



**TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DRESDEN**

**UK
SH**

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

**Segmentierung von Implantationsnadeln in
transrektalen Ultraschallbildern bei
HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms**

Masterarbeit
zur Erlangung des akademischen Grades
Master of Science (M. Sc.)

vorgelegt von
Juliane Peter M. Sc.
geboren am 19. Juli 1989
in Gießen, Deutschland

OncoRay
Nationales Zentrum für Medizinische Strahlenforschung in der Onkologie
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
2020

1. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Enghardt
2. Gutachter: Prof. Dr. Frank-André Siebert

Betreuer: Prof. Dr. Frank-André Siebert

Tag der Einreichung: 31.08.2020

Kurzfassung

Die High Dose Rate-Brachytherapie (HDR-BT) ist ein Standardverfahren zur Dosisescalation bei Bestrahlung von lokalem Prostatakarzinom, welches seit Jahren am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) in Kiel praktiziert und weiterentwickelt wird. Die Rekonstruktion der Implantationsnadeln im Transrektalen Ultraschall (TRUS) ist der kritische Schritt im gesamten Bestrahlungsplanungsprozess, da die Dosisoptimierung auf der Variation von Haltezeiten der Quelle an Haltepositionen basiert, die im Bezug auf die definierten Nadelachsen- und Spitzenpositionen festgelegt werden. Derzeit erfolgt die Segmentierung manuell, was zeitaufwendig und anfällig gegenüber Inter- und Intraoberservervariabilität ist. Erste automatische Segmentierungsansätze wurden zwar publiziert, keiner erfüllt jedoch die speziellen Anforderungen bei HDR-BT, nämlich die gleichzeitige Segmentierung mehrerer leicht gebogener Nadeln in einem Datensatz. Der vorgestellte Segmentierungsalgorithmus wird diesen Anforderungen gerecht und liefert innerhalb von nur einer Minute ein Segmentierungsergebnis. Die Nadelachsen werden dabei mit hoher Qualität und Konstanz segmentiert. Jedoch ist eine Optimierung der Datenaufnahme nötig, bevor die automatische Spitzendetektion in der Klinik Einsatz finden kann. Nach erfolgreicher Optimierung kann der Algorithmus wesentlich zu Weiterentwicklung und Qualitätssicherung der HDR-BT beitragen.

Abstract

High dose rate brachytherapy is an established treatment technique for dose escalation in localised prostate cancer, which has been used and developed further at UKSH Kiel for many years. The reconstruction of implant needles in TRUS data is the critical step in the whole treatment planning process because dose optimisation is based on the variation of source dwell times at source positions defined in relation to the reconstructed needle axes and tips. Currently, the segmentation task is performed manually, which is time-consuming and subject to inter- and intraobserver errors. Although first approaches for automatic needle segmentation have been published, none of these fulfills the demands of HDR-BT, namely the segmentation of many mildly curved needles in one dataset. The segmentation algorithm proposed here meets the aforementioned needs and provides segmentation results within one minute only. Needle axes are defined with high quality and constancy. Yet, data acquisition needs to be optimised before automatic needle tip definition can be used in the clinical routine. After successful optimisation, the algorithm may contribute to further development and quality assurance of HDR-BT.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Einleitung und theoretische Grundlagen	1
1.1 Prostatakarzinom	1
1.1.1 Statistik	1
1.1.2 Charakterisierung des Prostatakarzinoms	1
1.1.3 Therapie des Prostatakarzinoms	2
1.2 HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms	5
1.2.1 Einsatzmöglichkeiten und Eigenschaften	5
1.2.2 Durchführung	6
1.2.3 Dosisverschreibung, Bestrahlungsplanung und Dosisberechnung	7
1.2.4 Stand der Forschung	8
1.3 Ultraschallbildgebung	9
1.3.1 Grundlagen der Ultraschallbildgebung	9
1.3.2 Darstellung von Hohlnadeln im Transrektalen Ultraschall	12
1.4 Segmentierung	14
1.4.1 Segmentierung der Nadelachsen	16
1.4.2 Segmentierung der Nadelspitzen	17
1.5 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit	18
2 Material und Methoden	19
2.1 HDR-BT des Prostatakarzinoms am UKSH Kiel	19
2.1.1 Hohlnadeln	19
2.1.2 Transrektaler Ultraschall	20
2.1.3 Verschreibung	20
2.1.4 Behandlungsablauf	21
2.2 Daten und Datenverarbeitung	23
2.2.1 Das DICOM-Format	23
2.2.2 Datenbasis zur Algorithmenentwicklung	25
2.2.3 Soft- und Hardware	25
2.2.4 Methoden der klassischen Bildverarbeitung	26

2.3 Segmentierungsalgorithmus	28
2.3.1 Wahl des Segmentierungsansatzes	28
2.3.2 Erläuterung des Segmentierungsansatzes	29
2.3.3 Implementierung	30
2.4 Auswertungsmethoden	36
2.4.1 Segmentierungsleistung	36
2.4.2 Nadelachsensegmentierung	37
2.4.3 Nadelspitzendetektion	38
2.4.4 Rechenzeit	39
2.4.5 Dosimetrische Auswertung	39
2.4.6 Statistik	40
3 Ergebnisse	41
3.1 Segmentierungsalgorithmus	41
3.1.1 Segmentierungsleistung	42
3.1.2 Nadelachsensegmentierung	42
3.1.3 Nadelspitzendetektion	43
3.1.4 Zusammenfassung aller Segmentierungsergebnisse	44
3.2 Rechenzeit	45
3.3 Dosimetrische Auswertung	46
4 Diskussion	51
4.1 Segmentierungsalgorithmus	51
4.1.1 Segmentierungsleistung	51
4.1.2 Nadelachsensegmentierung	52
4.1.3 Nadelspitzendetektion	53
4.2 Rechenzeit	55
4.3 Dosimetrische Auswertung	56
5 Zusammenfassung und Ausblick	57
Literaturverzeichnis	xiv
Anhang	xv
A Anatomie der Prostata	xvii
Selbstständigkeitserklärung	xix

Abkürzungsverzeichnis

BED	Biologisch Effektive Dosis
CT	Computertomographie
CTV	Klinisches Zielvolumen/Clinical Target Volume
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EBRT	Perkutane Strahlentherapie/External Beam Radiation Therapy
EQD2	Äquivalentdosis in 2 Gy-Fraktionen
FFT	Fast Fourier Transform
FNR	Falschnegativrate
FPR	Falschpositivrate
GEC-ESTRO	Groupe Européen de Curiethérapie - European SocieTy for Radiotherapy and Oncology
HDR-BT	High Dose Rate-Brachytherapie
IGRT	Bildgestützte Strahlentherapie/Image Guided Radiation Therapy
ImgOriPat	ImageOrientationPatient
ImgPosPat	ImagePositionPatient
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie/Intensity Modulated Radiation Therapy
LDR-BT	Low Dose Rate-Brachytherapie

MRT	Magnetresonanztomographie
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PTV	Planungszielvolumen/Planning Target Volume
RANSAC	RANdom Sample And Consensus
RGB	Rot-Grün-Blau
ROI	Region Of Interest
TG-43	Task Group-43 der American Association of Physicists in Medicine
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
US	Ultraschall

1 Einleitung und theoretische Grundlagen

Im folgenden Kapitel soll ein kurzer theoretischer Überblick über das Prostatakarzinom und dessen Behandlung mittels HDR-BT gegeben werden. Weiterhin werden für die Darstellung der zum Einbringen der Strahler in den Patienten implantierten Hohlnadeln im Transrektalen Ultraschall wesentliche Grundlagen, Annahmen und Artefakte der Ultraschallbildgebung erläutert. Es schließt sich ein Überblick über bestehende Segmentierungsansätze für längliche medizinische Instrumente an.

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Statistik

Mit rund 60.000 Neuerkrankungen und gut 14.000 Sterbefällen pro Jahr in Deutschland ist das Prostatakarzinom die bei Männern am weitaus häufigsten auftretende Krebserkrankung und nimmt nach dem Lungenkarzinom Rang zwei der krebsbedingten Todesfälle ein. Das Lebenszeitrisiko eines jeden Mannes, an Prostatakrebs zu erkranken, liegt somit bei 10,9 %, während das Sterberisiko lediglich 3,3 % beträgt. Die relative Überlebensrate von Prostatakrebspatienten gegenüber nicht an Prostatakrebs Erkrankten 10 Jahre nach Diagnose beträgt 88 %. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren, wobei in Deutschland ein Früherkennungsprogramm ab dem 45. Lebensjahr angeboten wird. Dadurch werden zwei Drittel der Prostatakarzinome bereits in frühen Stadien diagnostiziert [Rk19].

1.1.2 Charakterisierung des Prostatakarzinoms

Bei der Mehrzahl der Prostatakarzinome handelt es sich um epitheliale Adenokarzinome [Le19], die sich multifokal darstellen [Ga02]. Mit einem die Fraktionierungssensitivität

charakterisierenden α/β -Wert von etwa 3 Gy zählen Prostatakarzinome zu den fraktionsierungssensitiven Tumoren [Be05], für welche hypofraktionierte Behandlungsschemata unter strahlenbiologischen Gesichtspunkten von Vorteil sein können.

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation, welche die Ausdehnung des Tumors T intra- wie extrakapsulär beschreibt und den regionären Lymphknotenstatus N, sowie eine etwaige Metastasierung M bewertet. Auf die Prostata lokal begrenzte Tumoren werden als T1-2 M0 N0 klassifiziert. Lokal fortgeschrittene Tumoren der Prostata überschreiten die Prostatakapsel (T3a) und infiltrieren zunächst häufig die Samenblasen (T3b) bevor es zur Ausbreitung in andere benachbarte Gewebestrukturen wie den Beckenboden oder das Rektum kommt (T4). Bei fortgeschrittenen Tumoren ($>N0$) ist oft ein Tumorbefall der Lymphknoten des kleinen Beckens festzustellen. Bei weiterem Progress der Erkrankung dominiert dann die ossäre Metastasierung ($>M0$) [Le19, Wi10].

Zur umfassenden Diagnostik werden neben der Digital-Rektalen Untersuchung bildgestützte Stanzbiopsien, sowie Ultraschall (US)-Bildgebung und Magnetresonanztomographie (MRT) genutzt. Zudem wird Tumorgewebe entnommen, im Rahmen des histologischen Gradings genauer charakterisiert und nach dem weitverbreiteten Gleason-Score bewertet. Dabei werden Form und Anordnung der Prostatadrüsen analysiert und die morphologische Abweichung von der Gewebearchitektur des Ausgangsgewebes bewertet. Mit zunehmender Entdifferenzierung des Gewebes, die positiv mit dem Malignitätsgrad korreliert, kann der Gleason-Score ansteigende Werte zwischen 2 und 10 annehmen. Zytologische Atypien werden bei dieser Beurteilung jedoch gänzlich außer Acht gelassen [Sc16]. Biochemisch erfolgt die Charakterisierung des Tumors über die Ermittlung der Serumkonzentration des Tumormarkers Prostataspezifisches Antigen (PSA). Dieses Glykoprotein wird ausschließlich von normalen und neoplastischen Prostatazellen gebildet. Für Gesunde typische Gesamt-PSA-Werte liegen bei bis zu 4 ng/ml. Der PSA-Wert wird zur Früherkennung, Therapieentscheidung, Rezidivdiagnostik und zur Analyse der Ansprache auf die Therapie herangezogen [Ad12].

1.1.3 Therapie des Prostatakarzinoms

Zur Behandlung des Prostatakarzinoms kann aus einer Fülle von Therapieansätzen mit kurativer oder palliativer Zielsetzung gewählt werden. In die Therapieentscheidung fließen einerseits das oben beschriebene Staging, Grading und der PSA-Wert ein, andererseits haben Patientencharakteristiken wie Alter, Komorbiditäten und vor allem auch die Patientenpräferenz einen Einfluss auf die Wahl der Therapie. T-Staging, Grading

und PSA-Wert werden zudem in Nomogrammen zur Einschätzung des Risikoprofils von Patienten mit lokal beschränktem Prostatakarzinom hinsichtlich einer Metastasenentwicklung genutzt. Einen Überblick über die in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom genannten kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten bietet Abbildung 1.1.

Als kurative Interventionen für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und niedrigem bis mittlerem Risikoprofil stehen laut der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 74-80 Gy in Normalfraktionierung als gleichwertige Therapieoptionen zur Wahl. Sie unterscheiden sich hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, wobei es nach Operation häufiger zu Harninkontinenz und Harnverhalt kommt, während gastrointestinale Nebenwirkungen häufiger nach perkutaner Strahlentherapie auftreten. Eine Reduktion von frühen und späten gastrointestinalen Nebenwirkungen kann durch die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie/Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) erreicht werden, weshalb die perkutane Bestrahlung laut neuer Empfehlung der Leitlinie von 2018 nun mittels IMRT und Bildgestützter Strahlentherapie/Image Guided Radiation Therapy (IGRT) durchgeführt werden soll. Die Protonentherapie bietet nach aktueller Datenlage keine patientenrelevanten Vorteile im Vergleich zur IMRT [Le19]. Gegenüber der ebenfalls kurativ intendierten aktiven Überwachung zeigte sich in der ProtecT-Studie ein Vorteil von Operation und perkutaner Strahlentherapie bezüglich der Metastaseninzidenz 10 Jahre nach Therapie, eine Veränderung im Prostatakrebs-spezifischen Überleben konnte zu diesem Zeitpunkt allerdings nicht gefunden werden [Ha16]. Für Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils fehlen bislang vergleichende Daten zur Wirksamkeit beider Verfahren. Als Alternative zur alleinigen perkutanen Strahlentherapie mit Potential zur Verringerung der rektalen Toxizität wird die Brachytherapie aufgeführt. Für Patienten mit Tumoren von geringem Risikoprofil kann die interstitielle Low Dose Rate-Brachytherapie (LDR-BT) als Monotherapie mit einer Gesamtdosis von 145 Gy bei Nutzung von Iod-125-Seeds eingesetzt werden. Bei mittlerem und hohem Risikoprofil kann hingegen eine HDR-BT zur Dosiseskalation in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie durchgeführt werden [Le19].

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom können ebenfalls zwischen Operation und perkutaner Strahlentherapie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie wählen. Bei cT3-Tumoren kann zudem eine perkutane Bestrahlung in Kombination mit HDR-BT durchgeführt werden. Eine adjuvante perkutane Strahlentherapie kann bei unzureichender Tumorresektion oder vorliegenden Risikofaktoren bei Komplettresektion indiziert sein [Le19].

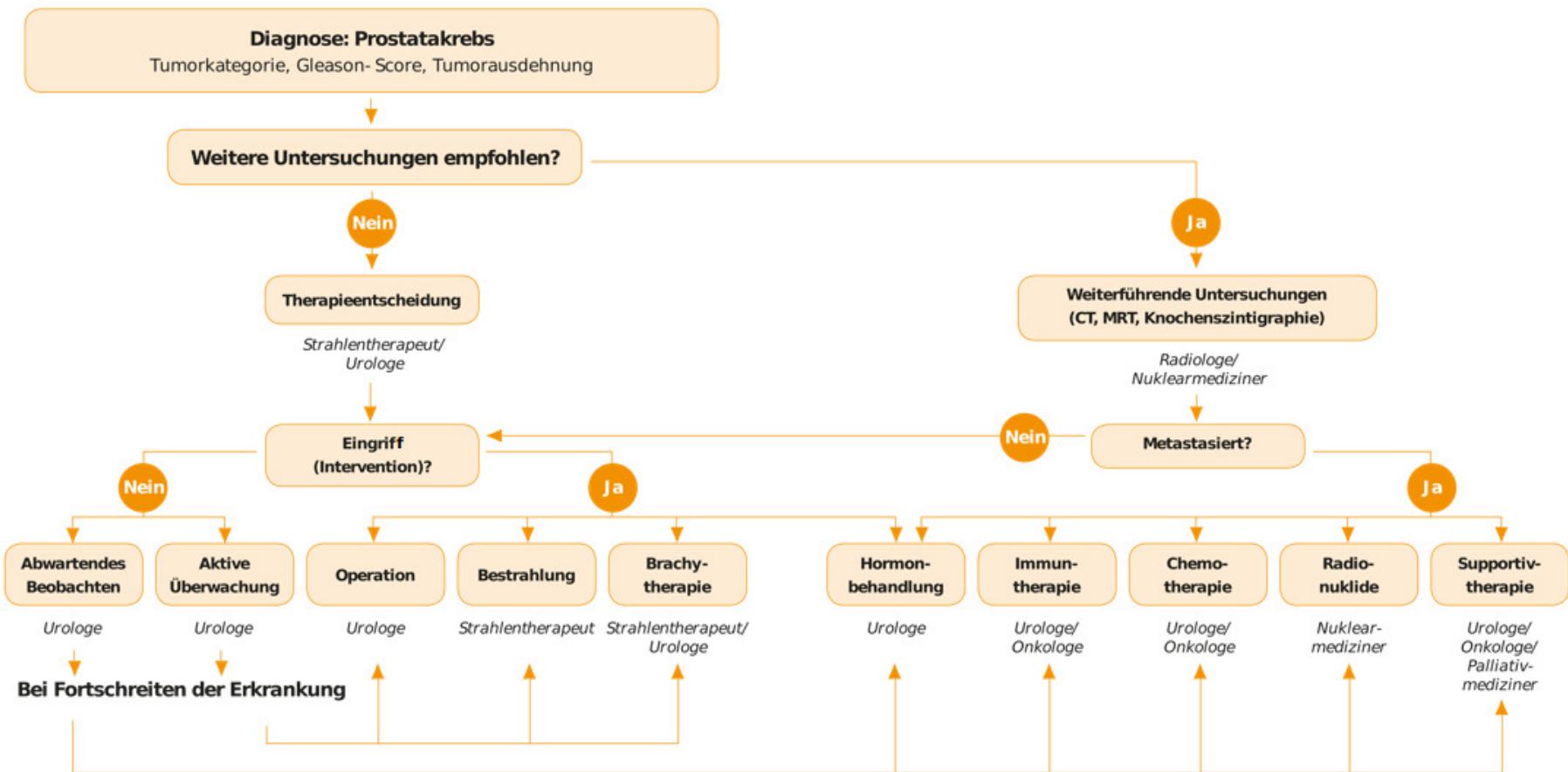


Abbildung 1.1: Therapieoptionen bei Prostatakarzinom. Modifiziert nach [Le18].

1.2 HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms

1.2.1 Einsatzmöglichkeiten und Eigenschaften

Die HDR-BT zur Behandlung von lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Tumoren der Prostata bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risikoprofil wird in der Regel als Boost innerhalb einer kurativen Kombinationstherapie mit perkutaner Bestrahlung angewendet. Die charakteristisch erzielten steilen Dosisgradienten begründen dabei maßgeblich die besondere Eignung der Brachytherapie als Mittel zur Dosisescalation. Des Weiteren wird die sonst bewegliche Prostata mittels der Implantate in ihrer anatomischen Umgebung fixiert, wodurch die Probleme von Zielvolumen- und Risikoorganbewegung während der Bestrahlung, sowie damit einhergehende Über- und Unterdosierungen minimiert werden. Kurze Bestrahlungszeiten verhindern zusätzlich, dass eine Schwellung der Prostata unter Therapie das Bestrahlungsergebnis negativ beeinflusst [Ga02]. Gemeinsam ermöglichen diese Faktoren eine starke Hypofraktionierung der Therapie für die Behandlung fraktionierungssensitiver Tumoren wie der Prostataadenokarzinome. Eine Anwendung der HDR-BT bei Prostatakarzinom in Form einer Monotherapie wurde im Rahmen von Studien ebenfalls geprüft, ist aber bislang außerhalb von Studien nicht vorgesehen [Le19]. Für eine Empfehlung der Nutzung der HDR-BT zur Bestrahlung von Rezidiven im vorbestrahlten Gebiet besteht ebenfalls keine ausreichende Datenbasis [Ho13].

Die individuelle Eignung eines Patienten zur HDR-BT des Prostatakarzinoms ist nach den von der Groupe Européen de Curiethérapie - European SocieTy for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) empfohlenen, in Tabelle 1.1 aufgeführten allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien zu prüfen. Nach älteren Empfehlungen galten ebenso ein Prostatavolumen von mehr als 60 cm³ und ein Abstand des posterioren Drüsenrandes

Tabelle 1.1: Allgemeine Inklusions- und Exklusionskriterien für die HDR-BT des Prostatakarzinoms [Ho13].

Inklusionskriterien	Exklusionskriterien
Tumorstadium T1b-T3b alle Gleason Scores alle PSA Werte	International Prostate Symptom Score > 20 maximale Urinflussrate < 10 ml/s Transurethrale Resektion der Prostata innerhalb der letzten 3-6 Monate Anal fistel ungünstige Schambogenanatomie Lithotomieposition nicht möglich Anästhesie nicht möglich

zum Rektum von weniger als 5 mm als Ausschlusskriterien. Der Einsatz qualitativ hochwertiger Ultraschallbildgebung ermöglicht jedoch heutzutage Implantationen bei geringeren Abständen oder größeren Prostatavolumina [Ho13].

1.2.2 Durchführung

Die HDR-BT des Prostatakarzinoms wird im automatischen Nachladeverfahren durchgeführt. Im Regelfall wird eine Iridium-192-Quelle mit einer Dosisleistung von mehr als 12 Gy/h zur Bestrahlung verwendet. Die wesentlichen Eigenschaften von ^{192}Ir sind in Tabelle 1.2 aufgelistet, wobei bei der Berechnung der mittleren Energie auch die typische Kapselung und Selbstabsorption von Brachytherapiequellen berücksichtigt wurde.

Bevor der Patient bestrahlt werden kann, müssen Hohlnadeln in die Prostata eingebracht werden, in die die Quellen zur Bestrahlung temporär eingefahren werden können. Die Positionierung der Nadeln kann dabei Template-basiert, bei Implantation individuell angepasst oder nach einer Präplanung erfolgen, die auf einem Volumenscan basiert. Wesentlich ist hierbei, dass das gesamte Zielvolumen mit gewünschter Homogenität erfasst wird und der nötige Abstand zu den umliegenden Risikoorganen gewahrt wird. Die transperineale Implantation der Nadeln wird nach heutigem Standard Template geführt unter Einsatz von transrektaler Echtzeit-Ultraschallbildgebung vorgenommen. Wenn alle Nadeln gesetzt sind, wird ein dreidimensionaler Bilddatensatz mittels TRUS, MRT oder Computertomographie (CT) aufgenommen, auf dem Bestrahlungsplanung und Dosisberechnung erfolgen. Die Definition der Applikatornadeln kann dabei im Livebild des TRUS und/oder im aufgenommenen 3D-Datensatz erfolgen. Die Bestrahlung schließt sich unmittelbar an die Dosisberechnung und Freigabe durch Arzt und Medizinphysiker an.

Die Dauer des Gesamtprozesses wirkt sich auf die Qualität der Therapie aus. Eine leicht schlechtere Planungszielvolumen/Planning Target Volume (PTV)-Erfassung und höhere Normalgewebsbelastung mit längerer Liegedauer des Patienten zwischen Bildgebung und Bestrahlung wurde beobachtet und daraus schließend eine Optimierung

Tabelle 1.2: Eigenschaften des Radionuklids Iridium-192 [Fi96, Na95].

