schottelius, M., Wirtz, M., Eiber, M., Maurer, T. und Wester, H.-J. “[111In] PSMA-I&T: expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery”. In: *EJNMMI Research* 5.1 (2015) (siehe S. 25, 41).
- [201] Shademan, A., Decker, R. S., Opfermann, J. D., Leonard, S., Krieger, A. und Kim, P. C. “Supervised autonomous robotic soft tissue surgery”. In: *Science translational medicine* 8.337 (2016), 337ra64 (siehe S. 57).

- [202] Shademan, A., Dumont, M. F., Leonard, S., Krieger, A. und Kim, P. C. “Feasibility of near-infrared markers for guiding surgical robots”. In: *SPIE Optical Engineering+ Applications*. International Society for Optics und Photonics, 2013, 88400J–88400J (siehe S. 12, 84).
- [203] *Si_0185_two_male_surgeons_lookin_in_sm.jpg* (JPEG-Grafik, 900 x 461 Pixel). URL: https://www.IntuitiveSurgical.com/company/media/images/systems-si/Si_0185_%20two_male_surgeons_lookin_in_sm.jpg (besucht am 21.03.2017) (siehe S. 21).
- [204] Siddighi, S., Yune, J. J. und Hardesty, J. “Indocyanine green for intraoperative localization of ureter”. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 211.4 (2014), 436.e1–436.e2 (siehe S. 36).
- [205] Sielhorst, T., Feuerstein, M., Traub, J., Kutter, O. und Navab, N. “Campar: A software framework guaranteeing quality for medical augmented reality”. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 1 (2006), S. 29 (siehe S. 12).
- [206] Simpfindörfer, T., Baumhauer, M., Müller, M., Gutt, C. N., Meinzer, H.-P., Rassweiler, J. J., Guven, S. und Teber, D. “Augmented Reality Visualization During Laparoscopic Radical Prostatectomy”. In: *Journal of Endourology* 25.12 (2011), S. 1841–1845 (siehe S. 12, 55, 56, 67, 94).
- [207] “Single-chip sensor multi-function imaging”. US2016227129 (A1). Wenyi, Z., Jeffrey, D. und E, M. I. 2016 (siehe S. 29).
- [208] Snoeks, T. J. A., Driel, P. B. A. A. van, Keereweer, S., Aime, S., Brindle, K. M., Dam, G. M. van, Löwik, C. W. G. M., Ntziachristos, V. und Vahrmeijer, A. L. “Towards a Successful Clinical Implementation of Fluorescence-Guided Surgery”. In: *Molecular Imaging and Biology* 16.2 (2014), S. 147–151 (siehe S. 30).
- [209] Sodergren, M., Yang, G.-Z. und Darzi, L. A. “Perception and orientation in minimally invasive surgery”. In: *Archives of Surgery* 147.3 (2012), S. 210–211 (siehe S. 20).
- [210] Song, Y., Tottz, J., Thompson, S., Johnsen, S., Barratt, D., Schneider, C., Gurusamy, K., Davidson, B., Ourselin, S., Hawkes, D. und Clarkson, M. J. “Locally rigid, vessel-based registration for laparoscopic liver surgery”. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 10.12 (2015), S. 1951–1961 (siehe S. 61).
- [211] Souzaki, R., Ieiri, S., Uemura, M., Ohuchida, K., Tomikawa, M., Kinoshita, Y., Koga, Y., Suminoe, A., Kohashi, K., Oda, Y., Hara, T., Hashizume, M. und Taguchi, T. “An augmented reality navigation system for pediatric oncologic surgery based on preoperative CT and MRI images”. In: *Journal of Pediatric Surgery* 48.12 (2013), S. 2479–2483 (siehe S. 56, 67).

