

Verbesserung der Zielvolumendefinition in der Strahlentherapieplanung durch den Einsatz der biologischen Bildgebung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
der Universität Mannheim

vorgelegt von

Thomas Neff
aus Heilbronn

Mannheim, 2005

Dekan: Professor Dr. Matthias Krause, Universität Mannheim
Referent: Professor Dr. Reinhard Männer, Universität Mannheim
Korreferent: Professor Dr. Wolfgang Schlegel, DKFZ Heidelberg

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	3
2.1	Einführung in die Strahlentherapie	3
2.1.1	Grundlagen der Strahlentherapie	3
2.1.2	Ablauf einer strahlentherapeutischen Behandlung	4
2.1.3	Tumorbiologie und Zielvolumendefinition	6
2.2	Verfahren der biologischen Bildgebung	8
2.2.1	Stellenwert der einzelnen Verfahren	8
2.2.2	Positronen-Emissions-Tomographie – PET	9
2.2.2.1	Standardized Uptake Value	12
2.2.2.2	Patlak-Analyse	15
2.2.3	Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT	20
2.2.4	Dynamische kontrastmittelverstärkte T1 gewichtete MR-Bildserien – T1w DCE MRI	22
2.2.4.1	Deskriptives pharmakokinetisches Modell	22
2.2.4.2	Physiologisches pharmakokinetisches Modell	28
2.2.5	T2*-gewichtete dynamische MRT – DSC-MRI	31
2.2.6	Protonen MR-Spektroskopie	32
2.2.6.1	Berechnung von Metabolitenverhältnissen	35
2.2.6.2	Regressionsanalyse	35
2.2.6.3	Lineare Diskriminanzanalyse	36
2.2.6.4	Klassifikation der Spektren mit Verfahren der Mustererkennung	37
2.2.7	Funktionelle MRT – fMRT mit BOLD	38
2.2.8	Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung	39
2.3	Biologische Bildgebung in der Strahlentherapie – Stand der Technik	42
2.4	Bildregistrierung zur Korrelation biologischer Informationen und Planungs-CT	44
2.4.1	Registrierungsproblematik	44
2.4.1.1	Unterschiedliche Informationen zur Registrierung	45
2.4.1.2	Mono- und multi-modale Registrierung	46
2.4.1.3	Rigide und elastische Registrierung	46
2.4.2	Randbedingungen für die Registrierung durch die Bildgebung	47
2.4.3	Registrierung durch Maximierung der Mutual Information	49
3	Ergebnisse	51
3.1	Workflow zur Integration der biologischen Bildgebung	51
3.1.1	Notwendigkeit eines integrierten Ansatzes	51
3.1.2	Übersicht über die Bestandteile des Workflows	53
3.1.3	Datenimport	54
3.1.3.1	Import von 3D-Datensätzen in das CTX-Format	54

3.1.3.2	Import von 4D-Bildserien nach <code>itk::image</code>	54
3.1.4	Datenanalyse	56
3.1.4.1	Parametrisierung der numerischen Algorithmen	56
3.1.4.2	Validierung der Ergebnisse numerischer Algorithmen	57
3.1.4.3	Parameterkarten zum physiologischen Modell	60
3.1.5	Bildregistrierung und Fusionierung	64
3.2	Das Modul „BioImage“	67
3.3	Erklärungskomponente zur Wissensaufbereitung	70
3.3.1	Realisierungsdetails	70
3.3.2	Beispiele für Expertenwissen zur Interpretation biologischer Information	72
3.3.2.1	Wissen zur biologischen Bildgebung bei hochgradigen Gliomen	72
3.3.2.2	Wissen zur biologischen Bildgebung bei Prostatatumoren .	73
3.4	Prototyp der Wissensbasis	74
3.5	Prototyp des Wizards zur Auswertung der Wissensbasis	76
3.6	Ergebnisse der biologischen Bildgebung bei ausgewählten Tumorentitäten .	79
3.6.1	MR Spektroskopie und T1-Dynamik bei Prostatatumoren	79
3.6.1.1	Fall A – Prostata mit einem einzelnen Tumorherd	79
3.6.1.2	Fall B – Multi-fokaler Prostatatumor	82
3.6.1.3	Wertung der biologischen Bildgebung in der Zielvolumende- finition der Prostata	84
3.6.2	MR Spektroskopie und ¹⁸ FLT-PET bei Gliomen	85
3.6.2.1	Fall A – Hochgradiges Gliom	87
3.6.2.2	Fall B – Niedergradiges Gliom	87
3.6.2.3	Wertung der biologischen Bildgebung in der Zielvolumende- finition bei Gliomen	89
3.6.3	DOTATOC-PET und T1-Dynamik bei Meningeomen	91
4	Diskussion und Ausblick	93
5	Zusammenfassung	105
A	Wissensbasis zur biologischen Bildgebung in der Strahlentherapie	107
	Literaturverzeichnis	115
	Eigene Veröffentlichungen	125
	Danksagung	127

1 Einleitung

Die Planung einer strahlentherapeutischen Behandlung ist ein komplexer und zeitintensiver Prozess mit dem Ziel, die zu applizierende Dosis im Tumor zu maximieren und in den Risikoorganen (organs at risk – OARs) zu minimieren. Ein kritischer Schritt im Ablauf der Planung ist die Definition des so genannten „gross tumour volume“ (GTV), das die sichtbaren Bestandteile des Tumors umfasst. Als Grundlage dienen bisher hauptsächlich die morphologischen Informationen der bildgebenden Modalitäten Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Um auch mikroskopische Ausläufer des Tumors und Unsicherheiten bei der Lagerung des Patienten zu berücksichtigen, werden zusätzlich das „clinical target volume“ (CTV) und das „planning target volume“ (PTV) definiert ¹. Diese Sicherheitssäume haben je nach Tumorart einen standardisierten Abstand zum GTV. Die Definition des Zielvolumens lediglich mit CT- und morphologischen MRT-Bildern ist nicht optimal, da die morphologischen Informationen sehr komplex sein können.

Um zuverlässig alle Gebiete, die Tumorzellen enthalten können, mit der notwendigen therapeutischen Dosis zu bestrahlen, wird deshalb bisher in der Regel das gesamte Zielvolumen homogen mit der gleichen Dosis bestrahlt. Dabei nimmt man in Kauf, dass auch Regionen, die eventuell keine Tumorzellen enthalten, bestrahlt werden. In letzter Zeit bahnt sich jedoch ein Paradigmenwechsel dahingehend an, das Zielvolumen nicht homogen zu bestrahlen, sondern den Fokus der Dosis auf biologisch aktive Tumorareale zu richten.

Neue bildgebende Modalitäten erlauben eine erweiterte, über die Morphologie hinausgehende Darstellung des Tumors. Es lassen sich z. B. mit der MR-Spektroskopie bestimmte Stoffwechselfparameter darstellen, die MR-Perfusionsbildgebung erlaubt einen Einblick in die Physiologie des Tumors, und mit den vielfältigen Markierungssubstanzen der PET-Bildgebung hat man die Möglichkeit, eine Vielzahl an biologischen Parametern, wie die Sauerstoffverteilung im Gewebe oder Wachstumszonen des Tumors, darzustellen.

Diese Verfahren der biologischen Bildgebung werden zur Zeit von spezialisierten Radiologen in der Tumor-Diagnostik und -Nachsorge angewandt. Viele Studien (z. B. van Dorsten et al. [DGE⁺04]) unterstreichen ihre Effektivität und ihren prognostischen Wert für die weitere Entwicklung des Tumors. Ling et al. [LHL⁺00] betonen die Notwendigkeit der Integration biologischer Bilder in die Strahlentherapie, um die Zielvolumendefinition um das „biological target volume“ (BTV) zu erweitern. Coleman [Col02] fordert zusätzlich eine stärkere Zusammenarbeit zwischen Radiologen und Strahlentherapeuten, um die Strahlentherapie durch den Einsatz der biologischen Bilder zu verbessern. Durch die Verfahren der biologischen Bildgebung kann man selbst in morphologisch homogen erscheinenden Gebieten eine verbesserte Tumorcharakterisierung erreichen, die als Grundlage für eine inhomogene Dosisverschreibung im Tumor dienen kann, dem so genannten „dose painting“. Außerdem können diese Informationen zu einer Individualisierung der Sicherheitssäume für den jeweiligen Patienten führen.

Grundlagen der biologischen Informationen aus bildgebenden Modalitäten sind oftmals Daten, die ohne Nachbearbeitung nur ein Spezialist interpretieren kann. Um also die Informationen der biologischen Bildgebung in der Routine nutzen zu können, ist es notwendig,

¹Eine genaue Definition der unterschiedlichen Zielvolumina findet sich im „ICRU Report 50“ [Int93]

die Werkzeuge zur Analyse und Aufbereitung der biologischen Informationen direkt in das Bestrahlungsplanungs-System zu integrieren.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Realisierung eines Workflow zur einheitlichen Integration von Informationen aus der biologischen Bildgebung in die Strahlentherapie. Es wird eine Infrastruktur vorgestellt, die es dem Strahlentherapeuten ermöglicht, mit einem einzelnen Werkzeug Daten aus den unterschiedlichen Modalitäten der biologischen Bildgebung zu analysieren und in die Entscheidungsfindung der Zielvolumendefinition und Dosisverschreibung mit einzubeziehen. Als Grundlage dient das Bestrahlungsplanungs-System VIRTUOS (DKFZ Heidelberg, siehe Bendl [Ben95]), in das der Workflow integriert wurde. Der Workflow ist offen für alle Verfahren der biologischen Bildgebung, die auf 3D-Datensätzen basieren. Beispielhaft werden einige Verfahren und ihre Analyse genauer erläutert.

Das Ergebnis der jeweiligen Analysen sind verfahrens-spezifische Parameterkarten. Mit ihnen erhält der Strahlentherapeut leicht interpretierbare, räumlich aufgelöste Informationen über die unterschiedlichen Aspekte der Biologie des Tumors. Da die Bestrahlungsplanung auf Basis von CT-Bildern statt findet, ist in diesem Workflow die Registrierung der Parameterkarte mit dem Bestrahlungsplanungs-CT ein weiterer wichtiger Schritt. Dadurch kann eine Fusionierung ermöglicht werden, also die Darstellung von Informationen zweier Modalitäten in einem Bild. Diese Fusionsbilder erlauben dem Strahlentherapeuten die Definition des BTV. Aufgrund der großen Anzahl unterschiedlicher Verfahren der biologischen Bildgebung und der Schwierigkeit, die von ihnen gelieferten Informationen adäquat in die Zielvolumendefinition und Dosisverschreibung einzubeziehen, wird darüber hinaus ein Modul vorgestellt, das die Sammlung und Auswertung von Expertenwissen zur biologischen Bildgebung ermöglicht, die Erklärungskomponente. Der gesamte Workflow ist so angelegt, dass neue Verfahren der Bildgebung, neue Möglichkeiten der Datenanalyse, neue Registrierungsalgorithmen und zusätzliches Wissen ohne größeren Aufwand, in das Bestrahlungsplanungs-System integriert werden können.

2 Material und Methoden

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die verwendeten Materialien und Methoden. Es wird ein Einblick in die Grundlagen der Strahlentherapie gegeben und erläutert, wie die biologische Bildgebung die Strahlentherapie verbessern kann. Außerdem werden die integralen Aspekte der Datenanalyse und der Registrierung erläutert, die notwendig sind, um biologische Informationen für die Routine der Bestrahlungsplanung nutzbar zu machen.

2.1 Einführung in die Strahlentherapie

Um die Einordnung der bearbeiteten Problemstellung in das Themengebiet der Strahlentherapie zu erleichtern, werden in diesem Kapitel die Grundlagen der Strahlentherapie dargestellt. Tiefer gehende Informationen diesbezüglich finden sich in Schlegel et al. [BS02].

2.1.1 Grundlagen der Strahlentherapie

Die Bedeutung der Strahlentherapie bei onkologischen Erkrankungen verdeutlicht die Tatsache, dass über 50 % der Krebspatienten eine strahlentherapeutische Behandlung durchlaufen, meist in Verbindung mit Chirurgie oder Chemotherapie. Das Ziel der Strahlentherapie ist die Zerstörung des Tumors mit ionisierender Strahlung bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes. Insbesondere muss die Dosis in strahlensensitiven Strukturen (organs at risk – OARs), wie z. B. Sehnerv oder Hirnstamm, unterhalb einer spezifischen Schwelle bleiben, um das Leben des Patienten nicht zu gefährden oder einen Funktionsverlust der OARs zu riskieren. Besonders problematisch ist, wenn Zielvolumen und OARs sich in unmittelbarer Nachbarschaft befinden. Die Dosisgradienten zwischen Zielvolumen und OARs können nämlich nicht beliebig steil realisiert werden, so dass eine gewisse Dosis in den OARs akzeptiert werden muss. In solchen Fällen ist eine exakte Definition der zu bestrahlenden Zielvolumina und der therapeutischen Dosisverteilung besonders wichtig.

Der therapeutische Effekt der Strahlenbehandlung basiert auf der Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit Gewebe. Nach Eintritt der Strahlung ins Gewebe findet eine Energieabsorption statt, die zu einer Anregung und Ionisierung von Atomen und Molekülen oder zur Bildung von freien Radikalen führt. Dadurch kann es zu einer irreparablen Schädigung der DNA kommen, was zum Verlust der Zellteilungsfähigkeit und schließlich zum Absterben der Tumorzelle führt. Da die Tumorzelle eine erhöhte Zellteilungsrate hat und die Fähigkeit, eine beschädigte DNA zu reparieren, bei Tumorzellen erniedrigt ist sowie aufgrund der Tatsache, dass die Zelle in der Zellteilungsphase besonders empfindlich ist, ergibt sich eine erhöhte Strahlensensitivität von Tumorzellen gegenüber Zellen gesunden Gewebes. Dies macht man sich bei der fraktionierten Bestrahlung zu Nutze. Dabei wird die zu applizierende Dosis über mehrere Sitzungen verteilt, wobei sich das gesunde Gewebe zwischen den Sitzungen viel besser regenerieren kann als der Tumor und die Tumorkontrolle deutlich erhöht wird.



Abb. 2.1: Linearbeschleuniger Siemens Primus des DKFZ

Es gibt mehrere Möglichkeiten, die therapeutisch notwendige Dosis zu verabreichen. Größtenteils werden dafür Linearbeschleuniger („linear accelerator“ – Linac) benutzt, die einen Photonenstrahl erzeugen (Abbildung 2.1). Bei der Behandlung rotiert die so genannte Gantry des Beschleunigers um das Isozentrum. Der Patient wird mit der ebenfalls beweglichen Patientenliege so positioniert, dass der Tumor im Isozentrum liegt. Mit Hilfe eines Blendsystems, des Muli-Leaf-Kollimators, der vor oder im Strahlerkopf montiert wird, lässt sich die Form und die Intensität des Strahls an die jeweiligen Gegebenheiten des Tumors anpassen.

Ein weiterer Ansatz ist die Bestrahlung mit geladenen Teilchen wie Protonen oder Kohlenstoffionen, so genannten Schwerionen. Diese haben bei der Energieübertragung an das Gewebe bessere Eigenschaften, jedoch sind die Bestrahlungsanlagen sehr viel aufwändiger zu realisieren. Eine Einführung in die Strahlentherapie mit Schwerionen gibt Linz [Lin95].

2.1.2 Ablauf einer strahlentherapeutischen Behandlung

Schlegel et al. [SM01] vergleichen den Ablauf der strahlentherapeutischen Behandlung mit einer Kette (Abbildung 2.2). Dies verdeutlicht, dass der Erfolg der Gesamtbehandlung von der Qualität vieler, aufeinander aufbauender Teilschritte abhängt, insbesondere vom schwächsten Glied.

Das erste Kettenglied ist die *Patientenimmobilisierung*, um Bewegungen des Patienten während Bildgebung und Bestrahlung zu verhindern. Es werden dafür Fixierungssysteme wie Vakuummatratzen bei Tumoren im Körperstammbereich oder Masken bei Gehirntumoren benutzt.

Die Grundlage für die Bestrahlungsplanung ist die *Bildgebung* mit einem Bestrahlungsplanungs-CT. Es ermöglicht die Abbildung wichtiger morphologischer Strukturen wie Tu-

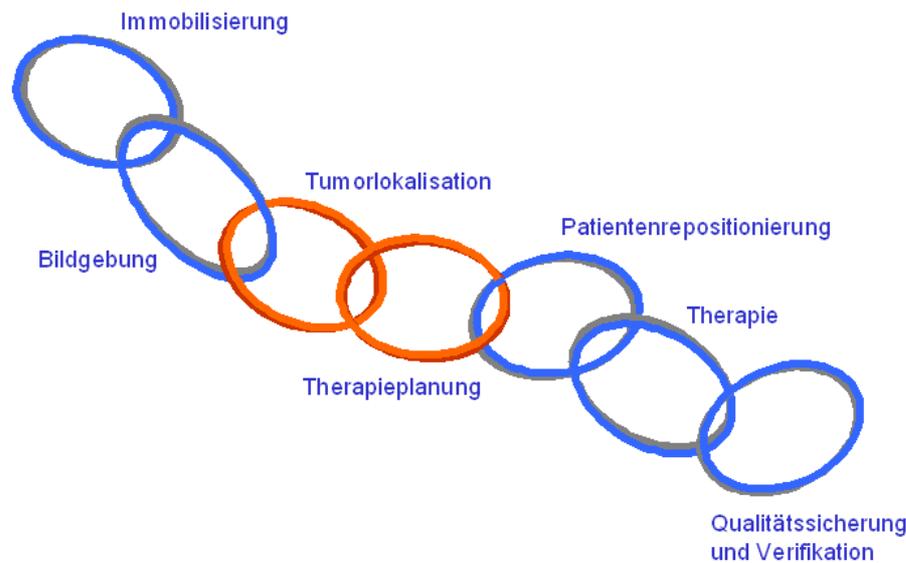


Abb. 2.2: Die „Strahlentherapie-Kette“ zeigt den Ablauf der Strahlentherapie als voneinander abhängige Teilschritte. Die Ergebnisse dieser Arbeit finden sich in den rot markierten Kettergliedern Tumorlokalisierung und Therapieplanung wieder.

mor oder OARs. Es bietet außerdem die Möglichkeit, die physikalischen Eigenschaften des Tumors quantitativ durch die gemessenen Elektronendichten zu charakterisieren. Dies wird bei der Dosisberechnung benötigt. Aufgrund des überlegenen Weichteilkontrastes werden neben einer CT Untersuchung zusätzlich MR-Bildserien aufgenommen. Im Bereich der Bildgebung gab es in den letzten Jahren viele Innovationen. Neue bildgebende Techniken erlauben die Darstellung biologischer Informationen und damit eine bessere Gewebesdifferenzierung und Tumorcharakterisierung. Diese Informationen sind jedoch oft schwer zu interpretieren und müssen weiter verarbeitet werden, um sie den Strahlentherapeuten für die Tumorlokalisierung zugänglich zu machen.

Die *Tumorlokalisierung* ist der dritte Schritt in der Strahlentherapie-Kette. Es werden dabei das Zielvolumen und die Risikoorgane auf Basis der CT-Bilder segmentiert, d. h. mittels eingezeichneter Konturen vom restlichen Gewebe abgegrenzt. Mit Registrierungsalgorithmen wird erreicht, dass Bilddaten anderer Modalitäten mit dem Planungs-CT in räumliche Übereinstimmung gebracht werden können.

Anschließend folgt die *Therapieplanung*. Die konventionelle „Vorwärtsplanung“ besteht aus einem iterativen Prozess, der mit der virtuellen Therapiesimulation, also der Festlegung von Bestrahlungsparametern, beginnt. Zu den Bestrahlungsparametern gehören die Geometrie des zu bestrahlenden Volumens, die Strahlenergie, die unterschiedlichen Einstrahlrichtungen, die Anzahl der Bestrahlungsfelder und die jeweiligen Feldformen. Aus den eingestellten Parametern lässt sich die daraus folgende Dosisverteilung berechnen. In einem weiteren Schritt evaluiert der Strahlentherapeut, inwieweit die berechnete Dosisverteilung für den aktuellen Patienten passend und auch technisch ausführbar ist. Wenn die berechnete Dosisverteilung nicht mit der gewünschten übereinstimmt, werden die Bestrahlungsparameter geändert und der Prozess beginnt von Neuem. Dieser Ansatz erfordert vom Strahlentherapeuten viel Erfahrung und ist sehr aufwändig für Fälle, in denen ein steiler Dosisgradient notwendig ist. Mit dem neueren Ansatz der „inversen Planung“ wird, im Gegensatz zur Vorwärtsplanung, die genaue Dosisverteilung vorgegeben und in einem nu-

merischen Optimierungsprozess die zugehörigen Bestrahlungsparameter berechnet. Die bei einer inversen Planung definierten, komplizierten Dosisverschreibungen können mit Hilfe der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) appliziert werden. Dabei wird die Strahlintensität innerhalb eines Feldes moduliert, wodurch sehr steile Dosisgradienten zwischen Zielvolumen und Risikostrukturen erreicht werden können. Eine Einführung in die IMRT liefert Webb [Web03].

Das fünfte Glied ist die *Patientenrepositionierung*. Es ist schwierig, die virtuell geplante Bestrahlung möglichst genau auf den Patienten zu übertragen. Dazu muss die Patienten-geometrie möglichst exakt mit der Geometrie aus der Bildgebung übereinstimmen. Eine veränderte Geometrie aufgrund einer Fehlpositionierung führt in der Regel zu einer falschen Dosisapplikation im Gewebe. Um dies zu verhindern, werden die gleichen Immobilisierungssysteme wie in der Bildgebung benutzt.

Der nächste und wichtigste Schritt ist die eigentliche *Therapie* z. B. mit einem Linac und einem Multi-Leaf-Kollimator, wie sie im vorigen Abschnitt beschrieben wurde. Alle vorangegangenen Schritte sind Quellen möglicher Fehler und Ungenauigkeiten, die den Erfolg der Behandlung gefährden oder sogar den Patienten schädigen können. Es besteht daher die Notwendigkeit zu *Qualitätsmanagement und Verifikation* der Behandlung, um die Risiken zu minimieren und gesetzliche Anforderungen zu erfüllen. Einsatzgebiete des Qualitätsmanagements sind Dosimetrie, Testen von Soft- und Hardware, Dokumentation und Archivierung.

2.1.3 Tumorbilogie und Zielvolumendefinition

In diesem Abschnitt soll die Zielvolumendefinition unter Berücksichtigung der Tumorbilogie näher beschrieben werden. Sie ist der zentrale Punkt der Bestrahlungsplanung, der durch den Einsatz der biologischen Bildgebung verbessert werden soll. Da die Dosis im Zielvolumen maximiert und in den OARs minimiert werden soll, ist eine exakte Beschreibung des Zielvolumens essentiell. Die festgelegten Sicherheitssäume (PTV und CTV) um den morphologisch sichtbaren Tumor (GTV) auf CT-Bildern sollen garantieren, dass alle Tumorzellen die notwendige therapeutische Dosis erhalten.

Abbildung 2.3 zeigt die eingezeichneten Konturen der Zielvolumen und Risikostrukturen. Bei Prostata Tumoren wird immer die gesamte Prostata homogen bestrahlt (siehe pinkfarbenedes GTV), da eine genaue Lokalisierung des Tumors innerhalb der Prostata auf morphologischen Bildern sehr schwierig ist. Der durch das CTV und PTV festgelegte Sicherheitssaum (blau und rot) wird bei Prostatapatienten immer standardisiert im Abstand von 5 mm zum GTV eingezeichnet. Die Oberschenkelknochen (grün und violett eingezeichnet) müssen geschont werden, da sich innerhalb der Knochen die strahlensensitiven blutbildenden Zellen befinden. Problematisch ist die Schonung des Rektums (gelb). Es liegt in unmittelbarer Nachbarschaft des Zielvolumens und kann durch eine zu hohe Dosis geschädigt werden. Es darf also nicht direkt im Strahlengang liegen, kann aber durch Bewegungen des Darms zwischen den Fraktionen der Bestrahlung trotzdem in den Strahlengang kommen. Durch eine verbesserte Charakterisierung des Tumorgewebes innerhalb der Prostata kann es ermöglicht werden, das bestrahlte Volumen besser dem eigentlichen Tumorgewebe anzupassen, die Sicherheitssäume zu individualisieren und die Gefährdung für das Rektum zu verringern.

Allgemein kann zu jeder Tumorentität gesagt werden, dass man durch die homogene Bestrahlung des Tumors in Kauf nehmen muss, dass gesundes Gewebe bestrahlt wird. Außerdem besteht der eigentliche Tumor nicht aus homogenem Gewebe. Viele Tumoren entwickeln in ihrem Zentrum eine Nekrose (abgestorbenes Gewebe). Tumoren sind umgeben von



Abb. 2.3: Bestrahlungsplanungs-CT der Prostata. Eingezeichnet sind die Zielvolumina GTV (pink), CTV (blau), PTV (rot) und die OARs: Oberschenkelknochen (grün und violett) sowie das Rektum (gelb).

Ödemen (Flüssigkeitsansammlung im Gewebe), die auch Tumorzellen enthalten können und deshalb mit bestrahlt werden. Hypoxische Areale des Tumors entstehen aufgrund mangelnder Sauerstoffversorgung durch zu großen Abstand von Blutgefäßen. Die hypoxischen Zellen in diesen Arealen weisen eine niedrigere Zellteilungsrate auf als Zellen in gut versorgten aktiven Arealen am unmittelbaren Rand des Tumors – den Proliferationsgebieten. Hypoxische Zellen sind weniger strahlungssensitiv und Nordmark et al. [NOO96] [NO00] zeigen, dass die Tumorkontrolle bei hypoxischen Tumoren viel geringer ist als bei gut mit Sauerstoff versorgten Tumoren. Hypoxische Zellen müssen also höher dosiert bestrahlt werden, um zerstört zu werden. All diese Gesichtspunkte der Tumorbiologie sind in morphologischen Bildern nicht zweifelsfrei erkennbar.

Um solche Aspekte wie Strahlungssensitivität und verbesserte Tumorcharakterisierung in die Bestrahlungsplanung einfließen zu lassen, soll der Fokus der Dosis auf biologisch aktive Tumorareale gerichtet werden. Die Dosisverteilung im Tumor wird dadurch inhomogen („dose painting“). Die Verfahren der biologischen Bildgebung erlauben die Darstellung vieler Aspekte, die über die Morphologie hinaus gehen. Um die Zusatzinformationen aus diesen Verfahren standardisiert aus der diagnostischen Radiologie in die Strahlentherapie zu überführen und in die Zielvolumendefinition einfließen zu lassen, sind einige Aspekte zu beachten, die im weiteren Verlauf der Arbeit vorgestellt werden.

2.2 Verfahren der biologischen Bildgebung

Im Bereich der biologischen Bildgebung gab es in den letzten Jahren viele Entwicklungen. Neben den etablierten Methoden der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single Positron Emission Computed Tomography (SPECT) haben sich vor allem im Bereich der Magnetresonanztomographie neue Verfahren herausgebildet, mit denen man die Biologie von Gewebe näher untersuchen kann. Der abstrakte Begriff der Gewebsbiologie lässt sich weiter unterteilen in Funktion, Metabolismus (Stoffwechsel), angiogener Status (Gefäßneubildung), Permeabilität (Durchlässigkeit zwischen Blutgefäßen und Gewebe), Perfusion (Mikrodurchblutung), Proliferation, Tumorlast und Hypoxie, für die jeweils eigene Methoden der Bildgebung existieren. Da sich Tumoren im Normalfall in einem oder mehreren dieser Parameter vom umgebenden Normalgewebe unterscheiden, bietet die Untersuchung dieser Aspekte die Möglichkeit, Tumoren zu entdecken oder genauer zu klassifizieren.

Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über einzelne Verfahren der biologischen Bildgebung gegeben und ihre jeweiligen Anwendungsmöglichkeiten erläutert. Aufgrund des weit gefächerten und sich stetig weiterentwickelnden Forschungsgebietes kann nur ein Ausschnitt gegeben werden, der jedoch die wichtigsten Methoden beschreibt. Die im Rahmen dieser Arbeit benutzten Verfahren und ihre implementierten Analysemöglichkeiten werden näher betrachtet, um ihren Stellenwert bei der Definition des Zielvolumens in der Strahlentherapie hervorzuheben.

2.2.1 Stellenwert der einzelnen Verfahren

Als etablierteste Methode zur biologischen Bildgebung werden zunächst die nuklearmedizinischen Modalitäten vorgestellt. Die biologische Bildgebung hat ihren Ursprung in dieser Disziplin. Für das PET existieren eine große Anzahl unterschiedlicher Radiopharmaka (auch Marker oder Tracer genannt) zur Untersuchung biologischer Aspekte, die für die Tumordiagnostik interessant sind. Die Aufnahmen sind räumlich hoch aufgelöst und es gibt Verfahren zur Quantifizierung der Messergebnisse, um sie standardisiert vergleichen zu können. Mit dem *standardized uptake value* und der Patlak-Analyse wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zwei Quantifizierungsverfahren implementiert. Für die zweite nuklearmedizinische Modalität, das SPECT, existieren ebenfalls viele unterschiedliche Marker für die Tumorbildgebung. Die Untersuchungen sind technisch weniger aufwändig und die Tracer leichter verfügbar. Dadurch ist die SPECT-Bildgebung auch kostengünstiger, was ein nicht zu vernachlässigender Vorteil für den Routineeinsatz ist. Aufgrund fehlender Quantifizierungsverfahren, welche für einen standardisierten Einsatz unbedingt notwendig sind, wurden Daten dieser Modalität jedoch nicht weiter untersucht.