Nuklid	Zerfallsarten	Strahlungen	Mittlere Energie	Halbwertszeit
^{192}Ir	β^- -Zerfall, Elektronen- einfang	Elektronen, Gammastrahlen, Röntgenstrahlen	0.37 MeV (0,4 MeV bekapselt)	73,8 Tage

des Prozedere im Hinblick auf die Konstanz von Organ- und Nadelpositionen empfohlen, wobei auftretende Abweichungen jeweils weniger als 1 mm betragen sollten [Mi11].

1.2.3 Dosisverschreibung, Bestrahlungsplanung und Dosisberechnung

Ein einheitliches Behandlungsschema für die Kombination von Perkutaner Strahlentherapie/External Beam Radiation Therapy (EBRT) und HDR-BT der Prostata gibt es nicht. Die zeitliche Positionierung der Brachytherapiefractionen im Gesamtbehandlungsablauf ist folglich nicht festgelegt. Die Brachytherapie kann vor, zwischen oder nach der externen Bestrahlungsserie durchgeführt werden. Es besteht ebenso weder Konsens über die Teildosen von EBRT und Brachytherapie, noch über Fraktionsdosen und Fraktionsanzahl. Während Verschreibungen für die perkutane Bestrahlung in der Literatur bei Annahme eines α/β -Wertes von 3 Gy eine Teildosis von 41-46 Gy_{EQD2} mit Fraktionsdosen zwischen 1,8 und 2,75 Gy umfassen, wird die Brachytherapie in ein bis drei Fraktionen mit Fraktionsdosen zwischen 5 und 15 Gy verschrieben [Ho13]. Für die Dosisverschreibung empfiehlt die GEC-ESTRO mindestens die Definition eines Klinischen Zielvolumens/Clinical Target Volume (CTV), welches die Prostatakapsel, extrakapsulären makroskopischen Tumorbefall sowie 3 mm Saum zur Erfassung mikroskopischer Tumorausbreitung umfasst, wobei Blase und Rektumwand außerhalb des CTV liegen sollen. Als Risikoorgane sind wenigstens Rektumvorderwand und Urethra zu konturieren. Die Festlegung eines Planungszielvolumens/Planning Target Volume (PTV) sollte erwogen werden, um beispielsweise Fehlern in der Bildregistrierung Rechnung zu tragen.

Basierend auf den definierten Zielvolumina werden Planungsziele in Form umschließender Minimaldosen festgesetzt. Im Rahmen der Bestrahlungsplanung werden Haltepositionen und -zeiten der Quelle in den verschiedenen Applikatoren zur Optimierung der Dosisverteilung variiert. Dies kann sowohl in Vorwärtsplanung als auch invers erfolgen. Die letztlich verschriebene Dosis stellt dann jedoch einen Kompromiss aus Risikoorganschonung und Zielvolumenerfassung dar und ist definiert als die patientenindividuelle D₉₀. Das PTV V₁₀₀ sollte dabei mindestens 95 % der Planungszieldosis betragen. Für Rektum und Urethra sind desweiteren Dosisbegrenzungen in Äquivalentdosis in 2 Gy-Fraktionen (EQD2) durch die GEC-ESTRO empfohlen, welche die Dosisbeiträge beider Teile der Kombinationstherapie berücksichtigen. Die Dosisberechnung selbst erfolgt nach dem Task Group-43 der American Association of Physicists in Medicine (TG-43)-Formalismus für die Brachytherapie, welcher Wasserenergiedosen in einer

ausgedehnten wässrigen Umgebung unter Berücksichtigung von Quellgeometrie und dadurch bedingter Anisotropie der Dosisverteilung spezifiziert [Na95].

1.2.4 Stand der Forschung

Der Einsatz der HDR-BT zur Behandlung des Prostatakarzinoms dient der Dosiseskala-tion, welche sich in einer 55 Studien unterschiedlicher Therapiestrategien umfassenden Metaanalyse bis zu einer Biologisch Effektiven Dosis (BED) von 200 Gy als die Tu-morkontrolle fördernd herausgestellt hat. Dabei wurden α/β -Werte von 1,5 Gy für Prostatakarzinome und 3 Gy für Spättoxizitäten verwendet [Za15].

Die einzige randomisierte Phase III Studie, die die Wirksamkeit der alleinigen perkuta-nen Bestrahlung mit der der Kombination aus perkutaner Bestrahlung und HDR-BT vergleicht, ist im Kontrollarm nach heutigem Standard bei Annahme eines α/β -Wertes von 3 Gy mit einer BED von 63 Gy deutlich unterdosiert. Der Kombinationsarm erhielt eine Gesamtdosis von $BED = 80$ Gy. Patienten des Kombinationsarms hatten ein um 31 % geringeres Rückfallrisiko, im Gesamtüberleben konnte jedoch bis zu 10 Jahre nach Therapie kein Unterschied festgestellt werden [Ho12]. Die Kombination von IMRT mit HDR-BT oder LDR-BT ($BED = 110$ Gy bei $\alpha/\beta = 2$ Gy) führte im Vergleich zur reinen hochdosierten IMRT ($BED = 82$ Gy) mit 81 % biochemischer Kontrolle zu einer sehr hohen biochemischen Kontrollrate von 92 % nach 7 Jahren. Während 93 % der IMRT-Patienten zu diesem Zeitpunkt frei von Fernmetastasen waren, waren es 97 % der Patienten unter Kombinationstherapie. Ein Unterschied im Gesamtüberleben wurde nicht untersucht [Sp14]. Langzeitdaten zur Kombination von perkutaner Bestrahlung des Beckens und HDR-BT der Prostata mit Beobachtungszeiträumen von bis zu 22 Jahren liegen vor. Der Anteil von Patienten ohne Lokalrezidiv 15 Jahre nach Therapie mit kumulativer BED von 117,25 Gy ($\alpha/\beta = 3$ Gy) lag bei 84 % [Ga14].

Bislang besteht im Rahmen von Studien bezüglich der Toxizität kein direkter Vergleich der HDR-BT mit LDR-BT, EBRT und radikaler Prostatektomie. Das Risiko für rektale Beschwerden, Harnentleerungsstörungen oder Inkontinenz und erektil Dysfunktion besteht jedoch auch für die HDR-BT. Fallstudien berichten von einer erhöhten uro-genitalen Akuttoxizität der mit einer Kombination aus IMRT und HDR-BT oder LDR-BT behandelten Patienten im Vergleich zur rein mit IMRT bestrahlten Gruppe. Unterschiede in der gastrointestinalen und urogenitalen Spättoxizität konnten dabei nicht gefunden werden [Sp14]. Die einzige randomisierte Phase III Studie berichtet von einer geringeren rektalen Akuttoxizität und höheren Lebensqualität der mit der Kombination aus HDR-BT und EBRT Behandelten im Vergleich zu rein perkutan

Bestrahlten [Ho07]. Im Auftreten später gastrointestinaler und urogenitaler Nebenwirkungen zeigte sich in dieser Studie nach 10 Jahren kein Unterschied [Ho12]. Eine Metaanalyse stellt die verstärkte Problematik von Schädigungen der Urethra durch Dosisescalation unter Zuhilfenahme der HDR-BT in Kombinationstherapien dar, wobei in zitierten Studien Urethrastrukturen bei bis zu 8 % der Patienten auftraten [Za15]. Bislang zeigt sich eine geringere Häufigkeit des Auftretens von Zweitmalignomen im Vergleich zur alleinigen EBRT. Einige Studien weisen jedoch auf ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko bei HDR-BT hin [Mu14]. Für eine verlässliche Einschätzung hinsichtlich der Entwicklung sekundärer Tumoren bedarf es allerdings weiterer Studien mit längerem Nachverfolgungszeitraum.

Die HDR-BT als Monotherapie wurde in einer Reihe von Studien bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil getestet, wobei eine geringe Akuttoxizität beobachtet wurde, sowie hohe biochemische Kontrollraten erzielt wurden. Das Risiko der Zweitkarzinombildung nach Therapie stellte sich in Planungsstudien als besonders niedrig dar [Mu13]. Bislang liegen jedoch keine ausreichenden Langzeitdaten vor. Für den Einsatz der HDR-BT bei Rezidivbestrahlungen werden erste 5-Jahres-Resultate berichtet, in denen 45-67 % der Patienten, die sich einer Salvage-HDR-BT unterzogen haben, bei tolerablen Toxizitäten ohne biochemisch nachweisbares Prostatakarzinom waren [Ji17].

1.3 Ultraschallbildgebung

1.3.1 Grundlagen der Ultraschallbildgebung

Die medizinische Ultraschallbildgebung basiert auf Aussendung, Reflexion und Empfang akustischer Wellen mit einem Frequenzbereich von 3-150 MHz bei Wellenlängen im Mikrometerbereich. Der Transport von mechanischer Energie und Impuls erfolgt dabei ohne Massentransport. Die Ultraschallwellen gehen von lokalen Druckvariationen aus, wobei zu ihrer Erzeugung und ihrem Empfang auf den piezokeramischen Effekt zurückgegriffen wird, über welchen Spannung und mechanische Verformungen ineinander umgesetzt werden können.

Die Eigenschaften akustischer Wellen sind eng mit den Charakteristiken des jeweiligen Ausbreitungsmediums verknüpft. Während in Flüssigkeiten und Weichgewebe Longitudinalwellen bei deutlich verminderter Auftreten niederfrequenter Scherwellen dominieren, herrscht in festen Medien Koexistenz von Longitudinal- und Transversalwellen. Diese Unterschiede in der Wellenausbreitungsrichtung bedingen die Materialabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit. Zusätzlich variiert die Schallausbreitung im Medium mit

Tabelle 1.3: Übersicht über Dichten, Schallgeschwindigkeiten und akustische Impedanzen von Wasser, Luft und Gewebe [Az10, Fe09, Se14].

Material	Dichte /(g/cm ³)	Schallge- schwindigkeit /(m/s)	Akustische Impedanz /(kg/(m ² ·s)·10 ⁶)
Wasser	1,00	1480	1,48
Luft	1,3·10 ⁻³	330	4,3·10 ⁻⁴
Weichgewebe	1,05	1540	1,63
Knochen	1,91	4080	7,75

dessen Temperatur [Az10]. Eine Übersicht über die Schallgeschwindigkeiten in medizinisch relevanten Materialien, sowie weitere, die Schallausbreitung beeinflussende Gewebeeigenschaften ist Tabelle 1.3 zu entnehmen.

Die Ausbreitung des Ultraschalls im Gewebe ist durch die konkurrierenden Prozesse der Absorption, Reflexion, Transmission und Streuung beeinflusst, wobei die Stärke der einzelnen Prozesse mit den Gewebeeigenschaften und der Gewebegeometrie variiert. Ein schwächernder Einfluss auf die Schallintensität ergibt sich durch die Energieabgabe an das Ausbreitungsmedium, wobei die Schallwelle frequenzabhängig teilabsorbiert wird und ihre Amplitude exponentiell mit der Distanz abnimmt. Weitere Verluste entstehen durch ungerichtete, frequenzabhängige Streuprozesse an Teilchen in der Größenordnung der Wellenlänge und eine quadratische Abnahme der Schallintensität mit dem Abstand bei Ausbreitung der Kugelwelle. Der zur Generierung des Ultraschallsignals wesentliche Prozess der Reflexion kann an Grenzflächen von Medien unterschiedlicher akustischer Impedanz stattfinden. Die Schallimpedanz Z ist dabei definiert als

$$Z = \rho \cdot c \quad (1.1)$$

mit:

$$\rho - \text{Dichte des Mediums} \quad c - \text{Schallgeschwindigkeit.}$$

Da Totalreflexion nur bei sehr hoher Impedanzänderung beim Übergang eines schallweichen in ein schallhartes Medium auftritt, ist Reflexion im Gewebekontext praktisch immer von Transmission begleitet. Je größer der Impedanzunterschied benachbarter Gewebestrukturen ist, desto dominanter wird die Reflexion gegenüber der Transmission. Analog zu den Gesetzen der Optik tritt zudem bei nicht senkrechtem Auftreffen der Schallwelle auf die Grenzfläche Brechung des transmittierten Schalls und Reflexion

nach dem Gesetz der Gleichheit von Einfalls- und Reflexionswinkel auf. Der unter einem Winkel reflektierte Anteil des Schalls führt dabei zu Signalverlust, wenn er nicht zur Sende-/Empfangseinheit zurückgeworfen wird. Die Eindringtiefe des Signals im Gewebe ist der gewählten Einstrahlfrequenz antiproportional, während sich die erzielbare axiale Auflösung in Richtung der Schallkeule frequenzproportional verhält. Die laterale Auflösung ist von Form und Fokussierung der Schallkeule abhängig.

Der Grundaufnahmemodus der konventionellen Impuls-Echo-Methode ist der eindimensionale A-Mode, in welchem der Amplitudenverlauf des Echos über dessen Verzögerung aufgetragen wird. Im Rahmen des B-Mode entstehen dann die bekannten zweidimensionalen Ultraschallbilder, die sich aus vielen A-Linien zusammensetzen, wobei die registrierte Echointensität in Helligkeitsabstufungen dargestellt wird. Ziel dieser Bildgebung ist es, das Ultraschallecho korrekt in der Intensität zu erfassen und eine räumliche Zuordnung vorzunehmen. Die Amplitude des Echos erlaubt in diesem Zusammenhang Rückschlüsse auf Impedanzunterschiede entlang der vom Schall durchlauften Strecke zu ziehen und gibt damit Auskunft über die Gewebezusammensetzung. Die korrekte Positionierung des Signals gelingt über eine Laufzeitanalyse. Um jedoch diese Rückschlüsse aus dem empfangenen Signal ziehen zu können, müssen einige grundsätzliche Annahmen getroffen und Korrekturen eingeführt werden. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Schwächung des Schalls rein durch den in gerader Linie und ohne weiteres Hin- und Herlaufen des Schalls zurückgelegten Weg ergibt [Hu95], wobei ein einheitlicher Schwächungskoeffizient und eine homogene Schallausbreitungsgeschwindigkeit von 1540 m/s angenommen werden [Fe09]. Die detektierte Signalintensität wird dann mit der laufzeitabhängigen Intensitätskorrektur am zur Laufzeit proportionalen Ort in Richtung des Schallstrahlzentrums dargestellt, um eine einheitliche Grundsignalintensität über die durchlaufene Gewebetiefe zu gewährleisten.

Die der Ultraschallbildgebung unterliegenden Annahmen werden in der realen Bildaufnahmesituation jedoch regelmäßig verletzt, da der menschliche Körper weder eine homogene Masse gleicher Dichte und Materialien ist, noch die Schallausbreitung und Reflexion ausnahmslos geradlinig und ohne Mehrfachreflexionen verlaufen. Daher sind Ultraschallbilder durch charakteristische Artefakte geprägt, von denen die für diese Arbeit relevanten in Abschnitt 1.3.2 besprochen werden sollen. Eine weitere Eigenheit von Ultraschallbildern ist ihre Speckle-Textur. Diese Form des nicht-zufälligen Rauschens entsteht durch Reflexion und Streuung an Partikeln unterschiedlicher Impedanzen im heterogenen Gewebe. Zwar ist die individuelle Streuung schwach, durch die große Anzahl an Streuzentren und von ihnen ausgehenden Schallwellen kommt es aber über das gesamte Bild verteilt zu konstruktiven Interferenzen, die sich als Speckles darstellen. Die genaue Verteilung dieser Speckles ist durch die Anordnung der Streuzentren und

die relative Orientierung des Transducers bestimmt. Speckle-Rauschen kann mithilfe der Medianfilterung reduziert werden [Az10].

1.3.2 Darstellung von Hohlnadeln im Transrektalen Ultraschall

Zur Aufnahme des Transrektalen Ultraschalls wird ein langer Schallkopf in das Rektum des Patienten eingeführt, worüber die Prostata mitsamt der implantierten Hohlnadeln aus geringer Entfernung gut sichtbar gemacht werden kann. Wird die TRUS-Aufnahme mit einem biplanaren Schallkopf durchgeführt, so unterscheidet sich die Aufnahme- und Darstellungsgeometrie für die transversale und sagittale Aufnahme. Im Gegensatz zu longitudinal, in kartesischer Geometrie aufgenommenen Ultraschallaufnahmen, Abbildung 1.2 A entsprechend, weisen transaxial, in polarer Geometrie aufgenommene Bilder eine mit zunehmendem Abstand vom Schallkopf abnehmende Auflösung auf, wie in Abbildung 1.2 B gezeigt. Entsprechend werden Objekte in größerem Abstand zur Sonde weniger ortsscharf über eine größere Pixelspanne verschmiert dargestellt, als solche, die der Sonde näher sind. Dies wird in Abbildung 1.3 anhand von TRUS-Aufnahmen bei HDR-BT der Prostata verdeutlicht. Außerdem nimmt die Weite der Hauptschallkeule mit zunehmender Entfernung von der Sonde zu und ist somit für die Darstellung der einzelnen Nadeln nicht konstant, was zu weiterer abstandsabhängiger Fehllokalisierung führt [Pe12].

Generell bilden sich die soliden Wände der Nadeln im Ultraschall aufgrund ihrer gegenüber der Umgebung deutlich erhöhten akustischen Impedanz hyperintens ab.

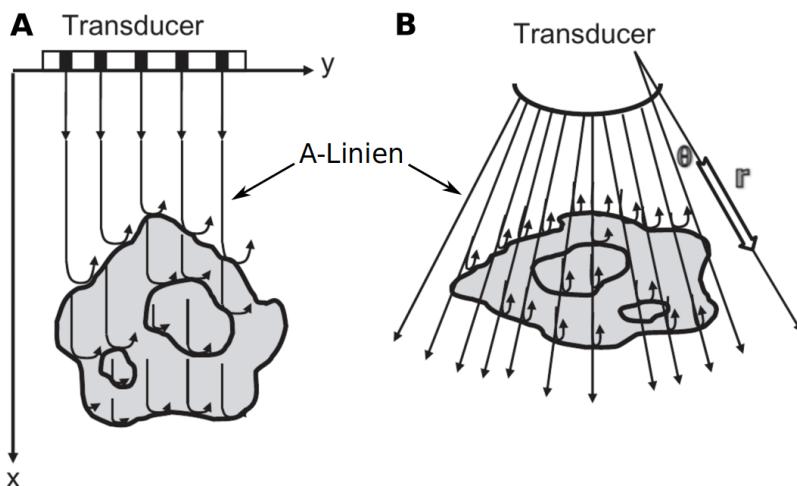


Abbildung 1.2: Aufnahmegerüste des TRUS mit biplanarem Schallkopf. A: Schema einer kartesischen Sagittalaufnahme mit planarem Transducer. B: Axiale Aufnahme in polarer Sektorgeometrie. Modifiziert nach [Az10].

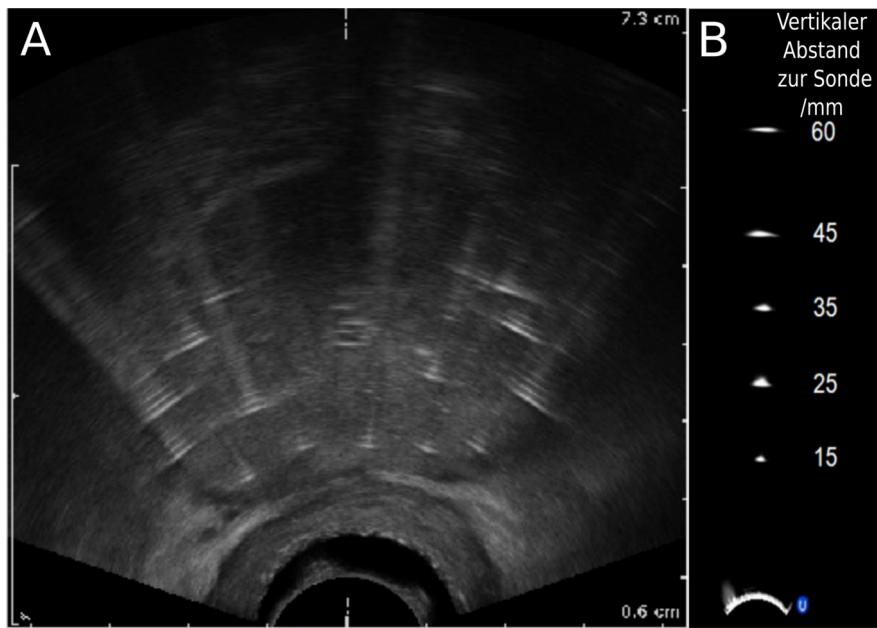


Abbildung 1.3: Transaxiale Ultraschallaufnahme in Sektorgeometrie. Man beachte die mit zunehmendem Sondenabstand schlechtere Ortsauflösung der dargestellten Nadelquerschnitte. A: TRUS-Aufnahme aus den verwendeten Patientendaten. B: Darstellung der Nadelspitzen in Abhängigkeit ihres vertikalen Abstandes zur Sonde. B modifiziert nach [Pe12].

Der eigentlich interessierende luftgefüllte Nadelkanal hat eine zu geringe Dichte, als dass er den Ultraschall reflektierend wirkt. Die bezogen auf die Sondenposition erste sichtbare Reflexion der Nadel im Ultraschall entspricht der proximalen Nadelwand [Ba14]. Weitere Reflexionen ergeben sich durch die distale Nadelwand, sowie durch ein Hin- und Herlaufen des Schalls innerhalb der Nadelwände vor Rückkehr des Schalls zum Empfänger [Si09]. Dadurch entstehen Mehrfachechos in gleichmäßigen Abständen, die in Abbildung 1.3 A deutlich zu erkennen sind. Bekannt ist dieses Phänomen als Komentenschweifartefakt [Hu95] oder Reverberationsartefakt [Fe09] und wurde mittels Partialwellenanalyse genauer beschrieben [Ha00]. Während der Nadelkanal rotationssymmetrisch ist und somit von der Nadelrotation unabhängige Ultraschallsignale erzeugt, weisen die häufig zwecks vereinfachter Insertion dreieckigen Nadelspitzen eine deutliche Ultraschallanisotropie auf. Ihr Ultraschallsignal zeigt periodische Maxima im Abstand von 120° , welche in transversaler und longitudinaler Aufnahme um 60° phasenverschoben auftreten [Si09]. In der in Abbildung 1.4 B gezeigten sagittalen Aufnahme einer Hohlnadel ist die Spitze unter einem Winkel von 0° aufgrund der maximalen Reflexionsintensität unter diesem Winkel weiter distal zu sehen als in Abbildungsteil A unter einem Winkel mit minimaler Reflexionsintensität.

Weitere, die Nadel- und Spitzendetektion im TRUS erschwerende allgemeine Ultraschallartefakte sind durch andere Nadeln oder Verkalkungen hervorgerufene Schallschattenphänomene (siehe Abbildung 4.1), bei denen aufgrund der starken Schallreflexion durch diese Objekte nur wenig Schall in den dahinterliegenden Bereich vordringt und entsprechend kaum Schallsignal reflektiert werden kann [Fe09]. Verkalkungen und andere hyperechogene Gewebestrukturen erschweren zudem die genaue Abgrenzung in diesen Bereichen liegender isointenser Nadelreflexionen.