- [212] Speidel, S., Roehl, S., Suwelack, S., Dillmann, R., Kenngott, H. und Mueller-Stich, B. “Intraoperative surface reconstruction and biomechanical modeling for soft tissue registration”. In: *Proc. Joint Workshop on New Technologies for Computer/Robot Assisted Surgery*. 2011 (siehe S. 47, 65).
- [213] Stolzenburg, J.-U., Hrsg. *Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie: Atlas der Standardeingriffe*. Heidelberg: Springer Medizin, 2011, S. 24–35, 79–99, 166–192, 292–339 (siehe S. 18, 22, 23).
- [214] Storz. *Fluorescence Imaging | KARL STORZ Endoskope*. URL: <https://www.karlstorz.com/de/de/fi.htm> (besucht am 17.03.2017) (siehe S. 29).
- [215] Storz. *Highlights Fluorescence Imaging*. 2017. Verfügbar über https://www.karlstorz.com/cps/rde/xbcr/karlstorz_assets/ASSETS/3482009.pdf (besucht am 17.03.2017) (siehe S. 28, 29).
- [216] Stoyanov, D., Darzi, A. und Yang, G. Z. “Dense 3D depth recovery for soft tissue deformation during robotically assisted laparoscopic surgery”. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2004*. Springer, 2004, S. 41–48 (siehe S. 59).
- [217] Stoyanov, D., Scarzanella, M. V., Pratt, P. und Yang, G.-Z. “Real-time stereo reconstruction in robotically assisted minimally invasive surgery”. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2010*. Springer, 2010, S. 275–282 (siehe S. 59).
- [218] Su, L.-M., Vagvolgyi, B. P., Agarwal, R., Reiley, C. E., Taylor, R. H. und Hager, G. D. “Augmented Reality During Robot-assisted Laparoscopic Partial Nephrectomy: Toward Real-Time 3D-CT to Stereoscopic Video Registration”. In: *Urology* 73.4 (2009), S. 896–900 (siehe S. 43, 48, 67).
- [219] Suwelack, S., Röhl, S., Bodenstedt, S., Reichard, D., Dillmann, R., Santos, T. dos, Maier-Hein, L., Wagner, M., Wünsch, J., Kenngott, H., Müller, B. P. und Speidel, S. “Physics-based shape matching for intraoperative image guidance”. In: *Medical Physics* 41.11 (2014), S. 111901 (siehe S. 65, 141).
- [220] Suzuki, N., Hattori, A. und Hashizume, M. “Benefits of augmented reality function for laparoscopic and endoscopic surgical robot systems”. In: *navigation* 1 (2008), S. 6 (siehe S. 55, 67).
- [221] *Table of Nuclides*. URL: <http://atom.kaeri.re.kr/nuchart/?zlv=2> (besucht am 20.03.2017) (siehe S. 38).
- [222] Tajima, Y., Yamazaki, K., Masuda, Y., Kato, M., Yasuda, D., Aoki, T., Kato, T., Murakami, M., Miwa, M. und Kusano, M. “Sentinel Node Mapping Guided by Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Gastric Cancer.” In: *Annals of Surgery* 249.1 (2009), S. 58–62 (siehe S. 25, 33, 35).
- [223] Tamadazte, B., Agustinos, A., Cinquin, P., Fiard, G. und Voros, S. “Multi-view vision system for laparoscopy surgery”. In: *International journal of computer assisted radiology and surgery* 10.2 (2015), S. 195–203 (siehe S. 59).

- [224] Tanaka, E., Ohnishi, S., Laurence, R. G., Choi, H. S., Humblet, V. und Frangioni, J. V. “Real-Time Intraoperative Ureteral Guidance Using Invisible Near-Infrared Fluorescence”. In: *The Journal of Urology* 178.5 (2007), S. 2197–2202 (siehe S. 36).
- [225] Tanaka, T., Takatsuki, M., Hidaka, M., Hara, T., Muraoka, I., Soyama, A., Adachi, T., Kuroki, T. und Eguchi, S. “Is a fluorescence navigation system with indocyanine green effective enough to detect liver malignancies?” In: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 21.3 (2014), S. 199–204 (siehe S. 36).
- [226] Teber, D., Guven, S., Simpfendörfer, T., Baumhauer, M., Güven, E. O., Yencilek, F., Gözen, A. S. und Rassweiler, J. “Augmented Reality: A New Tool To Improve Surgical Accuracy during Laparoscopic Partial Nephrectomy? Preliminary In Vitro and In Vivo Results”. In: *European Urology* 56.2 (2009), S. 332–338 (siehe S. 12, 56, 67, 80, 94).
- [227] Tsutsumi, N., Tomikawa, M., Uemura, M., Akahoshi, T., Nagao, Y., Konishi, K., Ieiri, S., Hong, J., Maehara, Y. und Hashizume, M. “Image-guided laparoscopic surgery in an open MRI operating theater”. In: *Surgical Endoscopy* 27.6 (2013), S. 2178–2184 (siehe S. 11, 56, 63, 67).
- [228] Turchetti, G., Palla, I., Pierotti, F. und Cuschieri, A. “Economic evaluation of da Vinci-assisted robotic surgery: a systematic review”. In: *Surgical Endoscopy* 26.3 (2012), S. 598–606 (siehe S. 22).
- [229] Ukimura, O. und Gill, I. S. “Imaging-Assisted Endoscopic Surgery: Cleveland Clinic Experience”. In: *Journal of Endourology* 22.4 (2008), S. 803–810 (siehe S. 52, 67).
- [230] Unno, N., Suzuki, M., Yamamoto, N., Inuzuka, K., Sagara, D., Nishiyama, M., Tanaka, H. und Konno, H. “Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Intraoperative Assessment of Blood Flow: A Feasibility Study”. In: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 35.2 (2008), S. 205–207 (siehe S. 35).
- [231] Vahrmeijer, A. L., Hutteman, M., Vorst, J. R. van der, Velde, C. J. H. van de und Frangioni, J. V. “Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence”. In: *Nature Reviews Clinical Oncology* 10.9 (2013), S. 507–518 (siehe S. 12, 27, 30, 33).
- [232] Valeur, B. und Berberan-Santos, M. N. *Molecular fluorescence: principles and applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2002, S. 11–19. XXI, 569 S. (Siehe S. 26, 27).
- [233] Van Kaick, O., Zhang, H., Hamarneh, G. und Cohen-Or, D. “A survey on shape correspondence”. In: *Computer Graphics Forum*. Bd. 30. Wiley Online Library, 2011, S. 1681–1707 (siehe S. 60).