Neben der Nuklearmedizin liefern unterschiedliche bildgebende Verfahren des MR-Tomographen Informationen über die Tumorbiologie. Das MRT hat gegenüber PET und SPECT den Vorteil, dass dem Patienten keine radioaktiven Substanzen verabreicht werden müssen. Die meisten Verfahren liefern hoch aufgelöste spezifische Informationen.

Mit dynamischen Serien morphologischer MR-Bilder lässt sich nach Kontrastmittelgabe das vom Normalgewebe abweichende Kontrastmittel-Anreicherungsverhalten des Tumors untersuchen. Durch Analyse der Kontrastmitteldynamik lassen sich Rückschlüsse auf die Perfusion ziehen. Als Vertreter dieser Gruppe wurden in dieser Arbeit die Analyse dynamischer kontrastmittelverstärkter T1 gewichteter MR-Bildserien (T1w DCE MRI) intensiv auf ihre Einsatzfähigkeit im Bereich der Strahlentherapieplanung untersucht. Es wurden zwei Analyseverfahren implementiert, die auf Modellen beruhen, welche im DKFZ entwickelt

wurden. Eines der Modelle hat sich dabei in der Tumordiagnostik bewährt. Das andere, neuere Modell ist für wissenschaftliche Fragestellungen sehr interessant. Ein weiterer Vertreter der dynamischen Bildserien ist die T2*-gewichtete dynamische MRT (DSC-MRI), die in ihrem Einsatzgebiet noch eingeschränkt ist und oftmals äquivalente Informationen wie die T1w DCE-MRI liefert. Die DSC-MRI wurde durch diese Arbeit nicht eingehender untersucht.

Ein ganz anderer Ansatz wird von der MR-Spektroskopie benutzt, die zur Perfusion komplementäre Informationen über den Stoffwechsel liefert. Die MR-Spektroskopie hat sich in mehreren Studien zur Tumordiagnostik bewährt. Mehrere Verfahren zur Klassifikation der komplizierten spektralen Informationen wurden implementiert und untersucht.

Schließlich werden mit der funktionellen MRT und der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung zwei Verfahren vorgestellt, die eher Informationen über Risikostrukturen liefern und für die Tumordiagnostik eine untergeordnete Rolle spielen. Sie sind deshalb für die Zielvolumendefinition nur indirekt interessant. Ihr Potential im Bereich der Strahlentherapie liegt mehr in der Identifikation von morphologisch nicht erkennbaren Risikostrukturen, die besonders geschont werden müssen.

2.2.2 Positronen-Emissions-Tomographie – PET

Die nuklearmedizinischen Modalitäten sind die klassischen Methoden zur Untersuchung der Tumorbiologie. Vor der Untersuchung mit dem Positronen-Emissions-Tomographen wird dem Patienten ein Radiopharmakon injiziert. Der eine Teil des Tracers ist eine biologisch aktive Gruppe (z. B. Molekül, Aminosäure, Protein), die sich im Körper des Patienten aufgrund ihrer Eigenschaften spezifisch anreichert. Der andere Teil des Tracers ist ein Positronenstrahler wie ^{18}F , ^{11}C oder ^{15}O .

Grundlagen

Beim radioaktiven Zerfall dieser Isotope wird ein Positron (β^+ -Teilchen) frei gesetzt. Das Positron tritt nach einigen Millimetern Flugbahn in Wechselwirkung mit einem Elektron. Beide Teilchen werden daraufhin vernichtet und es entstehen 2 Photonen (Gammastrahlung) mit der Energie von 511 keV, die im Winkel von 180° emittiert werden (*Vernichtungsstrahlung*). Die zwei Photonen können auf gegenüberliegende Detektoren des PET-Detektorrings treffen. Die Detektoren sind in Koinzidenz geschaltet, d. h. gegenüberliegende Detektionen werden nur dann als Positronenvernichtung gezählt, wenn sie innerhalb eines 12 ns kurzen Zeitfensters auftreten. Damit wird berücksichtigt, dass die Vernichtung an jedem Punkt zwischen den beiden Detektoren, der „Line of Response“, stattfinden kann, die Photonen also unterschiedliche Laufzeiten haben. Zur genauen Lokalisation dieser Punkte muss aus den Projektionen der „Line of Response“ das PET-Bild rekonstruiert werden. Iterative Rekonstruktionsalgorithmen berechnen den Ort der Vernichtung und berücksichtigen dabei auch unterschiedliche physikalische Effekte wie Streuung und Schwächung der Photonen im Körper. Die einzelnen Voxel erhalten als Intensitätswert die Aktivitätskonzentration im Gewebe in kBq/g. PET-Bilder haben eine räumliche Auflösung von ca. 2 mm. Ein Grund dafür ist die Flugbahn des Positrons zwischen Entstehung und Vernichtung. Schlegel et al. [BS02] und Morneburg [Mor95] liefern weiter gehende detaillierte Informationen bezüglich der PET-Bildgebung.

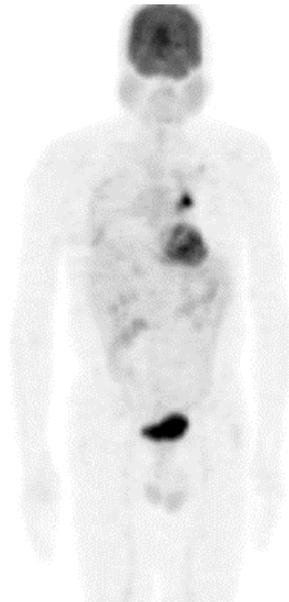


Abb. 2.4: ^{18}F FDG Ganzkörperscan eines Patienten mit Lungentumor. Weitere Anreicherung ist im Gehirn und im Herzen aufgrund des hohen Glukosestoffwechsels sichtbar. Die Anreicherung in der Blase folgt der renalen Ausscheidung des Tracers.

Beispiel-Tracer ^{18}F FDG

Die Bildgebung mit dem PET-Scanner ist besonders interessant aufgrund der Tatsache, dass eine Vielzahl von Tracern existiert, mit denen man unterschiedliche biologische Aspekte untersuchen kann. Der am häufigsten eingesetzte Tracer ist 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG), der im Gegensatz zu vielen anderen PET-Tracern auch kommerziell erhältlich ist. Es handelt sich dabei um ein radioaktiv markiertes Glukosemolekül, welches die Untersuchung des Glukose-Stoffwechsels erlaubt. Da Tumoren einen erhöhten Stoffwechsel gegenüber Normalgewebe haben, reichern sie den Tracer an. Der Zucker wird im Tumor verstoffwechselt, wobei dieser Vorgang aufgrund der chemischen Eigenschaften von ^{18}F FDG nicht umkehrbar ist. Man spricht deshalb auch vom „Trapping“ des Tracers im Tumor. ^{18}F FDG wird in der Diagnostik bei allen wachsenden Tumoren eingesetzt, insbesondere zur Beurteilung des Schweregrads eines Tumors (Staging) und zum Auffinden von Metastasen. Der Kontrast der anreichernden Tumoren zum Hintergrund ist bei ^{18}F FDG im Körperstammbereich sehr gut. Bei einem Ganzkörperscan heben sich die Tumoren und Metastasen sehr gut vom umgebenden Gewebe ab. Abbildung 2.4 zeigt einen ^{18}F FDG Ganzkörperscan. Der Körperumriss als Hintergrundsignal (durch allgemeine Verteilung des Tracers im Körper) ist sehr gut zu erkennen; erhöhte physiologische Anreicherung gibt es im Gehirn, im Herz und in der Blase. Eine pathologische Anreicherung ist oberhalb des Herzens im Lungengewebe sichtbar. Bei Gehirntumoren ist die genaue Ausdehnung des Tumors jedoch nicht festzustellen, da auch das gesunde Gehirngewebe einen hohen Glukoseverbrauch hat. ^{18}F FDG ist für die Zielvolumendefinition bei Gehirntumoren deshalb eher ungeeignet.

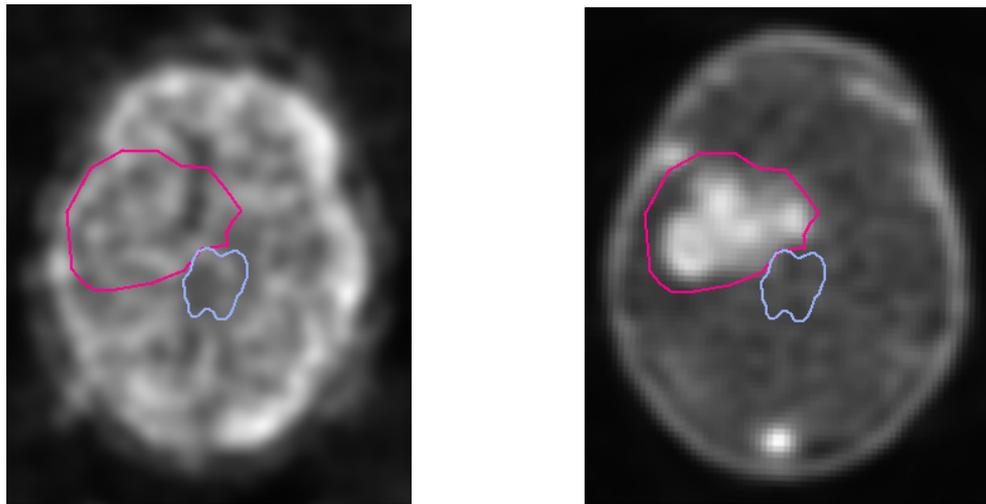


Abb. 2.5: Vergleich einer ^{18}F FDG Aufnahme aus dem Gehirn (links) mit einer ^{18}F FLT Aufnahme (rechts) eines Patienten mit niedergradigem Gliom. Um räumliche Übereinstimmung zu bekommen, wurden die beiden PET-Datensätze mit dem Bestrahlungsplanungs-CT registriert. Eingezeichnet sind die Regionen für einen Dosisboost (pink) und der Hirnstamm (violett) auf Basis des CT. Man sieht, dass im hohen Glukosestoffwechsel des Gehirns die Abgrenzung des Tumors mit ^{18}F FDG nicht möglich ist. Der Proliferationsmarker ^{18}F FLT hingegen liefert neben einem niedrigen Hintergrundsignal eine sehr spezifische Anreicherung im Tumor (die Anreicherungen am Schädelrand sind physiologisch).

Beispiel-Tracer ^{18}F FLT

Einen besseren Kontrast bei Gehirntumoren liefert 3-deoxy-3' fluorothymidin (^{18}F FLT – Shields et al. [SGD⁺98] und Mier et al. [MHE02]). Thymidin ist an der DNA-Synthese beteiligt, wobei Enzyme eine Rolle spielen, die sehr stark an die Zellproliferation (Vermehrung von Gewebe) gekoppelt sind. Genau wie bei ^{18}F FDG findet bei ^{18}F FLT ein Trapping statt. Abbildung 2.5 zeigt den Vergleich einer ^{18}F FDG Aufnahme aus dem Gehirn (links) mit einer ^{18}F FLT Aufnahme (rechts) eines Patienten mit niedergradigem Gliom. Im Gegensatz zu ^{18}F FDG hat ^{18}F FLT ein sehr spezifisches Anreicherungsverhalten in Regionen mit starker Zellproliferation. Solche Gebiete können herangezogen werden, um einen Dosisboost zu definieren, also Dosis in Gebieten mit erhöhter Proliferationsrate zu fokussieren.

Beispiel-Tracer ^{68}Ga DOTATOC

Ein weiterer, sehr spezifischer Tracer ist ^{68}Ga -DOTATOC. Das Peptid DOTATOC hat eine ähnliche Struktur wie das Peptidhormon Somatostatin und hat die Fähigkeit an Somatostatinrezeptoren anzudocken. Diese Rezeptoren finden sich hauptsächlich in der Hypophyse, in der Schilddrüse, in der Leber und im Pankreas. Jedoch bilden auch bestimmte Tumorarten wie Meningeome und neuroendokrine Tumoren Somatostatinrezeptoren aus. Mit ^{68}Ga -DOTATOC kann man solche Tumorzellen sehr spezifisch darstellen. Eine Anreicherung ist ein Anzeichen für eine starke Tumormasse („tumour burden“). Aufgrund seiner Spezifität eignet sich dieser Marker sehr gut für die Abgrenzung des Tumors gegenüber gesundem Gewebe, insbesondere für die Bestrahlung von Meningeomen (Henze et al. [HSH⁺01]).

Tracer für die Strahlentherapie

Neben den genannten Tracern für die biologischen Aspekte des Metabolismus, der Proliferation und der Tumorlast existieren viele weitere Tracer. Chapman et al. [CBE⁺03] sowie Grosu et al. [GPW⁺05] geben einen Überblick über die Möglichkeiten unterschiedlichster PET-Tracer für die Strahlentherapie. Tabelle 2.2.2 gibt einen Überblick über die Radiopharmaka, deren Einsatz für die Zielvolumendefinition in der Strahlentherapie als sinnvoll erachtet wird. Aufgrund der großen Anzahl und ständigen Weiterentwicklungen kann hier jedoch nur ein Überblick über die wichtigsten Radiopharmaka gegeben werden.

Ein Problem der statischen PET-Bilder ist die Angabe der Voxelintensitäten als Aktivitätskonzentration. Intra-individuelle Unterschiede der Patienten müssen ebenso berücksichtigt werden wie Parameter der jeweiligen Messung. Weiterhin stellen statische PET-Bilder nur das Ergebnis der Kontrastmittelaufnahme dar, ohne die unterschiedliche Dynamik der Anreicherung in unterschiedlichen Regionen zu berücksichtigen. Im Folgenden werden zwei Verfahren vorgestellt, mit denen man die Tumorbiologie durch PET-Bildgebung genauer untersuchen kann: der Standardized Uptake Value (SUV) und die Patlak-Analyse dynamischer PET-Studien.

Radiopharmakon	biol. Aspekt	Tumor
¹⁸ F ₂ FDG	Glukose-Metabolismus	Lungen-Tu. Lymphome Kopf-Hals-Tu.
¹⁸ F ₂ MISO	Hypoxie	Kopf-Hals-Tu.
¹⁸ F ₂ FLT	Proliferation	Gliome
[¹⁵ O]H ₂ O	Perfusion	umfangreich
¹¹ C Thymidin	Proliferation	Gliome
¹¹ C Cholin u. ¹⁸ F ₂ Fluorethylcholin	Proliferation	Prostata
¹¹ C Methionin	erhöhte Aufnahme von Aminosäuren	Gliome Meningeome
⁶⁸ Ga DOTATOC	Tumorlast	Meningeome

Tabelle 2.1: Auswahl der gängigsten PET-Radiopharmaka, deren Einsatz für die Strahlentherapie diskutiert wird und die zugehörigen interessantesten Tumorentitäten.

2.2.2.1 Standardized Uptake Value

Der Standardized Uptake Value (SUV) ist eine Normierung der gemessenen Aktivitätskonzentration auf das Körpergewicht und die injizierte Aktivität. Ebenso wird der exponentielle Zerfall der injizierten Aktivität über die Messdauer berücksichtigt; die gemessene Aktivität am Ende der Untersuchung wird also auf die Aktivität zu Beginn zurückgerechnet und somit mit der injizierten Aktivität in Einklang gebracht. Daraus ergibt sich folgende Umrechnungsformel:

$$SUV = \frac{\text{tissue activity concentration [kBq/g]}}{\text{injected dose [kBq]/body weight [g]}} \cdot e^{\frac{\ln 2 \cdot \text{measure time [h]}}{\text{half life [h]}}} \quad (2.1)$$

Die durchschnittliche Anreicherung des Tracers im gesamten Verteilungsvolumen entspricht also einem SUV von 1. Ein höherer SUV entspricht einer erhöhten Traceraufnahme. Für

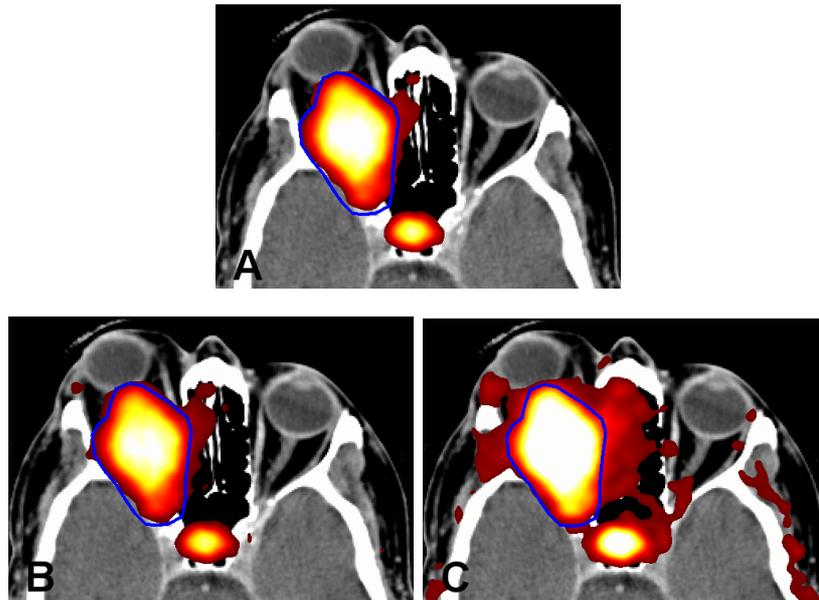


Abb. 2.6: Vergleichende Ansicht von PET-CT-Fusionsbildern eines Patienten mit Meningeom (PET-Tracer ^{68}Ga -DOTATOC). A: SUV Parameterkarte, bei der alle SUV > 1.5 dargestellt werden (ab SUV > 10 weiß). Die Region mit pathologischem SUV deckt sich sehr gut mit der blauen Kontur des Zielvolumens (bis auf die nicht pathologische Anreicherung in den Schleimhäuten). B und C: Aktivitätsbilder in unterschiedlicher Darstellung von Aktivitäten.

einige Tracer gibt es SUV-Wertebereiche, die es erlauben, physiologisch anreichernde Regionen und spezielle Tumoren zu trennen. Diese Information ist für die Zielvolumendefinition von großer Bedeutung, da damit die Ausbreitung des Tumors sehr gut bestimmt werden kann. Solche Wertebereiche gibt es (im Moment) nur bei wenigen Tracern, da physiologischer und pathologischer SUV bei vielen Tracern sich überschneidende Wertebereiche besitzen. Es existiert zwar bei den meisten Tracern ein SUV-Spitzenwert, ab dem ziemlich sicher von einem Tumor ausgegangen werden kann. Dies ist jedoch nur für die Tumordiagnostik interessant, da damit ein Tumor zuverlässig nachgewiesen werden kann, nicht aber seine Ausmaße. Beispielsweise hat die physiologisch anreichernde Hypophyse bei ^{68}Ga -DOTATOC-Untersuchungen einen SUV $> 2,5$ und das Meningeom einen SUV $> 1,5$ (der auf über 20 ansteigen kann). Befindet sich das Meningeom in unmittelbarer Nachbarschaft zur Hypophyse, lassen sich die beiden nicht trennen. Liegt der Tumor aber in einiger Entfernung zur Hypophyse, lässt er sich durch eine SUV-Parameterkarte sehr genau abgrenzen, denn die sonstige physiologische Anreicherung liegt weit unterhalb eines SUV von 1,5.

Abbildung 2.6 A zeigt die Fusion einer SUV-Parameterkarte (^{68}Ga -DOTATOC-PET) mit einem Bestrahlungsplanungs-CT. Es werden nur SUV $> 1,5$ dargestellt, wodurch Meningeom und Hypophyse sehr gut identifiziert werden können. Da sie sich aber nicht in unmittelbarer Nachbarschaft befinden, kann die Ausdehnung des Tumors sehr gut bestimmt werden. Abbildung 2.6 B und C zeigen die Fusion von PET-Bildern mit Aktivitätskonzentrationen und dem Bestrahlungsplanungs-CT in unterschiedlicher Fensterung der dargestellten Aktivitäten, wodurch unterschiedliche Aktivitätskonzentrationen dargestellt werden. Da die Aktivitätskonzentrationen patientenabhängig und nicht standardisiert sind, unterliegt die Abgrenzung des Tumors der Erfahrung und Interpretation des Benutzers.

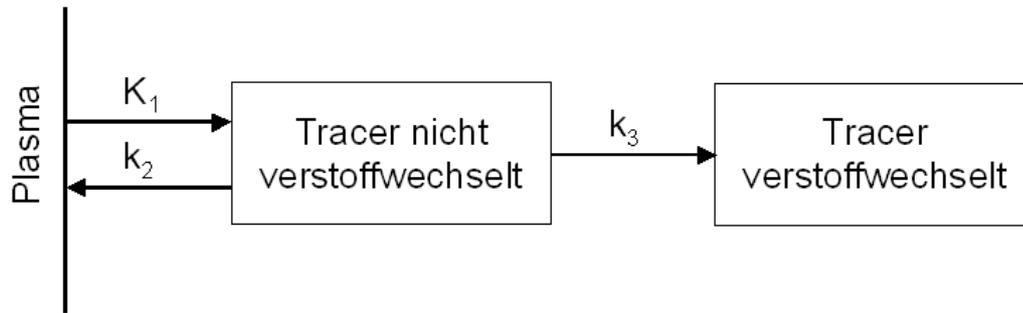


Abb. 2.7: Kompartiment-Modells als Grundlage des pharmakokinetischen Modell für PET-Tracer mit Trapping.

2.2.2.2 Patlak-Analyse

Wie schon die Angabe der SUV Standardwerte im vorigen Abschnitt zeigt, haben physiologische und pathologische Anreicherungen manchmal sich überschneidende Wertebereiche. Befindet sich der Tumor in direkter Nähe zu anreicherndem Normalgewebe, ist eine Trennung der beiden allein aufgrund morphologischer Informationen und SUV-Parameterkarten schwierig. Durch den Einsatz dynamischer PET-Studien kann man das Anreicherungsverhalten des jeweiligen Gewebes beurteilen und somit eine bessere Trennung zwischen physiologisch und pathologisch anreichernden Strukturen erhalten.

Eine Möglichkeit der Analyse dynamischer PET-Studien sind Kompartimentmodelle¹. Für PET-Studien gibt es durch die Masse unterschiedlicher Tracer viele solcher Kompartimentmodelle. Unterschiede der kinetischen Eigenschaften der Tracer führen zu Modellen mit zwei oder drei Kompartimenten. Die kinetischen Eigenschaften hängen unter anderem von der Verstoffwechslung des Tracers ab (ob ein Trapping statt findet oder nicht). Zum Beispiel zeigen Henze et al. [HDSMZ⁺05] die Auswertung dynamischer ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET-Daten mit einem 2-Kompartimentmodell bei Meningeom-Patienten. Ein Modell zur Auswertung von ¹⁸FMISO präsentieren Thorwarth et al. [TEPA05].

Modellierung

Die Vereinfachung des 2-Kompartimentmodells von Tracern, die ein Trapping aufweisen, schafft die Grundlage, dynamische PET-Studien in einer verallgemeinerten Form zu analysieren (Patlak et al. [PBF83] [PB85] und Logan [Log00]). Abbildung 2.7 zeigt das Kompartimentmodell und den Weg des Tracers aus dem Plasma, den Übertritt ins Gewebe bis zur Verstoffwechslung. Die Vereinfachung hat für den Einsatz in der Strahlentherapie den Vorteil, dass statt vieler Modelle lediglich ein Standardmodell zur Verfügung gestellt werden muss, was die Interpretation der Ergebnisse erleichtert. Weiterhin müssen mit der so genannten Patlak-Analyse keine zeitaufwändigen numerischen Berechnungen durchgeführt werden (wie die numerische Lösung von Differentialgleichungen oder die Minimierung beim Kurvenfitting), da die Konzentrationsänderungen in einer zuführenden Arterie und im Tumorgewebe lediglich in einen linearen Zusammenhang gebracht werden.

¹In der Pharmazie stellen Kompartimente voneinander getrennte Körpergewebe dar, in denen sich eine zugeführte Substanz (Pharmakon, Radionuklid) homogen verteilt. Der Austausch der Substanz zwischen den Kompartimenten eines Modells wird mittels Übertrittskonstanten modelliert.

Die Herleitung vom Kompartimentmodell, mit dem sich die Kinetik des Tracers² modellieren lässt, zum linearen Zusammenhang ist wie folgt:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) \quad (2.2)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t) \quad (2.3)$$

$$\text{ROI}(t) = C_1(t) + C_2(t) + V_B C_B(t) \quad (2.4)$$

Die Differentialgleichungen modellieren die Änderung der Tracerkonzentration über die Zeit in den einzelnen Kompartimenten. $C_1(t)$ ist die Konzentration von nicht verstoffwechseltem Tracer im Gewebe. Deren Änderung ist abhängig von der Konzentration des Tracers im Plasma der Arterie $C_P(t)$, wobei mit der Austauschrate K_1 der Tracer vom Plasma ins Gewebe übertritt. Weiterhin ist die Änderung abhängig vom Abfluss des Tracers mit der aktuellen Konzentration $C_1(t)$ und den Austauschraten hin zu den anderen Kompartimenten. k_2 entspricht der Austauschrate des Abflusses von nicht verstoffwechseltem Tracer zurück ins Plasma. k_3 stellt die Austauschrate zur Verstoffwechslung des Tracers dar. $C_2(t)$ ist die Konzentration von verstoffwechseltem Tracer im Gewebe. Da ein Trapping des Tracers statt findet, gibt es lediglich einen Zufluss in dieses Kompartiment aus dem Kompartiment des nicht verstoffwechselten Tracers mit der Konzentration $C_1(t)$. Mit der PET-Untersuchung wird die Gesamtkonzentration des Tracers in einer bestimmten Region gemessen. Die aktuelle Gesamtkonzentration des Tracers in einer bestimmten Region „ROI(t)“ wird also bestimmt durch die Konzentration in den Kompartimenten $C_1(t)$ und $C_2(t)$ sowie durch die Konzentration im Blut $C_B(t)$ und dem Anteil von Blut am Gesamtgewebe V_B . Aufgrund dessen ist es also notwendig, vor der Berechnung sowohl eine Arterie als auch die interessierende, anreichernde Region mit einer „Region of Interest“ (ROI) zu markieren. Durch Umformung und Einsetzen der gelösten Differentialgleichungen ergibt sich der lineare Zusammenhang:

$$\underbrace{\frac{\text{ROI}(t)}{C_P(t)}}_y = \underbrace{\left(\frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \right)}_m \underbrace{\frac{\int_0^T C_P(t) dt}{C_P(t)}}_x + \underbrace{\left(\frac{k_2}{k_2 + k_3} \right) \frac{C_1(t)}{C_P(t)} + \frac{V_B C_B(t)}{C_P(t)}}_b \quad (2.5)$$

Diese Formel stellt den linearen Zusammenhang zwischen der Traceranreicherung in der Arterie und in der interessierenden ROI her, den Patlak-Plot. Abbildung 2.8 zeigt den Verlauf der Aktivitätskonzentrationen einer dynamischen PET-Studie (Tracer ⁶⁸Ga-DOTATOC). Oben links ist der typische Verlauf in der Arterie abgebildet. Man sieht den raschen Anstieg nach Injektion und das rasche Abfallen nach Tracerdurchgang. Oben rechts sieht man den Verlauf einer ROI, die in einem Meningeom platziert wurde, mit typischen dem Anreicherungsverhalten, das in einem Plateau ausläuft. Unten schließlich ist der Patlak-Plot abgebildet.

Der zur Bewertung des dynamischen Verhaltens interessante Parameter ist die Steigung der Geraden, da sie ein Maß für die Aufnahme des Tracers darstellt:

$$K_i = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \quad (2.6)$$

²Die Pharmakokinetik ist eine Methode zur Untersuchung von Verteilungsgeschwindigkeiten und daraus folgender Konzentrationsänderungen von Arzneimitteln im Körper (Derendorf et al. [DGS02]). Pharmakokinetische Modelle dienen zur Berechnung von Konzentrationsänderungen in interessierenden Strukturen oder Geweben.