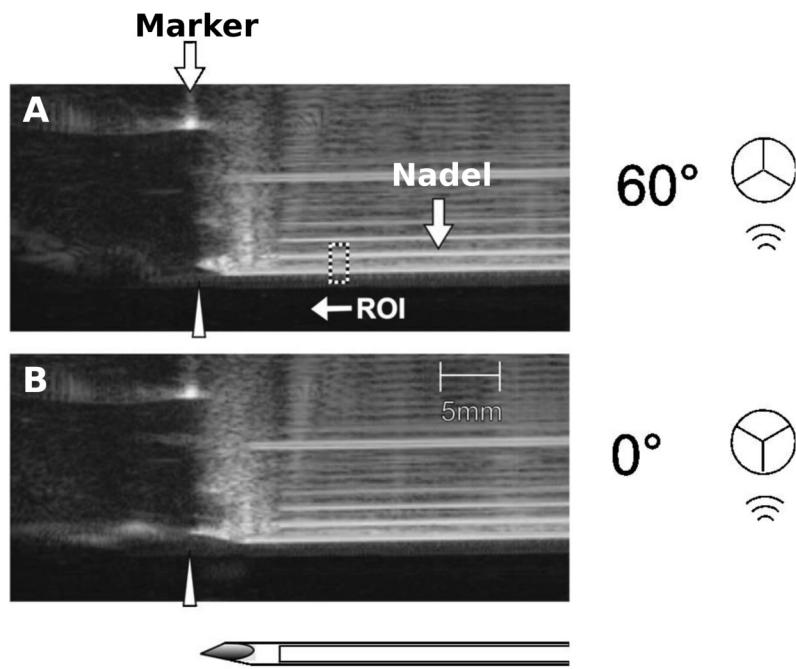


Abbildung 1.4: Winkelabhängigkeit der Nadelspitzendarstellung im TRUS. Die erkennbare Nadelspitzenposition, gekennzeichnet durch das Dreieck, weicht auf den sagittalen Ultraschallbildern bei minimaler (A) und maximaler (B) winkelabhängiger Reflexionsintensität der Spitze deutlich voneinander ab. Modifiziert nach [Si09].

1.4 Segmentierung

Allgemeines Ziel der Segmentierung ist es, bestimmte Objekte von Interesse in einem digitalen Bilddatensatz vom Hintergrund abzutrennen. Dies kann manuell anhand visuell erfassbarer Kriterien erfolgen, oder aber automatisiert mithilfe von digitaler Bildverarbeitung, bei der sich der Segmentierungsschritt an Bildaufnahme und -vorverarbeitung

anschließt und auf dessen Grundlage anschließend Merkmale extrahiert und Objekte klassifiziert werden können.

In dieser Arbeit besteht die Segmentierungsaufgabe darin, die Lage der in die Prostata eingebrochenen Hohlnadeln im TRUS zu ermitteln. Dabei ist die akkurate Definition der Nadelspitzen von höchster Bedeutung und zugleich der wesentliche Unsicherheitsfaktor im Bestrahlungsplanungsprozess der HDR-BT des Prostatakarzinoms, da die Quellpositionen im Bezug auf die Nadelspitzenpositionen festgelegt werden [Ki14]. In den meisten Kliniken wird die Segmentierung manuell vorgenommen, wobei neben dem aufgenommenen Volumendatensatz häufig eine sagittale Echtzeitbildgebung zur Definition der Nadelspitzen genutzt wird [Hr17a, Si09]. Die manuelle Nadelspitzensegmentierung in einer Wasserphantomstudie in der sagittalen Aufzeichnung war auf 1 mm genau, wies jedoch Intra- und Interobservervariabilität auf [Si09]. Eine andere Phantomstudie resultierte in einem Nadellokalisationsfehler von 0,5-4 mm [Pe12]. In beiden Studien bestand dabei eine Abhängigkeit des Fehlers von ausgewählten Bildaufnahmeparametern. Die von der GEC-ESTRO vorgelegte Analyse der Unsicherheiten in der Brachytherapie beziffert die sich aus Applikatorrekonstruktion und Genauigkeit des Anfahrens geplanter Quellpositionen ergebende Unsicherheit in der Dosisberechnung mit typischerweise 2 %. Dabei wird von einer Quellpositionierungsgenauigkeit von 1 mm in geraden Applikatoren ausgegangen, sowie einem Fehler der Nadelrekonstruktion von lediglich 0,7 mm [Ki14]. Ein solch geringer Fehler in der Festlegung der Nadelspitzenposition im Wasserphantom wird erzielt, indem die außerhalb des Patienten verbleibende Nadellänge gemessen wird und die Restlänge auf der im TRUS festgelegten Nadelachsenrekonstruktion abgetragen wird [Zh11].

Seit einigen Jahren werden zudem Versuche einer algorithmisch basierten automatischen Segmentierung von Nadeln im Ultraschall mit dem Ziel der Erhöhung der Genauigkeit der Segmentierung und der Beschleunigung des Segmentierungsvorganges unternommen. Bisherige Ansätze zur Segmentierung von Nadeln, Elektroden oder anderen länglichen medizinischen Objekten sind jedoch überwiegend durch zwei Gemeinsamkeiten charakterisiert. Einerseits wurde nur ein Objekt pro Datensatz segmentiert, andererseits wurde dieses zu segmentierende Objekt als perfekt gerade angenommen. Neuere Algorithmen bewältigen zwar auch die gleichzeitige Segmentierung mehrerer Nadeln oder die Erfassung von Krümmungen. Eine der realen Situation in der HDR-BT der Prostata gerecht werdende automatische, auf klassischer Bildverarbeitung basierende, gleichzeitige Segmentierung mehrerer gekrümmter Nadeln im TRUS ist der Autorin jedoch nicht bekannt. Allerdings liefern erste auf Deep Learning basierende Ansätze vielversprechende Ergebnisse. So konnten beispielsweise 96 % der Nadeln bei HDR-BT des Prostatakarzinoms in Echtzeit mit einem Achsenfehler von $0,29 \pm 0,24$ mm und

einem Spitzenfehler von $0,44 \pm 0,83$ mm mittels des in der medizinischen Bildverarbeitung zur Segmentierung häufig genutzten Convolutional Neural Networks U-Net segmentiert werden [Zh20].

1.4.1 Segmentierung der Nadelachsen

Zur Segmentierung gerader Nadelachsen oder anderer länglicher Objekte wurden überwiegend Projektionsansätze gewählt. So konnte mittels zweier orthogonaler Projektionen die Lage einer Nadel in 3D über die Kombination aus Projektionswinkel und Lage der Nadel in der 2D-Projektion ermittelt werden [Di03b]. Unter Zuhilfenahme der Hough-Transformation wurden einzelne Biopsienadeln in 2D segmentiert [Di03a, Co10]. Mittels 3D-Hough-Transformation wurden mehrere Nadeln gleichzeitig segmentiert [Hr17b], wobei diese im Algorithmus von Qiu zuvor einzeln aus dem Gesamtbilddatensatz in Form von quaderförmigen Regions Of Interest (ROI) ausgewählt werden mussten [Qi13]. Wieder andere Autoren griffen zur Achsenbestimmung auf unterschiedliche Varianten der Radon-Transformation zurück [No07, Ba08]. Ein Projektionsansatz, der die Hough-Transformation lediglich zur groben Definition der Nadelachse nutzte, dann aber mittels polynomialer Regression den tatsächlich leicht gekrümmten Verlauf einer einzelnen Nadel erfassste, wurde ebenfalls publiziert [Ok06].

Tabelle 1.4: Abweichungen der automatischen Segmentierungen im Vergleich zu manuellen Referenzsegmentierungen für Publikationen, deren Segmentierungsresultate auf mindestens acht US-Patientendatensätzen ausgewertet wurden. Zusätzlich zu Achsen- und Spitzenabweichungen sind die Gesamtrechenzeiten aufgeführt. In den Datensätzen von [Qi13] und [Hr17b] waren mehrere Nadeln enthalten, alle anderen Publikationen segmentierten Einzelobjekte.

Publikation	Winkelabweichung Achse	Achsenabstand	Spitzenabstand	Gesamtrechenzeit
[Co10]	$2,3 \pm 2,0^\circ$	$0,48 \pm 0,42$ mm	$2,4 \pm 4$ mm	3-5 s
[Ba08]	-	$0,30 \pm 0,18$ mm	$0,26 \pm 0,16$ mm	1121 ± 700 s
[Qi13]	$0,8 \pm 0,2^\circ$	-	$1 \pm 0,3$ mm	$0,2 \pm 0,05$ s
[Hr17b]	$83 \% \leq 3^\circ$	$91 \% \leq 3$ mm	$82 \% \leq 3$ mm	$11,0 \pm 0,2$ s
[Wa15]	-	$0,4 \pm 0,5$ mm	-	$0,37$ s/Schicht

Neben der Fülle von Projektionsansätzen sind einige Segmentierungsalgorithmen für längliche Objekte in der Literatur zu finden, die wahrscheinliche Nadelpunkte über

einen RANdom Sample And Consensus (RANSAC)-Algorithmus identifizierten, der zur Glättung und Modellschätzung von mit groben Artefakten behafteten Daten geeignet ist [Wa15]. Anschließend wurden entweder flexible mathematische Formen, Superquadrics, zur Objektmodellierung an die Kandidatenpunkte gefittet [Ta03, Le97] oder der Nadelverlauf über Anpassung eines Polynoms dritten Grades an die identifizierten Punkte festgelegt [Wa15]. In einem anderen Ansatz wurde statistische Klassifikation, basierend auf segmentierten Referenzaufnahmen, zur Nadelsegmentierung genutzt [Li07]. Diese Ansätze bieten gegenüber den reinen Projektionsansätzen den Vorteil, dass sie in der Lage sind, Krümmungen von Nadeln zu erfassen. Ausgewählte Segmentierungsleistungen der beschriebenen Veröffentlichungen sind in Tabelle 1.4 zusammengefasst.

1.4.2 Segmentierung der Nadelspitzen

Die Mehrzahl der Algorithmen nimmt die Spitzendefinition anhand der plötzlich abfallenden Intensität entlang der Nadelrekonstruktionen vor. Beispielsweise arbeitete Hrinivich mit der Ableitung des Signalintensitätsprofils entlang der Nadeltrajektorie und einer anschließenden Peakanalyse, in der der am weitesten im Patienteninneren liegende Peak als Spitzenspunkt der jeweiligen Nadel festgelegt wurde [Hr17b]. Andere hingegen suchten einen optimalen Schwellenwert der Intensitätsverteilung mit Hilfe zweier in einem Referenzdatensatz mit bekannter Nadellage gewonnener Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Eine Unterschreitung dieses Schwellenwertes determinierte die Spitzensposition [Ba08]. Qiu adaptierte diese Methode, indem der zuvor beschriebenen Spitzendetektion eine morphologische Closing-Operation vorgeschaltet wurde, um Nadelsignalausfall in einzelnen Schichten zu kompensieren [Qi13]. Waine orientierte sich ebenfalls an der von Barva beschriebenen Methode [Wa15]. Zusätzlich zu einer Intensitätsänderung wurde in einer anderen Publikation die Veränderung des Speckle-Rauschens an der Nadelspitze, sowie das die Variation des Speckle-Rauschens vermindernde Schallschattenphänomen der Nadel genutzt [Co10]. Die sich in den einzelnen Publikationen ergebenden Ungenauigkeiten der Spitzendefinition sind in Tabelle 1.4 zusammengestellt.

1.5 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Der genauen Rekonstruktion der im Rahmen der HDR-BT des Prostatakarzinoms implantierten Hohlnadeln im TRUS kommt eine hohe Bedeutung zu, da die Dosisoptimierung anhand der Variation der Haltezeiten der Quelle an möglichen Quellpositionen vollzogen wird und diese Positionen im Bezug auf die Applikatorsegmentierungen festgelegt werden. Die Nadelspitzendetektion wird dabei durch die GEC-ESTRO als der kritische Unsicherheitsfaktor im gesamten Bestrahlungsplanungsprozess benannt [Ki14]. Zwecks einer Steigerung von Konstanz und Genauigkeit der Nadelsegmentierung, sowie einer Beschleunigung des Segmentierungsschrittes sind erste automatische Segmentierungsansätze publiziert worden. Die in der HDR-BT benötigte gleichzeitige Konturierung mehrerer Implantationsnadeln unter Erfassung von Nadelkrümmungen wird jedoch von keinem der auf klassischer Bildverarbeitung basierenden Ansätze geleistet. Dies ist sicherlich auf die die Segmentierung erschwerenden, im TRUS unweigerlich auftretenden Artefakte zurückzuführen, die speziell bei Vorliegen mehrerer Nadeln in einem Datensatz große Probleme bereiten können.

Entsprechend soll im Rahmen dieser Arbeit ein Segmentierungsversuch mit Mitteln der klassischen Bildverarbeitung unternommen werden, der den realen Anforderungen an die Nadelsegmentierung in der HDR-BT des Prostatakarzinoms gerecht wird. Dieser soll

- auf Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)-Daten arbeiten
- möglichst wenig Nutzerinteraktion erfordern
- Nadelachsen und -spitzen mit hoher Genauigkeit und Konstanz rekonstruieren
- den Segmentierungsprozess beschleunigen.

Die Leistung des entwickelten Algorithmus ist im Anschluss unter Zuhilfenahme von Validierungsdaten, Referenzsegmentierungen und Bestrahlungsplänen auszuwerten im Hinblick auf

- Überanpassung an die Entwicklungsdaten
- Segmentierungsleistung
- Rechenzeitbedarf
- dosimetrische Auswirkungen.

2 Material und Methoden

2.1 HDR-BT des Prostatakarzinoms am UKSH Kiel

2.1.1 Hohlnadeln

Die Prostataspickungen werden mit rigid, 200 mm langen Stahlnadeln vom Typ GM11009710 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) mit einem Außendurchmesser von 17 Gauge (1,473 mm) und einer dreieckigen Spitze zur verbesserten Insertion durchgeführt. Der Totraum der Hohlnadeln distal der ersten Quellposition beträgt $4 \pm 0,2$ mm [Va11]. In Abbildung 2.1 sind diese und weitere Abmessungen der verwendeten Nadeln aufgeführt. Insbesondere ist auch die Definition der Nadelspitze im DICOM-Export aus dem Planungssystem Vitesse gekennzeichnet, welche nicht der physischen Nadelspitzenposition entspricht, sondern der Grenze von Totraum zu Nadelkanal.

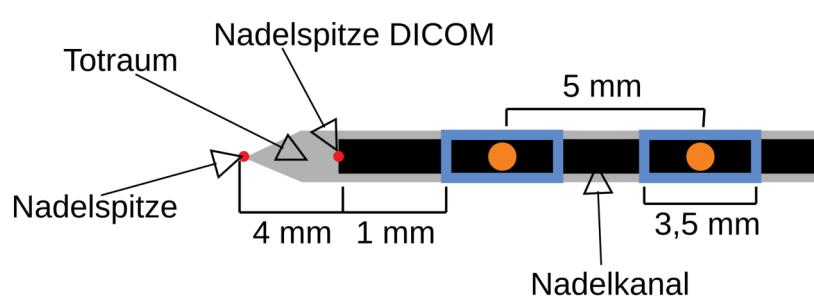
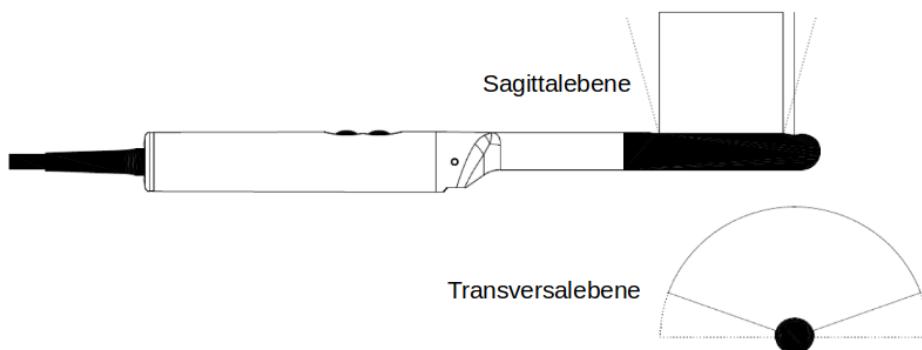


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des vorderen Teils der Hohlnadeln für die interstitielle HDR-BT mit Abstandsangaben, Nadelabschnitten und Spitzendefinition. Mögliche Quellpositionen sind als blaue Kästen mit orangem Punkt im Zentrum dargestellt. Die roten Punkte stellen die physische und die für den DICOM-Export definierte Nadelspitzenposition dar.

2.1.2 Transrektaler Ultraschall

Für die Echtzeitbildgebung während der Prostatapickung, sowie zur Erstellung des TRUS Volumenbildgebungsdatensatzes zur Bestrahlungsplanung und Dosisberechnung wird der biplanare Endokavitäts-Schallkopf Typ 8848 (BK Medical, Peabody, MA, USA) in Kombination mit dem Ultraschallgerät ProFokus (BK Medical) genutzt. Dieser Schallkopf verfügt, wie in Abbildung 2.2 dargestellt, sowohl über ein konkaves Array zur Aufnahme von Transversalschnitten über einen Winkelbereich von 140°, als auch über ein lineares Array zum sagittalen Abtasten mit einem trapezförmigen Bildbereich von minimal 65 mm Breite [Bk19b]. Diese können einzeln oder auch gleichzeitig in Kombination genutzt werden. Die Ultraschallaufnahmen bei der HDR-BT des Prostatakarzinoms werden mit einer Frequenz von 6, 9 oder 12 MHz bei einem Gain von 50 % und einer Dynamikspanne von 79 dB aufgenommen und im DICOM-Format gespeichert. Die zur Spitzendefinition in der Klinik genutzten sagittalen Echtzeitaufnahmen haben eine longitudinale Auflösung von 0,3 mm, wohingegen diese für den transversal aufgenommenen Volumendatensatz bei 2,5 mm liegt.



*Abbildung 2.2: Abtastebenen des biplanaren endokavitären Schallkopfes Typ 8848.
Modifiziert nach [Bk19a].*

2.1.3 Verschreibung

Patienten mit Prostatakarzinom, die sich einer Kombinationstherapie aus EBRT und HDR-BT am UKSH Kiel unterziehen, werden innerhalb von 6-7 Wochen mit einer kumulativen Dosis von 70 Gy bestrahlt. Im Rahmen der normalfraktionierten perkutanen Bestrahlung wird die Prostata mit 40 Gy behandelt, das umliegende kleine Becken erhält 50 Gy. Für die Brachytherapie mit ^{192}Ir , die in zwei Fraktionen von zwei Wochen Abstand appliziert wird, werden die in Abbildung 2.3 gezeigten Zielvolumina und Risikoorgane definiert. Auf das die gesamte Prostata einschließende CTV₁ wird

eine Minimaldosis von 8,5 Gy pro Fraktion verordnet. Im Rahmen der intensitätsmodulierten Brachytherapie wird zur Bestrahlung der als CTV₂ konturierten peripheren Zone der Prostata sogar eine Minimaldosis von 15 Gy pro Fraktion verschrieben [Si14]. Die tatsächlich erzielten Minimaldosen sind jedoch durch das vorzeitige Erreichen der maximal zulässigen Rektumdosierung von 8 Gy, sowie einer maximalen Urethradosis von 10 Gy limitiert. Bei Patienten, die eine Rezidivbestrahlung erhalten, können die genannten Dosen nach unten hin abweichen. Informationen zur zonalen Anatomie der Prostata und den zugehörigen lokalen Wahrscheinlichkeiten für eine Krebsentstehung finden sich in Anhang A.

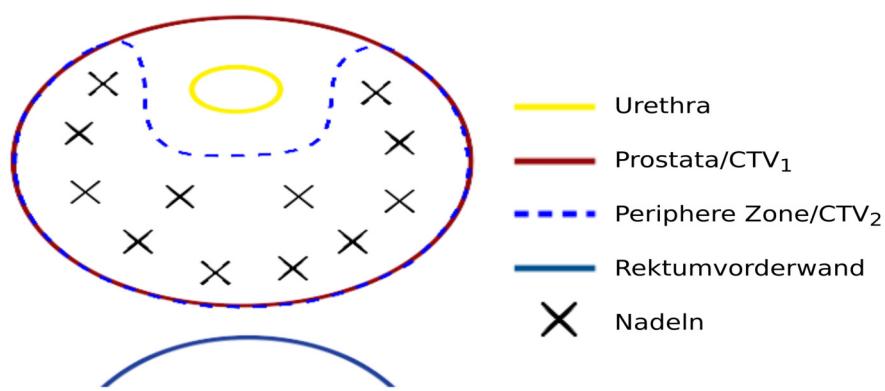


Abbildung 2.3: Zielvolumen- und Risikoorgandefinition bei HDR-BT des Prostatakarzinoms am UKSH Kiel.

2.1.4 Behandlungsablauf

Der Patient wird in Steinschnittlage gelagert und anästhesiert. Es wird ein Blasenkatheter eingeführt, über den Kontrastmittel in Blase und Urethra gegeben wird. Die transrektale Ultraschallsonde wird auf einer mit dem Bestrahlungsplanungssystem elektronisch verbundenen Steppereinheit befestigt, die eine kontrollierte Bewegung der Sonde in kranio-kaudaler Richtung ermöglicht. Der so gelagerte Schallkopf wird, wie in Abb. 2.4 dargestellt, in das Rektum des Patienten eingeführt, wobei der den Schallkopf umgebende Ballon zur besseren Ankopplung mit Wasser gefüllt wird. Eine Lochschablone mit Koordinatensystem mit einem Lochabstand von 3,3 mm wird auf die Steppereinheit aufgesetzt und dient im Folgenden als Führungsschiene für die parallele transperineale Nadelinsertion. Das Koordinatensystem, das eine Transversalebene definiert, wird auf dem Bildschirm dem TRUS überlagert angezeigt und so ausgerichtet, dass die Urethra zentral zum Liegen kommt. Die Nadeln werden in einem U-förmigen

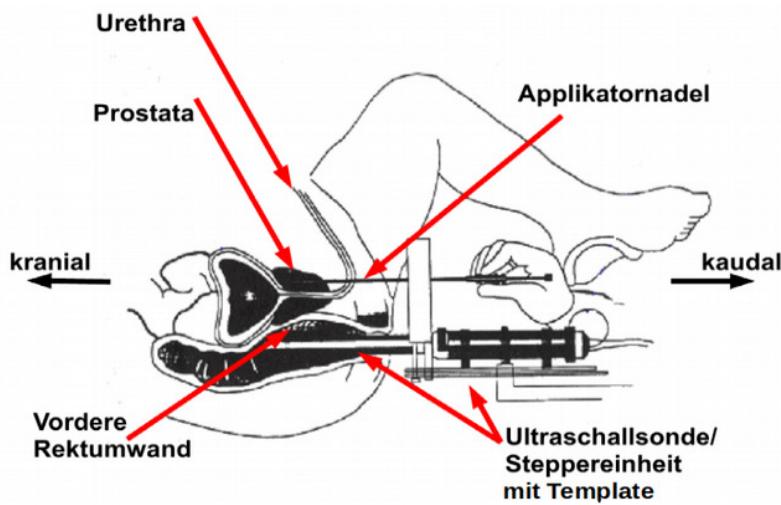


Abbildung 2.4: Sagittale Darstellung der Nadelimplantation. Markiert ist die kranio-kaudal bewegliche Insertionseinheit aus Stepper, Schallkopf und Template. Eine Applikatornadel und die für die Arbeit wesentlichen anatomischen Strukturen sind gekennzeichnet. Modifiziert nach [Wo12].