- [234] Venugopal, V., Park, M., Ashitate, Y., Neacsu, F., Kettenring, F., Frangioni, J. V., Gangadharan, S. P. und Gioux, S. “Design and characterization of an optimized simultaneous color and near-infrared fluorescence rigid endoscopic imaging system”. In: *Journal of biomedical optics* 18.12 (2013), S. 126018–126018 (siehe S. 29, 49, 141).
- [235] Verbeek, F. P. R., Schaafsma, B. E., Tummers, Q. R. J. G., Vorst, J. R. van der, Made, W. J. van der, Baeten, C. I. M., Bonsing, B. A., Frangioni, J. V., Velde, C. J. H. van de, Vahrmeijer, A. L. und Swijnenburg, R.-J. “Optimization of near-infrared fluorescence cholangiography for open and laparoscopic surgery”. In: *Surgical Endoscopy* 28.4 (2014), S. 1076–1082 (siehe S. 35).
- [236] Verbeek, F. P. R., Vorst, J. R. van der, Schaafsma, B. E., Hutteman, M., Bonsing, B. A., Leeuwen, F. W. B. van, Frangioni, J. V., Velde, C. J. H. van de, Swijnenburg, R.-J. und Vahrmeijer, A. L. “Image-guided hepatopancreatobiliary surgery using near-infrared fluorescent light”. In: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 19.6 (2012), S. 626–637 (siehe S. 34–36).
- [237] Vogel, H. *Gerthsen Physik*. 20. Aufl. Springer-Lehrbuch. Berlin ; Heidelberg: Springer Spektrum, 1999, S. 607–609, 644–645. XV, 1047 S. (Siehe S. 25, 26, 38).
- [238] Wang, L. V. und Wu, H.-i. *Biomedical optics: principles and imaging*. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 2007. XIV, 362 S. (Siehe S. 25, 31).
- [239] Watanabe, M., Tsunoda, A., Narita, K., Kusano, M. und Miwa, M. “Colonic tattooing using fluorescence imaging with light-emitting diode-activated indocyanine green: A feasibility study”. In: *Surgery Today* 39.3 (2009), S. 214–218 (siehe S. 36).
- [240] Watanabe, R., Sato, K., Hanaoka, H., Harada, T., Nakajima, T., Kim, I., Paik, C. H., Wu, A. M., Choyke, P. L. und Kobayashi, H. “Minibody-Indocyanine Green Based Activatable Optical Imaging Probes: The Role of Short Polyethylene Glycol Linkers”. In: *ACS Medicinal Chemistry Letters* 5.4 (2014), S. 411–415 (siehe S. 41).
- [241] Wein, W., Brunke, S., Khamene, A., Callstrom, M. R. und Navab, N. “Automatic CT-ultrasound registration for diagnostic imaging and image-guided intervention”. In: *Medical Image Analysis* 12.5 (2008), S. 577–585 (siehe S. 46).
- [242] Wiebe, T. “Augmented Reality Visualisierung medizinischer Bilddaten auf mobilen Geräten”. Bachelorarbeit. Hochschule Heilbronn, 2014 (siehe S. 94).
- [243] Yip, M. C., Lowe, D. G., Salcudean, S. E., Rohling, R. N. und Nguan, C. Y. “Tissue Tracking and Registration for Image-Guided Surgery”. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 31.11 (2012), S. 2169–2182 (siehe S. 64).