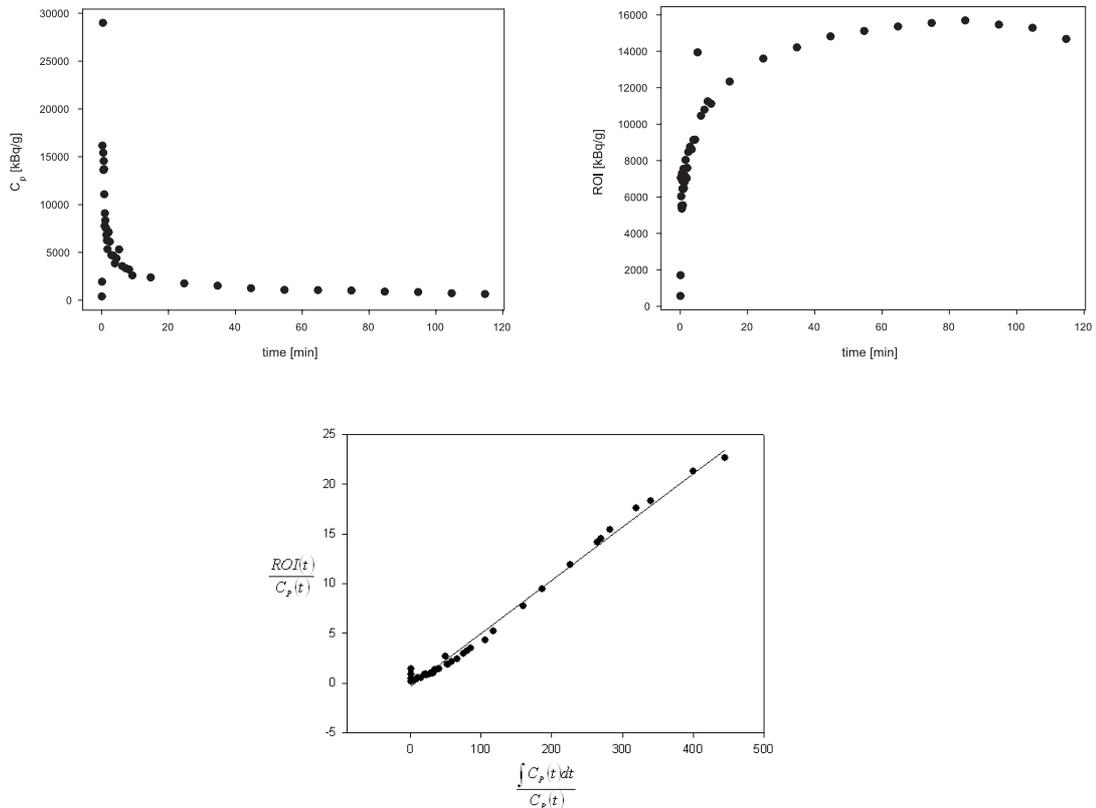


Abb. 2.8: Verlauf der Aktivitätskonzentrationen in ROIs einer dynamischen ^{68}Ga -DOTATOC-PET-Studie. Oben links: Arterie, oben rechts: Meningeom, unten: Patlak-Plot mit Regressionsgerade (Steigung 0,05).

Die Steigung des Patlak-Plots kann als Tumorindikator herangezogen werden, da Tumoren eine höhere und schnellere Anreicherung aufweisen als anreicherndes Normalgewebe³. Die Steigung lässt sich aus dem Patlak-Plot nicht durch Berechnung der Regressionsgeraden ermitteln, da bei dieser Geraden auch die x-Werte mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. Press et al. [PTVF95] liefern jedoch einen Algorithmus zum Berechnen eines Fits an eine Gerade, der diese Unsicherheiten in beiden Koordinaten berücksichtigt. Das Ergebnis eines solchen Fits ist in Abbildung 2.8 unten zu sehen.

Die Patlak-Analyse wurde in mehreren Studien auf ihre Aussagekraft hin untersucht. Freedman et al. [FSK⁺03] und Weber et al. [WSA00] vergleichen die Veränderungen von SUV und K_i bei ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen im Laufe der Therapie, um die Vorhersagekraft der beiden Parameter bezüglich der weiteren Entwicklung des Tumors zu untersuchen. Es wurde in beiden Studien festgestellt, dass die Analyseverfahren sich entsprechende Ergebnisse liefern, wenn es um die Vorhersagekraft geht. Die Korrelation der Ergebnisse beider Verfahren liefert damit den Nachweis der prinzipiellen Einsatzfähigkeit der Patlak-Analyse in der Diagnostik. Dass die Patlak-Analyse Vorteile bei der Unterscheidung von benignen und malignen Gewebeveränderungen hat, wurde in der Arbeit von Wu et al. [WDSH⁺01] nachgewiesen. Inwieweit die aufwändigere Patlak-Analyse für die Strahlentherapie Vortei-

³Eine Kontrastmittelaufnahme im Normalgewebe bezeichnet man auch als physiologische Anreicherung.

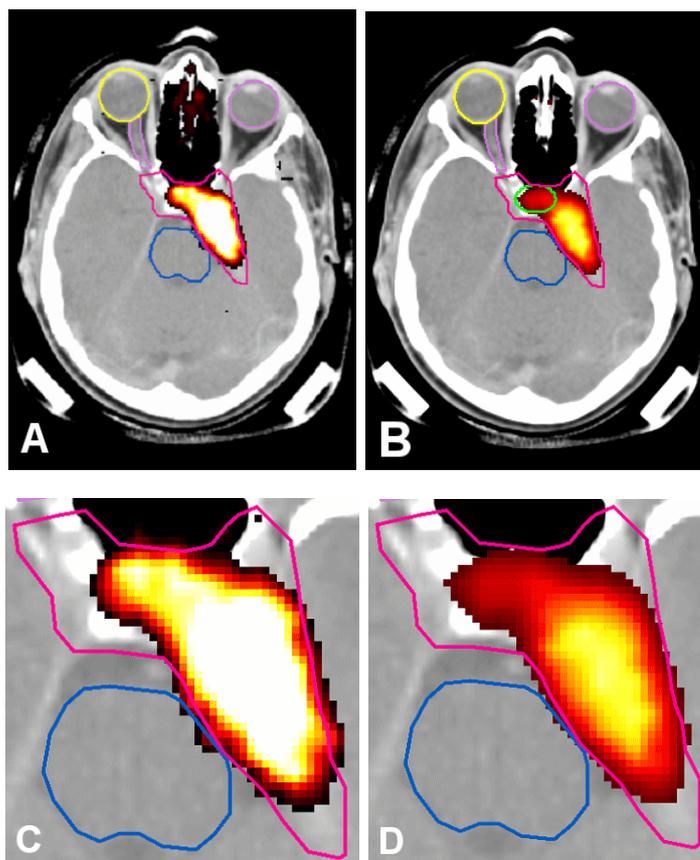


Abb. 2.9: Vergleich von Parameterkarten basierend auf der Berechnung des SUV und der Patlak-Analyse. Dargestellt sind Parameterkarten eines Meningeom-Patienten, der mit ^{68}Ga -DOTATOC-PET untersucht wurde. Die Parameterkarten wurden mit dem Bestrahlungsplanungs-CT registriert und fusioniert. Die pink farbene Kontur entspricht dem Zielvolumen und die blaue Kontur dem Hirnstamm. A: SUV-Parameterkarte. B: Patlak-Parameterkarte (grüne Kontur markiert Lage der Hypophyse). C: SUV-Parameterkarte vierfach vergrößert. D: Patlak-Parameterkarte vierfach vergrößert.

le gegenüber dem SUV hat, insbesondere dort, wo mit dem SUV keine Abgrenzung des Tumors vorgenommen werden kann, muss noch untersucht werden. Einen ersten Hinweis darauf gibt der Beispielfall im folgenden Absatz.

Parameterkarten

Um den Einsatz der Patlak-Analyse in der Therapie zu ermöglichen, muss die Patlak-Steigung für jedes einzelne Voxel berechnet werden (um daraus die Patlak-Parameterkarten zu erstellen). Die Berechnung eines einzigen Parameters für die gemittelten Werte einer abgegrenzten Region, wie dies in der Diagnostik geschieht, ist nicht ausreichend. Den möglichen Vorteil der Patlak-Parameterkarten gegenüber den SUV-Parameterkarten verdeutlicht Abbildung 2.9. Zur besseren Darstellung sind sie mit dem Bestrahlungsplanungs-CT fusioniert. Mit diesem Beispiel kann gezeigt werden, dass in Fällen sich überschneidender SUV-Wertebereiche von Tumor und Normalgewebe, mit dem Einsatz von Patlak-

Parameterkarten trotzdem eine Trennung erreicht werden kann.

Die Parameterkarten basieren auf der dynamischen ^{68}Ga -DOTATOC-PET-Untersuchung eines Patienten mit Meningeom. In der SUV-Parameterkarte (Abbildung 2.9 A und C) werden $\text{SUV} > 1,5$ dargestellt, wobei $\text{SUV} > 10$ weiß eingefärbt sind. Die Patlak-Parameterkarte (Abbildung 2.9 B und D) zeigt Werte $K_i > 0,01$. Der maximale Wert K_i liegt bei 0,07. Auf dem Bestrahlungsplanungs-CT ist das durch den Strahlentherapeuten definierte Zielvolumen eingezeichnet. Es umfasst neben dem Tumor weitere umliegende Gebiete, insbesondere die Hypophyse (siehe grüne Kontur in Abbildung 2.9 B), die in unmittelbarer Nachbarschaft zum Tumor liegt.

Als Folge einer Bestrahlung der Hypophyse entsteht eine Hypophyseninsuffizienz, die medikamentös behandelt werden muss. Durch Einsatz der SUV-Parameterkarte kann keine zuverlässige Entscheidung über den Tumorbefall der Hypophyse getroffen werden (der SUV des anreichernden Gebietes ohne Hypophyse beträgt 10,0; der durchschnittliche SUV der Hypophyse beträgt 6,6). Die SUV-Parameterkarte erlaubt keine Abgrenzung der Hypophyse vom Tumor. Wenn durch verbesserte Bildgebung diese Entscheidung getroffen werden könnte, wäre dies ein enormer Fortschritt.

Als Ergebnis der Patlak-Analyse hat die Hypophyse einen durchschnittlichen K_i von 0,02 und das restliche anreichernde Gewebe einen K_i von 0,05. Vergleicht man die SUV-Parameterkarte (Abbildung 2.9 C) mit der Patlak-Parameterkarte (Abbildung 2.9 D) scheint eine Abgrenzung der Hypophyse auf visueller Basis möglich. Das Beispiel zeigt, dass Meningeom und Hypophyse prinzipiell ein unterschiedliches Anreicherungsverhalten aufweisen. Dies reicht jedoch nicht aus. Klinische Untersuchungen sind notwendig, um Wertebereiche für K_i bei Hypophyse und Tumor festzulegen. Nur so lässt sich ein standardisierter Einsatz der Patlak-Parameterkarten in der Strahlentherapie erreichen.

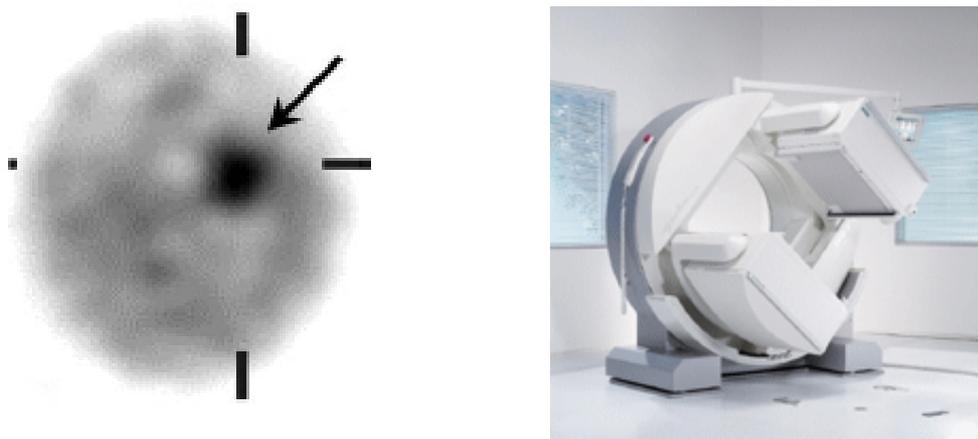


Abb. 2.10: links: IMT-SPECT-Bild eines Patienten mit Rezidiv eines niedergradigen Astrocytoms. Die Anreicherung des Aminosäuretracers ist deutlich zu erkennen (Pfeil). Im MRT gab es in dieser Region eine unklare Kontrastmittelaufnahme, die auch von einer Nekrose hätte herrühren können. Quelle: Henze et al. [HMS⁺02]. Rechts: Siemens e.cam SPECT-System mit zwei Gamma-Kameras.

2.2.3 Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT

Neben der PET existiert mit der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) eine weitere Möglichkeit der 3D-Bildgebung mit radioaktiven Tracern. Der größte Unterschied ist, dass bei SPECT keine Positronenstrahler als Tracer benutzt werden, sondern Elemente, die nach einem β -Zerfall γ -Strahlung emittieren. Da bei einzeln auftretenden Photonen keine Koinzidenz gemessen werden kann, ist kein Detektorring zur Aufnahme nötig. Es genügen eine oder mehrere Gamma-Kameras (Szintillationsdetektoren, Schlegel et al.[BS02]), die um den Körper des Patienten rotieren. Der großflächige Messkopf ermöglicht es dabei, Projektionen von mehreren benachbarten Objektschichten simultan aufzunehmen. Ein SPECT-System mit zwei gegenüberliegenden Kameras ist in Abbildung 2.10 dargestellt.

Um den Ort des Zerfallsereignisses feststellen zu können und dadurch eine artefaktfreie Bildrekonstruktion zu gewährleisten, dürfen nur solche Photonen registriert werden, die in einer Flugrichtung senkrecht zur Kamera auftreffen. Erst dadurch kann die Bedingung zur Rekonstruktion erfüllt werden, dass nur Photonen in Projektionsrichtung gemessen werden. Technisch realisiert wird dies durch ein Blendensystem (Kollimator) vor den Detektoren. Durch eine Lochblende treffen nur „gültige“ Photonen auf den Detektor. Die Wände zwischen den Bohrungen (Septen), absorbieren schräg fliegende Photonen. Aus den Projektionsaufnahmen können dann 3D-Datensätze durch iterative Rekonstruktion oder gefilterte Rückprojektion erstellt werden. Wie bei der PET muss in den Algorithmen eine Streuungs- und Schwächungskorrektur vorgenommen werden, um den Weg des Photons durch den Körper zu berücksichtigen. Es werden mit den zur Zeit gebräuchlichen Gamma-Kameras und Algorithmen Auflösungen von ca. 3 mm erreicht (im Vergleich zur Auflösung von 2 mm beim PET).

Im Vergleich zu PET ist SPECT mit geringerem Aufwand und Kosten verbunden, da die bei der SPECT-Bildgebung verwendeten Radionuklide langlebiger sind und nicht in direkter Nähe zum Scanner in einem Zyklotron hergestellt werden müssen. Sie können von externen Anbietern geordert werden. Die gängigsten Radionuklide sind Technetium-99m

(^{99m}Tc), Jod-123 (^{123}I), Thallium-201 (^{201}Tl) und Indium-111 (^{111}In). Tabelle 2.2.3 gibt einen Überblick über die gängigsten SPECT-Radiopharmaka für die Tumordiagnostik. Ein häufig eingesetzter Tracer für die Onkologie ist ^{123}I - α -Methyl-Tyrosin (IMT). IMT ist ein so genannter Aminosäuretracer, mit dem sich der gesteigerte Aminosäuretransport von Tumoren darstellen lässt. Eine erhöhte Aufnahme von IMT korreliert mit einer erhöhten Proliferationsrate niedergradiger Gliome. Henze et al. haben in [HMS⁺02] nachgewiesen, dass IMT-SPECT ein sehr wirkungsvoller Tracer zur Erkennung von Rezidiven ist (Abbildung 2.10 links); eine Information, die auch für die Strahlentherapieplanung interessant ist. Die Berechnung quantitativer Parameter spielt in der SPECT-Bildgebung im Moment wegen schlechter Zeitauflösung und problematischer Schwächungs- bzw. Streuungskorrektur noch keine Rolle, was momentan die Einsatzmöglichkeiten für die Abgrenzung des Zielvolumens einschränkt.

Radiopharmakon	Tracer	Tumor
^{111}In -DTPA-OC	^{111}In	neuroendokrine Tu.
^{123}I -MIBG	^{123}I	Neuroblastome
^{123}I IMT	^{123}I	Hirn-Tu.
^{99m}Tc -markierte Antikörper	^{99m}Tc	Kolon-Tu.
^{111}In -markierte Antikörper	^{111}In	Kolon-Tu.
^{67}Ga	^{67}Ga	Lymphome
^{99m}Tc -MDP	^{99m}Tc	Knochen-Tu. / Knochenmetastasen
^{99m}Tc -MIBI	^{99m}Tc	Schilddrüsen-Tu.
^{201}Tl	^{201}Tl	Hirn-Tu.

Tabelle 2.2: Auswahl der gängigsten SPECT-Radiopharmaka für die Tumordiagnose

2.2.4 Dynamische kontrastmittelverstärkte T1 gewichtete MR-Bildserien – T1w DCE MRI

Ein ganz anderer Ansatz, die Tumorbiologie zu untersuchen, kann mit der Analyse dynamischer kontrastmittelverstärkter T1 gewichteter MR-Bildserien (T1w DCE MRI) erreicht werden. Die Infusion des paramagnetischen MR-Kontrastmittel Gadolinium- (Gd-)DTPA führt zu Kontrastveränderungen bei MR-Bildern. Wenn das Kontrastmittel aus den Blutgefäßen ins umliegende Gewebe austritt, erscheint dieses auf T1 gewichteten MR-Bildern heller. Das liegt daran, dass Gd-DTPA die T1 Zeit verkürzt, was höhere Grauwerte zur Folge hat. Dadurch, dass nicht alle Gewebearten Kontrastmittel anreichern, heben sich anreichernde Strukturen deutlich vom nicht anreichernden Umfeld ab. Besonders bei einigen Tumorarten kann man eine starke Kontrastmittelanreicherung beobachten. Die Blutgefäße des gut durchbluteten Tumors weisen oftmals ein unreifes Wachstumsstadium auf und sind sehr durchlässig (permeabel). Jedoch ist die statische Analyse der Kontrastveränderung nicht immer ausreichend, da neben Tumoren auch gesunde Strukturen Kontrastmittel aufnehmen.

Bei T1w DCE-MRI werden im Abstand von wenigen Sekunden mehrere morphologische T1 gewichtete 3D-Datensätze mit dem MR Scanner aufgezeichnet, so genannte Frames. Durch die Infusion von Gd-DTPA während der Messung kann man die Änderung der Kontrastmittelanreicherung (und auch die anschließende Auswaschung des Kontrastmittels) über die Zeit sichtbar machen. Da diese Kontrastmitteldynamik charakteristisch ist, lassen sich daraus Rückschlüsse auf das zugrunde liegende Gewebe ziehen. Durch die Darstellung des Intensitäts-Zeit-Verlaufes eines Voxels aus dem 4D-Datensatz wird dieser charakteristische Verlauf sichtbar.

Die Standarduntersuchung besteht aus Datensätzen mit $256 \times 256 \times 10 \times 22$ Voxeln mit $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ Kantenlänge, wodurch eine voxel-weise Betrachtung der Zeit-Intensitäts-Verläufe unmöglich wird. Durch Analyse kinetischer Eigenschaften des Kontrastmittels lässt sich allerdings die Dynamik des Kontrastmittels modellieren. Für die Konzentrationsänderung von Gd-DTPA im Gewebe, gemessen mit T1w DCE-MRI, existieren verschiedene pharmakokinetische Modelle (z. B. von Tofts [Tof97], Buckley et al. [BRP⁺04] und Port et al. [PKH⁺99]), wobei Tofts et al. [TBB⁺99] die Äquivalenz der am weitesten verbreiteten Modelle in großen Teilen nachgewiesen haben. Mit diesen Modellen lassen sich kinetische Parameter ableiten, die verschiedene Aspekte der Perfusion repräsentieren.

Durch voxel-weise Berechnung der charakteristischen pharmakokinetischen Parameter können 3D-Parameterkarten erzeugt werden, die die gleiche Auflösung wie die zugrunde liegenden morphologischen T1 gewichteten Bildserien haben. Die einzelnen pharmakokinetischen Parameterkarten repräsentieren dabei jeweils unterschiedliche Aspekte des Anreicherungsverhaltens. Die Parameterkarten sind für die Zielvolumendefinition sehr interessant, da damit stark perfundierte Regionen, die Tumorgewebe enthalten können, identifiziert werden.

2.2.4.1 Deskriptives pharmakokinetisches Modell

Das Modell von Brix [BSP⁺91] [Bri93] ist eines der am weitesten verbreiteten Modelle zur pharmakokinetischen Analyse der T1w DCE-MRI. Es hat sich in der Erkennung von Prostataatumoren (Kießling et al. [KLG⁺04]), Mammatumoren (Brix et al. [BHK⁺01]) und Tumoren im Knochenmark (Hawighorst et al. [HLK⁺99]) bewährt.

Das Modell basiert auf einem offenen 2-Kompartiment-Modell (Abbildung 2.11), für das

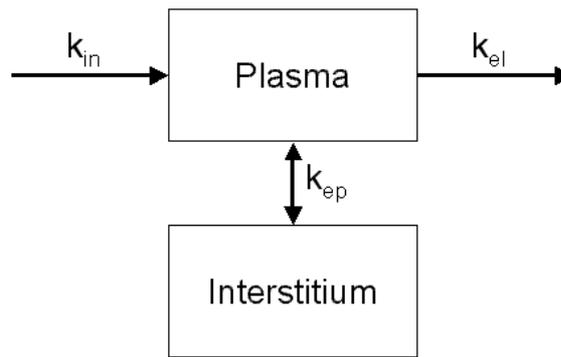


Abb. 2.11: Offenes 2-Kompartiment-Modell als Grundlage des deskriptiven pharmakokinetischen Modells nach Brix. Das Kontrastmittel infundiert mit einer konstanten Rate k_{in} in das Plasma, der Austausch zwischen Plasma und Interstitium wird beschrieben durch die Austauschrate k_{ep} und der Parameter k_{el} beschreibt die Eliminierung des Kontrastmittels aus dem Plasma.

die Annahme gilt, dass das Kontrastmittel mit einer konstanten Rate in ein Zentralkompartiment (Plasma) einfließt und aus diesem Kompartiment mit einer Kinetik erster Ordnung eliminiert wird. Der intravaskuläre⁴ und interstitielle⁵ Raum der untersuchten Region sind in einem peripheren Kompartiment (Interstitium) zusammengefasst, das mit dem Zentralkompartiment über einen linearen bidirektionalen Austauschprozess verbunden ist. Die Kontrastmitteldynamik wird in diesem Modell durch folgende 3 Parameter repräsentiert:

- Die Amplitude A , die den Grad an Kontrastveränderung widerspiegelt und vom eigentlichen Plasmavolumen abhängt. Die Amplitude repräsentiert den Grad der Anreicherung und erlaubt damit die Bewertung des Plasmavolumens, das bei Tumoren aufgrund ihrer starken Durchblutung häufig erhöht ist.
- Die Austauschrate k_{ep} , welche den initialen Anstieg des Intensitäts-Zeit-Verlaufs charakterisiert und stark von der Permeabilität der Gefäße dominiert wird. Ein steiler Anstieg bedeutet also eine große Durchlässigkeit der Gefäße für das Kontrastmittel (welche bei Tumoren erhöht ist).
- Die Eliminationsrate k_{el} zur Bewertung der späten Post-Kontrast-Phase. Dieser Parameter ist auch vom Plasmavolumen abhängig.

Modellierung

Die gemessene Signalintensität im Intensitäts-Zeit-Verlauf, ist abhängig von der Kontrastmittelkonzentration sowie physiologischen Parametern und Parametern der Messung. Die Änderungen der Kontrastmittelkonzentration in den Kompartimenten lassen sich mittels Differentialgleichungen beschreiben (vgl. hierzu auch Abschnitt 2.2.2.2). Nach Einsetzen der gelösten Differentialgleichungen in die Signalgleichung (die das Signal in Verbindung zur Konzentration bringt) ergibt sich folgende Modellgleichung, die den Signalverlauf in Abhängigkeit der pharmakokinetischen Modellparameter beschreibt (Details siehe Brix et

⁴intravaskulär: Innerhalb der Blut- oder Lymphgefäße.

⁵Das Interstitium ist der zwischen den Zellen eines Gewebes liegende Raum.

al. [BSP⁺91]), die Modellgleichung:

$$\frac{S_{CM}}{S_0}(t) = 1 + \frac{A}{\tau} \cdot \left\{ \frac{k_{ep} \cdot \exp[-k_{el}(t - t_{lag})]}{k_{el}(k_{ep} - k_{el})} (\exp(k_{el}t') - 1) - \frac{\exp[-k_{ep}(t - t_{lag})]}{k_{ep} - k_{el}} (\exp(k_{ep}t') - 1) \right\} \quad (2.7)$$

mit

$$t' = \begin{cases} 0 & : t < t_{lag} \\ t - t_{lag} & : t_{lag} < t < \tau + t_{lag} , \\ \tau & : t > \tau + t_{lag} \end{cases} \quad (2.8)$$

wobei S_{CM} die Signalintensität nach Kontrastmittelinjektion ist, S_0 ist die Signalintensität vor Injektion und t_{lag} ist die Latenzzeit zwischen Beginn der Messung und Intensitätsanstieg. Die Modellgleichung lässt sich folgendermaßen interpretieren: Bis zum Ende der Latenzzeit ($t' = 0$, für $t < t_{lag}$) wird keine Signaländerung festgestellt $\Rightarrow \frac{S_{CM}}{S_0} = 0$. Nach dem initialen Signalanstieg kann ein exponentieller Anstieg der Kontrastmittelkonzentration festgestellt werden; und zwar so lange wie neues Kontrastmittel durch die Infusion hinzu kommt und weiter ins Gewebe diffundieren kann ($t' = t - t_{lag}$, für $t_{lag} < t < \tau + t_{lag}$). Wenn nach Ende der Infusionszeit kein neues Kontrastmittel mehr ins Gewebe einfließen kann, ist ein langsames exponentielles Abnehmen der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe zu beobachten ($t' = \tau$, für $t > \tau + t_{lag}$).

Die Modellgleichung mit den Modellparametern A , k_{ep} , k_{el} und t_{lag} wird an den relativen Intensitätsanstieg $\frac{S_{CM}}{S_0}$ in der gemessenen Intensitäts-Zeit-Kurve mittels Levenberg-Marquardt Fit-Algorithmus (Press et al. [PTVF95]) angefitet. Dabei wird versucht, den quadratischen Abstand zwischen gemessenen und gefitteten Datenpunkten des diskreten Intensitäts-Zeit-Verlaufes durch Finden eines geeigneten Satzes von Parametern (\mathbf{p}) zu minimieren:

$$\chi^2(\mathbf{p}) = \sum_{i=1}^N [y_i - y(x_i; \mathbf{p})]^2 \quad (2.9)$$

Beispiele für typische Intensitäts-Zeit-Kurven und das zugehörige Fittingergebnis sind in Abbildung 2.12 dargestellt. Die Zeitserie enthält 22 Frames mit einer Zeitaufösung von 14 s und einer Infusionsdauer von 30 s. Oben dargestellt ist der Verlauf eines Voxels aus Meningeom-Gewebe. Der Verlauf zeigt den für Tumorgewebe typischen schnellen Anstieg ($k_{ep} = 3.89$), hohe Amplitude ($A = 1.25$) und moderate Auswaschrage ($k_{el} = 0.12$).

Unten abgebildet ist der Verlauf eines Voxels aus dem Okularmuskel in direkter Nachbarschaft zum Meningeom. Die Kurve zeigt eine schwache Kontrastmittelanreicherung ($A = 0.43$, $k_{ep} = 4.30$) und keine Auswaschphase ($k_{el} = -0.07$). Bei diesem Beispiel sieht man auch, dass die alleinige Betrachtung eines Parameters nicht ausreicht (die k_{ep} sind sich sehr ähnlich). Nur durch die gleichzeitige Betrachtung von A und k_{ep} bekommt man einen vollständigen Eindruck der Dynamik. Der Parameter k_{el} wird nicht näher betrachtet, da er nur vom konstanten k_{in} und von k_{ep} abhängig ist (siehe Kompartiment-Modell in Abbildung 2.11). Weiterhin sieht man an diesem Beispiel, dass die Latenzzeit unabhängig vom Tumor ($t_{lag} = 1.16$ min) oder Normalgewebe ($t_{lag} = 1.14$ min) ist.