Muster patientenindividuell gesetzt, wie bereits in Abb. 2.3 dargestellt, und unter Ultraschallkontrolle bis zur basalen Prostatakapsel vorgeschoben. Wenn Größe und Lage der Urethra es zulassen und die Zielvolumenerfassung es erfordert, werden zwei weitere Nadeln in die Mitte der Prostata eingebracht. Nadeln werden nicht in direkt benachbarter Löcher gesetzt, sodass sich bei paralleler Insertion ein Mindestabstand benachbarter Nadeln von 7 mm ergibt.

Nach erfolgter Nadelimplantation wird ein 3D-Volumendatensatz für die weitere Bestrahlungsplanung und Dosisberechnung aufgenommen, indem der Schallkopf langsam aus dem Rektum zurückgezogen wird und währenddessen im Abstand von 2,5 mm transversale Bilder aufgenommen werden. Die Applikatornadeln werden anschließend manuell durch die Medizophysiker rekonstruiert. Dabei werden die Nadeln zunächst im transversalen Bild definiert und die Nadelspitzen anschließend im sagittalen TRUS-Livebild festgelegt. Zur besseren Erkennbarkeit der Nadelspitzen können die Nadeln während der Spitzendefinition um ihre Längsachse rotiert werden. Nadeln, die einen störenden Schallschatten werfen, können zur Spitzendefinition dahinter liegender Nadeln nochmals zurückgezogen werden. Die Nadelrekonstruktionen werden schließlich im 3D-Volumendatensatz mit Hilfe des Cursors weiter verfeinert, indem sie an die von den Nadeln ausgehenden Reflexionen im Ultraschall angepasst werden, wodurch Krümmungen und Rotationen in den Segmentierungen mit abgebildet werden. Insgesamt werden zur manuellen Rekonstruktion der im Median 13 Nadeln [Wo12] 5-10 min benötigt. Die

Risikoorgane Rektum und Urethra, sowie die Zielvolumina werden anschließend durch den Urologen konturiert.

Die Bestrahlungsplanung und Dosisberechnung zu Therapiezwecken erfolgt direkt im Anschluss mittels Vitesse 3.0 (Varian Medical Systems), teils in Vorwärtsplanung, teils invers geplant. Der in Vitesse eingetragene Nadeldurchmesser zur Korrektur der Rekonstruktion der Nadelreflexion auf das Nadelkanalzentrum beträgt 1,65 mm. Der Offset der ersten Halteposition der Quelle ist auf 0 mm festgesetzt. Ein Nadeltotraum von 4 mm ist eingetragen. Während die Vorwärtsplanung etwa 10-15 Minuten in Anspruch nimmt, kann die Dauer mittels inverser Planung deutlich auf etwa 3 Minuten reduziert werden [Si14]. Die Therapie wird direkt nach Abschluss der Planung mit einem GammaMedplus HDR Afterloader (Varian Medical Systems) mit zugehöriger ¹⁹²Ir-Quelle mit einem Durchmesser von 1 mm und 3,5 mm aktiver Länge durchgeführt. Die Bestrahlung selbst dauert 5-8 Minuten [Ga02].

2.2 Daten und Datenverarbeitung

2.2.1 Das DICOM-Format

Das DICOM-Format wird als offener Standard für Austausch und Speicherung von Informationen in der medizinischen Bilddatenverwaltung genutzt. Neben den eigentlichen Bilddaten werden zahlreiche weitere Informationen zum Patienten und zu Bildaufnahmehardware und -parametern in Form von Attributen gespeichert. Im Bereich der Strahlentherapie wird die oben genannte Kombination aus DICOM-Bilddatensatz und die nur Metadaten enthaltenden RTSTRUCT-, RTPLAN- und RTDOSE-Dateien genutzt, um alle Therapieinformationen zur Rekonstruktion von Bestrahlungen zu speichern. Die einzelnen DICOM-Dateien sind über Unique Identifier-Querverweise miteinander verknüpft.

Von besonderem Interesse für die Segmentierung der Hohlnadeln in den im DICOM-Format gespeicherten TRUS-Daten sind die in Tab. 2.1 aufgeführten Attribute. Die Bilddaten lassen sich mit Hilfe von Zeilen- und Spaltenanzahl, sowie der Anzahl zugehöriger Schichtdatensätze und Farbkanäle rekonstruieren. Das im DICOM-Standard definierte Patientenkoordinatensystem, in welchem die x-Achse im Patienten von rechts nach links, die y-Achse von ventral nach dorsal und die z-Achse von kaudal nach kranial verläuft, ist über die Attribute ImagePositionPatient (ImgPosPat), ImageOrientationPatient (ImgOriPat) und PixelSpacing auf das Bildkoordinatensystem in Voxeln zu übertragen.

Tabelle 2.1: Für die Verarbeitung der TRUS-Daten wichtige DICOM-Attribute.

Attribut	Bedeutung	Bezugsdatei
Rows	Zeilenzahl des Bildes	Bild
Columns	Spaltenzahl des Bildes	Bild
SamplesPerPixel	Anzahl der Farbkanäle des Bildes	Bild
ImagePositionPatient	Ursprung des Patientenbasierten Koordinatensystems	Bild
ImageOrientationPatient	Orientierung von Zeilen und Spalten	Bild
PixelSpacing	Abstand der in Reihen und Spalten benachbarten Pixel	Bild
ROIName	Name der Kontur	RTSTRUCT
ContourData	Koordinaten der Konturpunkte	RTSTRUCT

Konkret wird das Mapping der Voxelkoordinaten der Bilder zum Patienten-basierten DICOM-Koordinatensystem in Millimetern im mehrschichtigen Fall über die in Gleichung (2.1) dargestellte affine Transformation realisiert. Für eine detaillierte Herleitung des dargestellten Zusammenhangs von Voxeln und räumlichen Koordinaten sei die Lektüre von [Ni20] empfohlen. Die Transformationsvorschrift wurde von der bei 0 beginnenden Python-Indexierung an die bei 1 beginnende Indexierung in MATLAB angepasst.

$$\begin{bmatrix} P_x \\ P_y \\ P_z \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} F_{11}\Delta r & F_{12}\Delta c & \frac{T_1^1 - T_1^N}{1-N} & T_1^1 \\ F_{21}\Delta r & F_{22}\Delta c & \frac{T_2^1 - T_2^N}{1-N} & T_2^1 \\ F_{31}\Delta r & F_{32}\Delta c & \frac{T_3^1 - T_3^N}{1-N} & T_3^1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} r \\ c \\ s \\ 2 \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

mit:

P_{xyz} – Punktkoordinaten

$F_{:,1/2}$ – ImgOriPat, Spalte/Zeile

r – Reihenindex des Voxels

c – Spaltenindex des Voxels

s – Schichtindex des Voxels

$T_1^{1/N}$ – ImgPosPat, erste/letzte Schicht

Δr – PixelSpacing, Zeilenwert

Δc – PixelSpacing, Spaltenwert

N – Anzahl der Schichten

Die DICOM-Attribute ROIName und ContourData enthalten Bezeichnung und Koordinaten der im Bilddatensatz segmentierten Objekte und liefern somit die Referenzpunkte für den Vergleich der manuellen und algorithmisch erhaltenen Segmentierung.

2.2.2 Datenbasis zur Algorithmenentwicklung

Für die Entwicklung und Validierung des Segmentierungsalgorithmus wurden 29 Datensätze von Patienten genutzt, die sich im Zeitraum von Januar bis Juli 2020 am UKSH Kiel einer kombinierten EBRT/HDR-BT der Prostata unterzogen haben. Eine Zusammenfassung der Eigenschaften beider Datensets ist Tabelle 2.2 zu entnehmen. Alle Datensätze wurden im DICOM 3.0-Format aus dem Planungssystem Vitesse 3.0 anonymisiert exportiert. Sie enthielten jeweils die Bilddaten des TRUS-Volumendatensatzes, wobei jede transversale Schicht als ein DICOM-Bild in Grauwerten mit 8 Bit Tiefe gespeichert war. Außerdem waren die Konturdaten von Applikatoren, Zielvolumina und Risikoorganen in der Strukturdatei RTSTRUCT enthalten, sowie Plan- und Dosisdaten in den RTPLAN- und RTDOSE-Dateien.

Tabelle 2.2: Eigenschaften der Entwicklungs- und Validierungsdatensets. Es sind Umfang und Aufnahmezeitraum der Datensets, die mittlere Nadelanzahl pro Datensatz, sowie die Gesamtzahl der Nadeln pro Datenset aufgelistet.

Datenset	Anzahl Datensätze	Therapie- zeitraum	Mittlere Nadelanzahl	Gesamtzahl Nadeln
Entwicklung	16	01-03/2020	13,3±2,4	213
Validierung	11	06-07/2020	12,4±2,1	136

2.2.3 Soft- und Hardware

Zur Programmierung des Segmentierungsalgorithmus wurde die Matrix-basierte Interpreter Programmiersprache MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA), Version R2020a, verwendet. Insbesondere wurden zahlreiche Funktionen der zugehörigen Image Processing Toolbox, ebenfalls Version R2020a, genutzt. Diese Applikation unterstützt die Arbeit mit DICOM-Daten, die Automatisierung von Bildverarbeitungsaufgaben, sowie eine beschleunigte Berechnung durch Nutzung von Mehrkern-Prozessoren und Grafikkarten. Darüber hinausgehend wurden zwei durch andere MATLAB-Nutzer programmierte und über das von MATLAB angebotene Portal File Exchange heruntergeladene Funktionen genutzt. Dies war zum einen die Funktion imshow3Dfull()

zum Plotten von Schnittbilddaten in allen drei anatomischen Schnittebenen [Sh20], welche in Modifikation genutzt wurde, sowie zum anderen die Funktion `label2rgb3d()` zur Verknüpfung gelabelter Daten mit einem gewünschten Farbschema [Gh20]. Alle Rechnungen wurden auf einem Lenovo ideapad 330S (Lenovo GmbH, Stuttgart, Deutschland) unter Linux-Distribution Kubuntu (Open Source Software), Version 18.04, 64 bit, mit Intel Pentium Gold Prozessor CPU 4415U mit zwei Kernen und 2,30 GHz Grundtaktfrequenz ohne Grafikkarte durchgeführt.

2.2.4 Methoden der klassischen Bildverarbeitung

Der zur Nadelsegmentierung entwickelte Algorithmus bedient sich mit der Radon-Transformation und der Kreuzkorrelation lediglich zweier ausgewiesener Methoden der klassischen Bildverarbeitung, welche nachstehend kurz erläutert sind. Ansonsten kommt er mit einfachen statistischen Berechnungen, Wichtungen von Grauwerten und Positionsinformationen, sowie Berechnungen von euklidischen Abständen aus. Auf zu detaillierte Ausführungen wird an dieser Stelle aus Platzgründen verzichtet. Es sei stattdessen auf den ausführlich kommentierten Programmcode verwiesen.

Radon-Transformation

Die aus der Computertomographie bekannte zweidimensionale Radon-Transformation liefert Projektionen der Bildintensitäten entlang paralleler Linien unter einem spezifischen Winkel [Bu08]. In der in MATLAB enthaltenen Funktion `radon()` wird zur Berechnung der Radon-Transformation zunächst jedes Pixel in vier Subpixel aufgeteilt, für welche die Projektionen separat berechnet werden. Der Beitrag eines jeden Subpixels zur Radon-Transformation des zugehörigen Pixels wird proportional zur Entfernung des Projektionsortes zu den Zentren der zwei nächst benachbarten Bins auf diese aufgeteilt. Die Radon-Transformation des Bildes ergibt sich als die Summe der Radon-Transformationen der einzelnen Pixel.

Genutzt wird die Funktion `radon()` zur Ermittlung der Anisotropie von Bildintensitäten in kleinen, axialen, die Nadelrekonstruktionsquerschnitte umgebenden Bildausschnitten von je 289 Pixeln, wie in Abbildung 2.5 1 und 2 schematisch dargestellt. Eine zylindrische Nadel stellt sich schließlich im radialen Ultraschall in transaxialer Ansicht trotz ihres kreisförmigen Querschnitts als Ellipse dar, sodass richtungsabhängig Intensitätsunterschiede in den Projektionen der lokalen Nadelumgebung zu erwarten sind und sich wahre Nadeldetektionen (in der Abbildung rot dargestellt) so von Fehldetektionen

(blau) anderer hyperintenser Artefakte ohne diese Charakteristik unterscheiden. Unter Winkeln von 0 bis 170° bei einem Inkrement von 10° werden für jeden Bildausschnitt Radon-Transformationen berechnet und jeweils das Linienintegral mit maximaler Intensität unter jedem Winkel gespeichert. Die in Abbildungsteil 3 grau hinterlegte Spanne der winkelabhängigen Projektionsmaxima wird ermittelt und als lokale Grauwertanisotropie um die betrachtete Nadelrekonstruktion gewertet. Liegt dieser Anisotropiewert relativ zu allen ermittelten Werten niedrig, wird die Nadelrekonstruktion anhand dieses Kriteriums als wahrscheinliche Fehldetektion gewertet. Aufgrund von möglichen Signalausfällen von Nadeln in einzelnen Schichten wird dieses Kriterium in mehreren Schichten erhoben.

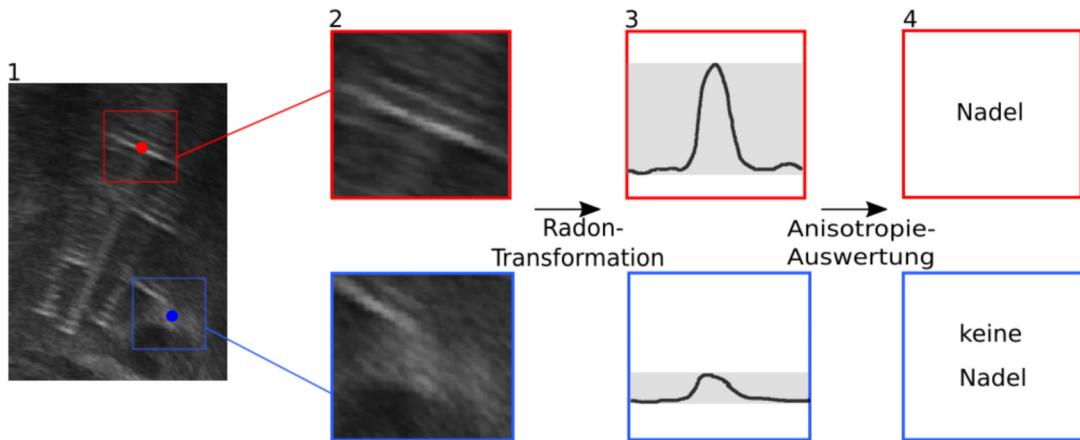


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung des Radon-Prüfkriteriums von Nadeldetektionen. Teil 1 und 2 zeigt die Auswahl transaxialer Bildausschnitte um Nadeldetektionen, wobei die rote Nadeldetektion korrekt, die blaue jedoch falsch ist. Die in Teil 3 grau hinterlegte Spannweite der angedeuteten Auftragung winkelabhängiger Radon-Projektionsmaxima wird ausgewertet und die Nadeldetektion anhand der so definierten lokalen Grauwertanisotropie als glaub- oder unglaublich bewertet.

Kreuzkorrelation und Faltung

Die Methode der Kreuzkorrelation stellt eine einfache Möglichkeit dar, im Vergleich zum Hintergrund hyperintense Objekte in Bilddatensätzen aufzufinden. Je besser die Übereinstimmung der Position von Modell- und Bildobjekt ist, desto höher fällt das Korrelationsergebnis an dieser Stelle aus. Ein wesentlicher Nachteil der Kreuzkorrelation ist aber der mit ihr verbundene hohe Rechenaufwand [Ma08]. Im Falle des entwickelten Algorithmus wird ein dreidimensionales Modell einer geraden, schrittweise in der Sagittalebene rotierten Nadel mit Ausschnitten eines TRUS-Bilddatensatzes

korreliert (siehe auch Abbildung 2.6), um alle Nadelpositionen anhand der jeweils intensivsten von ihnen ausgehenden Reflexionen des Ultraschalls aufzufinden. Die Werte der Kreuzkorrelation lassen sich mittels Gleichung (2.2) berechnen und werden, da das Nadelmodell den kompletten Ultraschallstapel durchspannt, als zweidimensionale Ergebnismatrix gespeichert. Über die Ermittlung lokaler Maxima dieser Matrix lassen sich wahrscheinliche Nadelpositionen bestimmen. Zur Berechnung der Kreuzkorrelation wird nicht auf eine MATLAB-Funktion zurückgegriffen.

$$f(x,y,z) \circ g(x,y,z) = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^n f(i,j,k) \cdot g(x+i,y+j,z+k) \quad (2.2)$$

mit:

f – Objektmodell

g – Bild

l,m,n – Dimensionen von f

i,j,k – Zeilen-, Spalten- und Schichtindizes

Die Kreuzkorrelation hängt zudem über die Beziehung (2.3) mit der Faltung zusammen.

$$f(x,y,z) \circ g(x,y,z) = f(-x, -y, -z) \otimes g(x,y,z) \quad (2.3)$$

2.3 Segmentierungsalgorithmus

2.3.1 Wahl des Segmentierungsansatzes

Charakterisierung der zur Verfügung stehenden Daten

Um einen Segmentierungsansatz zu finden, der am Ende auf allen zur Verfügung stehenden Datensätzen ein zufriedenstellendes Ergebnis liefert, mussten Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Datensätze analysiert werden. Alle Datensätze enthielten ausschließlich gut voneinander separierte Nadeln mit wenig Krümmung und Rotation, die sich überwiegend mit erhöhter Intensität gegenüber dem Hintergrund abzeichneten. Schallschattenphänomene, die zu Ausfällen des Nadelsignals in einzelnen Schichten führten und flächige hyperechogene Strukturen wie Muskelgewebe und Verkalkungen

wurden in vielen Datensätzen beobachtet. Sich überlagernde Mehrfachechos waren in einigen Datensätzen deutlich präsenter als in anderen und teilweise schlecht von Nadelreflexionen zu unterscheiden. Die Intensität des Hintergrundes variierte ebenfalls deutlich zwischen den Datensätzen. Einige der beschriebenen Artefakte sind in Abbildung 4.1 dargestellt.

Anforderungen an den Algorithmus

Der Algorithmus soll bei minimaler Nutzerinteraktion die gleichzeitige Segmentierung aller Nadeln unter Erfassung von Krümmungen und Rotationen um zwei Achsen ermöglichen. Es sollen sowohl die Nadelachsen als auch die Nadelspitzen mit hoher Genauigkeit identifiziert werden, wobei letztlich die Nadelkanalposition, nicht jedoch die Ultraschallreflexion zu segmentieren ist. Im Hinblick auf den Einsatz in der Klinik sollte die Rechenzeit ausreichend kurz sein. Die Minimierung der Anzahl falsch negativer Nadeldetections hat höchste Priorität. Eine moderate Anzahl falsch positiver Detektionen kann dafür in Kauf genommen werden.

Zugrundeliegende Annahmen und Limitationen

Es wird angenommen, dass die Nadeln sich grundsätzlich intensiver gegenüber dem Hintergrund darstellen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass die Nadeln nur in einem geringen Winkelbereich verkippt sind und lediglich leichte Krümmungen, nicht aber Knicke aufweisen. Zwischen zwei Nadeln wird außerdem ein immer bestehender minimaler euklidischer Abstand von 11 Voxeln angenommen. Folglich können sich überschneidende Nadeln, sowie Nadeln, die eine der anderen Annahmen verletzen, nicht mit dem Algorithmus detektiert werden. Die Spitzendetektion ist nach aktueller Implementierung nicht zur Detektion von Nadeln geeignet, die weniger als die halbe Schichtanzahl des Datensatzes durchspannen. Ein Signalausfall über mehr als zwei Schichten kann in der Spitzendetektion ebenfalls nicht kompensiert werden und führt zur vorzeitigen Termination der Nadelrekonstruktion.

2.3.2 Erläuterung des Segmentierungsansatzes

Es wurde ein problemorientierter Segmentierungsansatz gewählt, der sich Methoden der klassischen Bildverarbeitung bedient und auf den DICOM-TRUS-Daten ohne Vorverarbeitung läuft. Der Nutzer ist lediglich in die Auswahl des quaderförmigen Rechenbereiches durch das Einzeichnen einer elliptischen ROI in einer Schicht involviert,

beides in Abbildung 2.7 unter Nr. 2 zu sehen. Das Wissen um die Nadelgeometrie und Nadeldarstellung im Ultraschall wird bei der Suche der Nadeln über eine Korrelation der Bilddaten mit einem erstellten geraden Nadelmodell genutzt (siehe Abbildung 2.6), sowie um von der reflektierenden Nadelwand auf den Nadelkanal rückzuschließen. Um der Heterogenität der Daten Rechnung zu tragen, wurden die Suchkriterien für mögliche Nadeln zunächst immer großzügig gewählt und es wurde auf harte Ausschlusskriterien weitgehend verzichtet. Stattdessen wurden viele weiche Kriterien erhoben, miteinander verrechnet und durch Abgleich mit einem Schwellwert die Verlässlichkeit der einzelnen Nadeldetections beurteilt. Der Rechenaufwand wurde klein gehalten, indem Suche und Segmentierung zunächst grob durchgeführt wurden und schrittweise nach Ausschluss unzuverlässiger Nadeldetections, und damit Datenreduktion, immer weiter verfeinert wurden.

2.3.3 Implementierung

Der Algorithmus umfasst die in Abbildung 2.7 graphisch dargestellten und betitelten Schritte und segmentiert die Nadeln schrittweise mit zunehmender Genauigkeit. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden kurz erklärt.

1 Laden des TRUS-Datensatzes

Es werden der DICOM-TRUS-Datensatz und für bereits manuell segmentierte Datensätze das die Referenzsegmentierung enthaltende DICOM-RTSTRUCT zusammen mit den zugehörigen DICOM-Informationen geladen.

2 Manuelle Selektion des Rechenbereichs

Über ein interaktives ROI-Zeichentool wird der die Nadeln enthaltende elliptische Rechenbereich durch den Nutzer gewählt. Die Ellipse ist dabei auf der zentralen Schicht des TRUS-Datensatzes so zu legen, dass die Nadeln mit einem kleinen Saum erfasst sind und die Prostata durch die kurze Halbachse der Ellipse in zwei annähernd symmetrische Hälften geteilt wird. Für die Berechnung der Segmentierung wird schließlich der kleinste, die Ellipse einschließende rechteckige Bildausschnitt (rot dargestellt in Abbildungsteil 2) auf allen Schichten des Datensatzes genutzt.

3 Identifikation potentieller Nadelpositionen

Zur Identifikation potentieller Nadelpositionen wird eine Kreuzkorrelation eines dreidimensionalen Nadelmodells mit den Bilddaten vorgenommen. Das Modell bildet, wie in Abbildung 2.6 gezeigt, eine gerade, radial gewichtete Nadel ab, die in mehreren Korrelationsschritten in der Sagittalebene zudem rotiert wird.