- [244] Yokoyama, N., Otani, T., Hashidate, H., Maeda, C., Katada, T., Sudo, N., Manabe, S., Ikeno, Y., Toyoda, A. und Katayanagi, N. “Real-time detection of hepatic micrometastases from pancreatic cancer by intraoperative fluorescence imaging: Preliminary results of a prospective study”. In: *Cancer* 118.11 (2012), S. 2813–2819 (siehe S. 35).
- [245] Yoneya, S., Saito, T., Komatsu, Y., Koyama, I., Takahashi, K. und Duvoll-Young, J. “Binding properties of indocyanine green in human blood.” In: *Investigative ophthalmology & visual science* 39.7 (1998), S. 1286–1290 (siehe S. 32).
- [246] Zalpour, C., Hrsg. *Anatomie, Physiologie: Lehrbuch für Physiotherapeuten, Masseur / medizinische Bademeister und Sportwissenschaftler*. 4., überarbeitete und ergänzte Auflage. Für die Physiotherapie. München: Elsevier, Urban Fischer, 2016, S. 127–128. 1 Online-Ressource (XVIII, 668 Seiten) (siehe S. 25).
- [247] Zelken, J. A. und Tufaro, A. P. “Current Trends and Emerging Future of Indocyanine Green Usage in Surgery and Oncology: An Update”. In: *Annals of Surgical Oncology* 22 (S3 2015), S. 1271–1283 (siehe S. 33).
- [248] Zhang, Z. “A flexible new technique for camera calibration”. In: *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence* 22.11 (2000), S. 1330–1334 (siehe S. 50, 92).
- [249] Zhu, N., Mondal, S., Gao, S., Achilefua, S., Gruev, V. und Liang, R. “Dual-mode optical imaging system for fluorescence image-guided surgery”. In: *Optics letters* 39.13 (2014), S. 3830–3832 (siehe S. 29).

EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

- [A1] Stenau, E., Simpfendörfer, T., Azizian, M., Liu, W. P., Anderson, K. K., Bergman, D., Mohareri, O., Sorger, J. M., Teber, D. und Maier-Hein, L. “In vivo robustness analyses of intraoperative registration with fluorescent markers”. In: *CARS 2017—Computer Assisted Radiology and Surgery Proceedings of the 31st International Congress and Exhibition Barcelona, Spain, June 20–24, 2017*. Bd. 12. 1. 2017, S113–114 (siehe S. 15, 84, 125, 126, 128).
- [A2] Wild, E., Teber, D., Schmid, D., Simpfendörfer, T., Müller, M., Baranski, A.-C., Kenngott, H., Kopka, K. und Maier-Hein, L. “Robust augmented reality guidance with fluorescent markers in laparoscopic surgery”. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* (2016) (siehe S. 14, 15, 72, 73, 84, 92, 101, 103, 108).
- [A3] Wild, E., Teber, D., Schmid, D., Simpfendörfer, T., Müller, M., Kenngott, H. und Maier-Hein, L. “Robuste intraoperative Registrierung mit fluoreszierenden Markern für die computergestützte Laparoskopie”. In: *Bildverarbeitung für die Medizin (BVM)*. 2016 (siehe S. 15, 84, 92, 105).

Koautorin

- [B1] Baranski, A.-C., Schäfer, M., Bauder-Wüst, U., Roscher, M., Schmidt, J., Stenau, E., Simpfendörfer, T., Maier-Hein, L., Hadaschik, B., Haberkorn, U., Kopka, K. und Eder, M. “Dual-labeled PSMA-11 for PET/CT imaging and precise fluorescence guided intraoperative identification of prostate cancer”. In: *European Association of Nuclear Medicine*. 2017. (Konferenzbeitrag, zur Publikation angenommen) (siehe S. 15, 137, 143, 144).
- [B2] Baranski, A.-C., Schaefer, M., Bauder-Wuest, U., Roscher, M., Schmidt, J., Stenau, E., Simpfendoerfer, T., Maier-Hein, L., Hadaschik, B., Haberkorn, U., Eder, M. und Kopka, K. “Preclinical evaluation of dual-labeled PSMA-inhibitors for the diagnosis and therapy of prostate cancer”. In: Bd. 58. supplement 1. Society of Nuclear Medicine und Molecular Imaging, 2017, S. 531 (siehe S. 15, 137, 143, 144).
- [B3] Kirchner, T., Wild, E., Maier-Hein, K. H. und Maier-Hein, L. “Freehand photoacoustic tomography for 3D angiography using local gradient information”. In: *SPIE BiOS*. International Society for Optics und Photonics, 2016, 97083G.
- [B4] Maier-Hein, L., Wild, E. und Teber, D. “System for fluorescence aided surgery”. EP3165153 (A1), WO2017076571 (A1). 2016. Status: Angemeldet (siehe S. 13, 72).
- [B5] Majlesara, A., Golriz, M., Hafezi, M., Saffari, A., Stenau, E., Maier-Hein, L., Müller-Stich, B. P. und Mehrabi, A. “Indocyanine green fluorescence imaging in hepatobiliary surgery”. In: *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 17 (2017), S. 208–215.