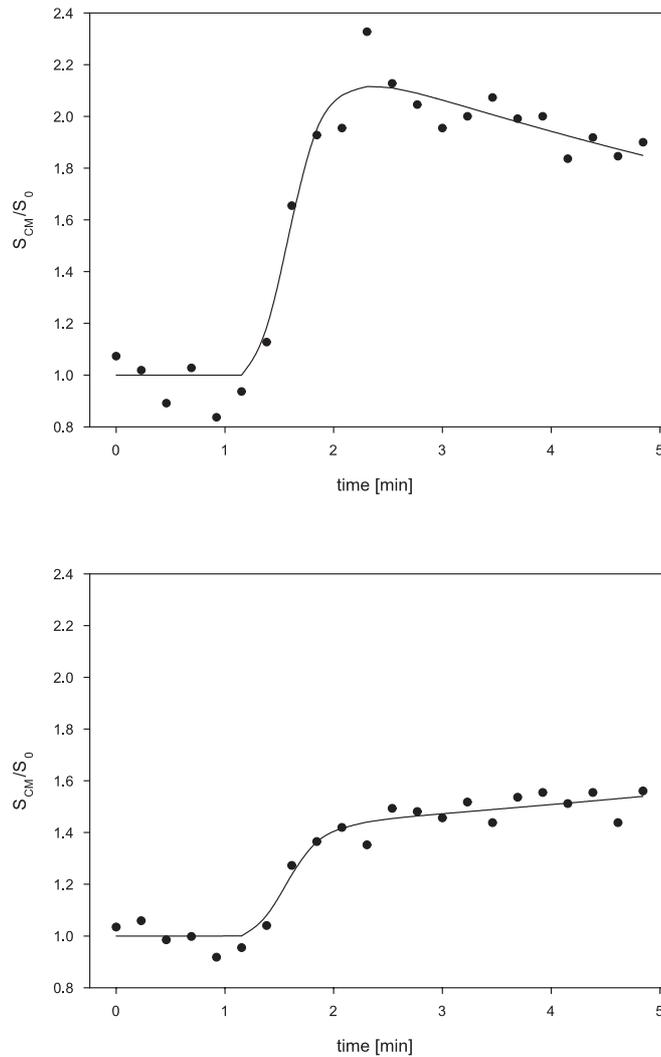


Abb. 2.12: Intensitäts-Zeit-Verläufe unterschiedlicher Gewebe und Kurvenfit nach dem deskriptiven Modell. Links: Voxel aus Meningeom. Die Form der Kurve ist typisch für Tumorgewebe mit schnellem, hohem Signalanstieg und moderater Auswaschphase. Rechts: Voxel aus dem Okularmuskel. Die Kurve zeigt eine schwache Kontrastmittelanreicherung und keine Auswaschphase.

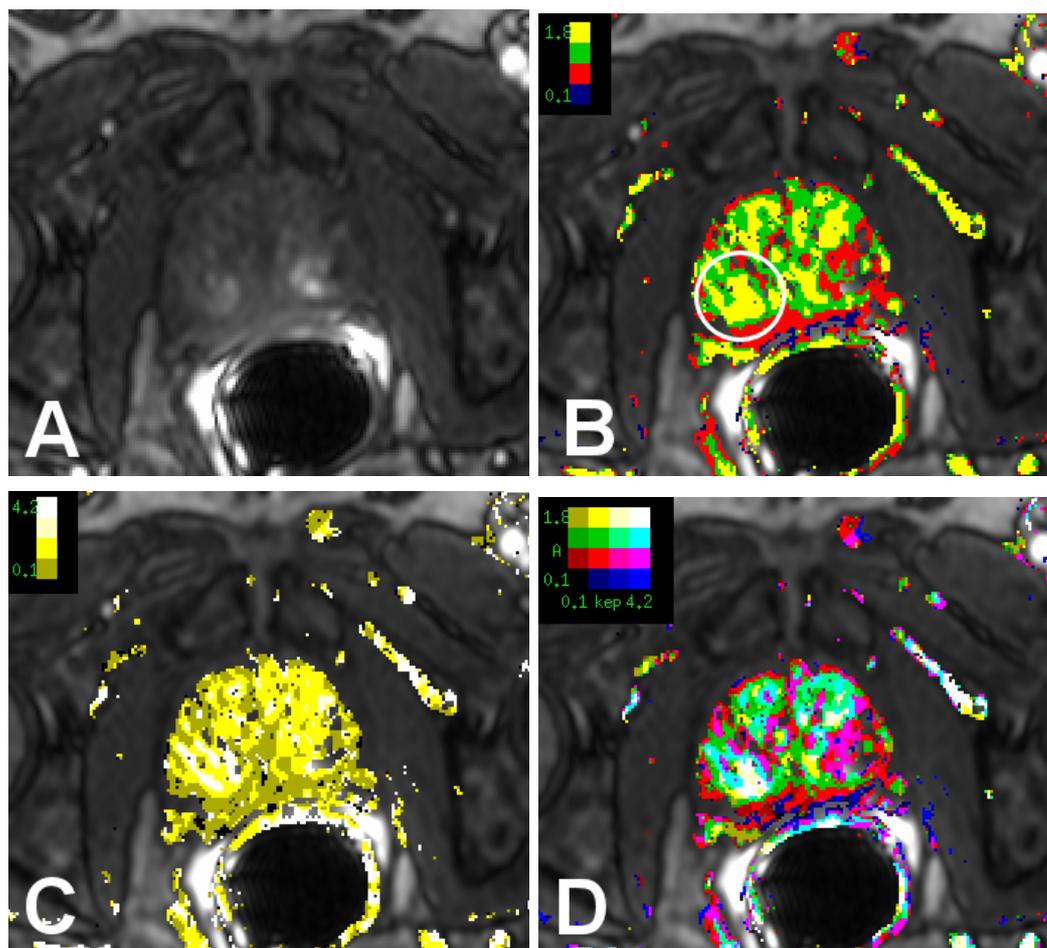


Abb. 2.13: Parameterkarten des deskriptiven pharmakokinetischen Modells einer Prostata-Untersuchung. A: Post-Kontrast T1w MR Bild. B: Fusion Post-Kontrast T1w MR Bild mit Parameterkarte „ A “. Weißer Kreis markiert auffällige Region. C: Fusion Post-Kontrast T1w MR Bild mit Parameterkarte „ k_{ep} “. D: Fusion Post-Kontrast T1w MR Bild mit kombinierter Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “.

Parameterkarten

Für die aussagekräftigsten Parameter A und k_{ep} , die sehr gut Rückschlüsse auf vom Tumor verursachtes abnormales Anreicherungsverhalten zulassen, werden Parameterkarten generiert (Abbildung 2.13 B und C). Ebenso ist es möglich die beiden Parameter A und k_{ep} zu kombinieren und in einer einzigen Parameterkarte gleichzeitig darzustellen (Abbildung 2.13 D). Dazu müssen die Wertebereiche der Parameter auf jeweils 4 Klassen verteilt werden, was insgesamt 16 (Farb-)Klassen ergibt. Für diese Klasseneinteilung ist es jedoch notwendig, für die beiden Parameter jeweils Maximalwerte anzugeben und somit einen Wertebereich festzulegen. Das heißt, wenn ein Parameter oberhalb des Maximalwertes liegt, wird er in die oberste Klasse dieses Parameters eingestuft. Die Werte unterhalb des Maximalwertes werden gleichmäßig auf die drei restlichen Klassen verteilt. Durch Kombination entstehen dann die 16 Klassen. Um eine intuitive Interpretation der kombinierten Darstellung zu ermöglichen, wird die Farbe vom Parameter A bestimmt und die Intensität vom Parameter

k_{ep} (Hoffmann et al. [HBK⁺95]).

Abbildung 2.13 zeigt als Beispiel den Fall eines Patienten mit Prostata-Tumor, bei dem die Analyse der T1w DCE-MRI tumorverdächtige Regionen offenbart. Eine Biopsie bestätigte ein Adenokarzinom im rechten Prostatalappen. Abbildung 2.13 A ist ein morphologisches T1w Post-Kontrast MR Bild der Beckenregion mit der Prostata im Zentrum. Um zu einer besseren Signalaufzeichnung der tief liegenden Prostata zu kommen, wurde eine Endorektalspule benutzt. Man sieht deshalb sehr hohe Signalintensitäten in direkter Umgebung des Rektums, die nicht durch Kontrastmittelanreicherung hervorgerufen werden. Eindeutig zu erkennen ist eine Kontrastmittelanreicherung in den Bauchartern (helle runde Strukturen in den beiden oberen Ecken). Da aber durch die Betrachtung des statischen Bildes keine Informationen über Kontrastveränderungen vorliegen und das Gewebe innerhalb der Prostata sehr heterogen ist, ist eine Beurteilung der Prostata lediglich aufgrund der hyperintensiven Areale innerhalb der Prostata nicht adäquat. Abbildung 2.13 B zeigt das Parameterbild der Amplitude „A“, welches die Maxima der Kontrastmittelanreicherung enthält. Auffällig ist in diesem Bild eine Region in der dorsalen rechten Prostata (weißer Kreis), da hier eine hohe Kontrastmittelanreicherung ohne kontra-laterales Gegenstück auftritt. Solche Regionen sind stark tumorverdächtig (die anreichernde Region unterhalb des rechten Prostatalappens ist das neuro-vaskuläre Bündel, das ein normales Anreicherungsverhalten aufweist). Im Parameterbild „ k_{ep} “ (Abbildung 2.13 C) ist die tumorverdächtige Region ebenfalls zu erkennen. Aber erst im kombinierten Parameterbild „ $A-k_{ep}$ “ lässt sie sich von den anderen Bereichen mit Kontrastmittelanreicherung sehr gut differenzieren.

Eine Einschränkung des deskriptiven Modells ist, dass die berechneten Parameter des zugrunde liegenden Modells nicht mit physiologischen Größen in Beziehung gesetzt werden können, sondern die Parameter recht abstrakt sind. Das folgende physiologische pharmakokinetische Modell liefert präzisere Informationen über die Perfusion.

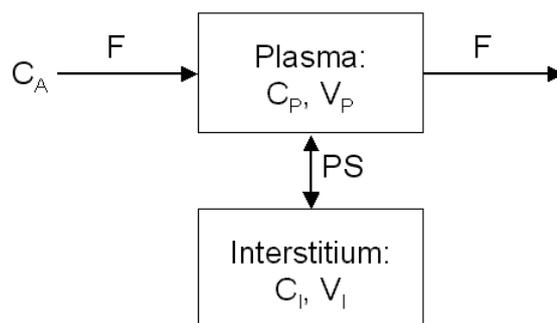


Abb. 2.14: Offenes 2-Kompartiment-Modell als Grundlage des physiologischen pharmakokinetischen Modells nach Brix. Die Konzentration des Kontrastmittels in der Arterie C_A , der konstante kapillare Plasmafluss F und das Volumen der Kapillaren V_P beeinflussen die Kontrastmittelkonzentration im Plasma der Kapillaren: C_P . Die Konzentration im Interstitium C_I wiederum ist abhängig von C_P , dem interstitiellen Volumen V_I sowie vom Produkt der Permeabilität der Gefäße und der Gefäßoberfläche PS .

2.2.4.2 Physiologisches pharmakokinetisches Modell

Das physiologische pharmakokinetische Modell nach Brix [BBH⁺99] [BKL⁺04] ist in der Lage, die Gefäßpermeabilität, den Blutfluss und das Blutvolumen im Gewebe zu quantifizieren. Das zugehörige 2-Kompartiment-Modell ist in Abbildung 2.14 dargestellt. Es beschreibt den Transport des Kontrastmittels durch ein kapillares Plasmakompartiment. Im Gegensatz zum deskriptiven Modell wird eine Trennung der Konzentrationen im Interstitium und im kapillaren Plasma vorgenommen. Als Ergebnis davon können physiologische Parameter wie regionaler Blutfluss rBF (gemessen in ml/min/100 g) und das regionale Blutvolumen rBV (gemessen in ml/100 g) bestimmt werden, die lediglich vom kapillaren Plasma abhängig sind. Diese quantitativen Angaben erlauben es, Vergleichswerte zu physiologischen Quantifizierungsverfahren anderer Modalitäten (z. B. bei dynamischen PET-Studien oder dynamischen T2* Bildserien) zu gewinnen.

Modellierung

Die physiologischen Parameter werden abgeleitet von vier Modellparametern, die durch Fitting aus der Konzentrations-Zeit-Kurve abgeleitet werden können. Dazu müssen die gemessenen Intensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen im Gewebe ($C(t)$) umgerechnet werden:

$$C_T(t) = \frac{-1}{T_{\text{REC}}\alpha} \cdot \ln \left[\frac{S_{\text{CM}}(t)}{S_0} - \exp(T_{\text{REC}}/T_{10}) \cdot \left(\frac{S_{\text{CM}}(t)}{S_0} - 1 \right) \right], \quad (2.10)$$

wobei T_{10} die gewebs-spezifische Prä-Kontrast Relaxationszeit (1,2 s), α die frequenz-abhängige Relaxivität des Kontrastmittels im Plasma ($4,3 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ für Gd-DTPA bei 1,5 T und 37° C) und T_{REC} die Recovery-Zeit (125 ms) ist.

Für die Datenanalyse muss eine ROI innerhalb einer tumorversorgenden Arterie auf einem morphologischen Bild der dynamischen Serie eingezeichnet werden. Die Konzentrations-Zeit-Kurve dieser Region, Arterielle Input Funktion (AIF) genannt, ist ein Eingangsparameter im Modell (siehe C_A in Abbildung 2.14). Die AIF weist einen sehr schnell ansteigenden

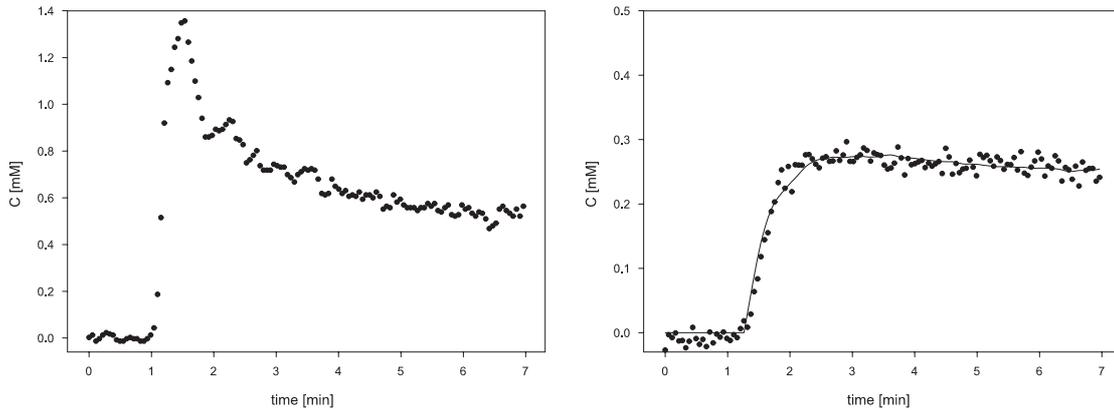


Abb. 2.15: Konzentrations-Zeit-Kurve und Fittingergebnis einer tumorversorgenden Arterie (links) und einer ROI, die über Prostata-Tumorgewebe eingezeichnet wurde (rechts). Die AIF zeigt das typische Verhalten mit schneller, hoher Kontrastmittelanreicherung und einer steilen Auswaschphase. Die Prostata-Kurve zeigt eine schnelle, im Vergleich zur AIF aber niedrige Kontrastmittelanreicherung und langsamere Auswaschung. Die Bildserie besteht auf 128 Frames mit einem Zeitintervall von 3.25 s. Die Infusionszeit betrug 30 s.

und abfallenden Peak auf (Abbildung 2.15 links). Eine hohe Zeitauflösung der Bildserie ist nötig, um den Peak genau charakterisieren zu können. Die Zeitauflösung sollte dabei 3 s nicht überschreiten. Eine zweite ROI kann um interessierende Strukturen wie Muskelgewebe oder Prostata gelegt werden, um eine gemittelte Konzentrations-Zeit-Kurve aus vielen Voxeln mit gleicher Charakteristik zu bekommen.

Aus dem Kompartiment-Modell lässt sich die Änderung der Kontrastmittelkonzentration folgendermaßen ableiten:

$$\frac{dC_P(t)}{dt} = \frac{F(C_A - C_P) - K_{PS}(C_P - C_I)}{V_P} \quad (2.11)$$

und

$$\frac{dC_I(t)}{dt} = \frac{K_{PS}(C_P - C_I)}{V_I}, \quad (2.12)$$

wobei F der kapillare Plasmafluss, K_{PS} der kapillare Transferkoeffizient, C_A die mittlere Konzentration der Arterie, C_I die mittlere Konzentration im Interstitium, V_I das Volumen des Interstitiums, C_P die mittlere Konzentration im Plasma und V_P das Volumen des Plasmas ist.

Die Änderung der Kontrastmittelkonzentration im kapillaren Plasma (Gleichung 2.11) hängt ab vom Plasmavolumen V_P , davon, wie viel Kontrastmittel aus der Arterie (FC_A) und aus dem Interstitium ($K_{PS}C_I$) zufließt sowie davon, wie viel aus dem Plasma in die Venen ($-FC_P$) und ins Interstitium abfließt ($-K_{PS}C_P$). Die Änderung der Kontrastmittelkonzentration im Interstitium (Gleichung 2.12) hängt ab vom Volumen des Interstitiums V_I , davon, wie viel Kontrastmittel aus dem Plasma ($K_{PS}C_P$) zufließt sowie davon, wie viel Kontrastmittel aus dem Interstitium ins Plasma zurück fließt ($-K_{PS}C_I$).

Da sich das Kontrastmittel im Gewebe innerhalb des kapillaren Plasmas oder des Interstitiums befindet, kann die gesamte Kontrastmittelkonzentration C_T berechnet werden

durch die Modellgleichung:

$$C_T(t) = f_P C_P(t) + f_I C_I(t), \quad (2.13)$$

wobei $f_P = V_P/V_T$ und $f_I = V_I/V_T$ dem Volumenanteil des Plasmas und des Interstitiums innerhalb des untersuchten Gewebevolument V_T entspricht. Die beiden Anteile f_P und f_I sind, verglichen mit gesundem Gewebe, in Tumoren im Allgemeinen erhöht.

Durch den Levenberg-Marquardt Fit-Algorithmus wird die Modellgleichung an die gemessenen Konzentrationen $C_T(t)$ und $C_A(t)$ angepasst. Die Kontrastmittelkonzentrationen $C_T(t)$ und $C_A(t)$ erhält man durch numerische Lösung der Differentialgleichungen mit dem Runge-Kutta Algorithmus (Press et al. [PTVF95]). Als freie Parameter der Gleichungen, die gefittet werden müssen, bleiben: F/V_P (Fluss pro Volumeneinheit), K_{PS}/V_P (Austausch pro Volumeneinheit), f_P und f_I (bitte beachten, dass $K_{PS}/V_I = K_{PS}/V_P \cdot f_P/f_I$). Beispiele für Konzentrations-Zeit-Kurven von Tumor und Arterie sowie die angefittete Kurve sind in Abbildung 2.15 dargestellt.

Ein Vorteil des physiologischen Modells gegenüber des deskriptiven Modells ist die Vergleichbarkeit der berechneten Daten mit Analyseverfahren anderer Modalitäten. Die physiologischen Parameter rBF und rBV werden aus den gefitteten Modellparametern berechnet:

$$rBV = \frac{f_P}{(1 - h_{SV}) \cdot \rho} \quad (2.14)$$

und

$$rBF = rBV \cdot \frac{F}{V_P}, \quad (2.15)$$

wobei $h_{SV} \approx 0.25$ der Hämatokritanteil in kleinen Gefäßen ist und $\rho = 1.04 \text{ g/cm}^3$ die Dichte von Weichteilgewebe.

Beispiel und Einsatzfähigkeit

Für die Beispielkurven in Abbildung 2.15 ergeben sich folgende physiologische Parameter: $rBF = 61.6 \text{ ml/min/100 g}$ und $rBV = 42.4 \text{ ml/100 g}$. Diese Werte liegen im Bereich der Werte für Blutfluss und Blutvolumen in Tumoren der Prostata, die man in der Literatur findet (Buckley et al. [BRP⁺04], Henderson et al. [HMHY03] und Inaba [Ina92]).

Wenn Blutfluss und Blutvolumen voxel-weise berechnet werden, ergibt sich für den Einsatz in der Strahlentherapie die Möglichkeit, Parameterbilder zu generieren und Regionen mit erhöhtem Blutfluss/Blutvolumen in morphologisch unauffälligen Regionen in die Zielvolumendefinition mit einzubeziehen. Beispiel-Parameterkarten, die die Möglichkeiten des physiologischen Modells aufzeigen, sind im Ergebnisteil dieser Arbeit im Abschnitt 3.1.4 dargestellt. Das physiologische pharmakokinetische Modell wurde von Brix et al. [BKL⁺04] eingesetzt, um den erhöhten Blutfluss bzw. das erhöhte Blutvolumen bei Mammatumoren zu untersuchen. Einsatzmöglichkeiten bestehen aber überall dort, wo Kontrastmittelanreicherung mit T1w DCE MRI nachweisbar ist. Außerdem ist es notwendig, dass in den Bildern eine tumor-versorgende Arterie sichtbar ist, was bei der Bildgebung berücksichtigt werden muss. Auf mindestens einer Schicht muss eine AIF identifizierbar sein. Da jedoch aufgrund der notwendigen hohen zeitlichen Auflösung die Anzahl der Schichten begrenzt ist, kann es z. B. bei Tumoren im Kopf zu Problemen kommen. Die kleinen Hirnarterien sind nämlich nur im Bereich der Schädelbasis gut zu identifizieren. Ein weiteres Problem ist der geringere Signal-Rausch-Abstand der schnellen Sequenzen, der bei niedriger Kontrastmittelanreicherung problematisch sein kann. Aufgrund dieser Einschränkungen kann das

deskriptive Modell nicht vollständig durch das physiologische Modell ersetzt werden. Das deskriptive Modell ist ein bewährtes Standardverfahren, das bei vielen Tumorentitäten seine Leistungsfähigkeit gezeigt hat. Das physiologische Modell ist eher für wissenschaftliche Fragestellungen interessant, da die Ansprüche an die Bildgebung im klinischen Routinebetrieb sehr hoch sind.

2.2.5 T2*-gewichtete dynamische MRT – DSC-MRI

Im Gegensatz zur T1w DCE-MRI basiert die T2*-gewichtete dynamische MRT („dynamic-susceptibility-contrast-MRI“ – DSC-MRI) auf T2*-Bildgebung⁶. Das Kontrastmittel wird dabei nicht als länger andauernde Infusion gegeben, sondern so schnell wie möglich als so genannter Bolus. Unter der Voraussetzung, dass das Kontrastmittel in den Blutgefäßen bleibt und nicht ins umliegende Gewebe austritt (im Gehirn ist dies bei intakter Blut-Hirn-Schranke der Fall), wandert der Bolus über die Arterien in die Kapillare und schließlich über die Venen zurück. Die Phase des ersten Kontrastmitteldurchflusses („first pass“) führt zu einem starken Anstieg der Kontrastmittelkonzentration in den Kapillaren und dadurch zu einem starken Signalabfall im T2*-gewichteten MR-Signal. Ein niedrigeres Signal führt in T2*-gewichteten MR-Bildserien zu niedrigeren Voxelintensitäten. Suszeptibilitätseffekte⁷ ändern die Magnetisierung des Gewebes, das die Kapillaren umgibt und führen damit auch dort zu einem Signalabfall beim first pass (Details siehe Sorensen und Reimer [SR00]). Obwohl das Gefäßvolumen also nur ca. 5% des Gesamtvolumens des Gehirns ausmacht, kann der Signalabfall in einem sehr viel größeren Volumen gemessen werden. Da die Signalländerung mit der Kontrastmittelkonzentration in linearem Zusammenhang steht, lassen sich wiederum die physiologischen Parameter rBV und rBF (vgl. physiologisches pharmakokinetisches Modell bei T1w DCE-MRI in Abschnitt 2.2.4.2) berechnen (Sorensen und Reimer [SR00]). Østergaard et al. präsentieren in [ØWC⁺96] und [ØSK⁺96] ein Verfahren zur Berechnung des Blutflusses und des Blutvolumens auf Basis der Singulärwert-Zerlegung („single value decomposition“ – SVD).

Wie schon erwähnt, ist eine Vorbedingung zur fehlerfreien Quantifizierung mittels DSC-MRI, dass das Kontrastmittel in den Blutgefäßen bleibt und nicht ins Gewebe austritt. Ein Einsatzgebiet der DSC-MRI ist deshalb die Untersuchung niedergradiger Gliome (Cha et al. [CKJ⁺00] und Weber et al. [WRG⁺04]), da bei ihnen im Gegensatz zu hochgradigen Gliomen die Blut-Hirn-Schranke noch intakt ist.

Abbildung 2.16 zeigt den Vergleich eines Bestrahlungsplanungs-CT (links) mit einer rBF-Parameterkarte (rechts). Die Parameterkarte wurde vom kommerziellen System MEDx (Medical Numerics, Sterling, Virginia) aus einer T2*-gewichteten dynamischen MR-Bildserie generiert. Der Vergleich des Zielvolumens im BPL-CT (ROI) mit der hochperfundierte Region zeigt eine gute räumliche Übereinstimmung, liefert jedoch detailliertere Informationen über die Tumorregion als das relativ homogene CT. Die weiteren Areale mit erhöhtem Blutfluss sind physiologisch. Mit der DSC-MRI lässt sich eine Perfusion in der normalerweise nicht perfundierten weißen Hirnsubstanz nachweisen, was ein starker Indikator für Tumorgewebe ist. Weiterhin kann aufgrund der Tatsache, dass niedergradige Tumoren stär-

⁶Im MR-Experiment ist die T2-Zeit abhängig von der Querrelaxation, der Dephasierung der Quermagnetisierung. Dieser Prozess ist wiederum abhängig vom untersuchten Gewebe. In realen Messungen tragen aber auch technisch bedingte räumliche Inhomogenitäten des statischen Magnetgrundfeldes zur Querrelaxation bei. Dies führt zu einer Verkürzung der T2-Zeit und der Relaxationszeit T2* (siehe Schlegel et al. [BS02])

⁷Suszeptibilität = Maß für die Magnetisierbarkeit eines Stoffes.

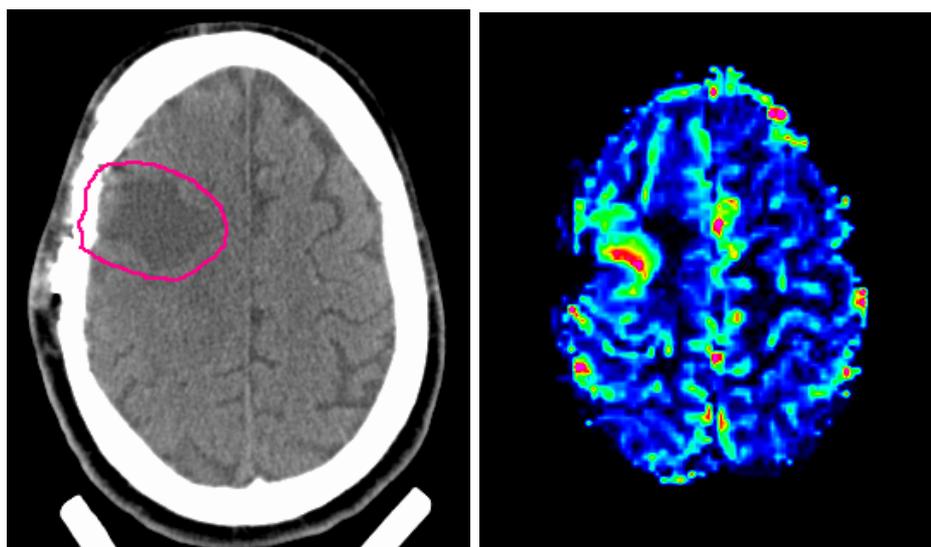


Abb. 2.16: Vergleich Bestrahlungsplanungs-CT mit Zielvolumen-ROI (oben) und rBF-Parameterkarte (unten). Ein erhöhter Blutfluss in der Tumorregion ist gut zu erkennen.

ker durchblutet sind als das umliegende Normalgewebe, die Ausdehnung des Tumors besser erkannt werden. Mit diesen Zusatzinformationen ist es möglich, diese hochperfundierten Tumorregionen zu identifizieren und mit einer erhöhten Dosis zu bestrahlen.

2.2.6 Protonen MR-Spektroskopie

Die Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie (^1H MRS) ist ein Verfahren, das in der Lage ist, verschiedene Aspekte des Stoffwechsels im Untersuchungsgebiet abzubilden; und dies ohne den Einsatz radioaktiver Tracer. Die ^1H MRS nutzt die Tatsache, dass Wasserstoffprotonen, die in verschiedenen Biomolekülen gebunden sind, ein leicht zueinander verschiedenes lokales Magnetfeld besitzen und somit in einem MR-Experiment mit unterschiedlicher, wenngleich nur minimal differierender Resonanzfrequenz antworten. Diese für ein bestimmtes Biomolekül charakteristische Frequenzverschiebung wird „chemical shift“ genannt. Durch spezielle MR-Sequenzen erreicht man, dass die Messung auf ein bestimmtes Volumen (Voxel) begrenzt wird. Als Ergebnis der Messung gewinnt man ein Spektrum der Frequenzverschiebungen, das Rückschlüsse auf die vorhandenen Stoffwechselprodukte (Metaboliten) zulässt. Es lassen sich, aufgrund der Lage im Frequenzspektrum, die einzelnen Peaks ganz bestimmten Metaboliten zuordnen. Eine Übersicht über die Grundlagen der Magnetresonanz-Spektroskopie sowie die Anwendung in Diagnostik und klinischer Forschung geben Bachert [BS03] [BL04] und Schlemmer [Sch02].