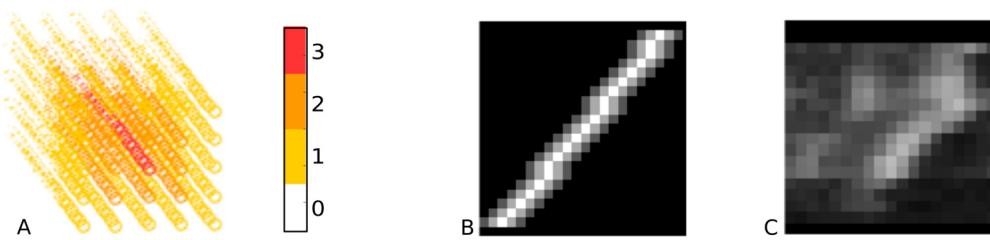


Abbildung 2.6: Korrelation von Bild und Nadelmodell. Das gerade, radial gewichtete Nadelmodell ist in A gezeigt, wobei die Legende die Wichtungsfaktoren aufführt. Das rotierte Nadelmodell in B wird mit Ausschnitten des TRUS in C korreliert.

Das Nadelmodell durchspannt dabei den TRUS-Stapel vollständig. Die in der Kreuzkorrelation ermittelten Werte werden gemäß den Lagekoordinaten des Nadelzentrums im Zweidimensionalen aufgetragen, sodass die lokalen Maxima identifiziert werden können. Diese weisen auf die beste lokale Übereinstimmung von Modell und Bilddarstellung hin und entsprechen somit mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer Nadel. Die auf diese Weise ermittelten zentralen Nadelachsen werden für die weitere Anpassung der Segmentierung verwendet.

4 Erfassung von Krümmung und Rotation der Nadeln

Der exakte Verlauf der Nadeln inklusive Krümmungen und Rotationen um zwei Achsen wird anhand der lokalen Intensitätsmaxima in der Umgebung der mittels Korrelation zuvor bestimmten Nadelverläufe festgelegt. Dazu werden zwecks Steigerung der Robustheit der korrekten Definition der Ausgangsposition zunächst die Intensitäten der zentralen Schicht, sowie der beiden direkt benachbarten Schichten in einer kleinen Umgebung um den ursprünglich ermittelten geraden Nadelverlauf gemittelt und die Position maximaler gemittelter Intensität in der zentralen Schicht als Ausgangspunkt für die weitere Segmentierung der Nadeln genutzt. Anschließend wird zu den äußeren Schichten hin jeweils das gewichtete Intensitätsmaximum der Nadelumgebung in der entsprechenden Schicht als Punkt der Nadelsegmentierung gewählt. Dabei werden in der Umgebung zentral liegende Positionen und solche mit geringem Versatz zum Segmentierungspunkt der benachbarten Schicht höher gewichtet, sowie in dorso-ventraler Richtung weiter ventral liegende Voxel herabgewichtet, da diese häufig Reflexionen der distalen statt der proximalen Nadelwand darstellen.

5 Ausschluss nicht vertrauenswürdiger Nadeldetektionen

Für jede bislang erstellte Nadelrekonstruktion wird in den zentralen Schichten

Tabelle 2.3: Übersicht über die zur Verlässlichkeit der Nadelsegmentierung genutzten Prüfkriterien von Nadelrekonstruktionen und Umgebungseigenschaften. Die Art des Kriteriums, sowie die Bewertungsstaffelung sind aufgeführt.

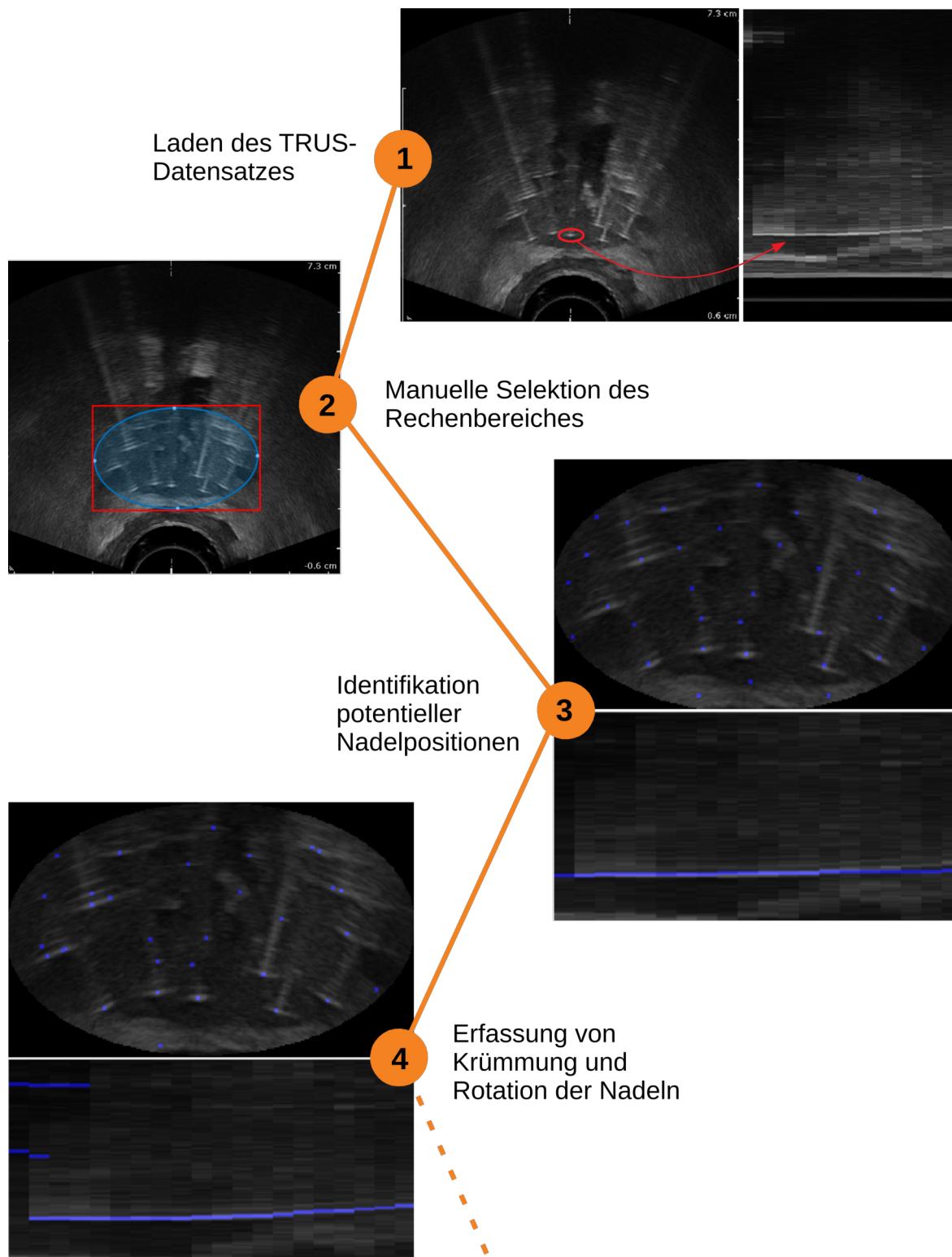
Kriterium	Bemerkungen	Art des Kriteriums	Bewertungsstaffelung
Mehrfachdetektion	Nadelabstand < 13 Voxel in äußeren Schichten	absolut	0;2
Intensität	Summe innerhalb Nadelrekonstruktion	relativ	0;1;2
Grauwertspanne	in transversaler Nadelumgebung	relativ	0;1
Grauwertanisotropie	Projektionsdifferenzen	relativ	0;1
Variation der x-Werte	gewichtet mit Abstand von Sonde	relativ	0;1
Variation der y-Werte	gewichtet mit Abstand von Sonde	relativ	0;1
Grauwertfluktuationen	Anzahl und Betrag großer longitudinaler Änderungen	absolut/relativ	0;1
Abstand vom Zentrum	in zentraler Schicht	relativ	0;1;2
Nähe zum Ellipsenrand	in zentraler Schicht	relativ	0;1
Urethranahe Lage	Lage zentral anterior in zentraler Schicht	relativ	0;1
Rektumnahe Lage	Lage posterior in zentraler Schicht	relativ	0;1;2
Nähe zum Ellipsenrand	mehrere Schichten	absolut	0;2
Muskulatur	bei geringer Grauwertspanne in Kombination mit rektumnaher Lage	absolut	-1

zunächst geprüft, ob sich innerhalb eines zweidimensionalen euklidischen Abstandes von 11 Voxeln weitere Nadeldetektionen befinden. Ist dies der Fall, werden alle Detektionen außer der Detektion maximaler Intensität verworfen. Des Weiteren werden 13 in Tabelle 2.3 erläuterte positions-, intensitäts- oder umgebungsbezogene Nadelcharakteristiken erhoben. Die Bewertung dieser Charakteristiken kann absoluter oder relativer Natur sein, entweder bezogen auf Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte der Nadelcharakteristiken aller Nadelrekonstruktionen des Datensatzes oder auf die Dimensionen des Rechenbereiches oder der elliptischen ROI. Die Punktvergabe wird dabei gewichtet vorgenommen, wobei nadeltypischere Ergebnisse zu höherer Bepunktung führen. Die Schwellwerte für die Kriterienbewertung, wie auch die Wichtung der einzelnen Kriterien, wurden in einem Optimierungsprozess festgelegt, in dem in jedem Optimierungsschritt einige Parameterwerte variiert wurden, die Konsequenzen geprüft wurden und schließlich ein Wert festgesetzt wurde, der zu einer möglichst geringen Zahl falsch negativer Nadeldetektionen bei gleichzeitig geringer Anzahl falsch positiver Detektionen führte. Die erzielten Punkte werden schließlich für jede Nadelsegmentierung addiert und die Summe mit einem Schwellwert abgeglichen. Insgesamt sind maximal 17 Punkte bei voller Erfüllung aller Kriterien zu erreichen. Nadeldetektionen mit einer Bepunktung unterhalb des Schwellwertes von 15 werden als nicht vertrauenswürdig klassifiziert und von der weiteren Segmentierungsrechnung ausgeschlossen. Abschließend werden relativ zu den anderen weit dorsal gelegenen Rekonstruktionen noch deutlich weiter dorsal gelegene Nadeldetektionen ausgeschlossen, da diese vermutlich Fehldetektionen in der hyperechogenen Muskulatur zwischen Prostata und Rektum repräsentieren.

6a Definition der Nadelspitzen

Zunächst durchspannen die detektierten Nadeln nach Schritt 5 alle Schichten das TRUS-Datensatzes (in Abbildung 2.7 liegt die gezeigte Nadelsegmentierung leider in der innersten Schicht um eine Sagittalschicht verschoben und ist damit im 2D-Plot nicht sichtbar). Zur Ermittlung der Terminationsposition der einzelnen Nadeln werden wiederum vier Kriterien herangezogen. Es werden die von Schicht zu Schicht auftretende absolute Positionsänderung innerhalb des Sagittalschnittes, die Intensitätsänderungen entlang der Nadelrekonstruktion, die lokale Grauwertspanne in der Nadelumgebung in der jeweiligen Schicht und die Intensitätsdifferenz bei Verlängerung der Nadel in die nächste Schicht ohne sonstige Positionsänderung bestimmt. Die Kriterien werden normiert, bevor für jede Schicht die Summe über alle vier Kriterien gebildet wird. Das Maximum der Summe determiniert dann grundsätzlich erstmal die Schicht, in der das Nadelende

definiert wird. Weiterhin werden alle Datensätze anhand der berechneten mittleren Schräglage der Nadeln im sagittalen Datensatz in drei Kategorien eingeteilt, für welche unterschiedliche Grenzwerte für Positions- und Intensitätsänderungen festgesetzt werden, die für eine Plausibilitätsprüfung und etwaige Korrektur der Spitzenposition genutzt werden.



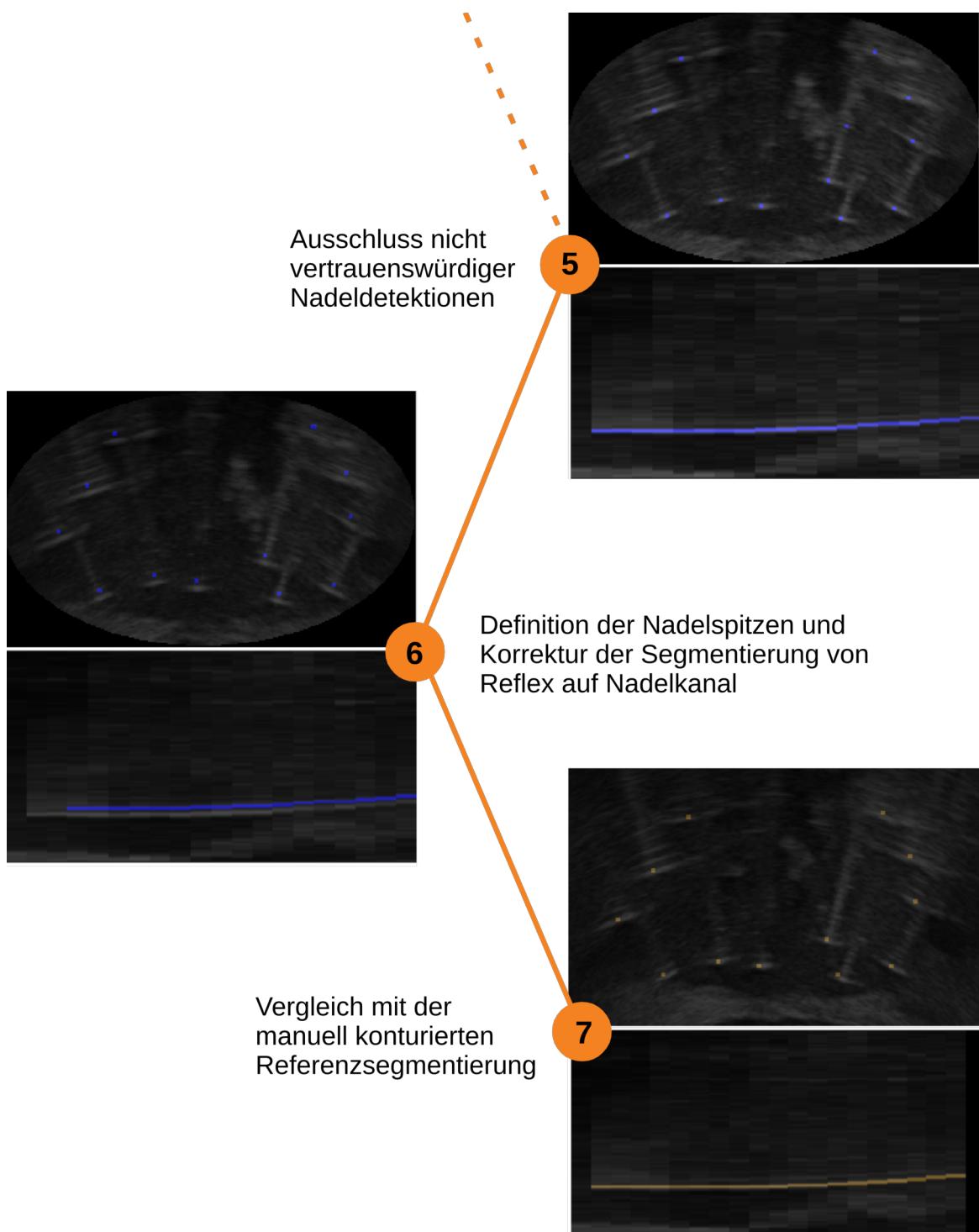


Abbildung 2.7: Algorithmus zur Segmentierung von interstitiellen Hohlnadeln im TRUS bei HDR-BT. Im Ausgangsdatensatz unter Nr. 1 ist im axialen Ultraschall die zur Demonstration der Segmentierung gewählte Nadel gekennzeichnet und über den Pfeil in der sagittalen Ansicht markiert. Die sagittalen Bilder sind kranio-kaudal ausgerichtet.

6b Korrektur der Segmentierung von Reflex auf Nadelkanal

Die den Ultraschall reflektierenden soliden Nadelstrukturen sind für die Nadelsegmentierung zur Therapieplanung im Prinzip nicht von Interesse, sondern der zur Bestrahlung nutzbare Hohlraum innerhalb der Nadel. Um diesen im Bezug auf die reflektierenden Anteile der Nadeln korrekt darzustellen, wird die optisch detektierte Nadelspitze um den distalen Totraum von 4 mm verkürzt und die gesamte Nadel um den Nadelradius von 0,74 mm von der Ultraschallsonde aus radial nach außen versetzt.

7 Vergleich mit der manuellen Referenzsegmentierung

Die zur Entwicklung und Testung des Segmentierungsalgorithmus zur Verfügung stehenden Datensätze sind zuvor alle manuell segmentiert worden, sodass Referenzsegmentierungen zur in Kapitel 3 zu findenden Auswertung der Segmentierungsleistung des Algorithmus zur Verfügung standen. Im klinischen Alltag entfiel dieser Block zur Berechnung der Abweichungen beider Segmentierungen.

2.4 Auswertungsmethoden

Im Folgenden werden die Methoden zur Auswertung der Segmentierungsleistung und der Güte von Nadelachsensegmentierung und Spitzendetektion, sowie Vergleichsparameter für die Beurteilung dosimetrischer Konsequenzen der Segmentierungsunterschiede anhand eines Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)-Vergleichs aufgeführt. Als Referenz dienen dabei die durch die Medizophysiker des UKSH Kiel manuell segmentierten Nadeln und der darauf basierende Bestrahlungsplan. Zusätzlich werden statistische Methoden und das Vorgehen zur Rechenzeitbestimmung des Algorithmus erläutert.

2.4.1 Segmentierungsleistung

Die Segmentierungsleistung wurde zunächst rein visuell in den axial und sagittal rekonstruierten Bilddaten bewertet, wobei falsch positive, wie auch falsch negative Nadeldetections gezählt wurden. Eine Nadel wurde dann als erfasst gewertet, wenn die Segmentierung im Bild sichtbar entlang der Nadel verlief, wobei die korrekte Erfassung der Nadelänge außer Acht gelassen wurde. Die Falschnegativrate (FNR) und Falschpositivrate (FPR) ergeben sich aus den Nadelzählungen als

$$FNR = \frac{FN}{n} \quad (2.4)$$

und

$$FPR = \frac{FP}{n} \quad (2.5)$$

mit:

FN – Anzahl falsch negativer Klassifikationen

FP – Anzahl falsch positiver Klassifikationen

n – Gesamtanzahl implantiertener Nadeln.

2.4.2 Nadelachsensegmentierung

Zur Bewertung der Segmentierung der Nadelachsen wurde der zweidimensionale euklidische Abstand der Punkte der automatischen Segmentierung und der Referenzsegmentierung innerhalb gleicher Schichten ΔP gemäß Gleichung (2.6) ermittelt. Sofern die automatisch segmentierte Nadel in der entsprechenden Schicht ebenfalls detektiert wurde, wurden dabei alle Schichten berücksichtigt, in denen ein Punkt der Referenzsegmentierung gespeichert war. Zusätzlich wurde in der äußersten Schicht des Ultraschalldatensatzes ein Referenzpunkt mittels linearer Interpolation der benachbarten Segmentierungspunkte gewonnen und zum Vergleich genutzt.

$$\Delta P(p, p^{Ref}) = \|p - p^{Ref}\| \quad (2.6)$$

mit:

p – Punkt der automatischen Segmentierung in 2D-Koordinaten

p^{Ref} – Punkt der Referenzsegmentierung in 2D-Koordinaten

Außerdem wurde mittels Gleichung (2.7) die Winkelabweichung $\Delta\theta$ der in beiden Segmentierungen festgelegten geraden Nadelachsensegmente bestimmt. Dazu wurden alle die oben beschriebenen Segmentierungsstützstellen gerade verbindenden Nadelsegmente beider Segmentierungen miteinander verglichen, sowie ein darüber hinausgehendes Segment, wenn die Spitzen in beiden Segmentierungsvarianten nicht in der gleichen Schicht zum Liegen kamen, beide aber über den letzten gemeinsamen Punkt in einer Schicht hinausgingen.

$$\Delta\theta(\vec{v}_{||}, \vec{v}_{||}^{Ref}) = \arccos\left(\frac{(\vec{v}_{||} \cdot \vec{v}_{||}^{Ref})}{|\vec{v}_{||}| |\vec{v}_{||}^{Ref}|}\right) \quad (2.7)$$

mit:

$\vec{v}_{||}$ – Verbindungsvektor benachbarter Punkte der automatischen Segmentierung

$\vec{v}_{||}^{Ref}$ – Verbindungsvektor benachbarter Punkte der Referenzsegmentierung

2.4.3 Nadelspitzendetektion

Unterschiede in den definierten Nadelspitzenpositionen beider Segmentierungen ΔS ergaben sich über die Bestimmung des euklidischen Abstandes im dreidimensionalen Raum gemäß

$$\Delta S(s, s^{Ref}) = \|s - s^{Ref}\| \quad (2.8)$$

mit:

s – Nadelspitzenposition der automatischen Segmentierung in 3D-Koordinaten

s^{Ref} – Nadelspitzenposition der Referenzsegmentierung in 3D-Koordinaten.

Darüber hinaus wurde die Abweichung in der Nadelspitzenposition über Gleichungen (2.9) und (2.10) in die Abweichung parallel $\Delta S_{||}$ und die Abweichung orthogonal ΔS_{\perp} zum innersten Nadelachsensegment der Referenzsegmentierung aufgeschlüsselt.

$$\Delta S_{||}(s, s^{Ref}) = (s - s^{Ref}) \cdot \frac{\vec{v}_{||}^{Ref}}{\|\vec{v}_{||}^{Ref}\|} \quad (2.9)$$

mit:

$\vec{v}_{||}^{Ref}$ – Verbindungsvektor der innersten beiden Punkte der Referenzsegmentierung

$$\Delta S_{\perp}(s, s^{Ref}) = \sqrt{((s - s^{Ref}) \cdot \vec{v}_{\perp,1}^{Ref})^2 + ((s - s^{Ref}) \cdot \vec{v}_{\perp,2}^{Ref})^2} \quad (2.10)$$

mit:

$$\begin{aligned}\vec{v}_{\perp,1}^{Ref} &= \text{orthogonaler Vektor zu } \frac{\vec{v}_{\parallel}^{Ref}}{\|\vec{v}_{\parallel}^{Ref}\|} \\ \vec{v}_{\perp,2}^{Ref} &= \text{orthogonaler Vektor zu } \frac{\vec{v}_{\parallel}^{Ref}}{\|\vec{v}_{\parallel}^{Ref}\|} \text{ und } \vec{v}_{\perp,1}^{Ref}\end{aligned}$$

2.4.4 Rechenzeit

Rechenzeiten wurden mittels der Stoppuhrfunktion tic toc von MATLAB in Einfachbestimmung gemessen. Dabei wurde sowohl die Gesamtrechenzeit des Algorithmus gemessen, als auch die nach erfolgter Auswahl des Rechenbereiches benötigte. Es wurden weder Plots ausgegeben, noch wurde das Ergebnis als DICOM-File abgespeichert. Aus der nutzerunabhängigen Rechenzeit nach ROI-Selektion wurde die Rechenzeit pro implantierter Nadel im Datensatz bestimmt, sowie die Rechenzeit pro Voxel des selektierten Rechenbereiches. Über die Berechnung des Variationskoeffizienten wurde das Ausmaß der Variation der Rechenzeit in Abhängigkeit beider Parameter verglichen.