- [B6] Simpfendörfer, T., Hatiboglu, G., Hadaschik, B., Wild, E., Maier-Hein, L., Rassweiler, M.-C., Rassweiler, J., Hohenfellner, M. und Teber, D. “Navigierte urologische Chirurgie: Möglichkeiten und Grenzen aktueller Technik”. In: *Der Urologe* 54.5 (2015), S. 709–715 (siehe S. 56).

Frühere Veröffentlichungen

- [C1] Wild, E., Bangert, M., Nill, S. und Oelfke, U. “OC-0386: Dosimetric quality and treatment efficiency of non-coplanar arc therapy”. In: *Radiotherapy and Oncology*. 2014, S150.
- [C2] Wild, E., Bangert, M., Ulrich, S., Nill, S. und Oelfke, U. “PO-0835: Ultra-fast arc therapy planning framework”. In: *Radiotherapy and Oncology*. Bd. 106. 2013, S320.
- [C3] Wild, E., Bangert, M., Nill, S. und Oelfke, U. “Noncoplanar VMAT for nasopharyngeal tumors: Plan quality versus treatment time”. In: *Medical Physics* 42.5 (2015), S. 2157–2168.

ANHANG – DATEN DER EXPERIMENTE

Die folgenden Tabellen zeigen alle ausgewerteten Daten der jeweiligen Videosequenzen für alle in dieser Arbeit enthaltenen Experimente.

Dabei beschreibt p_{Erfolg} jeweils den Prozentsatz der Videobilder, die erfolgreich registriert werden konnten, FVE bzw. TVE den Fiducial bzw. Target Visualization Error aller erfolgreich registrierten Videobilder, FPS die Bildrate, mit der die Registrierung durchgeführt werden konnte, und „# Bilder“ die Anzahl der Bilder, die in der jeweiligen Videosequenz enthalten waren.

Tabelle 12.1: Ergebnisse der Experimente zur Validierung der Registrierung der Ex-vivo-Machbarkeitsanalyse aus Kapitel 6.3.1 ($V_{\text{ex}1}$).

Organ	Markerart	p_{Erfolg}	FVE [Pixel]		TVE [Pixel]		FPS	# Bilder
Niere	Fluoreszenz	96,1%	15,4 ±	6,1	42,8 ±	33,7	–	946
		99,1%	15,1 ±	16,2	–	–	35	898
	Nadel	87,4%	15,0 ±	6,8	31,7 ±	53,8	–	801
		79,6%	10,6 ±	2,8	–	–	31	1032
Leber	Fluoreszenz	88,0%	7,1 ±	2,3	6,9 ±	2,0	–	894
		89,7%	9,1 ±	3,6	–	–	34	808
	Nadel	46,7%	11,7 ±	3,8	17,3 ±	19,1	–	931
		59,9%	10,2 ±	3,3	–	–	29	1068

Tabelle 12.2: Ergebnisse der Experimente zur Robustheit bei Verdeckung der Ex-vivo-Machbarkeitsanalyse aus Kapitel 6.3.1 (V_{ex2}).

Markerart	Verdeckung	p_{Erfolg}	FVE [Pixel]		# Bilder
Fluoreszenz	Kein Blut	100,0%	9,3 ±	0,9	209
	Wenig Blut	92,3%	8,2 ±	0,8	478
	Viel Blut	88,0%	4,7 ±	0,7	357
	Kein Gewebe	100,0%	8,1 ±	1,0	296
	Dünnes Gewebe	100,0%	10,6 ±	2,4	361
	Dickes Gewebe	92,9%	16,3 ±	2,1	322
	Kein Rauch	100,0%	7,8 ±	0,7	187
	Wenig Rauch	100,0%	8,5 ±	0,9	210
	Viel Rauch	100,0%	8,6 ±	1,0	335
Nadel	Kein Blut	100,0%	7,4 ±	0,2	637
	Wenig Blut	5,1%	9,3 ±	0,8	924
	Viel Blut	0,0%	–		544
	Kein Gewebe	100,0%	10,2 ±	0,2	521
	Dünnes Gewebe	0,0%	–		273
	Dickes Gewebe	0,0%	–		340
	Kein Rauch	100,0%	8,0 ±	0,2	401
	Wenig Rauch	82,6%	7,8 ±	0,3	218
	Viel Rauch	83,3%	7,6 ±	0,4	407