Anwendung findet die ^1H MRS hauptsächlich in der Diagnose und Verlaufskontrolle von glialen Hirntumoren (Nelson et al. [NVD99] [Nel01], Vigneron et al. [VBM⁺01] sowie Schlemmer et al. [SBH⁺01]) und von Adenokarzinomen der Prostata (Coakley et al. [CKL⁺02] [CQK03], Kurhancewicz et. al. [KSNV02] sowie Yu et al. [YSH⁺99]). Eine wichtige Rolle bei der Klassifizierung der Spektren spielen die Integrale unter den Peaks bestimmter Metaboliten. Das Integral eines Resonanz-Peaks hängt von der Konzentration des zugehörigen Metaboliten im Gewebe ab (jedoch ist die genaue Beziehung nicht trivial, für Details siehe Bachert [BS03]). Im Gehirn werden vor allem die Resonanzen der Choline

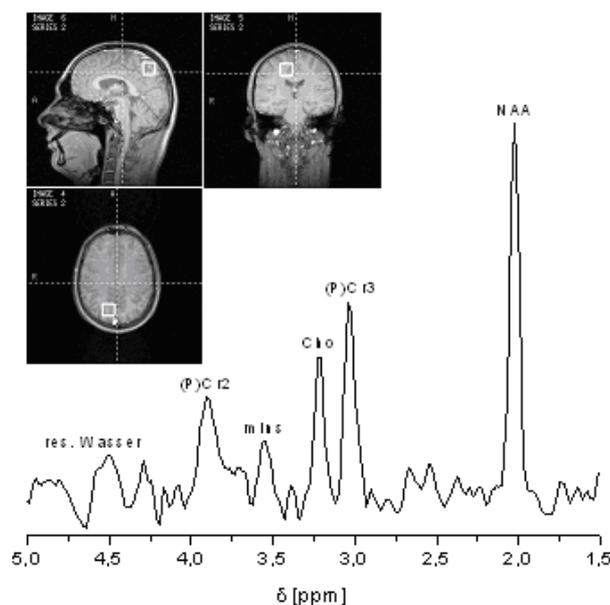


Abb. 2.17: Single-Voxel-Untersuchung mit Anzeige der Positionierung des Voxels (Volumen: 2 cm^3) im Gehirn eines Probanden (aus Bachert [BS03]).

(Cho), (Phospo)Creatin (Cr) und N-Acetyl-Aspartat (NAA) gemessen. In der Prostata findet man Cho, Cr und Citrat (Cit). Die Quantifizierung der Peak-Integrale ist ein wichtiger Vorverarbeitungsschritt für die automatisierte Klassifizierung der Voxel und wird meistens in direkter Folge an die Aufnahme mit spezieller Software an der Auswertekonsole des MR Tomographen durchgeführt (die quantifizierten Werte oder Verhältnisse dieser Werte werden zur weiteren Analyse anschließend nach DICOM exportiert, siehe Abschnitt 3.1.3).

Die Abbildung 2.17 zeigt die Ergebnisse einer so genannten Single-Voxel-Untersuchung. Man sieht die morphologischen MR Scout-Aufnahmen des Gehirns in drei Schnittebenen mit dem platzierten Voxel sowie das resultierende Spektrum. Man sieht in der Abbildung unter anderem die in der klinischen Forschung zur ¹H MRS hauptsächlich untersuchten Peaks NAA, Cho und Cr ((P)Cr₃).

Neben der Single-Voxel-Untersuchung werden zwei- oder dreidimensionale Datensätze mit vielen Voxeln aufgezeichnet, man spricht dabei vom „chemical shift imaging“ (¹H CSI). Die Voxel haben bei einer Feldstärke des MR-Tomographen von 1,5 T ein Volumen von ca. 1 cm^3 . Solche Messungen erlauben eine viel feinere Differenzierung des Untersuchungsgebietes als Single-Voxel-Untersuchungen, wobei bei einer Verdoppelung der Feldstärke klinischer MR-Scanner eine Reduzierung der Voxelgröße um $\sqrt{2}$ erreicht werden kann.

Neben der Problematik der großen Voxel hängt die Qualität einer CSI-Untersuchung stark von Signalen ab, die die Spektren unbrauchbar machen. Durch die Messtechnik können Signalanteile von außerhalb des untersuchten Gebietes (Field of View – FOV) eingefaltet werden. Diese Rauschsignale stammen bei Gehirnmessungen hauptsächlich von subkutanem Fett. Auch die Nähe der Schädelkalotte zum FOV verfälscht die Spektren. Bei der Positionierung des FOV ist man deshalb immer Einschränkungen unterworfen, die besonders bei Tumoren in Nähe der Kalotte eine vollständige Abdeckung des Tumors verhindern.

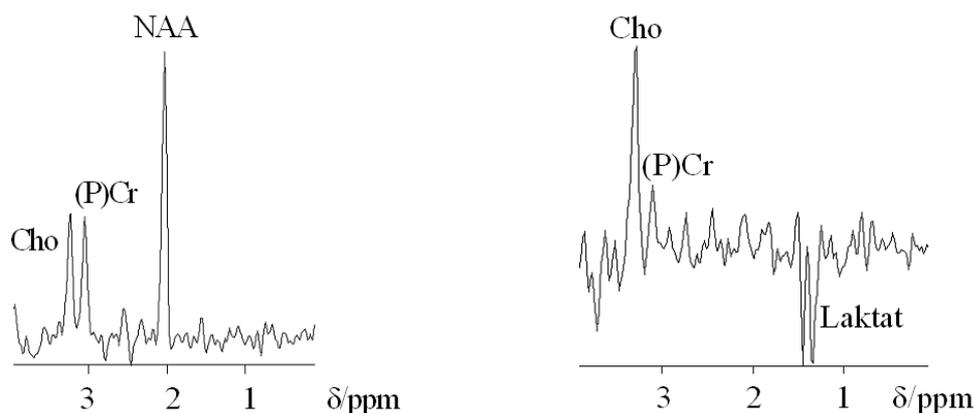


Abb. 2.18: Vergleichende Darstellung von Spektren aus Voxeln mit gesundem Gehirngewebe (links) und Tumorgewebe (rechts). Beim Tumorvoxel ist der NAA-Peak verschwunden und der Cr-Peak stark erhöht (aus Bachert [BL04]).

Für die Onkologie ist die ^1H CSI besonders interessant, da Tumoren durch ihren vom Normalgewebe abweichenden Stoffwechsel auch andere Metabolitenkonzentrationen aufweisen, welche sich in typisch veränderten Spektren niederschlagen (Abbildung 2.18). Die einzelnen Metaboliten haben im Zellstoffwechsel unterschiedliche Aufgaben. Cho ist beteiligt an Membranumbauprozessen, der Cho-Peak ist deshalb in Voxeln mit Tumorgewebe erhöht. Cr wird für den Energiestoffwechsel der Zelle benötigt, der Cr-Peak ist bei Tumor und Normalgewebe in etwa gleich. NAA wiederum ist ein Bestandteil der Zellwand der Nervenzellen. Da in invasiv wachsenden Gliomen die Nervenzellen verdrängt werden, geht der NAA-Peak in Gliomen rapide nach unten. Cit ist ein Stoffwechselprodukt gesunder Prostatazellen und kann in Voxeln mit Tumor kaum noch nachgewiesen werden, was sich deutlich im Spektrum widerspiegelt. Zusätzlich findet sich im Tumorspektrum oftmals ein Laktat-Peak als Zeichen für den ausgeprägten anaeroben Stoffwechsel des Tumors.

Eine Stärke der ^1H MRS liegt in der Differenzierung von morphologisch nicht unterscheidbaren Regionen bei bestrahlten Patienten. Die Gewebeveränderungen durch Strahleneinwirkung, z. B. Strahlennekrose oder Entzündung, lassen sich in einer Verlaufskontrolle auf morphologischen Bildern oft nicht von einem Rezidivtumor unterscheiden. Da die Re-Bestrahlung einer Nekrose eine unerwünschte weitere Ausbreitung der Nekrose zur Folge hat, sollen nur Rezidivtumoren einer Re-Bestrahlung unterzogen werden. Graves et al. [GNV⁺00] [GNV⁺01] zeigen die Leistungsfähigkeit der ^1H MRS bei der Unterscheidung von Rezidiv und Nekrose bei Gliomen. Schlemmer et al. [SBH⁺02] zeigen ein Beispiel eines Falles, bei dem MR- und PET-Aufnahmen eines bestrahlten Gliom-Patienten auf ein Rezidiv hinwiesen. Die Analyse des Spektrums deutete jedoch in Richtung Nekrose, was durch eine Biopsie bestätigt wurde. Nelson et al. [NGP⁺02] beschreiben Fälle, bei denen in einer Verlaufskontrolle die metabolischen Veränderungen, gemessen mit ^1H CSI, den morphologischen Veränderungen um Wochen vorangehen. Durch Einbeziehung in die Strahlentherapie und Kombination mit morphologischen Informationen ergibt sich dadurch die Möglichkeit, das Zielvolumen besser an den aktiven Tumor anzupassen.

Dazu ist jedoch eine automatisierte Analyse der spektroskopischen Informationen notwendig, da dem Strahlentherapeuten die Interpretation jedes einzelnen Voxels im CSI-Datensatz aufgrund des Arbeitsaufwandes und des radiologischen Spezialwissens nicht zugemutet wer-

den kann. Wie schon erwähnt, bietet die Quantifizierung der Peaks die Möglichkeit zur weiteren Klassifizierung. Die Quantifizierung wird vom Radiologen im Rahmen der Untersuchung am MR Scanner durchgeführt, da er das Spezialwissen zur Aufnahmetechnik besitzt und auch die Besonderheiten der Patienten bei der Quantifizierung berücksichtigen kann. Details zur Quantifizierung von spektroskopischen Spektren beschreiben Young und Soher [YGSM98] [YSM98] [SYGM98].

Die Zuordnung eines Voxels zu Normal- bzw. Tumorgewebe durch die alleinige Quantifizierung des Peakintegrals eines Metaboliten ist allerdings wegen intra-individueller Unterschiede nicht möglich. Es existieren unterschiedliche Verfahren der Klassifizierung MR-spektroskopischer Informationen, um die Möglichkeiten der morphologischen Bildgebung bei der Definition des Zielvolumens zu erweitern und damit die Lücke zwischen Anwendung der ^1H MRS in der Forschung und therapeutischem Routineeinsatz zu schließen.

2.2.6.1 Berechnung von Metabolitenverhältnissen

Eine Möglichkeit zur Klassifizierung ist die Berechnung von Verhältnissen der quantifizierten Peak-Integrale. Die Unterschiede der Spektren aus Voxeln mit gesundem Gewebe und Spektren aus Tumorexeln sind zwar charakteristisch aber die eigentliche Integralhöhe ist, wie schon erwähnt, physiologie- und messsequenz-abhängig. Bei der Bildung von Verhältnissen werden solche intra-individuellen Unterschiede herausgerechnet. Scheidler et al. [SHV⁺99] untersuchten in CSI-Messungen der Prostata das Metabolitenverhältnis (Cho+Cr)/Cit. Es wurde entdeckt, dass beim Verhältnis $> 0,75$ eine erhöhte Tumorgefahr besteht und es sich bei einem Verhältnis $> 0,86$ mit großer Wahrscheinlichkeit um ein Voxel mit Tumor handelt. Mit dieser Methode hat man eine einfache Möglichkeit, CSI-Voxel der Prostata näher zu klassifizieren. Die Bildung von Metabolitenverhältnissen und der Vergleich mit Schwellwerten zur Tumorklassifizierung existiert im Moment nur für Prostatatumoren; ein äquivalenter Ansatz für Gehirntumoren konnte noch nicht ermittelt werden. Dies liegt daran, dass im Gehirn die intra-individuellen Unterschiede der Metaboliten bei der aktuellen Messtechnik zu groß sind, um sie mit einem einzelnen Verhältnis und festen Schwellwerten zuverlässig zu quantifizieren. Statistische Ansätze führen hier zu besseren Ergebnissen.

2.2.6.2 Regressionsanalyse

Der Ansatz nach McKnight et al. [MNVN01] nimmt eine automatische Trennung der Voxel in normale Voxel und „Tumorexel“ vor. Dazu wird eine Regressionsanalyse des Metaboliten-Intensitätsverhältnisses Cho/NAA durchgeführt. Nach der Berechnung der Regressionsgerade werden die Residuen der einzelnen Verhältnisse zur Regressionsgeraden berechnet. Es lässt sich nun die Tumorzahrscheinlichkeit der Voxel bestimmen unter der Annahme, dass diese Residuen normalverteilt sind und die Tumorexel Residuen am oberen Ende dieser Normalverteilung besitzen (da Cho im Tumor erhöht und NAA stark erniedrigt sind, ergeben sich dadurch sehr große Verhältnisse). Das Kriterium zur Trennung in normale und „Tumorexel“ ist der z-Score: $(Residuum - \mu)/\sigma$. Ein Voxel gilt ab einem z-Score von 2,0 als tumorverdächtig und ab 3,0 als besonders tumorverdächtig.

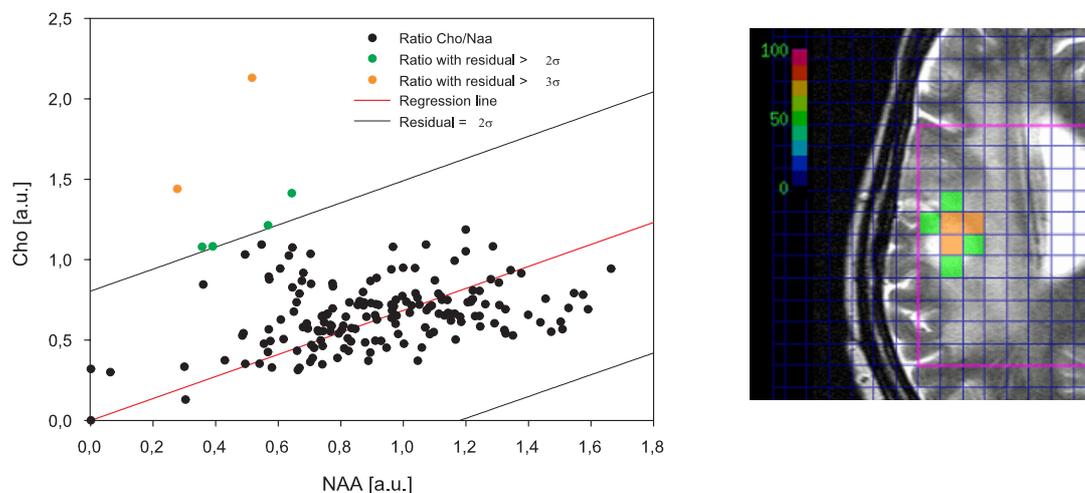


Abb. 2.19: Ergebnis der Regressionsanalyse nach McKnight. Links: Plot der Regressionsanalyse, rechts: Fusionsbild T2 gewichtetes MR-Bild und eingefärbte CSI-Voxel nach McKnight (blaue Linien entsprechen Voxelgrenzen, pinkfarbene Linie umfasst das tatsächlich vom Scanner ausgelesene FOV).

Abbildung 2.19 zeigt das Ergebnis einer Regressionsanalyse nach McKnight. Der Plot zeigt das Verhältnis Cho/NAA aller Voxel und die Regressionsgerade. Die Voxel mit einem Residuum $> 2\sigma$ sind grün eingefärbt und die Voxel mit einem Residuum $> 3\sigma$ orange. Im Fusionsbild sind die CSI-Voxel dem T2 gewichteten morphologischen MR-Bild überlagert. CSI-Voxel mit hoher Tumorwahrscheinlichkeit sind dem Zentrum der Tumorregion (hyperintense Region auf T2-Bild) überlagert, während die Voxel mit geringer Tumorwahrscheinlichkeit eher über dem Rand der Tumorregion liegen. Die Voxel ohne signifikante Tumorwahrscheinlichkeit werden transparent überlagert.

Die Methode nach McKnight ist ein sehr spezifisches Verfahren zur Quantifizierung von Tumorwahrscheinlichkeiten, das die Verhältnisse bei jedem Patienten neu beurteilt. Das Verfahren liefert als Ergebnis jedoch nur drei Stufen des Tumorverdachts. Ein differenzierteres Bild der Tumorwahrscheinlichkeiten gewinnt man mit dem Verfahren nach Schlemmer, das im folgenden Abschnitt erläutert wird.

2.2.6.3 Lineare Diskriminanzanalyse

Das Verfahren von Schlemmer et al. [SBH⁺01] berechnet die Tumorwahrscheinlichkeit auf Basis einer linearen Diskriminanzanalyse. Bei einer Studie wurde bei 54 Patienten eine Single-Voxel-Untersuchung durchgeführt und die Verhältnisse Cho/Cr und Cho/NAA berechnet. Anschließend wurden die Patienten biopsiert und die Voxel nach Tumor- bzw. Nicht-Tumor-Gewebe klassifiziert. Mit dieser Klassifikation erfolgte eine lineare Diskriminanzanalyse. Dadurch konnten Trennlinien ermittelt werden, die die Tumorwahrscheinlichkeit eines Voxels aufgrund der berechneten Intensitätsverhältnisse angeben. Es entstand so ein Raster zur Klassifikation weiterer Patienten, indem die Verhältnisse Cho/Cr und Cho/NAA in Beziehung zu den Trennungslinien der Tumorwahrscheinlichkeit gesetzt werden. So wird für jedes Voxel die Tumorwahrscheinlichkeit bestimmt und die Voxel werden je

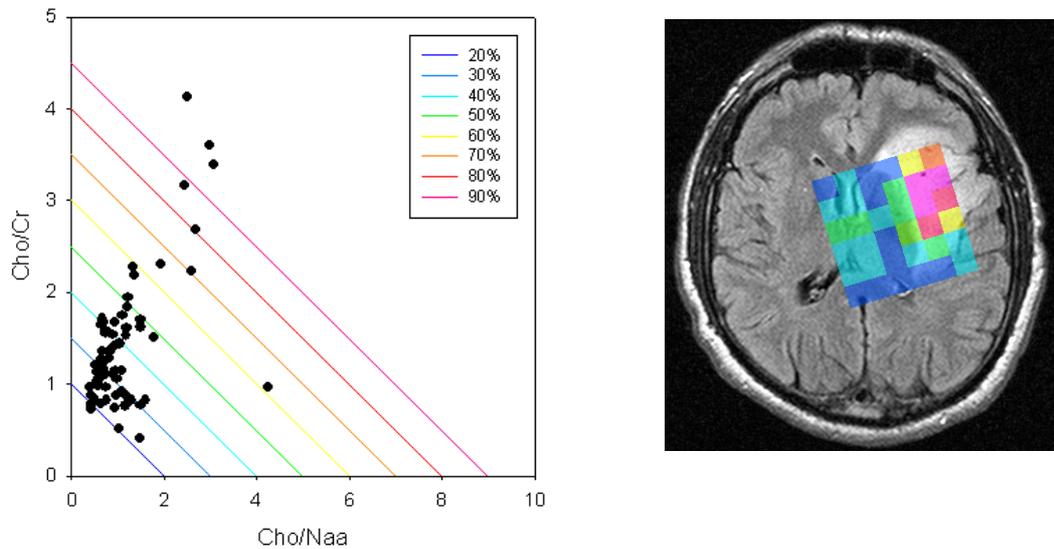


Abb. 2.20: Ergebnis der Diskriminanzanalyse nach Schlemmer. Links: Raster der Trennlinien mit Einordnung der Voxel, rechts: Fusionsbild „Flair“-gewichtetes MR-Bild und eingefärbte CSI-Voxel nach Schlemmer.

nach Tumorwahrscheinlichkeit eingefärbt. Ein Voxel wird als tumorverdächtig angesehen, wenn die Tumorwahrscheinlichkeit mindestens 50% beträgt.

Abbildung 2.20 zeigt das Klassifizierungsergebnis eines CSI-Datensatzes nach Schlemmer. Im Plot werden die CSI-Voxel des Patienten, je nach Metabolitenverhältnis, zu den Trennlinien in Relation gebracht und erhalten dadurch eine Tumorwahrscheinlichkeit. Im Fusionsbild sind die klassifizierten CSI-Voxel dem zugehörigen morphologischen MR-Bild überlagert. Die Einfärbung der Voxel im Fusionsbild entspricht den Farben der Trennlinien, die unterhalb des jeweiligen Voxels liegen. CSI-Voxel mit hoher Tumorwahrscheinlichkeit sind dem Zentrum der Tumorregion (weiße Region im Flair-Bild) überlagert, während die Voxel mit geringer Tumorwahrscheinlichkeit eher über dem Rand der Tumorregion liegen. Bei diesem Beispiel wird auch wieder die allgemeine Positionierungs-Problematik der MR-Spektroskopie deutlich, das FOV in ausreichendem Abstand zu subkutanem Fett und Knochen platzieren zu müssen und somit die interessierende Region nicht vollständig abdecken zu können.

2.2.6.4 Klassifikation der Spektren mit Verfahren der Mustererkennung

Ein Ansatz, der ohne den Vorverarbeitungsschritt der Quantifizierung von Metaboliten auskommt, wurde von Menze und Kelm [MKL⁺05] am Institut für wissenschaftliches Rechnen der Universität Heidelberg entwickelt. Bei diesem Ansatz wird auf Basis eines Klassifikators das gesamte Spektrum (und nicht einzelne Peaks) eines Voxels auf Abnormalität untersucht. Ein Prototyp dieses Ansatzes wurde als externes Programm über Schnittstellen in VIRTUOS integriert, um Parameterkarten generieren zu können. Erste Parameterkarten zeigen vielversprechende Ergebnisse, jedoch sind weitere Arbeiten notwendig, um die Klassifikationsergebnisse zu optimieren und diesen automatisierten Ansatz in weiteren Untersuchungen in der Strahlentherapieplanung einzusetzen.

2.2.7 Funktionelle MRT – fMRT mit BOLD

Neben der Messung von Signaländerungen im MR Tomographen durch die Gabe von paramagnetischen Kontrastmitteln existiert mit der fMRT die Möglichkeit, die unterschiedliche Magnetisierbarkeit von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut zur Erzeugung von Signaländerungen zu verwenden. Den Effekt der Abhängigkeit des Bildkontrastes vom Sauerstoffgehalt des Blutes bezeichnet man als „Blood-Oxygenation-Level-Dependent“ (BOLD)-Effekt. Auf Basis von BOLD-sensitiver MR Bildgebung lassen sich aktive Areale im Gehirn darstellen.

Die Grundlage der fMRT ist, dass beim Stoffwechsel diamagnetisches Oxyhämoglobin in paramagnetisches Deoxyhämoglobin umgewandelt wird. Bei einsetzender Neuronenaktivität wird der erhöhte Sauerstoffverbrauch des Gewebes durch eine Zunahme des cerebralen Blutflusses überkompensiert, was zur Folge hat, dass der Sauerstoffgehalt des kapillaren Blutes ansteigt. Ein verringerter Anteil an Deoxyhämoglobin verursacht eine geringere Suszeptibilität zwischen Kapillaren und Gehirngewebe und führt damit zu einer Verlängerung der T2*-Zeit. Dies hat wiederum einen geringen Signalanstieg in T2*-gewichteten MR Sequenzen zur Folge. Deoxyhämoglobin wirkt damit quasi als „Antikontrastmittel“ im Vergleich zu DSC-MRI (siehe Abschnitt 2.2.5).

Es existiert eine Vielzahl von Reizungsmustern, Paradigmen genannt, zur speziellen Aktivierung visueller, motorischer, akustischer aber auch kognitiver⁸ Areale. Die Stimulation dieser Zentren führt zu einem messbaren BOLD-Effekt. In diesen Paradigmen wechseln sich Ruhephasen (ohne jegliche Stimulation) mit Aktivierungsphasen (Stimulation durch definierte exogene Reize) ab. Ein Paradigma zur Aktivierung des visuellen Zentrums präsentiert dem Patienten z. B. ein blinkendes Schachbrettmuster.

Eine Auswertung der Daten durch Subtraktion eines Bildes mit Aktivierung (Aktivbild) und eines Bildes in der Ruhephase (Ruhebild) liefert keine signifikanten Ergebnisse, da die Signaländerungen in der Größenordnung des statistischen Rauschens der MR Bilder liegt. Bessere Ergebnisse erzielt man durch die Aufnahme von mehreren hundert Bildserien mit sehr geringer Zeitauflösung (z. B. EPI-Sequenz mit ca. 100 ms Messzeit). Als Auswerteverfahren eingesetzt werden die pixelweise Berechnung des Korrelationskoeffizienten oder der t-Test⁹.

Da die fMRT sehr empfindlich auf Bewegungen zwischen den Bildserien reagiert, muss die untersuchte Körperregion immobilisiert werden. Trotzdem ist vor der Auswertung eine Korrektur der immer noch vorhandenen Bewegungsartefakte notwendig. Weitere Informationen zum Ablauf der Messung, aber auch zu den genauen physiologischen Zusammenhängen bei der BOLD-Bildgebung des Gehirns, liefern Giesel et al. [GWB⁺05].

Die generierten Parameterkarten enthalten semi-quantitative Informationen über die Aktivität der untersuchten Region. Durch Fusionierung mit einen zugrunde liegenden morphologischen Datensatz erreicht man die räumliche Zuordnung der aktiven Areale (Abbildung 2.21). Zur Zeit findet die fMRT Einsatz in der Neurochirurgie, hauptsächlich zur Bestimmung der Sprachzentren. Vor Operationen eines Gehirntumors kann damit untersucht werden, inwieweit sich funktionstragende Kortextareale in Tumornähe oder im Zugangsbereich zum Tumor befinden. Dies sind auch interessante Fragestellungen für die Strahlentherapie.

⁸Ein kognitives Zentrum ist z. B. das Sprachzentrum.

⁹Mit dem t-Test lässt sich überprüfen, ob zwei Messreihen mit n Messwerten sich statistisch signifikant unterscheiden.

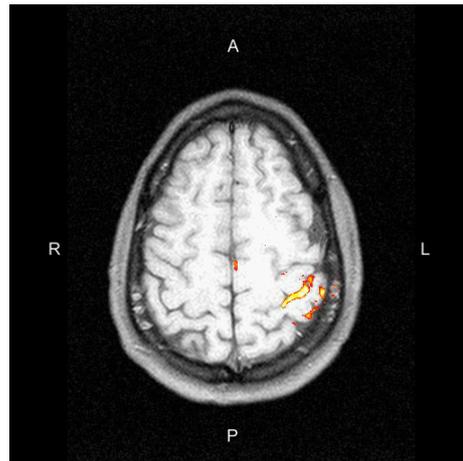


Abb. 2.21: Überlagerung der BOLD-Parameterkarte über morphologisches MR-Bild (aus [SM01]). Die Parameterkarte wurde durch Finger-Tapping-Paradigma der rechten Hand erzeugt. Die Einfärbungen zeigen die dabei aktiven motorischen Areale.

Neben der Aktivierung funktionaler Areale mittels Stimulation, bietet die Inhalation von Sauerstoffgas die Möglichkeit der BOLD-Bildgebung (Bongers [Bon04]). Durch die abwechselnde Inhalation von Raumluft und sauerstoffreichem Gas ändert sich die Sauerstoffsättigung im Blut, was wiederum einen messbaren BOLD-Effekt hat. Mit diesem Verfahren lässt sich der BOLD-Effekt nicht nur in aktivierten Arealen nachweisen, sondern im gesamten Kapillarraum des untersuchten Gebietes. Die damit gewonnen Informationen über die Perfusion haben gegenüber der DSC-MRI den Vorteil, dass die unangenehme Bolus-Injektion des Kontrastmittels wegfällt. Da dieses Verfahren jedoch noch sehr neu ist, gibt es bisher nur wenige Untersuchungen zur Einsatzfähigkeit. wegfallen

2.2.8 Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung

Eine ganz andere Information als bei den bisher vorgestellten Perfusionmessungen erhält man mit der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung. Bei diesem Verfahren wird die Beweglichkeit des extrazellulären Wassers beurteilt, das auf der Selbstdiffusion durch die Brown'sche Molekularbewegung basiert. Diese Selbstdiffusion wird charakterisiert durch den Diffusionskoeffizienten D [m^2/s]. Diese Größe steht mit physiologischen Vorgängen in engem Zusammenhang, denn im Gegensatz zu freiem Wasser (z. B. Liquor) unterliegt das im Interstitium gebundene Wasser Einschränkungen in seiner Beweglichkeit. Im Gehirn lassen sich diese Unterschiede in der Beweglichkeit mit speziellen diffusionsgewichteten MR-Messesequenzen aufzeichnen.

Durch den unterschiedlichen Gewebeaufbau weisen Tumoren andere Diffusionseigenschaften auf als Normalgewebe. Während bei einer Reduzierung des extrazellulären Raumes die Beweglichkeit der einzelnen Wassermoleküle eingeschränkt wird, ist eine Erweiterung des Interstitium gleichbedeutend mit einer erhöhten Diffusion.