2.4.5 Dosimetrische Auswertung

Mit Hilfe des Bestrahlungsplanungssystems BrachyVision, Version 13.7, (Varian Medical Systems) wurden für jene Patientendatensätze, in denen der automatische Segmentierungsalgorithmus alle Hohlnadeln identifizieren konnte, zweierlei Vergleichspläne zu den abgestrahlten Plänen berechnet. Der abgestrahlte Plan P1 wurde dazu zweimal kopiert, wobei zur Erstellung von P2 die durch die Mediziphysiker festgelegten Applikatorkoordinaten komplett durch die mittels des automatischen Segmentierungsalgorithmus bestimmten Punkte ersetzt wurden. Der zweite Vergleichsplan, P3, enthielt die durch die Physiker festgelegten Nadelspitzenkoordinaten, während die weiteren Segmentierungsstützstellen entlang der Nadelachse denen der automatisch berechneten Segmentierung entsprachen. Die Haltepositionen bezogen auf das durch den letzten Punkt definierte Ende des Nadelkanals und die Haltezeiten der Quelle wurden beibehalten bzw. rekonstruiert. Wenn eine Nadel durch den Segmentierungsalgorithmus deutlich

zu kurz detektiert wurde und die ursprünglich verwendete Anzahl an Haltepositionen innerhalb der Nadel in der verkürzten Nadellänge nicht unterzubringen war, entfielen die Dosisbeiträge dann zu weit außen liegender Quellpositionen. Dies war jedoch nur in einem Datensatz der Fall. Für beide Vergleichspläne, wie für den Ausgangsplan auch, wurde die 3D-Dosis nach Vorgaben des TG-43-Formalismus berechnet. Die Parameter D_{90} und V_{150} für CTV₁ und CTV₂, wenn vorhanden, sowie die D_{2cc} für das Rektum und $D_{0,1cc}$ für die Urethra wurden für alle drei Pläne aus dem kumulativen DVH abgelesen. Für einen Datensatz, in dem alle Nadeln korrekt erkannt worden waren, konnten aufgrund einer Datenfehlzuordnung keine Vergleichspläne gerechnet werden. Somit wurden insgesamt 24 Vergleichspläne für 12 Patienten erstellt.

2.4.6 Statistik

Zur statistischen Auswertung von Segmentierungsleistung und DVH-Parametern wurden Mittelwerte, Maxima, Stichprobenstandardabweichungen und Variationskoeffizienten mit Hilfe von MATLAB, Version R2020a, und Libre Office Calc (The Document Foundation, Berlin, Deutschland), Version 6.0.7.3, berechnet. Wenn nicht anders gekennzeichnet, sind im Text Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zur Signifikanztestung auf Unterschiede der zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dieser verzichtet auf eine unterliegende Verteilungsannahme und setzt lediglich voraus, dass sich die Formen beider verglichenen Verteilungen bis auf eine Verschiebung ihres Zentrums entsprechen. Diese Voraussetzung ist bei den zur Testung von Segmentierungsunterschieden zur Verfügung stehenden Patientendaten des Entwicklungs- und Validierungsdatensets als gegeben anzusehen, da diese derselben Grundgesamtheit entstammen. Der ebenfalls nicht-parametrische Einstichproben-Wilcoxon-Test wurde genutzt, um Signifikanz der zusammengefassten mittleren Achsen-, Winkel- und Spitzenabstände gegenüber einer theoretischen Abweichung von Null festzustellen. Der Test trifft lediglich die Annahme einer um den Median symmetrischen Verteilung der Werte, welche bei der großen Anzahl von einfließenden Werten (>300) als zutreffend anzunehmen ist. Unterschiede in den DVH-Parametern wurden schließlich mit dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben ermittelt. Dabei bildeten jeweils der Original- und ein Vergleichsplan eines Patienten Paare, die jedoch untereinander unabhängig waren. Die sich ergebende Verteilung der Differenzen wird im Rahmen des Tests auf eine Abweichung ihres Medians von Null getestet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Getroffene Aussagen über statistische Signifikanz beziehen sich immer auf ein Signifikanzniveau von 0,05.

3 Ergebnisse

3.1 Segmentierungsalgorithmus

Die Ergebnisqualität des zur automatischen Segmentierung der Hohlnadeln im TRUS bei HDR-BT des Prostatakarzinoms entwickelten Algorithmus wurde sowohl auf den zur Algorithmusentwicklung genutzten Patientendaten, als auch auf einem Validierungsdatenset hinsichtlich der korrekten Identifikation von Nadeln und der Genauigkeit von Nadelachsen- und Nadelspitzensegmentierung ausgewertet. Diese Vorgehensweise ermöglicht die Identifizierung einer denkbaren Überanpassung des Algorithmus an das Entwicklungsdatenset. Die Abweichungen der automatischen Segmentierungen aller Datensätze gegenüber den Referenzsegmentierungen wurden anschließend gemeinsam evaluiert. Zusätzlich wurden Vergleichspläne mit den automatisch berechneten Segmentierungen erstellt und ausgewertet, sowie die Rechenzeit des Algorithmus für die Segmentierung der Entwicklungsdaten bestimmt. Als Referenz dienten die manuell durch die Physiker des UKSH Kiel segmentierten Datensätze und Bestrahlungspläne.

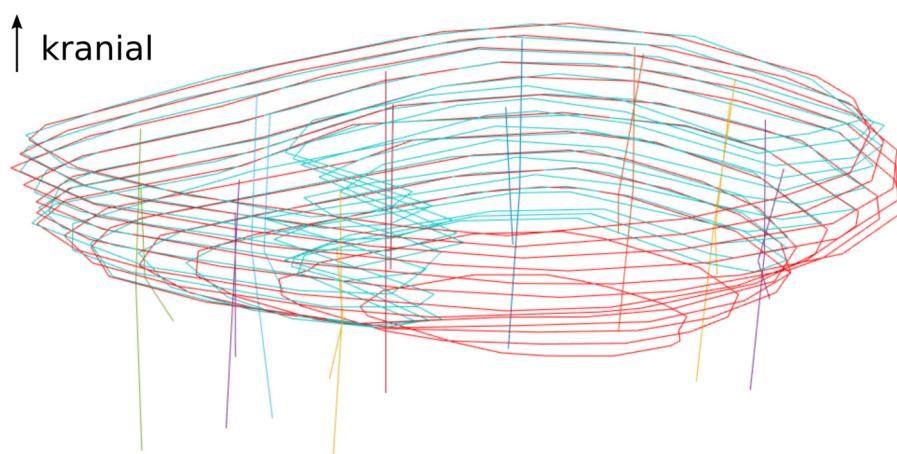


Abbildung 3.1: Dreidimensionale Darstellung von automatischer und Referenzsegmentierung. Gezeigt sind CTV_1 in rot, CTV_2 in hellblau, sowie Paare bei der Nadelsegmentierung in jeweils gleicher Farbe. Bei den kürzeren Nadelrekonstruktionen handelt es sich um die algorithmisch bestimmten.

3.1.1 Segmentierungsleistung

Die rein visuelle Beurteilung der grundsätzlichen Erkennung von Nadeln durch den Algorithmus ohne genauere Beurteilung von Nadelachsen- oder Nadelspitzensegmentierung ergab, wie in Tabelle 3.1 dargestellt, eine FNR der Nadeldetektionen von 1,41 bzw. 2,94 % für die Entwicklungs- bzw. Validierungsdatensets, sowie eine FPR von 24,88 bzw. 13,24 %.

Tabelle 3.1: Falschnegativ- und Falschpositivraten des Segmentierungsalgorithmus auf den Entwicklungs- und Validierungsdatensets.

Datenset	FNR /%	FPR /%
Entwicklung	1,41	24,88
Validierung	2,94	13,24

Gemäß den in Tabelle 3.2 aufgelisteten, aus Mann-Whitney-U-Tests resultierenden p-Werten, bestand kein Unterschied in der Häufigkeit der Detektion falsch negativer, falsch positiver oder richtig positiver Nadeln zwischen beiden Datensätzen.

Tabelle 3.2: Auswertung der Segmentierungsleistung des Algorithmus auf den Entwicklungs- und Validierungsdatensets. Angegeben sind die mittlere Nadelanzahl, sowie die mittleren Anzahlen falsch negativer, falsch positiver und richtig positiver Nadeldetektionen pro Datensatz. Aus einem Mann-Whitney-U-Test auf Unterschied der Zentralität der Verteilungen resultierende p-Werte sind ebenfalls aufgeführt.

	Nadeln	Falsch negative	Falsch positive	Richtig positive
Entwicklung	$13,31 \pm 2,36$	$0,19 \pm 0,40$	$3,31 \pm 2,52$	$13,13 \pm 2,45$
Validierung	$12,36 \pm 2,11$	$0,36 \pm 0,67$	$1,64 \pm 1,69$	$12,00 \pm 2,28$
p-Wert	0,4392	0,5622	0,0816	0,3070

3.1.2 Nadelachsensegmentierung

Zur Bewertung der Nadelachsensegmentierung wurden die zweidimensionalen euklidischen Abstände zwischen einzelnen Punkten der automatischen Segmentierung und der Referenzsegmentierung, die somit ein Vergleichspunktepaar bildeten, innerhalb gleicher Schichten berechnet. Diese betragen laut Tabelle 3.3 im Mittel $1,10 \pm 0,62$ mm bzw.

$1,04 \pm 0,50$ mm und unterschieden sich damit nicht zwischen beiden Datensets. Der maximale Abstand zweier Vergleichspunkte lag bei 4,72 mm. Die mittlere Winkelabweichung gleicher Schichten überspannender Nadelsegmente betrug $2,89 \pm 2,72^\circ$ bzw. $2,42 \pm 2,45^\circ$ bei einer maximalen Abweichung von $21,50^\circ$.

Tabelle 3.3: Abweichungen zwischen automatischen und manuellen Nadelachsensegmentierungen. Gegeben sind jeweils mittlere und maximale Abweichungen zwischen in gleichen Schichten liegenden Punkten entlang der Nadelachsen, sowie Winkelabweichungen der geraden Nadelachsensegmente und p-Werte.

	Mittlerer Achsenabstand /mm	Maximaler Achsenabstand /mm	Mittlere Winkelabweichung /°	Maximale Winkelabweichung /°
Entwicklung	$1,10 \pm 0,62$	4,72	$2,89 \pm 2,72$	21,50
Validierung	$1,04 \pm 0,50$	3,44	$2,42 \pm 2,45$	19,46
p-Wert	0,3797	-	0,1184	-

3.1.3 Nadelspitzendetektion

Die detektierten Nadelspitzenpunkte beider zu vergleichender Segmentierungen lagen nach berechneten dreidimensionalen euklidischen Abständen im Mittel $5,15 \pm 4,06$ mm bzw. $3,93 \pm 3,36$ mm voneinander entfernt, wobei ein maximaler Spitzenabstand von 22,76 mm auftrat. Der Unterschied zwischen beiden Datensets zeigte deutlich statistische Signifikanz mit einem p-Wert kleiner als 0,001. Wurden jedoch drei offensichtlich zu lang segmentierte Referenzdatensätze aus der Analyse ausgeschlossen, in Tabelle 3.4 gekennzeichnet mit *, bestand wiederum kein signifikanter Unterschied der Nadelspitzendetektionen in Entwicklungs- und Validierungsdatensets.

Der Segmentierungsfehler der Nadelspitzen wurde des Weiteren in die Fehlerkomponenten parallel und orthogonal zum innersten Nadelachsensegment der Referenzsegmentierung aufgeschlüsselt. Der Fehler parallel zur Nadelachse fiel dabei, wie aus Tabelle 3.5 zu entnehmen, im Mittel für alle Datensets etwa um einen Faktor 2 bis 3 größer aus als der Fehler orthogonal zur Nadelachse.

*Tabelle 3.4: Gesamtabweichungen zwischen automatischen und manuellen Nadelspitzen detektionen. Es sind mittlere und maximale Abweichungen im Raum gegeben, sowie berechnete p-Werte aufgeführt. *Entwicklungsdatenset unter Ausschluss dreier falsch zu lang manuell segmentierter Datensätze.*

	Mittlerer Spitzenabstand /mm	Maximaler Spitzenabstand /mm
Entwicklung	5,15±4,06	22,76
Entwicklung*	4,48±3,86	22,76
Validierung	3,93±3,36	18,34
p-Wert	$5,34 \cdot 10^{-4} / 0,0653^*$	-

*Tabelle 3.5: Abweichungen zwischen automatischen und manuellen Nadelspitzen detektionen parallel und orthogonal zu den jeweiligen inneren Nadelachsensegmenten. Es sind mittlere und maximale Abweichungen, sowie berechnete p-Werte aufgeführt. *Entwicklungsdatenset unter Ausschluss dreier falsch zu lang manuell segmentierter Datensätze.*

	Mittlerer Abstand /mm	Maximaler Abstand /mm	Mittlerer Abstand \perp /mm	Maximaler Abstand \perp /mm
Entwicklung	-3,58±5,38	-22,74	1,05±0,52	3,65
Entwicklung*	-2,53±5,22	-22,74	1,07±0,55	3,65
Validierung	-2,04±4,62	-18,31	1,03±0,48	2,94
p-Wert	0,0016/0,2030*	-	0,9834/0,9588*	-

3.1.4 Zusammenfassung aller Segmentierungsergebnisse

Nachdem davon ausgegangen werden konnte, dass sich die Segmentierungsresultate auf beiden Datensets statistisch nicht voneinander unterschieden, wurden die Segmentierungsleistungen, die zwei- und dreidimensionalen euklidischen Abstände, sowie die Winkelabweichungen der Nadelachsensegmente für beide Datensets zusammengefasst. Die gemeinsame FNR lag bei 2,0 % und die FPR bei 20,3 %. Insgesamt wurden 19 % aller Datensätze fehlerfrei segmentiert. Die mittlere Achsenabweichung lag bei $1,08 \pm 0,58$ mm, die mittlere Winkelabweichung bei $2,71 \pm 2,63^\circ$ und der mittlere Spitzenabstand bei $4,24 \pm 3,65$ mm. Die statistische Analyse der Segmentierungsabweichungen mittels Wilcoxon-Paardifferenzentest gegenüber einer theoretischen Differenz von Null ergab deutliche Signifikanz, wie aus Tabelle 3.6 zu entnehmen.

Tabelle 3.6: Zusammenfassung der mittleren Achsen-, Winkel- und Spitzenabweichungen aller Datensätze mit p-Werten. Referenzdatensätze mit zu lang konturierten Nadeln wurden zur Berechnung des mittleren Spitzenabstandes ausgeschlossen.

	Mittlerer Achsenabstand /mm	Mittlere Winkelabweichung /°	Mittlerer Spitzenabstand /mm
Gepoolte Datensets	1,08±0,58	2,71±2,63	4,24±3,65
p-Wert	1,10·10 ⁻¹³⁵	6,38·10 ⁻¹¹⁷	6,08·10 ⁻⁵¹

3.2 Rechenzeit

Die benötigte Gesamtrechenzeit zur Segmentierung eines TRUS-Datensatzes inklusive Interaktion des Ausführenden betrug im Mittel $49,79 \pm 26,19$ s. Nach erfolgter Rechenbereichsauswahl durch den Nutzer reduzierte sich die Rechenzeit auf durchschnittlich $36,20 \pm 23,70$ s. Wie aus Tabelle 3.7 zu ersehen, variierte die auf die Nadelanzahl im jeweiligen Datensatz bezogene Rechenzeit stärker als die auf die Voxelanzahl des jeweiligen Datensatz bezogene.

Tabelle 3.7: Zusammenstellung der Rechenzeiten des Segmentierungsalgoritmus. Es sind die Gesamtrechenzeit, sowie die Rechenzeit nach erfolgter manueller Rechenbereichswahl aufgeführt. Letztere ist zudem auf die Anzahl der Nadeln bzw. Voxel pro Datensatz normiert worden. Der zugehörige Variationskoeffizient ist angegeben.

	Gesamt-rechenzeit /s	Rechenzeit nach ROI-Selektion /s	Rechenzeit nach ROI-Selektion/ Nadel /s	Rechenzeit nach ROI-Selektion/ Voxel /s
Mittelwert /s	49,79±26,19	36,20±23,70	2,58±1,16	1,91·10 ⁻⁵ ±2,99·10 ⁻⁶
Variationskoeffizient /%	-	-	45,15	15,72

3.3 Dosimetrische Auswertung

Verschiedene DVH-Parameter des Originalplans P1 wurden mit denen des Vergleichsplans P2, in welchem die manuellen Nadelrekonstruktionen durch die automatisch bestimmten ersetzt wurden, sowie mit Vergleichsplan P3, welcher die automatisch ermittelten Nadelachsen unter Beibehaltung der manuell definierten Nadelspitzen enthielt, verglichen. In Abbildung 3.2 sind eine axiale und koronale Schicht aller drei zu vergleichender Pläne dargestellt. Verglichen mit dem links dargestellten P1 stellen sich die Nadelachsen im zentral abgebildeten P2 im Koronalschnitt auf der linken Patientenseite in Krümmung und Lage leicht verändert dar. In P3 fällt in der koronalen Ansicht eine deutlich frühere Termination der zentral positionierten Nadeln auf, der Verlauf der Nadelachsen ist gegenüber P2 unverändert.

Für die Zielvolumina CTV₁ (siehe Tabelle 3.8) und CTV₂ (siehe Tabelle 3.9) wurden die D₉₀ und das V₁₅₀ aus dem kumulativen DVH abgelesen. Die D₉₀ der Originalpläne lag im Mittel bei 7,21 ± 0,89 Gy für das CTV₁ und 13,92 ± 1,92 Gy für das CTV₂. Während die mittlere D₉₀ beider Zielvolumina in den Plänen P2 deutlich erniedrigt war, war sie in P3 bezüglich des CTV₁ signifikant erhöht, jedoch bei geringem Unterschied der Mittelwerte. Gegenüber P1 zeigte P3 bezüglich der D₉₀ des CTV₂ keinen Unterschied. Ein statistischer Test wurde für Werte des CTV₂ aufgrund der geringen Patientenzahl von vier nicht durchgeführt.

Tabelle 3.8: DVH-Parameter für das CTV₁ von Original- und Vergleichsplänen. Gegeben sind die Mittelwerte für D₉₀ und V₁₅₀. Zudem sind die mittleren Parameterdifferenzen verschiedener Pläne der einzelnen Patienten aufgelistet.

CTV ₁	D ₉₀ /Gy	V ₁₅₀ /cm ³	V ₁₅₀ /%
P1	7,21±0,89	6,88±2,61	19,41±6,54
P2	6,28±1,03	4,91±2,05	13,74±5,65
P3	7,40±0,91	6,41±2,44	18,02±5,87
Δ(P1,P2)	-0,93±0,96	-1,97±1,15	-5,67±3,58
p-Wert _{Δ(P1,P2)}	0,0039	4,88·10 ⁻⁴	4,88·10 ⁻⁴
Δ(P1,P3)	0,19±0,20	-0,47±0,43	-1,39±1,39
p-Wert _{Δ(P1,P3)}	0,0117	0,0049	0,0049

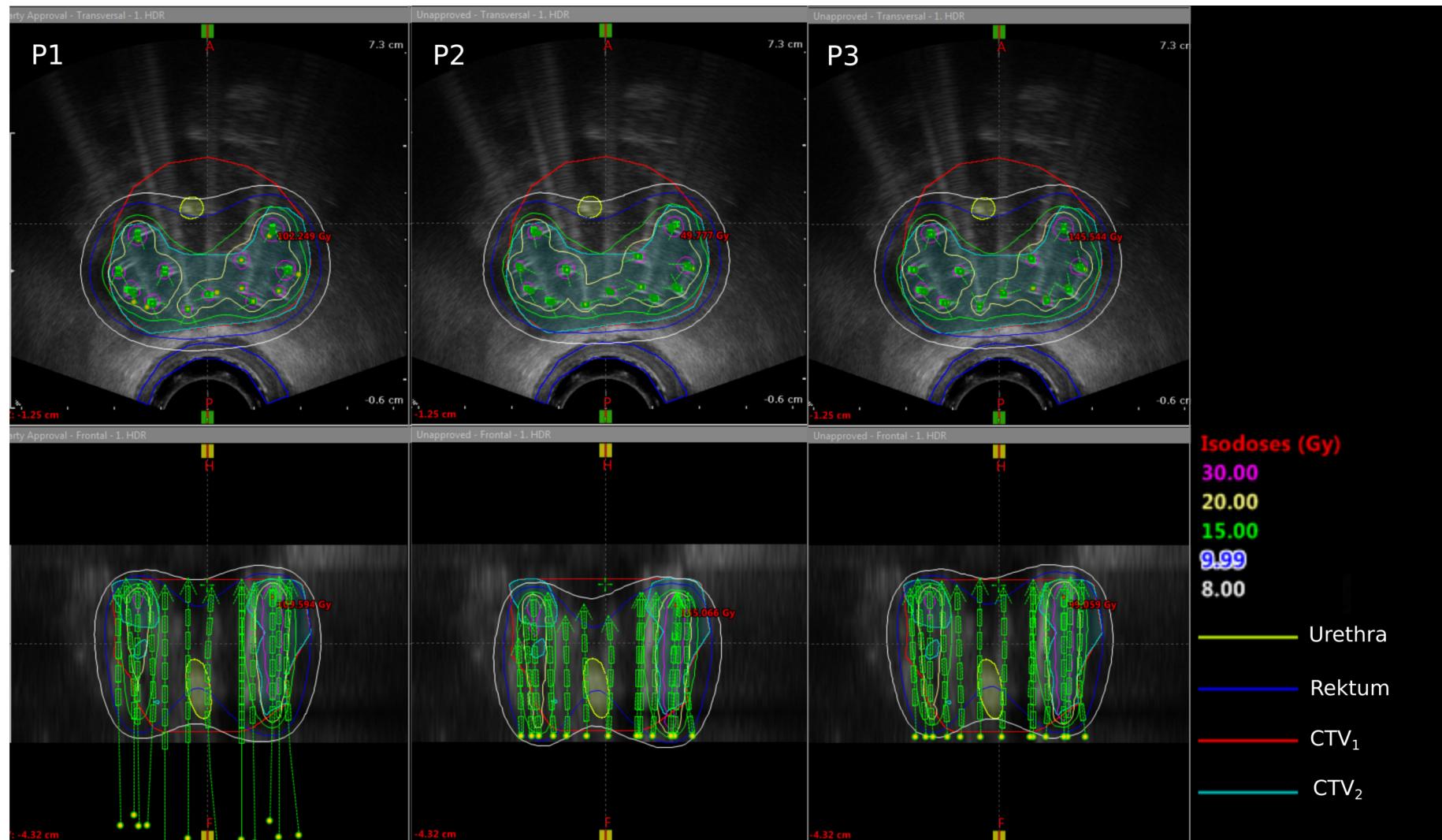


Abbildung 3.2: Darstellung einer axialen und koronalen Schicht von Originalplan P1 und Vergleichsplänen P2 und P3 in BrachyVision. Die Applikatoren sind als grüne Pfeile mit rechteckigen Quellpositionen dargestellt. Die Farbcodierung von Isodosen und Konturen ergibt sich aus der rechts dargestellten Legende.