Tabelle 12.3: Ergebnisse der Experimente zum Ex-vivo-Vergleich verschiedener Hardwarekomponenten mit dem FireFly-System des Da-Vinci-Roboters aus Kapitel 6.3.2 ($V_{\text{ex}3}$) unter verschiedenen Kamerabewegungen. BW beschreibt den Blickwinkel der Kamera, unter dem die Szene aufgenommen wurde. H. bzw. V. Translation beschreiben eine horizontale bzw. vertikale Translationsbewegung der Kamera.

Bewegung	BW	p_{Erfolg}	FVE [Pixel]		TVE [Pixel]		FPS	# Bilder
Rotation	1	79,8%	6,0 ± 1,2		21,4 ± 4,2		–	461
	2	100,0%	4,7 ± 1,6		5,2 ± 5,6		–	469
	3	43,9%	5,1 ± 1,0		9,0 ± 1,6		–	424
	4	97,6%	5,7 ± 2,1		10,4 ± 7,9		–	419
H. Translation	1	82,9%	14,7 ± 15,2		34,6 ± 27,8		–	468
	2	85,1%	6,9 ± 2,0		7,2 ± 4,9		–	457
	3	72,5%	4,9 ± 1,6		8,1 ± 1,4		–	429
	4	96,0%	7,0 ± 2,9		12,0 ± 7,2		–	427
V. Translation	1	85,2%	24,2 ± 20,4		48,1 ± 32,3		–	467
	2	52,2%	10,2 ± 5,1		21,4 ± 18,3		–	462
	3	39,6%	6,4 ± 1,4		8,6 ± 1,8		–	412
	4	100,0%	9,6 ± 2,1		26,6 ± 10,7		–	422
Zoom	1	87,3%	10,2 ± 10,3		24,9 ± 17,6		–	465
	2	92,4%	14,6 ± 5,9		42,8 ± 21,2		–	472
	3	53,0%	6,9 ± 7,5		13,5 ± 21,9		–	381
	4	86,0%	10,4 ± 3,4		34,5 ± 5,6		–	401
Rotation	1	95,2%	13,2 ± 17,7		–		64	458
	2	100,0%	4,8 ± 0,8		–		66	461
	3	98,5%	4,3 ± 0,7		–		44	467
	4	99,6%	5,4 ± 2,3		–		48	475
H. Translation	1	92,8%	10,5 ± 3,9		–		63	458
	2	96,5%	6,6 ± 1,5		–		48	454
	3	95,3%	6,6 ± 4,1		–		63	465
	4	100,0%	7,8 ± 2,2		–		64	460
V. Translation	1	72,3%	9,4 ± 2,7		–		20	487
	2	100,0%	7,1 ± 1,5		–		49	459
	3	76,4%	7,3 ± 2,4		–		62	512
	4	93,7%	6,8 ± 2,1		–		64	459
Zoom	1	99,5%	6,1 ± 3,3		–		64	419
	2	92,0%	6,1 ± 1,6		–		48	463
	3	80,7%	4,9 ± 2,4		–		63	466
	4	90,9%	5,5 ± 2,9		–		64	464

Tabelle 12.4: Ergebnisse der Experimente zum Ex-vivo-Vergleich verschiedener Hardwarekomponenten mit dem Image1-S-System von Storz aus Kapitel 6.3.2 ($V_{\text{ex}4}$) unter verschiedenen Kamerabewegungen. BW beschreibt den Blickwinkel der Kamera, unter dem die Szene aufgenommen wurde. H. bzw. V. Translation beschreiben eine horizontale bzw. vertikale Translationsbewegung der Kamera.