Eine Reduzierung des extrazellulären Raumes tritt bei höhergradigen Gliomen mit einer großen Zelldichte auf. Im Gegensatz dazu haben niedergradige Gliome oftmals ein vergrößertes Interstitium (interstitielles Ödem). Aber auch im gesunden Gewebe selbst gibt es markante Unterschiede. Vor allem stellen die Markscheiden der Nervenzellen eine Barriere für die Diffusion dar. Diese Einschränkung der Beweglichkeit quer zum Verlauf der Nerven-

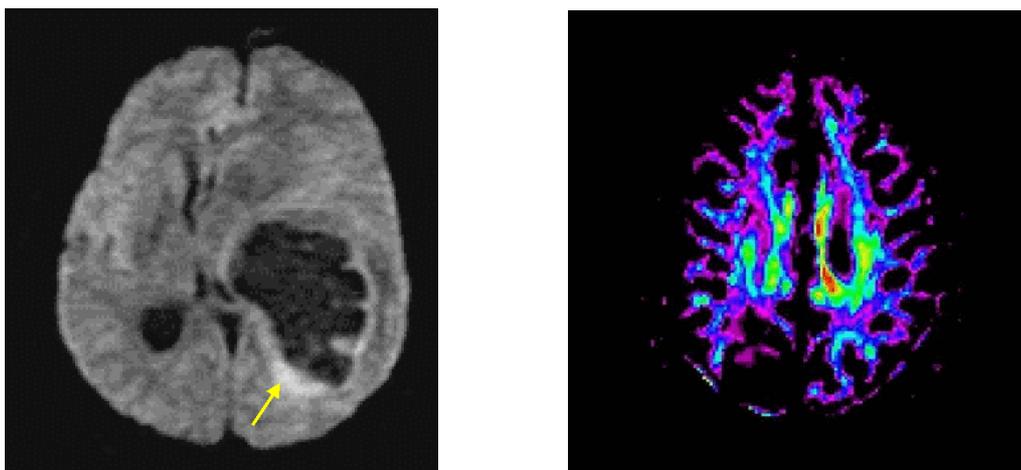


Abb. 2.22: links: Diffusionsgewichtetes Bild eines Patienten mit hochgradigem Gliom in der linken Schädelhälfte. Man sieht, dass die zentrale Nekrose eine hohe Diffusion aufweist (dunkel) und der Rand eine verminderte Diffusion aufweist (hell, siehe Pfeil). rechts: Darstellung von Regionen mit starker Anisotropie im Gehirn.

zellen wird Anisotropie genannt.

Das Messprinzip der Diffusionsbildgebung beruht darauf, dass Diffusionsprozesse eine Signalabschwächung verursachen. Hierzu erweitert man Bildgebungssequenzen um spezielle zusätzliche Diffusionsgradienten. Der Diffusionskoeffizient kann aus der Signalabschwächung bestimmt werden. Für die Spinecho-Bildgebung gilt ein einfacher exponentieller Zusammenhang zwischen Signalabschwächung und Diffusionskoeffizient:

$$\frac{S(b)}{S(b=0)} = e^{-bD} \quad (2.16)$$

Der Gradientenfaktor b [s/m^2] ist abhängig von den verwendeten Gradienten (Schlegel et al. [BS02] für weitere Informationen). Werden die Gradientenstärken in mehreren Aufnahmen variiert, ergibt sich ein exponentieller Verlauf der Messpunkte. Mit einem Exponentialfit an die Messreihe lässt sich der Diffusionskoeffizient bestimmen. Werden die Gradienten in unterschiedlichen Richtungen geschaltet, lassen sich die Unterschiede in der Beweglichkeit in unterschiedlichen Raumrichtungen aufgrund der Anisotropie messen. Man erhält für jedes Voxel einen Diffusionstensor (bei dieser Technik spricht man auch vom „diffusion tensor imaging“ – DTI):

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (2.17)$$

Die einfachste Möglichkeit zur Darstellung des Diffusionsprozesses ist es, ohne Variation der Gradientenstärke und -richtung die diffusionsabhängige Signalabschwächung abzubilden (Abbildung 2.22). Durch Nachverarbeitung lassen sich Parameterbilder erzeugen. Bilder der mittleren Diffusivität eines scheinbaren Diffusionskoeffizienten („apparent diffusion coefficient“ – ADC) basieren z. B. auf der Mittelung der Spur des Diffusionstensors und erlauben einen Rückschluss auf die zelluläre Dichte. Die Information über Anisotropie kann wiederum genutzt werden, um einzelne Markfaserverläufe darzustellen. Dazu werden die Richtungsinformationen des Tensors einzelner Voxel herangezogen (die Markscheide verläuft senkrecht

zur kleinsten „Diffusionsrichtung“) und mit den Informationen der Nachbarvoxel so in Zusammenhang gebracht, dass dadurch der Verlauf der Myelinscheide abgeleitet werden kann. Die Faserdichte wiederum lässt sich mit der Berechnung der fraktionellen Anisotropie (FA) darstellen. Details zu weiteren Darstellungsmöglichkeiten, Konzepten und Anwendungen des DTI finden sich im Übersichtsartikel von Le Bihan et al. [LMP⁺01].

Das Potential des DTI besteht hauptsächlich darin, dass damit relevante Bahnsysteme wie die Pyramiden- oder die Sehbahn visualisiert werden können. Dadurch wird die Möglichkeit geschaffen, diese Risikostrukturen zu identifizieren und in die Bestrahlungsplanung mit einzubeziehen.

2.3 Biologische Bildgebung in der Strahlentherapie – Stand der Technik

Die bisherigen Ansätze, Informationen über die Tumorbiologie in die Strahlentherapie zu integrieren, laufen darauf hinaus, ein einzelnes bestimmtes Verfahren auf seine Einsatzfähigkeit hin zu untersuchen und seine Möglichkeiten zu beschreiben. Es existiert kein System, das einen integrierten Ansatz für die biologische Bildgebung allgemein liefert.

Einsatz nuklearmedizinischer Bilder mit Aktivitätskonzentrationen

Die erste Möglichkeit, biologische Informationen für die Zielvolumendefinition zu nutzen, waren die nuklearmedizinischen Modalitäten PET und SPECT (siehe z. B. Munley et al. [MMS⁺99]). Durch diese Bilder bekommt man, wie schon erläutert, einen Eindruck über das Anreicherungsverhalten einzelner Organe oder Strukturen, je nach verwendetem Tracer. Aktuell benutzen die Bestrahlungsplanungs-Systeme jedoch nur Datensätze, die Aktivitätskonzentrationen enthalten. Wie im Abschnitt 2.2.2 ausgeführt, reicht es nicht aus, lediglich die im nativen PET-Datensatz enthaltenen Informationen über die gemessenen Aktivitätskonzentrationen als Maßstab für die Definition des Zielvolumens heran zu ziehen. Eine Umrechnung in SUV hingegen gewährleistet eine standardisierte Betrachtung der Information aus dem PET-Datensatz. Die genaue Ausdehnung der anreichernden Areale unterliegt dadurch nicht mehr den Einstellungen des Grauwertfensters und damit der Erfahrung bzw. Interpretation des Strahlentherapeuten, sondern es können die Erfahrungen der Nuklearmedizin bezüglich der SUV einzelner Tumoren und Tracern hinzugezogen werden.

Pharmakokinetische Parameterkarten aus FMISO-PET-Untersuchungen zur Hochdosisbestrahlung hypoxischer Areale

Ein weiterer Ansatz zur Integration biologischer Information in die Strahlentherapie sind die Arbeiten von Thorwarth und Alber. Sie wiederum zielen darauf ab, Informationen über hypoxische Areale in die Bestrahlungsplanung zu integrieren. Thorwarth et al. [TEPA05] haben ein deskriptives pharmakokinetisches Modell entwickelt, um FMISO-PET-Datensätze zu quantifizieren und damit die Identifizierung hypoxischer Areale standardisieren zu können. Alber et al. [APEM03] wiederum präsentieren ein Modell zur Dosisoptimierung für einen Dosisboost auf hypoxische Areale. Diese Kombination aus Quantifizierung und Dosisoptimierung zeigt auch den Vorteil, den die biologische Bildgebung für die Dosisberechnung haben kann. Indem hypoxische Areale eindeutig identifiziert und mit einer höheren Dosis bestrahlt werden, wurde ein standardisierter Ansatz für die inhomogene Bestrahlung des Zielvolumens, des „dose paintings“, entwickelt.

Bestrahlungsplanung mit Hilfe MR-spektroskopischer Parameterkarten

Neben dem weit verbreiteten Einsatz der Aktivitätskonzentrationen der PET-Bildgebung existieren vereinzelte Ansätze, weitere Verfahren der biologischen Bildgebung zu integrieren. Die größte Erfahrung hat dabei die Abteilung für Strahlentherapie der University of California in San Francisco (UCSF). In die Planung von Gliomen und Prostatatumoren wurden Informationen aus MR-spektroskopischen Untersuchungen einbezogen. Mit dem Verfahren von McKnight et al. [MNVN01] (vgl. Abschnitt 2.2.6.2) wurde für jedes Voxel ein „Abnormalitätsindex“ (AI) berechnet, auf dessen Basis Parameterkarten erstellt wurden. Die Integration dieser Parameterkarten in die Bestrahlungsplanung geschieht über die Registrierung eines MR-Datensatzes, der eine aus der Bildgebung bekannte Relation zum

Spektroskopie-Datensatz aufweist und dem Bestrahlungsplanungs-CT. Der Registrierungsalgorithmus generiert zuerst Oberflächen- und Volumenmasken vom morphologischen MR- und CT-Datensatz. Anschließend wird mit diesen Masken ein Surface-Match durchgeführt (Graves et al. [GNV⁺01]).

Mit diesem Verfahren wurden mehrere Studien von Pirzkall et al. [PMG⁺01] [PNM⁺02] [PLO⁺04] sowie von Nelson et al. [NGP⁺02] durchgeführt. In deren Rahmen wurde untersucht, inwieweit sich das Zielvolumen (GTV) ändert, wenn man die metabolischen Informationen in die Planung mit einbezieht. Es wurde gezeigt, dass metabolisch auffällige Areale teilweise über die standardisiert definierten Sicherheitssäume hinausgehen, es aber auch metabolisch völlig unauffällige Regionen innerhalb der Sicherheitssäume gibt. Die Ergebnisse sind also recht vielversprechend, was die Einflussmöglichkeiten der biologischen Bildgebung auf die Zielvolumendefinition betrifft. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass eine Entscheidungsfindung lediglich aufgrund der metabolischen Spektroskopie-Information nicht ausreicht, um zu einer adäquaten Festlegung des biologischen Zielvolumens zu kommen. Weiterhin wurde zur Darstellung des AI eine Kontur um den Rand der Region interpoliert, in der sich die Voxel mit einem hohen AI befanden. Es ist fraglich, ob eine Interpolation auf Basis von Voxeln mit einem Volumen von 1 cm^3 zuverlässige Informationen liefert. Das Spektrum eines Voxels stellt eine Mittelung über die Metabolitenkonzentration dar. Es ist also eine Repräsentierung vieler Zellen. Wo sich die für ein abnormales Spektrum verantwortlichen Tumorzellen innerhalb des Voxels befinden, lässt sich nicht feststellen. Die nicht interpolierte Darstellung der Quantifizierungsergebnisse für die gesamten Voxel unterliegt damit zwar einem starken Partialvolumeneffekt, repräsentiert jedoch die Messergebnisse exakter als bei Interpolation.

2.4 Bildregistrierung zur Korrelation biologischer Informationen und Planungs-CT

Die Grundlage für die Bestrahlungsplanung, insbesondere für die Dosisberechnung, ist ein CT-Datensatz. Die darin abgespeicherten Hounsfield Units (HU) repräsentieren die Abschwächungskoeffizienten des Gewebes für Röntgenstrahlen, welche wiederum abhängig von der Dichte des Gewebes sind. Sie erlauben eine standardisierte Betrachtung der abgebildeten Organe, Knochen und Gewebe. Gleiche Organe haben bei CT-Untersuchungen immer in etwa die gleichen HU (ungefähre Werte: Luft -1000, Wasser 0, Weichteilgewebe -100 bis 100, Knochen ab 100). Durch die Abbildung der gemessenen Hounsfield-Werte auf 256 Grauwerte lassen sich mit unterschiedlichen Grauwertfenstern unterschiedliche Gewebstypen darstellen. Ein Beispiel wäre ein Weichteilfenster, das die Grauwerte auf die HU zwischen -100 und 100 verteilt, die HU < -100 werden schwarz dargestellt und die HU > 100 werden weiß dargestellt. Zusätzlich werden die dichteabhängigen HU zur Dosisberechnung in der virtuellen Therapiesimulation benötigt, da man mit ihrer Hilfe ausrechnen kann, wie viel einer festgelegten applizierten Dosis im jeweiligen Voxel verbleibt. Weitere Informationen zur Computertomographie, Hounsfield Units und Dosisberechnung liefern Schlegel et al. [BS02].

Durch diese Eigenschaften ist der CT-Datensatz zur Zeit für die Planung einer Strahlentherapie mit einem Linac nicht zu ersetzen, obwohl er dem MR-Datensatz z. B. beim Weichteilkontrast unterlegen ist (siehe Abbildung 2.23). Die Intensitätswerte, die in einem MR-Datensatz abgespeichert werden, unterliegen keiner Konvention. Sie sind abhängig von der verwendeten Messsequenz, vom Gerät und vom Hersteller. Obwohl sich z. B. die T2-gewichteten Bilder zweier MR-Scanner nach entsprechender Fensterung visuell sehr ähnlich sind, können die Voxelintensitäten einer bestimmten Struktur sehr unterschiedliche Werte aufweisen. Die Voxelintensitäten bestimmter Strukturen sind damit nicht vergleichbar. Weiterhin besteht bei MR-Bildern kein Zusammenhang zwischen abgespeicherter Intensität und der benötigten Dichteinformation. Der Einsatz von MR-Bildern (oder Bildern anderer Modalitäten) für die Zielvolumendefinition ist deshalb nur dann möglich, wenn sie sich in räumlicher Übereinstimmung zum Bestrahlungsplanungs-CT befinden, um durch eine Bildfusionierung die Informationen beider Modalitäten in einem Bild darzustellen. Bei der Bildfusionierung von CT und MR erhält man somit eine Kombination aus gutem Knochen-Weichteil- und gutem Weichteil-Kontrast (siehe Abbildung 2.23 rechts) und kann damit Zielvolumen und Risikostrukturen besser abgrenzen.

Um zwei Bilddatensätze in räumliche Übereinstimmung zu bringen, existieren eine Reihe von Algorithmen. Im Folgenden wird die Registrierungsproblematik im Allgemeinen beschrieben und Lösungsansätze kurz erläutert. Weiter werden die besonderen Anforderungen für die Registrierung biologischer Bildinformationen mit CT-Datensätzen beschrieben und schließlich mit der Registrierung durch Maximierung der Mutual Information ein Algorithmus präsentiert, der für diese Aufgabe gut geeignet ist.

2.4.1 Registrierungsproblematik

Unter dem Begriff der „Registrierung“ medizinischer Bilddaten versteht man die Bestimmung einer Transformation, welche jeden Bildpunkt eines Datensatzes auf den anatomisch entsprechenden Punkt eines anderen Datensatzes abbildet. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über das Gebiet der Registrierung medizinischer Bilddaten gegeben. Für weitere Informationen sei hier auf den Review-Artikel von Hill et al. [HBHH01] verwiesen, der das

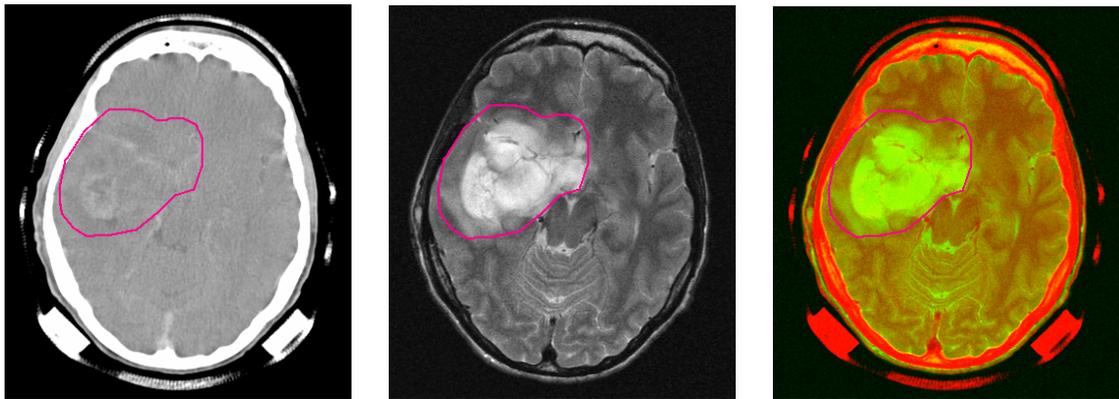


Abb. 2.23: Vergleich eines CT- (links), eines T2 gewichteten MR-Bildes (mitte) und eines Fusionsbildes (rechts), zur Darstellung des besseren Weichteilkontrasts im MR. Die Informationen aus dem MR erscheinen grün, die aus dem CT rot. Das jeweils eingezeichnete Zielvolumen wurde mit Hilfe der hyperintensiven Region des MR-Bildes definiert.

Gebiet der Registrierung medizinischer Bilddaten sehr detailliert beschreibt.

Registrierungsverfahren lassen sich nach unterschiedlichen Kriterien unterteilen. Zum einen gibt es Unterschiede hinsichtlich der zur Registrierung benutzten Informationen. Grundlage für die Registrierung können z. B. bestimmte Landmarken sein, die in beiden zu registrierenden Datensätzen identifizierbar sind. Die Landmarken können natürlicher Art sein (intrinsisch) oder vor der Aufnahme künstlich ins Field of View des Scanners eingebracht werden (extrinsisch). Weiterhin lassen sich Datensätze mit Hilfe von generierten Oberflächen oder den Voxelintensitäten registrieren. Außerdem können die Verfahren danach unterschieden werden, ob Datensätze einer Modalität oder unterschiedlicher Modalitäten registriert werden müssen. Schließlich lassen sich rigide und elastische Registrierungen unterscheiden.

2.4.1.1 Unterschiedliche Informationen zur Registrierung

Als Informationsgrundlage für die Registrierung können Landmarken herangezogen werden, die sich in beiden Datensätzen abbilden. Sie lassen sich nach intrinsischen und extrinsischen Landmarken unterscheiden. Intrinsische Landmarken können z. B. Verzweigungen von Blutgefäßen sein, die sich sehr gut zur CT-CT- oder CT-MR-Registrierung eignen. Extrinsische Verfahren benutzen zur Registrierung künstliche, in beiden Datensätzen sichtbare Objekte, so genannte Markersysteme. Registriert wird dabei über die Markerpositionen in den einzelnen Schichten der Datensätze. Diese Marker werden vor der Bildaufnahme in fester Relation zum Patienten gebracht (aufgeklebt, angeschraubt oder über ein Maskensystem verbunden). Sie sind bei der Bildauswertung gut sichtbar und damit sehr gut lokalisierbar. Der Vorteil der Registrierung mit Markersystemen ist die hohe Geschwindigkeit bei hoher Genauigkeit. Nachteilig ist jedoch, dass bei diesen Verfahren die Markerpositionen korreliert werden, ohne die Anatomie zu betrachten. Wenn in den unterschiedlichen Untersuchungen die Relation des Patienten zum Markersystem nicht exakt die gleiche ist, wirkt sich das sehr stark auf die Qualität des Registrierungsergebnisses aus.

Zuverlässige Ergebnisse erreicht man auch mit der Registrierung von Oberflächen oder

Gewebegrenzen (z. B. die Hautoberfläche). Wenn es also möglich ist, gleiche Oberflächen in zwei Datensätzen automatisch zu segmentieren, ergibt sich die Möglichkeit, diese Oberflächen miteinander zu registrieren. Hill et al. [HBHH01] beschreiben hierzu einige interessante Ansätze, wie z. B. den Head-and-Hat-Algorithmus zur Registrierung von Datensätzen des Kopfes.

Eine weitere Informationsgrundlage für die Registrierung sind die Intensitätswerte der Voxel eines Datensatzes. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass keine Vorverarbeitungsschritte (wie bei der Oberflächen-basierten Registrierung) benötigt werden und auch keine zusätzlichen Informationen (Markersysteme) in die Bilder mit eingebracht werden müssen. Die voxel-basierte Registrierung hat sich in den letzten Jahren als die leistungsfähigste und vielseitigste Methode herausgebildet und wird in den folgenden Abschnitten bevorzugt betrachtet.

2.4.1.2 Mono- und multi-modale Registrierung

Ein weiteres Kriterium für die Wahl des Registrierungsalgorithmus ist, ob Datensätze einer Modalität vorliegen oder ob sie von unterschiedlichen Modalitäten stammen. Fast allen Registrierungsverfahren ist gemeinsam, dass sie iterativ arbeiten und das Ergebnis einer Iteration mit einer so genannten Gütefunktion bewerten. Durch die Minimierung dieser Gütefunktion wird die endgültige Transformation zwischen den Datensätzen ermittelt. Bei voxel-basierten Verfahren werden Ähnlichkeitsmaße als Bewertungskriterium benutzt, z. B. ist ein hoher Korrelationskoeffizient zweier Grauwertbereiche bei mono-modaler Registrierung ein Hinweis auf große Ähnlichkeit und gute Überlagerung.

Im Gegensatz zu mono-modalen Ansätzen, muss das Ähnlichkeitsmaß multi-modaler Registrierungsverfahren mit Unterschieden in den Grauwerten der jeweiligen Bilder umgehen können. Eine unabdingbare Voraussetzung ist bei der voxel-basierten multi-modalen Registrierung, dass die in den Bildern enthaltenen Informationen ungefähr das gleiche darstellen. So ist die voxel-basierte Registrierung zwischen morphologischem CT und funktionellem PET nur dann möglich, wenn im PET-Bild durch die unterschiedliche Kontrastmittelaufnahme in unterschiedlichen Regionen auch eine implizite Repräsentation der Morphologie enthalten ist. Das heißt, dass die Registrierung eines PET-Bildes, in dem lediglich der Tumor abgebildet ist, mit einem CT-Bild nicht möglich ist. Da sich jedoch in PET-Bildern durch Hintergrundrauschen des Tracers meistens der Körper vom Hintergrund abhebt, ist eine erfolgreiche Registrierung oftmals trotzdem möglich (siehe dazu auch Abbildung 2.4 im Abschnitt 2.2.2). Bei fehlenden sich entsprechenden morphologischen Informationen kann durch Einsatz extrinsischer Markersysteme, die solche Informationen künstlich ins Bild einbringen, trotzdem eine erfolgreiche Registrierung erreicht werden. Für multi-modale Registrierung benötigt man ein System, das mit Materialien bestückt werden kann, die sich in der jeweiligen Modalität gut abzeichnet (Metalldrähte bei CT, Kontrastmittel bei MR und Radiopharmaka bei PET).

2.4.1.3 Rigide und elastische Registrierung

Ein letztes Unterscheidungskriterium ist die Art und Weise, wie die Transformationen zwischen den zu registrierenden Datensätzen bestimmt werden. Bei der rigiden Registrierung wird eine einzige Transformation bestimmt, um die Datensätze in Übereinstimmung zu bringen. Dieses Verfahren bietet sich dann an, wenn die anatomischen Unterschiede in den Datensätzen vernachlässigt werden können. Wenn diese Unterschiede so groß werden, dass

die rigide Registrierung keine zufrieden stellenden Ergebnisse mehr liefert, müssen sie im Registrierungsverfahren entsprechend berücksichtigt werden. Solche Unterschiede können durch Änderungen in der Anatomie verursacht werden, z. B. unterschiedlicher Füllungsgrad von Hohlorganen bei Datensätzen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen wurden. Außerdem bilden einige MR-Aufnahmesequenzen die Anatomie verzerrt ab, was zu schlechten Ergebnissen bei rigider Registrierung führen kann.

Zur Registrierung von anatomisch veränderten oder verzerrten Datensätzen reicht eine einzige Transformation nicht mehr aus, um zufrieden stellende Ergebnisse zu erzielen. Vielmehr muss für jedes Voxel des Bildes eine eigene Transformation ermittelt werden. Zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten müssen jedoch nicht alle Voxel des Datensatzes mit einbezogen werden, sondern der Korrelationskoeffizient kann auch lediglich für wenige Voxel große Subregionen, so genannte Templates, des Bildes berechnet werden. Die Unterteilung der Bilder in viele Subregionen erhöht die Wahrscheinlichkeit wenig oder nicht verformte äquivalente Subregionen zu finden und somit die Qualität der Registrierung zu verbessern. Damit erreicht man eine Erweiterung der Registrierung von rigiden zu elastischen Ansätzen. Neben dem Template-Verfahren zur elastischen Registrierung ist die Berechnung des optischen Flusses nach Horn und Schunck [HS80] ein weit verbreiteter Ansatz zur elastischen Registrierung. Es basiert auf der Bewegungsbestimmung analog zur Strömungsphysik, also dass sich die Grauwerte selbst nicht verändert haben, sondern lediglich zwischen zwei Aufnahmen über das Bild „geflossen“ sind (Jähne [Jäh93]).

Natürlich kann bei elastischer Registrierung nicht für jedes Voxel ein korrespondierendes Voxel im anderen Datensatz gefunden werden, z. B. bei Regionen mit sehr homogenen Grauwerten. Deshalb werden bei elastischen Verfahren die Transformationen nur für einige Stützstellen berechnet, bei denen die Transformation aufgrund ihrer Grauwertcharakteristik sehr gut bestimmt werden kann. Korrespondierende Stützstellen in den beiden Datensätzen entsprechen Verschiebungsvektoren. Um den gesamten Datensatz zu transformieren, muss zwischen den Verschiebungsvektoren interpoliert werden, es wird ein Verschiebungsvektorfeld berechnet. Ein häufig eingesetztes Verfahren zur Interpolation bei elastischer Registrierung sind die Thin-Plate-Splines nach Bookstein [Boo89]. Die Werte zwischen den Stützstellen verhalten sich so, wie bei einer sehr dünnen verbogenen Metallplatte, die an den Stützstellen angehoben wird. Die Interpolation zwischen den Verschiebungsvektoren erscheint dadurch sehr glatt. Diese Interpolationsmethode eignet sich für die unterschiedlichsten Registrierungsverfahren (z. B. beim landmarken-basierten elastischen Matching nach Rohr et al. [RSS⁺96]).

2.4.2 Randbedingungen für die Registrierung durch die Bildgebung

Die tatsächlichen Gegebenheiten bei der Bildgebung unterscheiden sich oft von den theoretischen Annahmen der Registrierungsverfahren. Besonders die biologische Bildgebung liefert hier eine Reihe von Beispielen für Randbedingungen, die eine Registrierung erschweren oder gar unmöglich machen. Teilweise basieren diese Randbedingungen auf der speziellen Bildgebung für diagnostische Fragestellungen, welche für strahlentherapeutische Zwecke (und damit die Möglichkeit der Registrierung mit einem CT-Datensatz) angepasst werden können. Teilweise jedoch enthalten die Datensätze biologische Informationen, die rein gar nichts mit der Morphologie aus den CT Bildern gemeinsam haben und somit eine direkte Registrierung ohne Umwege unmöglich machen.

Das beste Beispiel für nicht registrierbare Datensätze liefert das chemical shift imaging (CSI) mittels MR Spektroskopie, mit dem metabolische Informationen in sehr großen Voxeln

von ca. 1 cm^3 (Abbildung 2.20) dargestellt werden können. Eine CSI-Bildserie gehört jedoch immer zu einer größeren Sammlung von Bildserien, die während einer Sitzung aufgenommen werden. Es ist nämlich notwendig, vor der Spektroskopie einen morphologischen Datensatz aufzuzeichnen und auf diesem das Untersuchungsvolumen („Field of View“ – FOV) der spektroskopischen Untersuchung zu definieren. Da die Spektroskopie, wie erwähnt, sehr empfindlich für Störsignale ist, umfasst dieses FOV immer nur einen Teil der abgebildeten Morphologie (bei Aufnahmen des Gehirns darf z. B. der Schädelknochen nicht im FOV enthalten sein). Dieser vorher aufgezeichnete morphologische Datensatz hat das gleiche Koordinatensystem wie der CSI-Datensatz. Damit lässt sich jede Schicht im CSI-Datensatz einer Schicht im morphologischen Datensatz zuordnen (meistens sind die Schichtdicken im CSI-Datensatz viel größer als im morphologischen, dadurch lässt sich eine spektroskopische Schicht normalerweise mehreren aufeinander folgenden morphologischen Schichten zuordnen). Durch die Registrierung des morphologischen Datensatzes mit dem Bestrahlungsplanungs-CT und der anschließenden Übertragung der berechneten Transformation auf den CSI-Datensatz kann eine Registrierung der Spektroskopie mit dem Bestrahlungsplanungs-CT erreicht werden.