Ähnlich stellten sich die Ergebnisse hinsichtlich des V_{150} dar. Dieses lag für die Pläne P2 mit Differenzen $\Delta(P1,P2)$ von $-5,67 \pm 3,58\%$ für das CTV_1 bzw. $-9,18 \pm 1,74\%$ für das CTV_2 deutlich unter dem V_{150} der Ausgangspläne mit Werten von $19,41 \pm 6,54\%$ bzw. $33,01 \pm 6,74\%$. Die Differenz $\Delta(P1,P3)$ war für das CTV_1 ebenfalls signifikant von Null verschieden, wenn auch mit deutlich geringerer Mittelwertsdifferenz. Für das CTV_2 schwankte diese Differenz stark mit positiven wie auch negativen Werten.

Tabelle 3.9: DVH-Parameter für das CTV_2 von Original- und Vergleichsplänen. Gegeben sind die Mittelwerte für D_{90} und V_{150} . Zudem sind die mittleren Parameterdifferenzen verschiedener Pläne der einzelnen Patienten und zugehörige p-Werte aufgelistet.

CTV_2	D_{90} / Gy	V_{150} / cm^3	$V_{150} / \%$
P1	$13,92 \pm 1,92$	$5,68 \pm 1,89$	$33,01 \pm 6,74$
P2	$9,12 \pm 3,15$	$4,12 \pm 1,40$	$23,84 \pm 5,04$
P3	$13,89 \pm 1,75$	$5,41 \pm 1,69$	$31,73 \pm 7,39$
$\Delta(P1,P2)$	$-4,8 \pm 2,11$	$-1,58 \pm 0,49$	$-9,18 \pm 1,74$
$\Delta(P1,P3)$	$-0,03 \pm 0,38$	$-0,27 \pm 0,48$	$-1,29 \pm 2,57$

Im Originalplan lagen die mittleren Risikoorgandosen bei einer D_{2cc} von $6,89 \pm 1,89 \text{ Gy}$ für das Rektum und einer $D_{0,1cc}$ von $10,15 \pm 0,86 \text{ Gy}$ für die Urethra. Durch die Variation der Segmentierungen ergab sich für beide Risikoorgandosen eine signifikante Verringerung in P2. Für das Rektum wies auch P3 eine signifikant niedrigere D_{2cc} auf, die Urethradosis blieb in P3 im Vergleich zu P1 jedoch unverändert.

Tabelle 3.10: DVH-Parameter für die Risikoorgane Rektum und Urethra von Original- und Vergleichsplänen. Gegeben sind die Mittelwerte für D_{2cc} bzw. $D_{0,1cc}$. Zudem sind die mittleren Parameterdifferenzen verschiedener Pläne der einzelnen Patienten mit zugehörigen p-Werten aufgelistet.

Risikoorgane	Rektum D_{2cc} / Gy	Urethra $D_{0,1cc} / \text{Gy}$
P1	$6,89 \pm 1,89$	$10,15 \pm 0,86$
P2	$6,14 \pm 1,67$	$9,70 \pm 0,85$
P3	$6,58 \pm 1,81$	$10,26 \pm 0,82$
$\Delta(P1,P2)$	$-0,75 \pm 0,45$	$-0,46 \pm 0,66$
p-Wert $_{\Delta(P1,P2)}$	$4,88 \cdot 10^{-4}$	$0,0356$
$\Delta(P1,P3)$	$-0,31 \pm 0,17$	$0,11 \pm 0,29$
p-Wert $_{\Delta(P1,P3)}$	$4,88 \cdot 10^{-4}$	$0,2334$

Eine Zusammenfassung der DVH-Parameter aller betrachteten Strukturen für alle Planvarianten findet sich in Abbildung 3.3. Die korrespondierenden prozentualen Abweichungen sind in Abbildung 3.4 dargestellt.

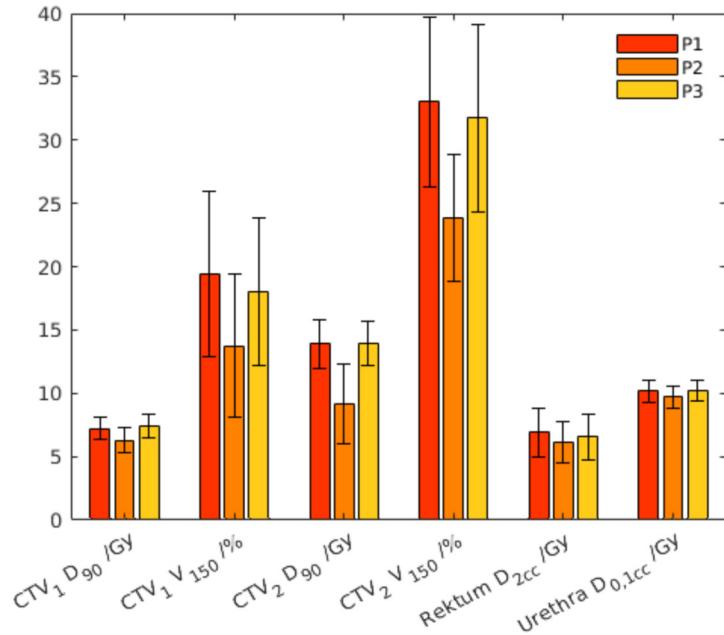


Abbildung 3.3: Zusammenfassung der DVH-Parameter aller drei Planvarianten. Es sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

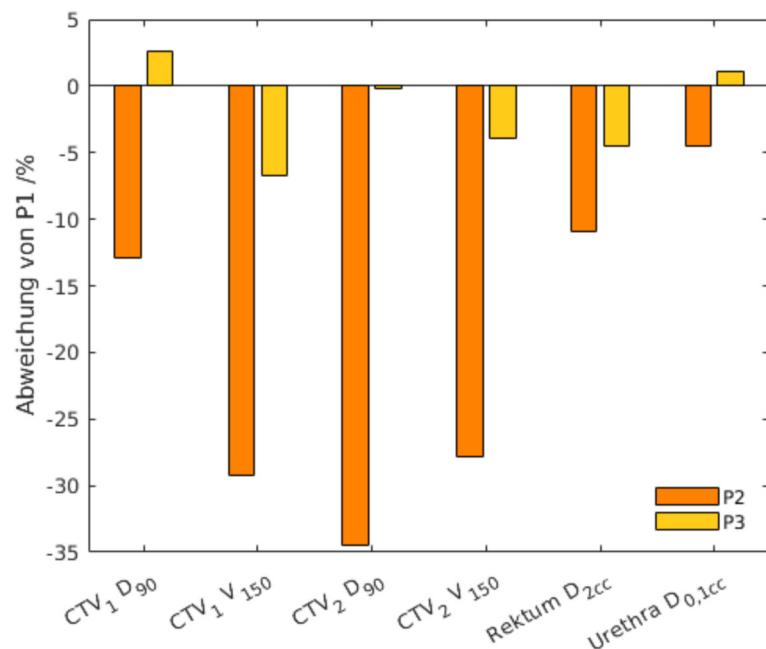


Abbildung 3.4: Prozentuale Abweichungen der mittleren DVH-Parameter der Pläne P2 und P3 von P1.

4 Diskussion

4.1 Segmentierungsalgorithmus

Die in der vorliegenden Arbeit gewählte Segmentierungsstrategie ist am ehesten mit dem zweiteiligen Segmentierungsansatz von Okazawa zu vergleichen, auch wenn dieser nur eine einzelne gekrümmte Nadel im Ultraschallbild rekonstruiert [Ok06]. In einem ersten Schritt nutzt er eine dreidimensionale Hough-Transformation, um die grobe Nadellage ohne Nadelkrümmung zu erfassen. In einem zweiten Schritt wird die Nadelreflexion dann mittels polynomialer Regression gefittet und so mitsamt ihrer Krümmung detailgetreu segmentiert. Das Pendant zu Schritt eins liefert die in der vorliegenden Arbeit verwendete Kreuzkorrelation des Bildvolumens mit dem geraden, das Bildvolumen longitudinal durchspannenden Nadelmodell. Die Krümmung der Nadeln wird anschließend über eine Suche gewichteter Intensitätsmaxima realisiert. In beiden Ansätzen wird folglich das Ergebnis einer Projektionsoperation genutzt, um die nachfolgende detaillierte Nadelsegmentierung auf einen engen räumlichen Bereich einzuschränken und so die Störung des Segmentierungsprozesses durch andere hyperechogene Strukturen im Bild zu minimieren.

4.1.1 Segmentierungsleistung

Mit einer Falschnegativrate der Nadeldetektionen von 2,0 % und einer Falschpositivrate von 20,3 % erkennt der Algorithmus mit hoher Wahrscheinlichkeit alle Nadeln eines Datensatzes. Jedoch liegt die Zahl der falsch positiven Detektionen, wenn auch mit starken Schwankungen zwischen den einzelnen Datensätzen, insgesamt relativ hoch. Lediglich 19 % der Datensätze konnten vollständig korrekt segmentiert werden. Hrinivich berichtet für seinen Segmentierungsalgorithmus eine FNR von 6,3 % bei einer FPR von nur 1,0 % [Hr17b]. In Konsequenz müssen bei dem in der vorliegenden Arbeit gewählten Segmentierungsansatz häufiger falsche Nadelrekonstruktionen mit Hilfe eines interaktiven Tools durch den Physiker entfernt werden, bei Hrinivich hingegen ist öfter die Nachsegmentierung von Nadeln durch den Physiker nötig. Eine Mischung

von manueller und automatischer Segmentierung führt jedoch zu einer möglichen Beeinträchtigung der Konstanz der Nadelsegmentierung, weshalb die Vermeidung falsch negativer Detektionen in dieser Arbeit Priorität hatte. Nichtsdestotrotz gilt es nun, die Anzahl falsch positiver Nadeldetektionen weiter zu reduzieren. Diese treten in den untersuchten Datensätzen besonders häufig dann auf, wenn die Nadeln ausgeprägte Kometenschweifartefakte aufweisen oder gar Mehrfachechos unterschiedlicher Nadeln zusammenfallen, sodass ein nadelähnliches Artefakt entsteht. Beides ist in Abbildung 4.1 B zu sehen. Eine Vorverarbeitung der Daten, die den Hauptreflex der Nadelwand verstärkt und Mehrfachechos in der Intensität mindert, wie durch Waine beschrieben [Wa15], könnte dieses Problem verringern. Alternativ ließe sich möglicherweise die Partialwellenanalyse des Kometenschweifartefaktes von Harpen für eine Modellierung von Mehrfachechos und sich überlagernden Nadelreflexionen nutzen [Ha00]. Zuallererst könnte jedoch versucht werden, die TRUS-Bildaufnahme im Hinblick auf eine Reduktion von Mehrfachechos zu optimieren, da die Mehrfachechos in einigen verwendeten Datensätzen bereits sehr viel weniger prominent sind als in anderen.

Der Segmentierungsalgorithmus liefert auf Entwicklungs- und Validierungsdaten eine konstante Leistung, wodurch eine Überanpassung des Algorithmus an die Trainingsdaten ausgeschlossen werden kann. Es ist folglich zu erwarten, dass eine Anwendung des Algorithmus auf weitere, in gleicher Weise aufgenommene Datensätze eine vergleichbare Ergebnisgüte liefert. Zu beachten ist jedoch, dass die resultierende Segmentierung immer, wenn auch in geringem Ausmaß, von der manuellen Auswahl der ROI abhängig ist und somit bei einer Wiederholung leicht abweichend ausfallen kann. Davon betroffen ist jedoch nur die grundsätzliche Detektion von Nadeln, nicht aber die exakte Segmentierung von Nadelachse und -spitze.

4.1.2 Nadelachsensegmentierung

Die Nadelachsensegmentierung liegt mit Achsenabweichungen von $1,08 \pm 0,58$ mm bzw. $2,71 \pm 2,63^\circ$ im oberen Bereich der in Tabelle 1.4 aufgeführten Vergleichswerte aus der Literatur. Da sich die errechneten Abweichungen in allen Fällen jedoch allein auf manuelle Referenzsegmentierungen beziehen, hängt die Abweichungsanalyse maßgeblich von deren Qualität ab. Die zur Auswertung der automatischen Segmentierungen genutzten Referenzsegmentierungen hatten jedoch mehrere, die Auswertung verfälschende Eigenschaften. Einerseits zeigte sich Interobservervariabilität in der Segmentierung von Datensatz zu Datensatz, wobei die Nadeln in einigen Datensätzen deutlich besser dem Reflexverlauf folgten als in anderen. Andererseits bestand auch innerhalb der einzelnen Nadelsegmentierungen keine Konsistenz der Rekonstruktion, da diese nur

in einigen Schichten tatsächlich auf der Nadelreflexion festgelegt wird, in anderen Schichten hingegen interpoliert dargestellt wird und dadurch teilweise etwas vom Reflexionsverlauf abweicht. Die Auswertung wurde zwar grundsätzlich anhand der auf der Nadelreflexion abgetragenen Stützstellen vorgenommen, jedoch wurde der am weitesten außen liegende Vergleichspunkt per Interpolation gewonnen. Hinzu kommt eine nicht unerhebliche systematische Fehlerkomponente. Die Nadelrekonstruktionen in der automatischen Segmentierung werden durch radiale Verschiebung um den Nadelradius von 0,74 mm vom Reflex der proximalen Nadelwand auf das Nadelkanalzentrum korrigiert. Im Planungssystem ist ebenfalls ein Korrekturradius eingestellt, der allerdings als 0,83 mm für eine 16 Gauge Nadel eingetragen ist. Dieser Radius wird laut Auskunft von Varian zur Korrektur der Segmentierung vom Ultraschallreflex auf den Nadelkanal verwendet und im kartesischen Koordinatensystem gespeichert. Jedoch werden die aus dem DICOM-RTSTRUCT eingelesenen Segmentierungsdaten sowohl bei Import in MATLAB, als auch bei Import in BrachyVision weiterhin auf der Reflexion statt auf dem Nadelkanal angezeigt, was vermuten lässt, dass diese Positionskorrektur eben nicht in den gespeicherten Daten enthalten ist. Die dadurch auftretende systematische Segmentierungsverschiebung von 0,74 mm macht dann bereits einen Großteil des ermittelten Achsenfehlers aus. Eine Klärung dieser Auffälligkeit mit der Firma Varian läuft derzeit.

Insgesamt liefert die automatische Segmentierung der Nadelachsen visuell ein zufriedenstellendes, deutlich konstanteres, der Nadelreflexion strenger folgendes Ergebnis als die manuelle Nadelrekonstruktion. Der Algorithmus in aktueller Ausführung ermittelt die Nadelvoxel der einzelnen Schichten jedoch allein über in einem engen Bereich gewichtete Intensitätsmaxima. Hyperintense nadelnahe Artefakte können somit theoretisch zu Ausreißern in der Detektion einer Nadel in einzelnen Schichten führen. Eine anschließende Interpolation der zu einer Nadelrekonstruktion gehörenden Punkte könnte zur Glättung der Segmentierung beitragen und möglicherweise die Abweichung von der Referenz in den ausgewählten Vergleichsschichten vermindern. Eine Option zur Spline-Interpolation ist bereits im Code vorhanden, wurde jedoch bislang nicht verwendet, da nicht herauszufinden war, wie im Planungssystem Vitesse zwischen Segmentierungspunkten interpoliert wird, weshalb auf eine Verwendung einer möglicherweise abweichenden Form der Interpolation verzichtet wurde.

4.1.3 Nadelspitzendetektion

Die longitudinale Komponente der Ungenauigkeit der Nadelspitzendetektion überwiegt mit im Mittel $-2,5 \pm 5,2$ mm deutlich gegenüber der transaxialen, wobei die sich ergeben-

den Nadellängen damit bei einer Schwankungsbreite von 2-3 Voxeln im Mittel 1 Voxel von 2,5 mm zu kurz gegenüber der Referenz sind. Die großen Abweichungen ergeben sich dadurch, dass die Nadelspitzen teilweise in zu den Nadeln isointens hyperintens Gewebestrukturen zum Liegen kommen und aufgrund dessen der nötige Kontrast zur korrekten Spitzenfestlegung fehlt, was tendenziell zu einer Nadelrekonstruktion mit Überlänge führt. Besonders frühe Nadelterminationen hingegen führen zu den großen maximal beobachteten Nadelspitzenabweichungen und treten im Zusammenhang mit von anderen Nadeln oder Verkalkungen ausgelösten Schallschattenphänomenen und damit verbundenem Nadelsignalsausfall auf, wie in Abbildung 4.1 A gezeigt. In einigen Datensätzen besteht außerdem ein seitlicher Versatz zwischen Schichten, wie in Abbildungsteil C zu sehen, welcher auf Inkonsistenzen des Rotationsgebers des Schallkopfes zurückzuführen ist und zu vorzeitiger Termination führen kann. Dem letzteren Problem könnte durch eine Vorkorrektur des Datensatzes begegnet werden, indem der Versatz anhand der systematischen Brüche in den Nadelsegmentierungen bestimmt und korrigiert wird. Schallschatten und hyperintenses Gewebe bedürfen sicherlich einer aufwendigeren Vorverarbeitung. Möglicherweise könnte die Nadel anhand einer unterschiedlichen Speckle-Charakteristik vom Hintergrund unterschieden werden. Signalsausfall im Schallschatten könnte durch eine Form der Interpolation von Daten entlang des Nadelverlaufes kompensiert werden. Dabei ist jedoch Vorsicht geboten, da die Gefahr eines Einbezuges hyperintenser Strukturen distal der Nadelspitze besteht.

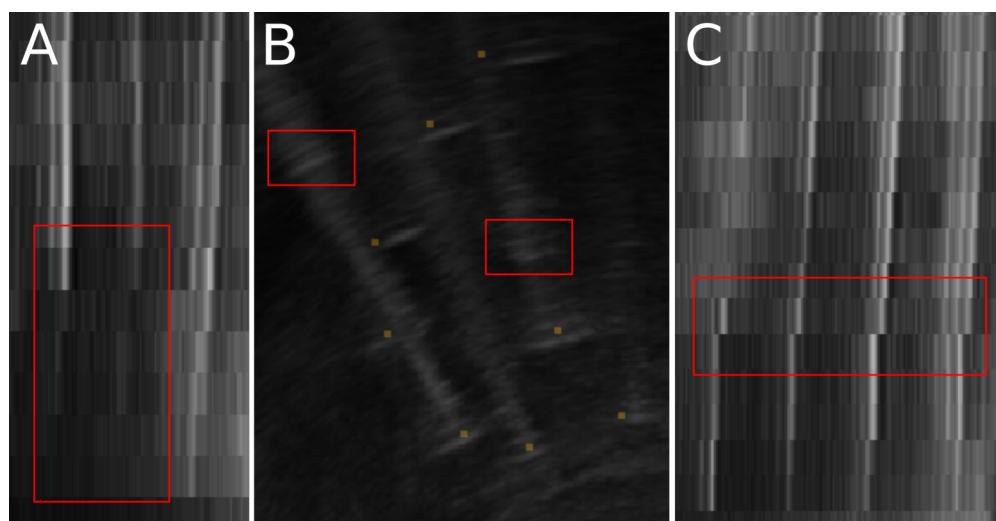


Abbildung 4.1: Die Nadelsegmentierung störende Bildartefakte. A: Die beiden linken Nadeln liegen im Schallschatten der rechten Nadel, die Spitzenpositionen der Referenzsegmentierungen aller drei Nadeln liegen jedoch in der gleichen Schicht. B: Nadelartige intensive Mehrfachechos, links durch Überlagerung von Mehrfachechos zweier Nadeln; Referenzsegmentierung in orange. C: Seitlicher Versatz in den Daten zwischen Schichten.

Bei der Aufnahme des TRUS-Volumendatensatzes sollte die Nadelspitzensichtbarkeit für eine automatisierte Detektion unter Ausnutzung der von Siebert beschriebenen Anisotropie der Ultraschallreflexion der Nadelspitzen, wie in Abbildung 1.4 dargestellt, optimiert werden [Si09].

Unabhängig von den soeben beschriebenen Artefakten muss die Eignung der zur Spitzendetektion zur Verfügung stehenden Daten generell hinterfragt werden. Eine longitudinale Unsicherheit der Spitzendetektion von nur wenigen Voxeln mag zwar aus Bildverarbeitungssicht unter Berücksichtigung oben genannter Segmentierungshinweise zufriedenstellend sein, durch die geringe longitudinale Auflösung der TRUS-Volumendatensätze von lediglich 2,5 mm ist der korrespondierende Längenfehler jedoch zu groß für den klinischen Einsatz. Um den Spitzendetektionsfehler also rein theoretisch nach Vorgabe der GEC-ESTRO auf typische 0,7 mm begrenzen zu können [Ki14], müsste der Volumendatensatz zuallererst mit einer deutlich höheren longitudinalen Auflösung aufgenommen werden. Die manuelle Nadelspitzendefinition im Klinikalltag erfolgt derzeit schließlich auch bei einer hohen longitudinalen Auflösung von 0,3 mm.

4.2 Rechenzeit

Mit einer mittleren Gesamtrechenzeit von 50 ± 26 s liegt der Zeitbedarf für die automatische Nadelsegmentierung eines gesamten TRUS-Datensatzes weit unter den für die manuelle Segmentierung benötigten 5-10 min. Nicht zu vergessen ist allerdings, dass zusätzliche Zeit für Datenexport und -import benötigt wird und dass die errechneten Segmentierungen durch einen Physiker geprüft und mögliche Fehldetektionen über ein interaktives Werkzeug korrigiert werden müssen. Insgesamt ist aber mit einer Reduktion der zur Segmentierung benötigten Zeit und damit einer Verkürzung der Liegezeit des Patienten zu rechnen. Daraus resultiert erhöhte Konstanz von Organ- und Nadelpositionen in Planungsdatensatz und Bestrahlungssituation, welche zu verbesserter PTV-Erfassung bei geringerer Normalgewebsbelastung beiträgt [Mi11]. Da nicht die Nadelanzahl des Datensatzes, sondern die Größe des Rechenbereiches die Rechenzeit maßgeblich beeinflusst, kann nutzerseitig durch eine geschickte ROI-Auswahl die Rechenzeit möglichst gering gehalten werden. Eine weitere Beschleunigung des Rechenvorganges kann bei Nutzung leistungsfähigerer Hardware unter Einbezug einer Grafikkarte erreicht werden. Auf algorithmischer Seite könnte zudem die rechenaufwendige Kreuzkorrelation nach Gleichung (2.3) in eine Faltung überführt werden und dann gemäß dem Faltungstheorem mittels Fast Fourier Transform (FFT) im Frequenzraum in Form einer schnell zu berechnenden Multiplikation ausgeführt werden. Zur Nadelsegmentierung in Echtzeit

ist der Algorithmus im Gegensatz zu den publizierten Algorithmen von Qiu, Waine und Zhang weder konzeptioniert, noch geeignet [Qi13, Wa15, Zh20].