Bewegung	BW	p_{Erfolg}	FVE [Pixel]		TVE [Pixel]		FPS	# Bilder
Rotation	1	74,9%	9,4 ±	3,8	14,9 ±	6,6	–	406
	2	0,0%	–		–		–	497
	3	72,9%	7,8 ±	4,1	17,8 ±	5,0	–	454
	4	100,0%	21,7 ±	2,7	77,6 ±	5,1	–	484
H. Translation	1	56,6%	9,3 ±	3,0	13,9 ±	5,4	–	477
	2	3,7%	56,4 ±	11,2	151,0 ±	18,3	–	508
	3	36,9%	20,7 ±	28,0	34,9 ±	43,6	–	569
	4	38,9%	24,0 ±	5,1	130,5 ±	20,7	–	447
V. Translation	1	3,9%	10,0 ±	2,6	15,0 ±	6,2	–	487
	2	1,9%	42,2 ±	3,4	169,6 ±	21,3	–	466
	3	37,3%	11,3 ±	11,3	23,0 ±	15,5	–	464
	4	82,2%	20,1 ±	1,6	79,6 ±	10,6	–	555
Zoom	1	44,1%	12,1 ±	21,6	37,7 ±	51,0	–	479
	2	0,0%	–		–		–	453
	3	4,7%	46,0 ±	37,8	148,5 ±	121,2	–	406
	4	5,5%	8,6 ±	5,0	28,5 ±	29,9	–	422
Rotation	1	85,4%	13,6 ±	1,7	–		34	492
	2	99,5%	9,5 ±	1,2	–		34	441
	3	100,0%	9,2 ±	1,7	–		20	445
	4	98,0%	24,0 ±	20,1	–		33	448
H. Translation	1	72,7%	14,2 ±	3,2	–		33	429
	2	87,1%	13,3 ±	4,8	–		34	426
	3	66,4%	8,6 ±	2,1	–		33	459
	4	85,3%	15,9 ±	18,8	–		33	532
V. Translation	1	54,2%	13,5 ±	1,6	–		33	441
	2	89,2%	12,1 ±	3,5	–		33	446
	3	82,4%	9,3 ±	2,1	–		34	461
	4	90,8%	17,8 ±	9,1	–		33	455
Zoom	1	96,1%	13,2 ±	5,8	–		34	460
	2	90,8%	14,9 ±	19,6	–		34	459
	3	81,3%	8,4 ±	3,0	–		33	444
	4	99,3%	10,9 ±	9,5	–		33	445

Tabelle 12.5: Ergebnisse der Experimente zur In-vivo-Machbarkeitsanalyse aus Kapitel 7.2.2 (V_{in1}).

Experiment	p_{Erfolg}	FVE [Pixel]		FPS	# Bilder
Ohne Verdeckung	95,9%	5,6±	4,1	29	9120
Blut	97,4%	2,8±	0,4	31	1609
Gewebe	95,4%	9,8±	8,8	29	800
Rauch	99,8%	4,0±	1,5	30	483

Tabelle 12.6: Ergebnisse der Experimente der In-vivo-Analyse der Robustheit in Abhängigkeit der Kamerapose aus Kapitel 7.2.3 (V_{in2}). BW beschreibt den Blickwinkel der Kamera, unter dem die Szene aufgenommen wurde.

Kamerabewegung	BW	p_{Erfolg}	FVE [Pixel]		FPS	# Bilder
Bewegt	1	99,7%	6,4 ±	4,4	69	299
	2	100,0%	5,7 ±	2,0	70	361
	3	94,2%	7,4 ±	2,9	69	292
	4	99,3%	8,0 ±	3,2	69	285
	5	98,0%	7,8 ±	3,4	69	296
	6	94,9%	9,5 ±	7,6	68	292
	7	99,7%	6,9 ±	3,1	70	290
	8	100,0%	9,9 ±	3,6	70	301
	9	100,0%	8,5 ±	3,3	70	300
	10	97,9%	8,0 ±	2,9	69	290
Statisch	1	100,0%	6,9 ±	0,5	70	305
	2	99,3%	8,1 ±	1,0	70	293
	3	100,0%	10,0 ±	2,6	70	335
	4	100,0%	5,3 ±	3,1	70	301
	5	100,0%	6,7 ±	1,0	70	296
	6	100,0%	11,3 ±	0,6	70	294
	7	100,0%	8,7 ±	0,7	70	302
	8	100,0%	9,8 ±	1,1	69	310
	9	100,0%	3,1 ±	0,4	70	295
	10	97,7%	8,4 ±	0,3	70	307

Tabelle 12.7: Ergebnisse der Experimente zur In-vivo-Analyse der Robustheit bei Verdeckung (V_{in3}) und der Operationsszene (V_{in4}) aus Kapitel 7.2.3. BW beschreibt den Blickwinkel der Kamera, unter dem die Szene aufgenommen wurde, wobei „Bewegt“ im Gegensatz zu den anderen Blickwinkeln nicht statisch aufgenommen wurde.