Das gleiche Verfahren lässt sich auch bei den Parameterkarten der T1w DCE-MRI anwenden, da die Parameterkarten die gleiche Geometrie haben wie die morphologischen Datensätze der Zeitserie. Die Grundlage der Registrierung ist der erste morphologische Datensatz der dynamischen Studie, da in ihm noch keine Veränderungen durch Kontrastmitteleinflutung die Registrierung beeinflussen können.

Der Einsatz der Endorektalspule, unter anderem bei den dynamischen MR-Studien der Prostata, erschwert eine erfolgreiche Registrierung. Die Endorektalspule wird benötigt, um die Signalausbeute der tief liegenden Prostata zu optimieren. Nur durch Einsatz der Oberflächenspulen ist das Signal aus der Prostata bei den schnellen dynamischen Serien zu schwach, um damit eine zuverlässige Quantifizierung der Kontrastmittelanreicherung durchzuführen. Durch den notwendigen Einsatz der Endorektalspule tritt jedoch eine starke Veränderung der Anatomie auf; genauer gesagt wird das Rektum im Gegensatz zum Bestrahlungsplanungs-CT stark aufgebläht (Abbildung 2.13). Der Einfluss dieser anatomischen Veränderungen auf die Registrierung zwischen Bestrahlungsplanungs-CT und T1w DCE-MRI und die anschließende Fusionierung von CT und Parameterkarten wird im Abschnitt 3.1.5 genauer untersucht.

Außer der erhöhten Signalausbeute ist die Endorektalspule noch dafür verantwortlich, dass die Prostata gleichmäßig „ausgeleuchtet“ wird. Werden bei MR-Aufnahmen des Körperstamms lediglich Oberflächenspulen verwendet, kann aufgrund der abnehmenden Sensitivität der Spule proportional zur Entfernung des gemessenen Gewebes ein Intensitätsshift zum Körperinneren festgestellt werden. Morphologisch gleiche Regionen erscheinen dadurch umso dunkler, je weiter sie von der Spule entfernt sind, was bei einer voxel-basierten Registrierung problematisch ist. Dies ist dann von Interesse, wenn in Zukunft mit T1w DCE-MRI die Perfusion von Organen des Körperstamms quantifiziert werden soll und nur Oberflächenspulen eingesetzt werden können. Die MR-Bildgebung bietet zur Kompensation die Möglichkeit, bei einer Messung zuerst den Intensitätsshift durch unterschiedliche Einstellungen der Spulen zu messen und nach der eigentlichen Bildgebung zu korrigieren. Dies hat jedoch einen erhöhten Rauschpegel zur Folge. Zur Korrektur der Intensitätsverschiebungen existieren auch mathematische Ansätze, welche den Signal-Rausch-Abstand unverändert lassen aber den Intensitätsveränderungen bestimmte Annahmen zugrunde legen (siehe dazu die Arbeiten von Sled et al. [SZE98], van Leemput et al. [VMVS99], Lai et al. [LF99], Guillemaud et al. [GB96], Brechbühler et al. [BGS96] und Gilles et al. [GBD⁺96]).

Ein letztes erwähnenswertes Phänomen aus der MR-Bildgebung, das die Registrierung be-

hindert, sind Stauchungen und Verzerrungen durch Suszeptibilitätsartefakte bei bestimmten MR-Sequenzen, z. B. „echo-planar imaging“ (EPI). Diese Sequenzen werden bei DSC-MRI und fMRI benutzt und dort sind die Suszeptibilitätseffekte zwischen Blutgefäßen und umliegendem Gewebe ja durchaus erwünscht. Bei anderen Grenzflächen, wie zwischen Luft und Knochen im Schädel, resultiert aus Suszeptibilitätsartefakten eine gestauchte Darstellung des Schädels, was wiederum der korrekten Registrierung zwischen EPI-Bild (bzw. Perfusions-Parameterbild) und Bestrahlungsplanungs-CT im Wege steht. Zur Lösung dieses Problems bietet sich der Einsatz der elastischen Registrierung an, wobei eine vielseitig einsetzbare multi-modale elastische Registrierung im Moment noch Gegenstand intensiver Forschungsaktivitäten darstellt.

2.4.3 Registrierung durch Maximierung der Mutual Information

Im folgenden Abschnitt wird das Registrierungsverfahren durch Maximierung der Mutual Information (MI) detaillierter dargestellt. Das Verfahren basiert auf fast gleichzeitig unabhängig voneinander veröffentlichten Arbeiten von Viola und Wells [VW97] [WVA⁺96] sowie Maes et al. [MCV⁺97]. Die MI hat sich bei vielen Anwendungen als sehr zuverlässiges Verfahren erwiesen, das reproduzierbare und robuste Ergebnisse liefert. Beispielsweise vergleichen Studholme et al. [SHH97] MI mit einigen anderen Verfahren (u. a. Kreuzkorrelation, Minimierung der Varianz der PET-Intensitäten, Entropie des Merkmalsraums) zur Registrierung von MR und PET-Bildern und kommen zum Ergebnis, dass MI die besten Ergebnisse liefert. Neuere Publikationen zeigen für bestimmte Anwendungen zwar Vorteile für die „Correlation Ratio“¹⁰ gegenüber der MI (Clippe et al. [CSM⁺03]), jedoch haben umfangreiche Erfahrung mit der MI dazu geführt, für diese Arbeit MI zu favorisieren.

Die MI basiert auf einem Konzept aus der Kommunikationstheorie, das die über einen Kommunikationskanal empfangene Information beschreibt. Die empfangenen Symbole kommen aus einem begrenzten Pool von Symbolen, die alle eine unterschiedliche Auftrittswahrscheinlichkeit haben. Die Information eines empfangenen Symbols ist dann am größten, wenn seine Auftrittswahrscheinlichkeit am geringsten ist. Ein Maß für Information als solche wurde von Shannon eingeführt, die Entropie:

$$H = - \sum_i p_i \cdot \log(p_i),$$

mit der Wahrscheinlichkeit p_i , ein bestimmtes Symbol zu empfangen. Bei zwei Kanälen A und B wird die gemeinsame Entropie folgendermaßen definiert:

$$H(A, B) = - \sum_a \sum_b p_{AB}(a, b) \cdot \log(p_{AB}(a, b)),$$

mit der gemeinsamen Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion $p_{AB}(a, b)$ für die beiden Kanäle A und B .

Übertragen auf das Problem der Registrierung medizinischer Bilddaten kann das Konzept des Empfangens von Symbolen über einen Kommunikationskanal mit dem Auftreffen von Intensitätswerten der Voxel gleichgesetzt werden. Die gemeinsame Entropie zweier Bilder kann dann mit den Intensitätswerten der Voxel berechnet werden, die die gleichen Koordinaten haben. Eine gute Korrelation der Bilder wird erreicht, wenn die gemeinsame Entropie

¹⁰Die Correlation Ratio basiert ähnlich wie die MI auf informationstheoretischen Ansätzen (siehe Roche et al. [RMPA98]).

reduziert wird, d. h. dass die Wahrscheinlichkeit des gemeinsamen Auftretens zweier Werte der beiden Bilder sehr groß ist.

Wenn zwei Zufallsvariablen (Bilder) voneinander unabhängig sind, ist ihre gemeinsame Entropie gleich der Summe der Einzelentropien. Je ähnlicher sich zwei Bilder A und B sind, desto kleiner ist ihre gemeinsame Entropie und damit gilt

$$H(A, B) \leq H(A) + H(B).$$

Die MI wiederum wird auf den beiden Einzelentropien und der gemeinsamen Entropie zweier Bilder A und B berechnet und wird folgendermaßen definiert:

$$MI(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) = \sum_a \sum_b p_{AB}(a, b) \cdot \log \frac{p_{AB}(a, b)}{p_A(a) \cdot p_B(b)}.$$

Wenn nun die Intensität eines Voxels in einem Bild gegeben ist und es mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich ist, die Intensität des äquivalenten Voxels im anderen Bild vorherzusagen, ist die MI sehr hoch.

In einem Maximierungsprozess wird die MI zweier 3D-Datensätze berechnet. Entsprechend der eingesetzten Maximierungsstrategie wird der zu registrierende Datensatz transformiert und die MI erneut berechnet. Für den Einsatz der biologischen Bildgebung in der Strahlentherapie sind die berechneten Transformationsparameter dann auch dafür geeignet, die Parameterkarten, die im gleichen Koordinatensystem wie der ursprüngliche morphologische Datensatz liegen, auf den CT-Datensatz zu transformieren.

Die MI ist in ihrer ursprünglichen Form abhängig von der Größe des gemeinsamen Schnittvolumens, das wiederum von der jeweiligen Transformation abhängig ist. Das Schnittvolumen ist während des Registrierungsprozesses also nicht konstant. Besteht das Schnittvolumen der beiden Bilder lediglich aus der den Patienten umgebenden Luft, so ergibt dies einen großen MI-Wert und das Registrierungsergebnis kann die Korrelation von medizinisch völlig irrelevanten Bereichen zur Folge haben. Um die Registrierung medizinischer Bilddaten mittels MI unabhängig vom Schnittvolumen und damit robuster zu machen, wurde die Normalized Mutual Information eingeführt (Studholme et al. [SHH99]):

$$NMI(A, B) = \frac{H(A) + H(B)}{H(A, B)}.$$

Da die Qualität der Registrierungsergebnisse mit MI davon abhängt, inwieweit Grauwerte in den Bildern gemeinsam auftreten, stellt eine Erweiterung der an sich rigiden Registrierung mit MI hin zur elastischen Registrierung eine große Herausforderung dar. Die Verbundwahrscheinlichkeit des gemeinsamen Auftretens wird nämlich immer zuverlässiger, je mehr Bildpunkte betrachtet werden. Bei elastischen Ansätzen werden in der Regel nur Subregionen der Datensätze verglichen, die relativ wenige Voxel haben und somit eine unzuverlässigere Verbundwahrscheinlichkeit. Die vorgestellten Ansätze zur elastischen Registrierung mit MI (zum Beispiel von Kim et al. [KBFM96] und Meyer et al. [MBKB99]) sind deshalb spezialisiert auf bestimmte Modalitäten oder erfordern starke Parametrisierungen durch den Benutzer. Für den multi-modalen Routineeinsatz sind sie momentan noch zu unzuverlässig.

3 Ergebnisse

Das zentrale Thema dieser Arbeit ist die Integration der biologischen Bildgebung in die Strahlentherapie unter der Prämisse, einen einheitlichen Einsatz der unterschiedlichen Verfahren in der Routine zu ermöglichen. Basierend auf dieser Anforderung wurde ein Workflow entwickelt, der eine einheitliche Verarbeitung der Informationen aus unterschiedlichen Modalitäten ermöglicht und diese Informationen für die Zielvolumendefinition zur Verfügung stellt. Im folgenden Kapitel werden die Bestandteile des Workflows erläutert und das implementierte Modul vorgestellt, in dem der Workflow abgebildet wird. Weiterhin wird ein System vorgestellt, das es ermöglicht das vielschichtige Wissen über die biologische Bildgebung zu sammeln und für den Strahlentherapeuten aufzubereiten. Damit soll den Therapeuten der Zugang zu den neuen Verfahren erleichtert werden und die von der biologischen Bildgebung unterstützte Zielvolumendefinition auf eine fundierte Basis gestellt werden. Abschließend werden in diesem Kapitel die Ergebnisse der Zielvolumendefinition von Beispielpatienten präsentiert, um die Leistungsfähigkeit einzelner Verfahren der biologischen Bildgebung zu demonstrieren.

3.1 Workflow zur Integration der biologischen Bildgebung

Ein großes Problem, das die Nutzung der biologischen Bildgebung für die Strahlentherapie erschwert, ist die Notwendigkeit der Nachverarbeitung der Bilddaten, da die bildgebenden Modalitäten für viele Verfahren nur unausgewertete Rohdaten liefern. Für viele existierende Modelle oder Verfahren gibt es eigenständige wissenschaftliche und kommerzielle Auswerteprogramme, die jedoch lediglich für einzelne Fragestellungen in der Diagnostik oder der Verlaufskontrolle eingesetzt werden und stets auf bestimmte Verfahren spezialisiert sind. Beispielsweise existiert im DKFZ eine Eigenentwicklung zur Analyse der T1w DCE-MRI mit dem deskriptiven pharmakokinetischen Modell, die eingesetzt wird, um diagnostische Fragestellungen im Bereich der Prostata zu untersuchen. Ein weiteres Programmpaket, mit dem sich Daten aus der Nuklearmedizin analysieren lassen, ist PMOD (PMOD Technologies Ltd., Zürich, Schweiz). Zur Quantifizierung nuklearmedizinischer Parameter stellt es unter anderem diverse Kompartimentmodelle und die Patlak-Analyse zur Verfügung.

3.1.1 Notwendigkeit eines integrierten Ansatzes

Bei Diagnose und Verlaufskontrolle ist der Befund „Tumor/Nicht-Tumor“, der Grad des Tumors (Staging), der Befall der Lymphknoten und das Entdecken von Metastasen von zentralem Interesse. Die Notwendigkeit der genauen Abgrenzung des Tumorrandes oder der Risikostrukturen ist nicht gegeben. Deshalb liefern viele Auswertesysteme keine Parameterkarten mit hoher räumlicher Auflösung, sondern präsentieren die Ergebnisse der Auswertung als quantitativen Wert für eine vorher definierte ROI oder für den ganzen Datensatz (z. B. als Plot bei Verfahren, die Parameter durch ein Kurvenfitting ermitteln oder reine Zahlenwerte bei der Berechnung des SUV). Selbst bei den Systemen, die Parameterkarten generieren, bieten nur wenige einen DICOM-Export an, der notwendig wäre, um die Karten im Bestrahlungsplanungssystem einsetzen zu können. Nicht zu vergessen ist die un-

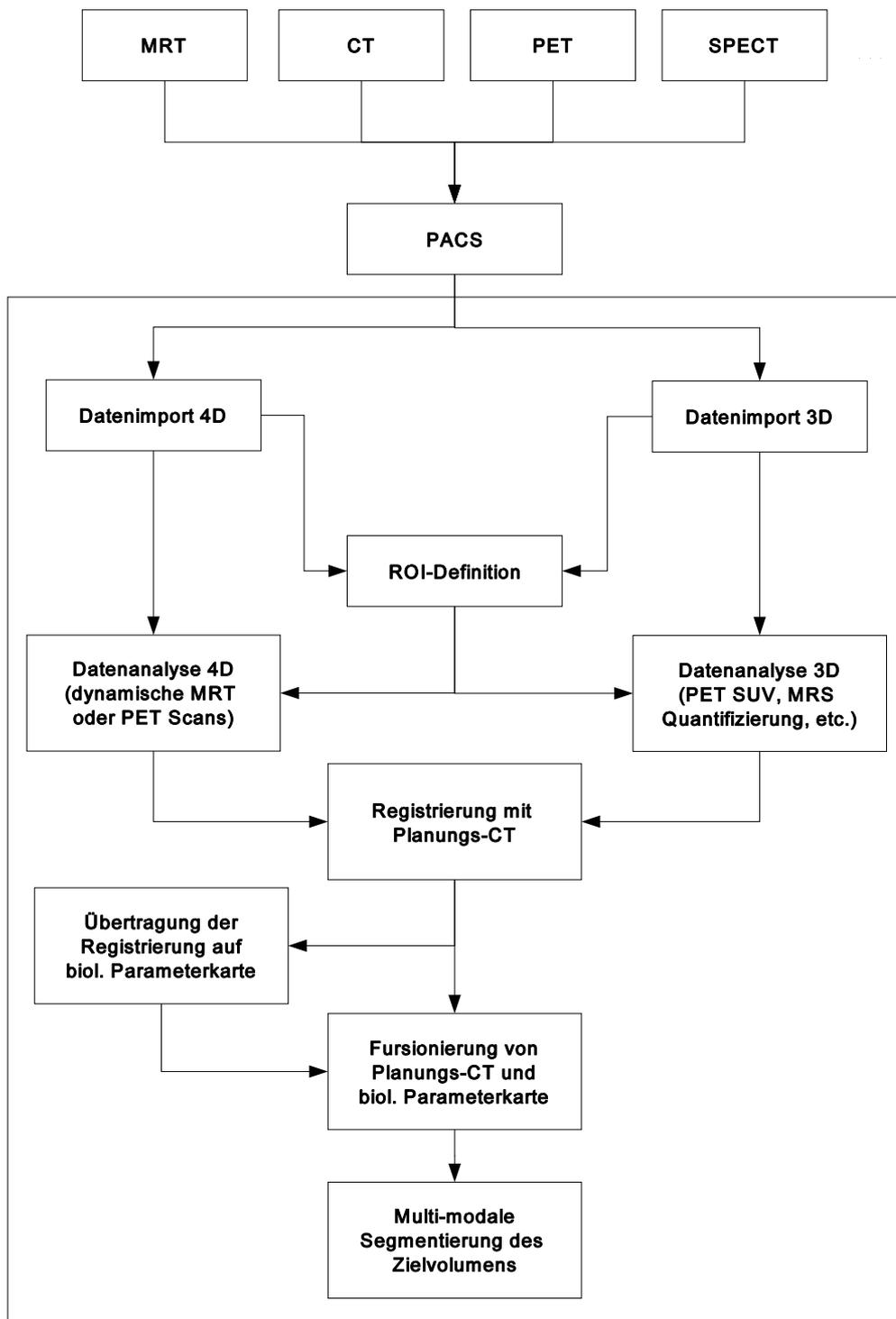


Abb. 3.1: Darstellung des Workflows zur Integration biologischer Informationen in die Strahlentherapie.

terschiedliche Bedienung der Systeme, die oft Spezialwissen und eine intensive Einarbeitung erfordert.

Eine weitere Aufgabe ist die Registrierung der Parameterkarten mit dem Bestrahlungsplanungs-CT, was eine unabdingbare Voraussetzung für den Einsatz der Parameterkarten in der Strahlentherapie ist. Bei vielen Parameterkarten ist eine direkte Registrierung mit dem CT aus den bereits beschriebenen Gründen nicht möglich. Um die Parameterkarten mit dem CT fusionieren zu können, ist es deshalb notwendig, die den Parameterkarten zugrunde liegenden morphologischen Datensätze mit dem CT zu registrieren und die ermittelte Transformation auf die Parameterkarte zu übertragen. Existieren keine unmittelbar zugrunde liegenden morphologischen Datensätze, wie z. B. bei den spektroskopischen Datensätzen, ist es notwendig, bei der Bildgebung morphologische Datensätze zu generieren, die eine bekannte räumliche Relation zur Parameterkarte haben (Details hierzu im Abschnitt 3.1.5).

All diese Gegebenheiten erfordern einen integrierten Lösungsansatz, um die biologische Bildgebung in der Strahlentherapie routinemäßig einsetzen zu können. Mit einem in mehrere Einzelschritte unterteilten Workflow, der in ein Bestrahlungsplanungs-System integriert ist, wird es möglich, die unterschiedlichen Anforderungen an Auswertung und Registrierung zu berücksichtigen und das System für weitere Modalitäten, Auswerteverfahren oder Registrierungsalgorithmen offen zu halten. Weiterhin hat die Zusammenführung der unterschiedlichen Analyseverfahren in einem einzigen System den Vorteil einer einheitlichen Datenkonversion von DICOM (im Gegensatz zur notwendigen Umwandlung unterschiedlicher proprietärer Datenformate beim Einsatz mehrerer unterschiedlicher Auswerteprogramme) sowie der gleichen Programmbedienung und dadurch einer erhöhten Benutzerakzeptanz.

3.1.2 Übersicht über die Bestandteile des Workflows

Abbildung 3.1 zeigt einen Überblick über den entwickelten Workflow. Der Datenimport aus dem PACS („picture archiving and communication system“), in dem die Daten nach der Aufnahme gespeichert werden, ist unterteilt in 3D- und 4D-Import (für dynamische Bildserien). Für einige Analyseverfahren ist es notwendig, eine ROI im Datensatz einzuzeichnen, um die Analyse lediglich auf einen bestimmten Bereich zu begrenzen oder eine tumor-versorgende Arterie (AIF) zu definieren. Die anschließende Datenanalyse führt zu Datensätzen, in denen die jeweilige biologische Information quantifiziert abgespeichert ist, den biologischen Parameterkarten. Die Analyseverfahren sind in den Workflow über standardisierte Datenstrukturen und Dateitypen eingebunden. Dies ermöglicht eine leichte Integration weiterer Analyseverfahren und neuer Methoden der biologischen Bildgebung.

Der nächste Schritt im Workflow ist die Korrelation der generierten Parameterkarten mit dem Bestrahlungsplanungs-CT. Da einige Parameterkarten Informationen enthalten, die analog zur morphologischen Information des CT-Datensatzes sind, können sie direkt mit dem CT-Datensatz registriert werden. Dies ist z. B. bei SUV-Parameterkarten der Fall, da bei ihnen das Tracer-Anreicherungsverhalten lediglich normiert wird, die Intensitäten im Datensatz aber immer noch so verteilt sind wie im ursprünglichen Datensatz mit Aktivitätskonzentrationen. Wie schon erwähnt, lassen sich PET-Bilder mit Aktivitätskonzentrationen sehr gut mit morphologischen Datensätzen registrieren, wenn im PET-Bild durch eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme in unterschiedlichen Regionen auch die implizite Repräsentation der Morphologie enthalten ist. Bei anderen Datensätzen, wie z. B. bei CSI-Daten, ist dies nicht möglich. Für die erfolgreiche Registrierung dieser Parameterkarten wird ein zugehöriger morphologischer Datensatz benötigt.

Die Fusionierung von Bestrahlungsplanungs-CT und registrierter Parameterkarte erlaubt schließlich die Darstellung komplementärer Informationen in einem Bild. Dadurch wird dem Strahlentherapeuten die Möglichkeit zur multi-modalen (manuellen) Segmentierung des Zielvolumens und der Risikostrukturen gegeben. Alle Teile des Workflows sind in das Bestrahlungsplanungs-System VIRTUOS (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg) integriert, um in der Routine der Strahlentherapieplanung eingesetzt werden zu können.

3.1.3 Datenimport

Nach der Bildgebung durch die unterschiedlichen Modalitäten, die immer ein paar Tage vor der eigentlichen Planung durchgeführt wird, werden die Daten im Kommunikations- und Speicherformat DICOM („Digital Imaging and Communications in Medicine“ [NEM99]) an das PACS versandt und dort archiviert. Eine DICOM-Datei entspricht dabei einer Schicht eines 3D-Datensatzes. Neben den eigentlichen Bildinformationen (Intensitätswerte der Voxel), sind im DICOM-File Meta-Daten gespeichert. Sie werden als Schlüssel-Werte-Paare binär gespeichert. Die hexadezimalen Schlüssel bezeichnet man auch als DICOM-Tags. Zu den Meta-Daten gehören neben den Patienten-Stammdaten und Daten bezüglich dem Ablauf der Untersuchung (Datum, Uhrzeit, Radiologe, benutztes Gerät usw.) auch Informationen über die eigentliche Bildgeometrie. Das sind im Allgemeinen Informationen zu Schichtdicke, Voxelgröße, Schichtlage und Ähnliches. Es werden zusätzlich immer spezifische Daten der einzelnen Modalitäten abgespeichert. Bei MR-Untersuchungen sind dies unter anderem Daten zu Resonanzfrequenz, Feldstärke und Bildgebungssequenz. Bei PET-Untersuchungen werden z. B. Informationen zum Tracer und zur injizierten Aktivität abgespeichert. Einige dieser Spezialinformationen sind für die Weiterverarbeitung wichtig und müssen dediziert ausgewertet werden.

3.1.3.1 Import von 3D-Datensätzen in das CTX-Format

Vom PACS werden die DICOM-Dateien an die Strahlentherapie-Workstation geschickt, wo die weitere Verarbeitung stattfindet. Dort findet bei morphologischen Datensätzen ein Import von DICOM in das VIRTUOS eigene Datenformat (CTX-Format) statt. Dabei werden die jeweils eine Schicht repräsentierenden DICOM-Dateien zu einem zusammengehörenden 3D-Datensatz zusammengeführt. Im CTX-Format werden nur die wichtigsten Informationen zum Patienten und zur Bildgeometrie in einer ASCII-Datei abgespeichert. Die Voxelwerte werden in einer Binärdatei als aufeinander folgende integer- bzw. float-Zahlen abgespeichert (je nach Einstellung in der ASCII-Datei). Dieses Konstrukt der getrennten Haltung von wenigen Meta- und Bilddaten in einem schlanken Format erlaubt die leichte Verarbeitung durch optimierte Lese- und Schreibroutinen, im Hinblick darauf, dass für die Strahlentherapie nur ein Bruchteil der in der DICOM-Datei abgespeicherten Meta-Daten benötigt werden. CTX-Dateien sind die Grundlage für weitere Bildverarbeitungsoperationen wie Segmentierung und Registrierung sowie für die Zielvolumendefinition und die Dosissimulation.

3.1.3.2 Import von 4D-Bildserien nach `itk::image`

Das Ziel der Analyse biologischer Informationen aus unterschiedlichen bildgebenden Modalitäten sind Parameterkarten mit quantifizierten Daten zur leichten Interpretation der biologischen Sachverhalte. Besonders bei dynamischen Bildserien ist die Datenmenge oft

sehr groß, so dass die Konvertierung aller Datensätze in das CTX-Format einen unnötigen Overhead bedeuten würde. Zur visuellen Kontrolle der Daten vor der Analyse und zur ROI-Definition genügt der Import eines Datensatzes. Dynamische Bildserien werden vor der Quantifizierung in VIRTUOS in eine 4D-Datenstruktur eingelesen und nicht ins CTX-Format konvertiert. Dies ermöglicht eine leichte Navigation durch den Datensatz bei der Analyse, um z. B. die Voxel innerhalb einer ROI zusammen zu fassen oder Intensitäts-Zeit-Verläufe über alle Zeitpunkte zu bilden. Der grundlegende Datentyp enthält jedoch nicht nur die Bildintensitäten und die Bildgeometrie, sondern auch die Eigenschaften der dynamischen Bildserie, wie Anzahl der Datensätze innerhalb der Serie (Frames) und der Zeitabstand zwischen den einzelnen Frames sowie bei PET-Datensätzen Informationen über Tracer, Halbwertszeit, injizierte Aktivität und Zeitdauer der einzelnen Frames (bei dynamischen PET-Bildserien haben die frühen Frames Aufnahmezeiten von wenigen Sekunden, während Frames am Ende der bis zu zwei Stunden dauernden Messung 10 Minuten dauern, was daran liegt, dass die Anzahl der für die Messstatistik wichtigen Zerfälle im Verlauf der Messung immer geringer wird). Bei der Implementierung der 4D-Datenstruktur wurde auf die Image-Klasse (`itk::image`) des open-source Frameworks zur medizinischen Bildverarbeitung „Insight Toolkit“ (ITK, Ibanez et al. [ISNC03]) zurückgegriffen. Diese Klasse stellt eine universelle Repräsentierung der Voxelintensitäten und der Bildgeometrie dar und bietet die Infrastruktur für eine effiziente Navigation durch den Datensatz.

Für den eigentlichen Import von DICOM nach `itk::image` (sowohl 3D als auch 4D) wurde die rudimentäre DICOM-Import-Funktionalität von ITK so erweitert, dass neben den Informationen zur Bildgeometrie auch die zur Analyse notwendigen speziellen Informationen aus der DICOM-Datei gelesen werden. Nach dem Einlesen wird die `itk::image` Datenstruktur dem jeweiligen Analyseverfahren zugeführt.

3.1.4 Datenanalyse

Die implementierten Analyseverfahren wurden deshalb ausgewählt, weil sie teilweise Standardverfahren sind (deskriptive Analyse der T1w DCE-MRI, SUV-PET) und teilweise neuere, wissenschaftlich interessante, Ansätze (physiologische Analyse der T1w DCE-MRI, Patlak-Analyse dynamischer PET-Studien) widerspiegeln. Sie decken teilweise ein weites Feld an Tumorentitäten ab (T1w DCE-MRI), sind aber teilweise auch sehr spezifisch (^{68}Ga -DOTATOC-PET für Meningeome).

Die Datenanalyse lässt sich darauf hin unterteilen, ob für die Quantifizierung aufwändige numerische Berechnungen (z. B. Levenberg-Marquardt-Algorithmus zur gleichzeitigen Minimierung mehrerer Parameter) oder einfachere statistische Berechnungen (z. B. Berechnung einer Regressionsgeraden) durchgeführt werden müssen. Für die numerischen Aufgaben wurden vorhandene Algorithmen angepasst. ITK stellt eine objektorientierte Implementierung des Levenberg-Marquardt-Algorithmus zur Verfügung, während der Runge-Kutta-Algorithmus zur numerischen Integration von Differentialgleichungen als Routine von Numerical Recipes (Press et al. [PTVF95]) zur Verfügung steht. Zur Berechnung des linearen Fittings mit Unsicherheiten in beiden Parametern, wie es für die Patlak-Analyse benötigt wird, wurde ebenfalls eine Routine aus Numerical Recipes benutzt. Auf eine eigene Implementierung der numerischen Verfahren wurde aufgrund der Zuverlässigkeit und Geschwindigkeit der vorhandenen Algorithmen verzichtet.