4.3 Dosimetrische Auswertung

Bei vollständiger Nutzung der automatischen Nadelsegmentierung in den Vergleichsplänen P2 unter Beibehaltung von Quellpositionen und Haltezeiten der Originalpläne bezogen auf die Nadelspitzenpositionen ergeben sich für alle erhobenen DVH-Parameter von Zielvolumina und Risikoorganen signifikante Dosisreduktionen. Dabei fallen die Abweichungen in D_{90} und V_{150} mit bis zu -34,5 % für beide Zielvolumina sehr hoch aus. Dieser große dosimetrische Fehler ist auf die unzureichende automatische Spitzendetektion zurückzuführen, welche die Dosisverteilung maßgeblich beeinflusst, da die Haltepositionen im Bezug auf die detektierten Spitzen festgelegt werden. Die vollständige Nutzung der auf derzeit verfügbaren Datensätzen automatisch ermittelten Nadelsegmentierungen ist folglich keine Option. Werden nur die automatischen Nadelachsensegmentierungen im Vergleichsplan genutzt, die Spitzenpositionen jedoch aus dem Originalplan übernommen, ergeben sich deutlich geringere dosimetrische Abweichungen zum Originalplan mit einer maximalen Reduktion des V_{150} des CTV₁ um 6,7 % bei gleichzeitiger signifikanter Erhöhung der D_{90} des CTV₁ um 2,6 %. Die Auswirkungen auf die Erfassung des CTV₂ fallen deutlich geringer aus. Die D_{2cc} des Rektums ist zudem deutlich um 4,5 % gegenüber dem Originalplan reduziert. Die sich in den Vergleichsplänen P3 ergebenden dosimetrischen Konsequenzen sind folglich moderat, wobei nicht zu vergessen ist, dass außerdem ein Großteil des Segmentierungsfehlers der Nadelachsen aufgrund einer unterschiedlichen Korrektur von Ultraschallreflex auf Nadelkanal in Planungssystem und Algorithmus systematischer Natur und damit zu korrigieren ist. Aufgrund der nach Korrektur dieses Fehlers erwartbar deutlich geringeren Dosisabweichungen dürfte einer Integration der automatischen Nadelachsensegmentierung in den klinischen Alltag aus dosimetrischer Sicht nichts im Wege stehen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Mit Mitteln der klassischen Bildverarbeitung wurde ein Algorithmus zur automatischen Segmentierung von Implantationsnadeln im TRUS bei HDR-BT des Prostatakarzinoms entwickelt. Die gewählte Segmentierungsstrategie bestand dabei darin, die Nadeln zunächst grob zu identifizieren und sie anschließend unter schrittweisem Ausschluss von Nadelkandidaten anhand der Verrechnung weicher Nadelkriterien detailgetreu zu segmentieren. Diese Herangehensweise ermöglicht es, einerseits der Heterogenität der Daten gerecht zu werden und andererseits eine für den klinischen Einsatz akzeptable Rechenzeit zu erwirken. Zunächst werden Nadelkandidaten über eine Kreuzkorrelation der Bilddaten mit einem dreidimensionalen, radial gewichteten Nadelmodell ermittelt. Anschließend wird der genaue Nadelverlauf inklusive Krümmungen und Rotation der Nadel anhand der Intensitätsmaxima innerhalb eines engen, den jeweiligen ursprünglichen Nadelkandidaten umgebenden Bereiches rekonstruiert. Im Anschluss werden anhand zahlreicher Kriterien als wenig vertrauenswürdig eingestufte Nadeldetektionen ausgeschlossen. Die Spitzendetektion und weitere Positions korrekturen der Segmentierung im Bezug auf die Ultraschalldarstellung der Nadeln schließen die automatische Segmentierung ab. Um die Konstanz der Nadelrekonstruktion zu wahren, wurde die Notwendigkeit zur Nachsegmentierung von Nadeln durch den Physiker möglichst gering gehalten, indem bei der Optimierung der Algorithmenparameter einer niedrigen Falschnegativrate Vorrang vor einer niedrigen Falschpositivrate eingeräumt wurde.

Der entwickelte Algorithmus kommt mit minimaler Nutzerinteraktion aus. Der Mediziphysiker muss lediglich über ein interaktives Tool in einer transversalen Schicht des TRUS eine alle Nadeln umschließende ROI einzeichnen und so den Rechenbereich festlegen. Nach abgeschlossener Segmentierung obliegen ihm zudem selbstverständlich die Kontrolle und etwaige Korrekturen des Segmentierungsergebnisses. Die reine Rechenzeit von etwa einer Minute pro Datensatz hat das Potential, zur Beschleunigung des gesamten Segmentierungsprozesses beizutragen und so zu einer Erhöhung der Konstanz der Patientenpositionierung zwischen Bildaufnahme und Bestrahlung beizutragen.

Die im Datensatz enthaltenen Nadeln werden mit hoher Wahrscheinlichkeit alle erkannt, wobei derzeit die Anzahl falsch positiver Detektionen noch relativ hoch ist und somit in

vielen Datensätzen einzelne Rekonstruktionen durch den Physiker zu entfernen sind. Die Nadelachsensegmentierung gelingt bereits sehr gut mit geringer Abweichung gegenüber den Referenzsegmentierungen und liefert im Vergleich zu den manuellen Segmentierungen Ergebnisse von höherer Konstanz, sowohl zwischen den Datensätzen, als auch entlang der einzelnen Nadelachsen. Die Güte der Nadelspitzendetektion, welche die Hauptunsicherheit innerhalb des Bestrahlungsplanungsprozesses ausmacht, ist auf den zur Verfügung stehenden Datensätzen jedoch als für den klinischen Einsatz ungeeignet zu bewerten. Eine artefaktbedingt schlechte Spitzensichtbarkeit in vielen Datensätzen, sowie eine zu geringe longitudinale Auflösung der Daten führt zu großer absoluter Detektionsunsicherheit und schlägt sich dosimetrisch in Form von deutlichen Unterdosierungen der Zielvolumina nieder. Da die visuelle Prüfung der Nadelspitzendetektionen, welche sich an der tatsächlichen Nadelsichtbarkeit in den TRUS-Volumendatensätzen orientiert, bereits überwiegend zufriedenstellend ausfällt, besteht begründete Hoffnung, dass die Spitzendefinition auf die gewählte Art und Weise nach gelungener Optimierung der Datenaufnahme zu klinisch nutzbaren Ergebnissen führen wird.

Bevor der Algorithmus also für eine vollumfängliche klinische Nutzung in Frage kommt, sind einige weitere Schritte zu unternehmen. Zunächst sollte die Datenaufnahme im Hinblick auf eine Artefaktreduktion optimiert werden, um das Problem falsch positiver Detektionen zu minimieren und eine zuverlässigere Spitzendefinition in den TRUS-Daten zu ermöglichen. Die Ausnutzung der Reflexionsanisotropie der Nadelspitzen bietet hier klares Potential zur Erhöhung der Spitzensichtbarkeit. Unerlässlich ist des Weiteren die Aufnahme von Daten mit deutlich höherer longitudinaler Auflösung. Anschließend sollte der Algorithmus auf den so optimierten Daten angepasst werden, gegebenenfalls auch durch entsprechende Erweiterung um Artefakt-kompensierende Datenvorverarbeitungsschritte. Zur Sicherstellung der Korrektheit der Nadelrekonstruktion sollte die Segmentierungsleistung zudem nicht nur anhand von manuellen Referenzsegmentierungen evaluiert werden, sondern mittels hochauflösender und geometrisch zuverlässiger Referenzbildgebung und über Messungen der aus dem Patienten herausragenden Nadelenden. So kann die tatsächlich im Patienten liegende Nadellänge bestimmt werden und zur wenig fehlerbehafteten Berechnung der Spitzenposition entlang des in der Bildgebung deutlich erkennbaren Nadelverlaufs genutzt werden. Nach Optimierung der Daten und Anpassung des Algorithmus kann dieser im klinischen Einsatz einen wichtigen Beitrag zu Weiterentwicklung und Qualitätssicherung der HDR-BT des Prostatakarzinoms leisten.

Literaturverzeichnis

- [Ad12] Adhyam M, Gupta A (2012) *A review on the clinical utility of PSA in cancer prostate*. Indian Journal of Surgical Oncology 3, 120-129
- [Az10] Azhari H (2010) *Basics of biomedical ultrasound for engineers*. John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ, USA
- [Ba08] Barva M, Uhercik M, Mari J, Kybic J, Duhamel J, Liebgott H, Hlaváč V, Cachard C (2008) *Parallel integral projection transform for straight electrode localization in 3-D ultrasound images*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control 55, 1559-1569
- [Ba14] Batchelar D, Gaztañaga M, Schmid M, Araujo C, Bachand F, Crook J (2014) *Validation study of ultrasound-based high-dose-rate prostate brachytherapy planning compared with CT-based planning*. Brachytherapy 13, 75-79
- [Be05] Bentzen S, Ritter M (2005) *The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really?* Radiotherapy and Oncology 76, 1-3
- [Bk19a] BK Medical (2019) *8848 Bedienungsanleitung*.
- [Bk19b] BK Medical (2019) *8848 Product Data*.
- [Bu08] Buzug T (2008) *Computed Tomography*. Springer, Berlin
- [Co10] Cool D, Gardi L, Romagnoli C, Saikaly M, Izawa J, Fenster A (2010) *Temporal-based needle segmentation algorithm for transrectal ultrasound prostate biopsy procedures*. Medical Physics 37, 1660-1673
- [De07] Deutsches Ärzteblatt (2007) *Terminologie und Diagnostik des benignen Prostata syndroms*. <https://www.aerzteblatt.de/callback/image.asp?id=19660> 26.06.2020
- [Di03a] Ding M, Fenster A (2003) *A real-time biopsy needle segmentation technique using Hough Transform*. Medical Physics 30, 2222-2233

- [Di03b] Ding M, Cardinal H, Fenster A (2003) *Automatic needle segmentation in three-dimensional ultrasound images using two orthogonal two-dimensional image projections*. Medical Physics 30, 222-234
- [Fe09] Feldman M, Katyal S, Blackwood S (2009) *US artifacts*. RadioGraphics 29, 1179-1189
- [Fi96] Firestone R, Shirley V (1996) *Table of Isotopes*, 8. Auflage. John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ, USA
- [Ga02] Galalae R, Kovács G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B (2002) *Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 52, 81-90
- [Ga14] Galalae R, Zakikhany N, Geiger G, Siebert F, Bockelmann G, Schultze J, Kimmig B (2014) *The 15-year outcomes of high-dose-rate brachytherapy for radical dose escalation in patients with prostate cancer—A benchmark for high-tech external beam radiotherapy alone?*. Brachytherapy 13, 117-122
- [Gh20] Ghosh P (2020) *label2rgb3D*. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8355-label2rgb3d> 16.06.2020
- [Ha16] Hamdy F, Donovan J, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters T, Turner E, Martin R et al. (2016) *10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer*. New England Journal of Medicine 375, 1415-1424
- [Ha00] Harpen M (2000) *Partial wave analysis of the ultrasound comet tail artifact*. Medical Physics 27, 2072-2076
- [Ho07] Hoskin P, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P (2000) *High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial*. Radiotherapy and Oncology 84, 114-120
- [Ho12] Hoskin P, Rojas A, Bownes P, Lowe G, Ostler P, Bryant L (2012) *Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer*. Radiotherapy and Oncology 103, 217-222

- [Ho13] Hoskin P, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Hellebust T, Siebert F, Kovács G (2013) *GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update*. Radiotherapy and Oncology 107, 325-332
- [Hr17a] Hrinovich W, Hoover D, Surry K, Edirisinghe C, Velker V, Bauman G, D'Souza D, Fenster A, Wong E (2017) *Accuracy and variability of high-dose-rate prostate brachytherapy needle tip localization using live two-dimensional and sagittally reconstructed three-dimensional ultrasound*. Brachytherapy 16, 1035-1043
- [Hr17b] Hrinovich W, Hoover D, Surry K, Edirisinghe C, Montreuil J, D'Souza D, Fenster A, Wong E (2017) *Simultaneous automatic segmentation of multiple needles using 3D ultrasound for high-dose-rate prostate brachytherapy*. Medical Physics 44, 1234-1245
- [Hu95] Hulsmans F, Castelijns J, Reeders J, Tytgat G (1995) *Review of artifacts associated with transrectal ultrasound: understanding, recognition, and prevention of misinterpretation*. Journal of Clinical Ultrasound 23, 483-494
- [Ji17] Jiang P, van der Horst C, Kimmig B, Zinsser F, Poppe B, Luetzen U, Juenemann K, Dunst J, Siebert F (2017) *Interstitial high-dose-rate brachytherapy as salvage treatment for locally recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: Toxicity and 5-year outcome*. Brachytherapy 16, 186-192
- [Ki14] Kirisits C, Rivard M, Baltas D, Ballester F, De Brabandere M, van der Laarse R, Niatsetski Y, Papagiannis P, Hellebust T, Perez-Calatayud J et al. (2014) *Review of clinical brachytherapy uncertainties: analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM*. Radiotherapy and Oncology 110, 199-212
- [Le18] Leitlinienprogramm Onkologie (2018) https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Prostatakrebs_2_2018.pdf 25.06.2020
- [Le19] Leitlinienprogramm Onkologie (2019) *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf 01.04.2020
- [Le97] Leonardis A, Jaklic A, Solina F (1997) *Superquadrics for segmenting and modeling range data*. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 19, 1289-1295

- [Li07] Linguraru M, Vasilyev N, Del Nido P, Howe R (2007) *Statistical segmentation of surgical instruments in 3-D ultrasound images*. Ultrasound in Medicine & Biology 33, 1428-1437
- [Ma08] Maschotta R (2008) *Merkmalslistenbasierte Kreuzkorrelationsmethoden für die medizinische Bildverarbeitung*. https://www.dbthueringen.de/servlets/MCRFileNodeServlet/dbt_derivate_00016660/ilm1-2009000010.pdf 06.07.2020
- [Mc81] McNeal J (1981) *The zonal anatomy of the prostate*. The Prostate 2, 35-49
- [Mc88] McNeal J (1988) *Normal histology of the prostate*. The American Journal of Surgical Pathology 12, 619-633
- [Mi11] Milickovic N, Mavroidis P, Tselis N, Nikolova I, Katsilieri Z, Kefala V, Zamboglou N, Baltas D (2011) *4D analysis of influence of patient movement and anatomy alteration on the quality of 3D U/S-based prostate HDR brachytherapy treatment delivery*. Medical Physics 38, 4982-4993
- [Mu13] Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert F, Venselaar J (2013) *Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a review of data from planning studies*. Radiation Oncology 8, 172-183
- [Mu14] Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert F, Venselaar J (2014) *Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique*. Radiotherapy and Oncology 110, 213-228
- [Na95] Nath R, Anderson L, Luxton G, Weaver K, Williamson J, Meigooni A (1995) *Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43*. Medical Physics 22, 209-234
- [Ni20] NIPY Neuroimaging in Python (2020) *Defining the DICOM orientation*. text https://nipy.org/nibabel/dicom/dicom_orientation.html 21.04.2020
- [No07] Novotny P, Stoll J, Vasilyev N, Pedro J, Dupont P, Zickler T, Howe R (2007) *GPU based real-time instrument tracking with three-dimensional ultrasound*. Medical Image Analysis 11, 458-464
- [Ok06] Okazawa S, Ebrahimi R, Chuang J, Rohling R, Salcudean S (2006) *Methods for segmenting curved needles in ultrasound images*. Medical Image Analysis 10, 330-342

- [Pe12] Peikari M, Chen T, Lasso A, Heffter T, Fichtinger G, Burdette E (2012) *Characterization of ultrasound elevation beamwidth artifacts for prostate brachytherapy needle insertion.* Medical Physics 39, 246-256
- [Qi13] Qiu W, Yuchi M, Ding M, Tessier D, Fenster A (2013) *Needle segmentation using 3D Hough transform in 3D TRUS guided prostate transperineal therapy.* Medical Physics 40, 042902
- [Rk19] Robert Koch Institut (2019) *Krebs in Deutschland für 2015/2016.* https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile 01.04.2020
- [Sc16] Schlomm T, Sauter G (2016) *Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score-Status 2016.* Perspektiven der Urologie und Nephrologie 33-34, 14-17
- [Se14] Semmelweis Universität Institut für Biophysik und Strahlenbiologie (2014) *Ultraschall_2014_Vorlesung1.pdf.* <http://biofiz.semmelweis.hu> 03.08.2020
- [Sh20] Shahedi M (2020) *imshow3Dfull.* <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/47463-imshow3dfull> 06.04.2020
- [Si09] Siebert F, Hirt M, Niehoff P, Kovács G (2009) *Imaging of implant needles for real-time HDR-brachytherapy prostate treatment using biplane ultrasound transducers.* Medical Physics 36, 3406-3412
- [Si14] Siebert F, Wolf S, Bertermann H, Nürnberg N, Bockelmann G, Kimmig B (2014) *Introduction of inverse dose optimization for ultrasound-based high-dose-rate boost brachytherapy: How we do it in Kiel.* Brachytherapy 13, 250-256
- [Sp14] Spratt D, Zumsteg Z, Ghadjar P, Kollmeier M, Pei X, Cohen G, Polkinghorn W, Yamada Y, Zelefsky M (2014) *Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer.* BJU International 114, 360-367
- [Ta03] Tao L, Castellani U, Fusillo A, Murino V (2003) *3D acoustic image segmentation by a RANSAC-based approach.* Oceans 2003. Celebrating the Past... Teaming Toward the Future (IEEE Cat. No. 03CH37492) 2, 1098-1101
- [Va11] Varian Medical Systems Inc (2011) *BrachyTherapy Applicators and Accessories.*

- [Wa15] Waine M, Rossa C, Sloboda R, Usmani N, Tavakoli M (2015) *Three-dimensional needle shape estimation in trus-guided prostate brachytherapy using 2-d ultrasound images*. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics 20, 1621-1631
- [Wi10] Wittekind C, Meyer H (2010) *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim
- [Wo12] Wolf S (2012) *Inverse Dosisoptimierung für die HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms.* https://macau.uni-kiel.de/servlets/MCRFileNodeServlet/dissertation_derivate_00005060/Doktorarbeit_Sabine_Wolf_2013.pdf 01.04.2020
- [Za15] Zaorsky N, Palmer J, Hurwitz M, Keith S, Dicker A, Den R (2015) *What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation*. Radiotherapy and Oncology 115, 295-300
- [Zh20] Zhang Y, Lei Y, Qiu R, Wang T, Wang H, Jani A, Curran W, Patel P, Liu T, Yang X (2020) *Multi-needle Localization with Attention U-Net in US-guided HDR Prostate Brachytherapy*. Medical Physics 47, 2735-2745
- [Zh11] Zheng D, Todor D (2011) *A novel method for accurate needle-tip identification in trans-rectal ultrasound-based high-dose-rate prostate brachytherapy*. Brachytherapy 10, 466-473

Anhang

A Anatomie der Prostata

Die Prostata ist eine bekapselte exokrine Drüse des Mannes, die sich aus zwei Lappen zusammensetzt, von denen je einer links und rechts des kranialen Teils der Harnröhre liegt. Die Prostatabasis stellt den Übergang zur Harnblase dar, während der Prostataapex den Übergang zur Harnröhre bildet. Das Rektum begrenzt die Prostata dorsal, das Schambein kaudal. Die Samenblasen sind dorsal der Blase an der Prostatabasis gelegen. Bei einem Gewicht von etwa 20 g werden typische Prostataabmessungen als $3 \times 4 \times 2$ cm angegeben.

McNeal nahm nach sorgfältiger Untersuchung von 500 Prostataexemplaren eine detailliertere morphologische Einteilung der Prostatadrüse in vier anatomische Zonen vor. Diese einzelnen Zonen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Lage bezogen auf die Harnröhre, sondern vor allem auch in ihrem Gehalt an Drüsenzellen [Mc81, Mc88]. Folglich variiert das Risiko für die Bildung von Adenokarzinomen von Zone zu Zone, woraus sich Konsequenzen für die Dosisverschreibung einer lokalen Krebstherapie ergeben können. Die Zonen mit ihrem Drüsanteil und auftretenden Pathologien sind in Tabelle A.1 aufgeführt. Ihre Lage innerhalb der Prostata ist in Abbildung A.1 dargestellt.

Tabelle A.1: Zonale Anatomie der Prostata nach McNeal [Mc81, Mc88]. Für jede der vier Zonen sind der Anteil an allen Drüsenzellen, sowie lokal auftretende Pathologien angegeben.

Zone	Anteil aller Drüsenzellen	Pathologie
Transitionalzone	gering	Benigne noduläre Prostatahyperplasie
Zentrale Zone	25 %	selten Karzinombildung
Periphere Zone	über 70 %	häufig Karzinombildung
Anteriores fibromuskuläres Stroma	0 %	

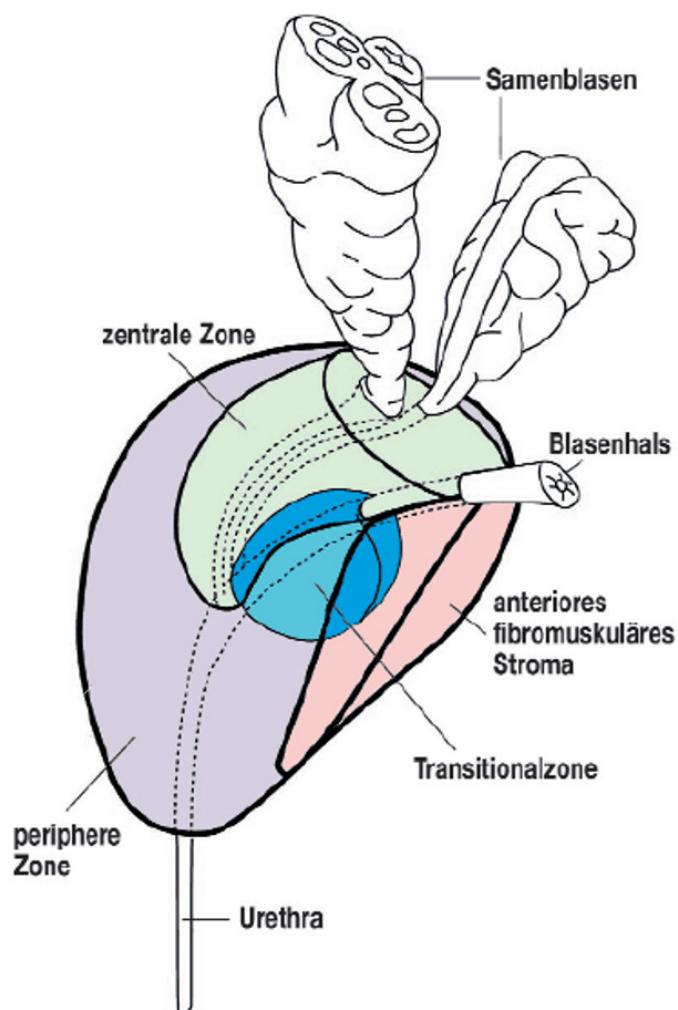


Abbildung A.1: Zonale Anatomie der Prostata [De07].

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die zum 31.08.2020 einzureichende Masterarbeit zum Thema

Segmentierung von Implantationsnadeln in transrektalen Ultraschallbildern bei HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms

vollkommen selbstständig und nur unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Kiel, den 25.08.2020