Verdeckung	BW	p_{Erfolg}	FVE [Pixel]		# Bilder
Keine Verdeckung	1	100.0%	3,8 ±	0,3	168
	2	100.0%	9,9 ±	1,4	191
	3	100.0%	6,2 ±	0,4	182
Wenig Rauch	1	100.0%	6,2 ±	3,2	149
	2	100.0%	4,7 ±	1,7	175
	3	100.0%	3,3 ±	0,5	164
	Bewegt	90.1%	6,4 ±	1,4	151
Viel Rauch	1	99.4%	4,8 ±	0,2	161
	2	99.0%	10,9 ±	0,8	196
	3	89.2%	3,6 ±	0,7	158
	Bewegt	95.3%	3,8 ±	0,3	150
Wenig Blut	1	98.4%	11,2 ±	0,6	191
	2	98.8%	10,1 ±	0,4	166
	3	88.8%	10,6 ±	0,5	179
	Bewegt	97.4%	8,9 ±	1,0	151
Viel Blut	1	95.4%	9,8 ±	0,4	153
	2	98.0%	8,5 ±	0,4	151
	3	95.2%	8,7 ±	0,5	146
	Bewegt	73.6%	11,2 ±	3,1	163
Dünnes Gewebe	1	100.0%	6,3 ±	0,6	163
	2	100.0%	9,1 ±	0,5	195
	3	100.0%	5,2 ±	0,5	195
	Bewegt	100.0%	6,4 ±	0,9	180
Dickes Gewebe	1	100.0%	7,5 ±	0,8	155
	2	98.8%	9,4 ±	2,9	171
	3	71.1%	7,5 ±	2,4	166
	Bewegt	95.1%	12,0 ±	6,6	163
Operationsszene		48.6%	8,8 ±	2,5	3138

Kapitel 13

LEBENS LAUF

Personalien

Name	Esther Dorothea Stenau, geb. Wild
Geburtsdatum	14.05.1987
Geburtsort	Bruchsal
Nationalität	Deutsch

Schulischer Werdegang

1997 - 2003	Schönborngymnasium, Bruchsal
2003 - 2006	Informationstechnisches Gymnasium, Balthasar-Neumann-Schule 1, Bruchsal
22.06.2006	Allgemeine Hochschulreife

Universitärer Werdegang

2006 - 2007	Medizinstudium an der Universität Heidelberg
2007 - 2013	Physikstudium an der Universität Heidelberg
2010	Auslandsjahr an der University of Auckland, Neuseeland
19.07.2011	Bachelor of Science (Physik, Universität Heidelberg)
09.09.2013	Master of Science (Physik, Universität Heidelberg)

Promotion

Seit 2013	Doktorandin am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg, Abt. für Computer-assistierte Medizinische Interventionen Leitung: Prof. Dr. Lena Maier-Hein
-----------	---

Kapitel 14

DANKSAGUNG

14 Danksagung

Vielen Dank an...

... Lena Maier-Hein. Danke, dass ich in deiner Gruppe meine Arbeit schreiben durfte, danke für deine Geduld, die vielen Tipps und die Unterstützung, ich habe viel bei dir gelernt!

... an das gemütlichste Büro aller Zeiten. Ohne euch wäre mir die Arbeit bestimmt nicht so leicht gefallen. Danke, Keno, für die Musik, danke an Thomas für die interessanten Gespräche und Fabi & Simon für die Wärme, die ihr ins Büro gebracht habt :-)

... an meine Abteilung. Navis, MIC, MITK, SIDT und das Sekretariat: Danke für die angenehme Arbeitsatmosphäre und Unterstützung bei Problemen aller Art! Und ganz besonders an Alfred, Alex, Thomas, Sebastian und Ann-Christin für das Korrekturlesen und die vielen Anmerkungen zu dieser Arbeit und an Caro für die tollen Zeichnungen.

... an die Chirurgen der Urologie, Leber- und Viszeralchirurgie, insbesondere an Dogu Teber und Tobias Simpfendörfer, und an die Radiopharmazeutische Chemie am DKFZ für die wunderbare, unkomplizierte Zusammenarbeit.

... an meine Familie, Freunde und meinen Mann Tim für die Unterstützung, die Motivation und den Glauben an mich, nicht nur während der Promotionszeit. Ohne euch wäre ich nie so weit gekommen!