Die Quantifizierung der PET-Daten mittels Berechnung des SUV sowie der CSI-Daten mittels Regressionsanalyse und linearer Diskriminanzanalyse wurde gemäß den Vorgaben aus der Literatur implementiert. Für diese Quantifizierungsverfahren werden keine numerischen Berechnungen benötigt, um die Parameterkarten zu erzeugen.

3.1.4.1 Parametrisierung der numerischen Algorithmen

Zur Quantifizierung der kinetischen Parameter aus der T1w DCE-MRI mussten die numerischen Routinen aus den Frameworks angepasst werden. So muss vor dem Start der Minimierung, der Levenberg-Marquardt-Optimierer mit der jeweiligen Modellgleichung (siehe Abschnitte 2.2.4.1 und 2.2.4.2) parametrisiert werden. Ebenso muss der Runge-Kutta-Algorithmus mit den zu lösenden Differentialgleichungen parametrisiert werden.

Weitere vorgenommene Anpassungen sind die Wahl der Wertebereiche, in denen die Parameter liegen dürfen, die Reaktion auf fehlende Konvergenz beim Fitting einzelner Intensitäts-Zeit-Verläufe sowie das Festlegen von Startwerten der Fit-Parameter. Während die ersten beiden Anpassungen trivial sind, wurde für die Wahl der Startwerte für jedes Modell eine eigene Strategie gewählt. Die Fit-Parameter des deskriptiven Modells sind sehr leicht im Kurvenverlauf wieder zu erkennen (vgl. Abbildung 2.12). So kann als Startwert für die Amplitude A das Maximum des Zeit-Intensitäts-Verlaufes herangezogen werden, die ungefähre Latenzzeit t_{lag} lässt sich durch die Zeit bis zum initialen Signalanstieg bestimmen, die Austauschrate k_{ep} hängt hauptsächlich von der Steigung des initialen Anstiegs ab und schließlich wird die Eliminationsrate k_{el} durch den Abfall vom Maximum bis zum Ende des Verlaufes festgelegt. Die so festgelegten Startwerte der Fit-Parameter haben sich in praktischen Untersuchungen als sehr robust erwiesen. Fehlerhaftes Verhalten beim Fitting¹ konnte nicht festgestellt werden und fehlende Konvergenz beim iterativen Fitting war nur bei Zeit-Intensitäts-Verläufen zu beobachten, die starke Abweichungen vom zugrunde

¹Darunter versteht man z. B., dass der Minimierungsalgorithmus in einem lokalen Minimum „stecken bleibt“.

liegenden Modellverlauf aufwiesen (z. B. bei sofortigem Signalanstieg ohne Latenzzeit).

Im physiologischen Modell zeichnen sich die Fit-Parameter in der Form der Modellgleichung nicht ab. Die Startwerte wurden deshalb so festgelegt, dass sie sich an gefitteten Parametern von Beispielkurven orientieren. Diese Beispielkurven, die typischen Kurvenformen für unterschiedliche Gewebetypen entsprechen, lieferte der grundlegende Artikel von Brix et al. [BKL⁺04]. Ein Zeit-Intensitäts-Verlauf wird vor dem Fitting daraufhin untersucht, zu welcher Beispielkurve er die größte Ähnlichkeit hat. Nach der Klassifizierung werden als Startwerte die gefitteten Werte der Beispielkurve herangezogen. Auch hier zeigte sich, dass das Fitting auf kleinere Änderungen der Startwerte sehr robust reagierte.

3.1.4.2 Validierung der Ergebnisse numerischer Algorithmen

Zur Validierung der Numerik wurden ebenso unterschiedliche Strategien angewandt. Eine Überprüfung des Fit-Ergebnisses durch Betrachtung des Zeit-Intensitäts-Verlaufes und des gefitteten Kurvenverlaufes für ein Voxel oder die gemittelten Werte von Voxeln einer ROI ist dafür nicht ausreichend, da Fit-Ergebnisse mit relativ großen Unterschieden in den gefitteten Parametern einen visuell ähnlichen Eindruck liefern können. Für das deskriptive Modell wurde das im DKFZ entwickelte stand-alone Tool benutzt, um Parameterkarten für die radiologische Diagnostik zu erzeugen. Diese wurden für ausgewählte Patienten mit den Parameterkarten aus VIRTUOS verglichen, wobei sehr ähnliche Ergebnisse beobachtet werden konnten. Für das physiologische Modell existiert keine Anwendung, die Parameterkarten erzeugt, es gibt lediglich ein Tool, mit dem für die Zeit-Intensitäts-Verläufe einer AIF und einer ROI die Parameter gefittet werden können. Aus VIRTUOS wurden für Beispielpatienten Zeit-Intensitäts-Verläufe als ASCII-Dateien exportiert und mit dem stand-alone Tool analysiert. Auch hier ergab der Vergleich eine weitestgehende Übereinstimmung der Ergebnisse.

Der Vergleich von Ergebnissen, die auf numerischen Algorithmen beruhen, mit Ergebnissen anderer Tools, gibt zwar einen ersten Eindruck über die Qualität der Implementierung, birgt aber immer die Gefahr sich auf die Implementierung anderer zu verlassen. Insbesondere liefern unterschiedliche numerische Implementierungen auch immer unterschiedliche Ergebnisse, selbst wenn die Parametrisierung identisch ist. Eine zuverlässigere Methode, die Ergebnisse der numerischen Minimierung zu beurteilen, ist die Berechnung der Fit-Fehler.

Validierung mit statistischen Maßzahlen

Der Fit-Fehler wird berechnet durch den quadratischen Mittelwert des Abstandes zwischen gemessenen und gefitteten Datenpunkten des diskreten Intensitäts-Zeit-Verlaufes („root mean square“: $\text{RMS} = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}}$, χ^2 siehe Formel 2.9). Der RMS kann für eine vordefinierte ROI oder aber voxelweise berechnet werden, wobei darauf aufbauend RMS-Parameterkarten generiert werden können. Dadurch können Voxel oder Regionen identifiziert werden, in denen das Fitting fehlgeschlagen ist und für die die Parameterkarten keine zuverlässigen Aussagen geben.

Eine weitere Möglichkeit der Beurteilung der gefitteten Parameter ist die Berechnung der Standardabweichung σ_i für jeden der Parameter nach dem Fitting. Die gefitteten Parameter selbst sind nur statistischer Schätzer der wahren Parameter (sonst wäre $\text{RMS} = 0$). Der Wert σ_i gibt an, inwieweit der gefittete Parameter um den wahren Wert streut, also wie zuverlässig er ist. Der Wert σ_i kann berechnet werden über die Kovarianzmatrix \mathbf{C} mit

$$\sigma_i = \sqrt{\chi^2(\mathbf{p})C_{ii}}. \quad (3.1)$$

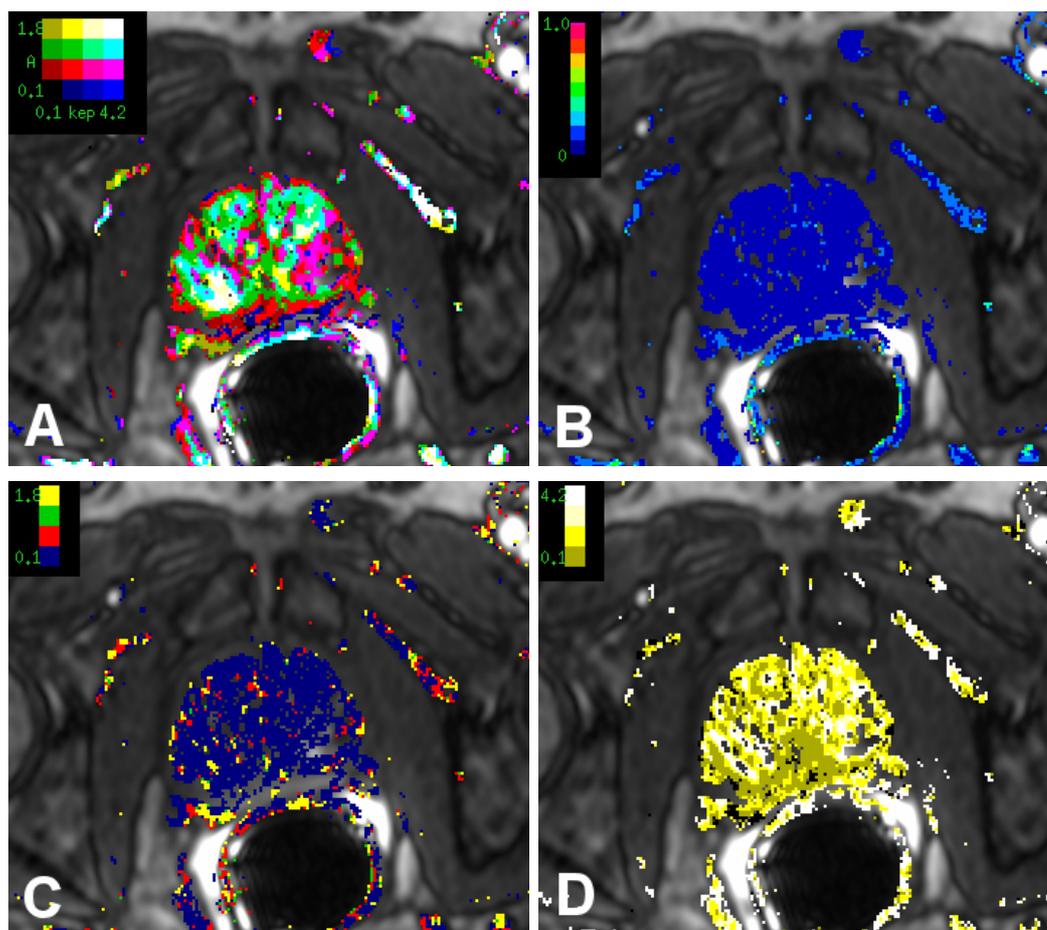


Abb. 3.2: Parameterkarte „ A - k_{ep} “ im Vergleich mit den Fehler- und Vertrauenskarten am Beispiel einer Prostata-Aufnahme. A: kombinierte „ A - k_{ep} “-Parameterkarte, B: RMS-Fehlerkarte, C: Vertrauenskarte zu Parameter A , D: Vertrauenskarte zu k_{ep} .

Im numerisch berechneten Minimum kann \mathbf{C} wiederum über die Jacobimatrix \mathbf{J}^2 berechnet werden mittels $\mathbf{C} = (\mathbf{F}' \cdot \mathbf{F})^{-1}$ (siehe Press et al. [PTVF95]). Mit den berechneten σ_i können spezielle Parameterkarten für jeden Fit-Parameter – Vertrauenskarten der Parameter – generiert werden. Dadurch ist es wie bei den RMS-Parameterkarten möglich, Regionen zu identifizieren, in denen ein Parameter eine sehr große Standardabweichung σ_i hat und deshalb nicht vertrauenswürdig ist.

Fehler- und Vertrauenskarten

Abbildung 3.2 A zeigt die „ A - k_{ep} “-Parameterkarte aus Abschnitt 2.2.4.1. Die tumorverdächtige Region zeigt hohe Intensitäten der „ A “ und „ k_{ep} “, welche in der kombinierten Parameterkarte (Abbildung 2.2.4.1 A) durch weiße Einfärbung im rechten Prostatalappen repräsentiert werden. Die RMS-Fehlerkarte enthält die mittlere Abweichungen der gefitteten von den gemessenen Werten, sie ist also bezogen auf den Wertebereich des Parameters A .

²Die Jacobimatrix beinhaltet die partiellen Ableitungen der Modellfunktion ($F_{i,j} = \partial f(\mathbf{p}, x_j) / \partial p_i$ mit der Ausprägung des Parametervektors \mathbf{p})

Für dieses Beispiel lag der durchschnittliche Wert von A innerhalb der Prostata bei ca. 1,1. Die Voxel der Fehlerkarte (Abbildung 3.2 B) innerhalb der Prostata und insbesondere der tumorverdächtigen Region haben meistens Werte kleiner als 0,1 (dunkelblau eingefärbt), was im Bereich von 10% der Amplituden ist. Innerhalb der Prostata wurden somit sehr präzise Fit-Ergebnisse erreicht. Die Voxel der Vertrauenskarte des Parameters A (Abbildung 3.2 C) haben zum größten Teil innerhalb der Prostata auch sehr geringe Werte zwischen 0,1 und 0,2 im Vergleich zum eigentlichen gefitteten Parameter. Das heißt die gefitteten Werte sind sehr vertrauenswürdig. Die Region mit erhöhten Standardabweichungen, die dorsal zur eigentlichen Prostata liegt, ist im Bereich des neuro-vaskulären Bündels, das nach einer anfänglichen starken Anreicherung in eine Plateau-Phase ohne Auswasch-Phase übergeht. Dadurch ist es für den Fit-Algorithmus sehr schwierig, eine Amplitude A zu ermitteln, was sich wiederum in einer großen Standardabweichung niederschlägt. Im Bereich der tumorverdächtigen Region weisen jedoch die meisten Voxel eine sehr geringe Standardabweichung auf.

Etwas andere Ergebnisse liefern die Voxel der Vertrauenskarte des Parameters k_{ep} . Sie weisen in der gesamten Prostata relativ hohe Werte im Vergleich zu den eigentlichen gefitteten Parametern. Das liegt daran, dass sich der Parameter k_{ep} als empfindlichster Parameter des Fitting-Prozesses erwiesen hat. Während die anderen Parameter sich durch veränderte Startwerte nur leicht ändern, ist der Parameter k_{ep} stärkeren Schwankungen unterworfen. Ein hohe Standardabweichung dieses Parameters kann insbesondere in Regionen mit steilem Anstieg (wie z. B. der tumorverdächtigen Region) beobachtet werden, da er stark vom initialen Anstieg beeinflusst wird. Ein steiler Anstieg bis zu einem Peak wird nur durch wenige Datenpunkte repräsentiert, was ein Fitting unsicherer macht, verglichen mit einem schwachem Anstieg und vielen Datenpunkten bis zum Peak. Dies muss insbesondere dann berücksichtigt werden, wenn lediglich die Parameterkarte k_{ep} betrachtet wird. Um ein größtmögliches Maß an Zuverlässigkeit zu erreichen, sollte also immer die kombinierte Parameterkarte A - k_{ep} zur Entscheidungsfindung über den Tumorverdacht einer Kontrastmittel anreichernden Region heran gezogen werden, da sie den maximalen Informationsgehalt der gleichzeitigen Betrachtung beider Parameter enthält.

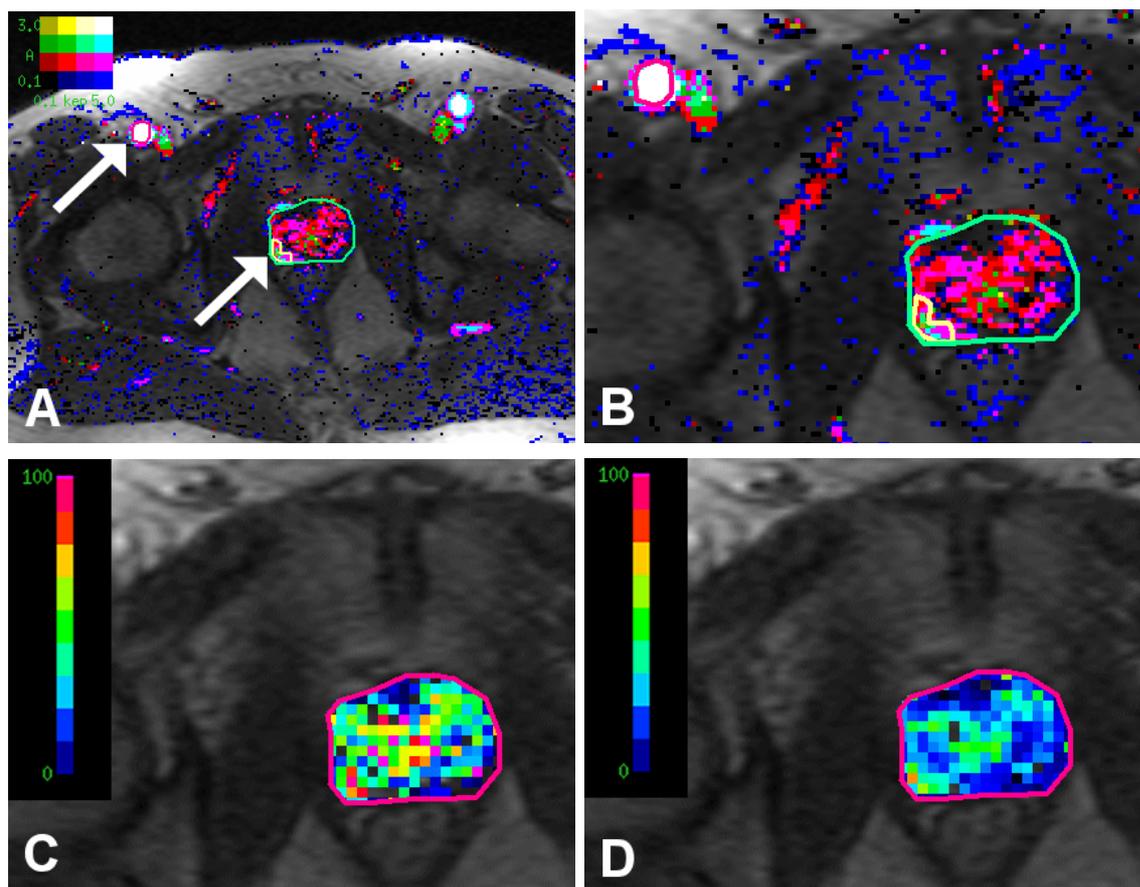


Abb. 3.3: Vergleich von Parameterkarten des deskriptiven und physiologischen Modells. A: Kombinierte Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “ zur primären Identifizierung der tumorverdächtigen Region (gelbe Kontur) und tumor-versorgenden Arterie (pinkfarbene Kontur). B: 2-fache Vergrößerung von A. C: Parameterkarte rBF mit Mittelung von 2×2 Voxeln zu einem parametrischen Voxel. D: Parameterkarte rBV , ebenfalls mit Mittelung. Die zugrunde liegenden, dynamischen Bildserien umfassen: 128 Datensätze mit jeweils zwei Schichten, Zeitabstand zwischen zwei Datensätzen 3,25 s, Auflösung 256×256 Voxel, Voxelgröße 1,25 mm, Schichtabstand 6,0 mm. Transparente Voxel markieren ein fehlgeschlagenes Fitting wegen fehlender Konvergenz der Minimierung oder gefittete Parameter außerhalb des möglichen Wertebereiches.

3.1.4.3 Parameterkarten zum physiologischen Modell

Die veröffentlichte Literatur zum physiologischen Modell nach Brix et al. [BKL⁺04] präsentierte bisher noch keine Parameterkarten, um mit diesem Modell Blutfluss und Blutvolumen zu bewerten. Durch VIRTUOS generierte Parameterkarten werden im folgenden Abschnitt näher erläutert. Abbildung 3.3 zeigt einen Vergleich zwischen den Ergebnissen des deskriptiven und physiologischen Modells. Abbildung 3.3 A und B zeigen die kombinierte Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “, die fusioniert wurde mit dem zugehörigen T1 gewichteten morphologischen Datensatz. Die Schicht wurde in der Mitte der Prostata platziert. Die grüne Kontur stellt dabei die Prostata dar, die pinkfarbene Kontur die tumor-versorgende Arterie.

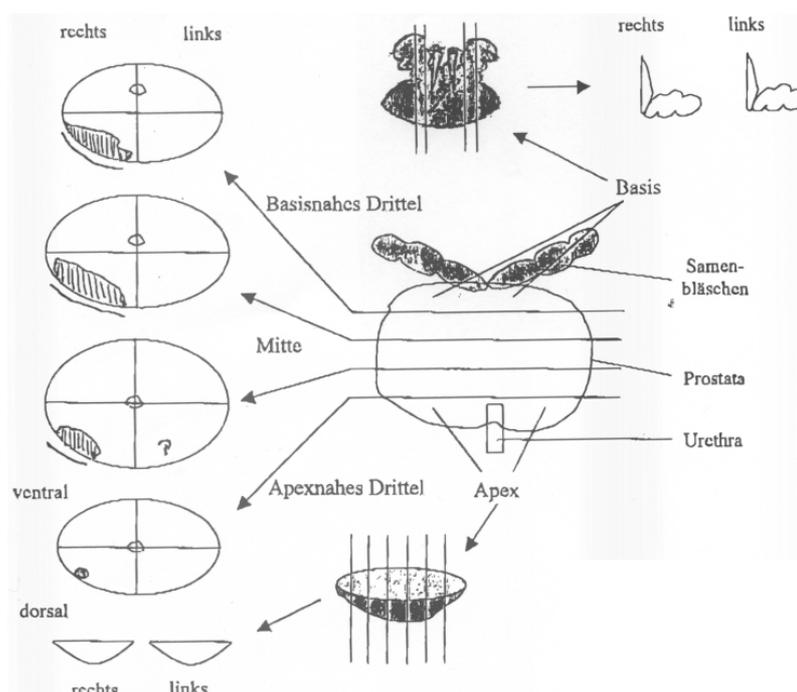


Abb. 3.4: Histologischer Befund der Prostata des Beispielpatienten aus Abbildung 3.3 mit Tumorherd in der rechten dorsalen Prostata.

rie und die gelbe Kontur eine Region mit starker Kontrastmittelanreicherung und hohen Parameterwerten, die als tumor-verdächtig identifiziert wurde. Erhöhte Parameterwerte in der zentralen Prostata sind physiologisch. Abbildung 3.3 C und D liefern quantitative Informationen über Blutfluss (C) und Blutvolumen (D). Bei diesen Parameterkarten wurden die Werte von 2×2 Voxeln gemittelt und zu einem parametrischen Voxel zusammengefasst. Dadurch konnte die Aussagekraft erhöht werden. Dieser Sachverhalt wird etwas später weiter erläutert. Die physiologischen Parameterkarten zeigen ähnlich wie die deskriptiven Parameterkarten erhöhte Werte im dorsalen Bereich des rechten Prostatalappens und in der zentralen Prostata. Die berechneten Parameterwerte für die tumor-verdächtige Region (gemittelt über die ROI) sind $rBV = 42,4 \text{ ml}/100 \text{ g}$ und $rBF = 61,6 \text{ ml}/\text{min}/100 \text{ g}$. Die Parameterwerte für die Prostata-ROI sind $rBV = 28,2 \text{ ml}/100 \text{ g}$ und $rBF = 31,5 \text{ ml}/\text{min}/100 \text{ g}$. Die tumor-verdächtige Region zeigt also einen erhöhten Blutfluss und ein erhöhtes Blutvolumen gegenüber dem Normalgewebe der Prostata.

Bei diesem Beispiel wurde der Patient nicht einer Strahlentherapie unterzogen, sondern es wurde die Prostata vollständig entfernt (Prostatektomie) und histologisch untersucht. Es gibt also die Möglichkeit, die Ergebnisse der Berechnungen auf den Parameterkarten mit den Ergebnissen einer histologischen Analyse zu vergleichen. Abbildung 3.4 zeigt den histologischen Befund. Der einzige Tumorherd befindet sich danach in der rechten dorsalen Prostata, also genau dort, wo erhöhte Parameter sowohl vom deskriptiven als auch vom physiologischen Modell zur Auswertung der T1w-DCE MRI berechnet wurden. Dieses Beispiel zeigt, dass diese beiden Modelle sehr gut in der Lage sind, hochperfundierte Tumoreareale zu ermitteln und darzustellen.

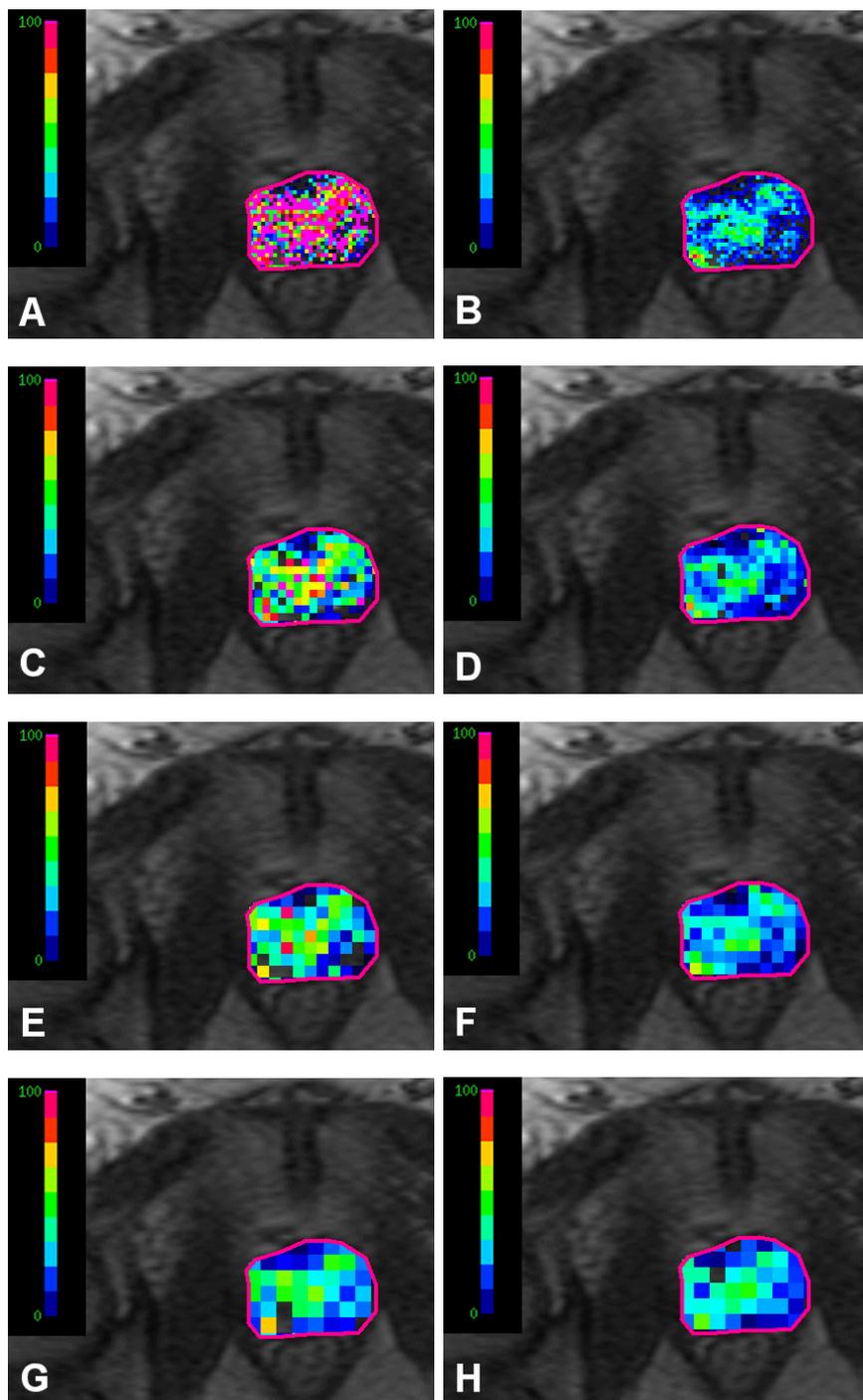


Abb. 3.5: Parameterkarten von rBF und rBV in unterschiedlichen Auflösungsstufen. A: rBF -Karte ohne Mittelung. B: rBV -Karte ohne Mittelung. C: rBF -Karte mit Mittelung von 2×2 Voxeln. D: rBV -Karte mit Mittelung von 2×2 Voxeln. E: rBF -Karte mit Mittelung von 3×3 Voxeln. F: rBV -Karte mit Mittelung von 3×3 Voxeln. G: rBF -Karte mit Mittelung von 4×4 Voxeln. H: rBV -Karte mit Mittelung von 4×4 Voxeln.

Reduktion der räumlichen Auflösung

Wie schon erwähnt wurde in Abbildung 3.3 C und D für jedes parametrische Voxel über den Verlauf von 4 Voxeln der zu Grunde liegenden dynamischen Bildserie gemittelt. Dadurch, dass die schnellen Bildgebungssequenzen sehr rauschanfällig sind, ergibt die Quantifizierung eines Intensitäts-Zeit-Verlaufes, der auf den Daten eines einzelnen Voxels (über die Zeit betrachtet) beruht, unzuverlässige Ergebnisse. Solche Zeit-Intensitäts-Verläufe sind relativ stark verrauscht und erschweren somit ein exaktes Fitting der Modellgleichung. Abbildung 3.5 zeigt physiologische Parameterkarten von rBF und rBV in unterschiedlichen Auflösungsstufen von einem, 4, 9 und 16 Voxeln. Die Voxel der rBF -Karte mit ein-Voxel-Auflösung (Abbildung 3.5 A) haben größtenteils Werte von über 100 ml/min/100 g. Wenn man berücksichtigt, dass die gemittelte ROI der Prostata einen Wert von 31,5 ml/min/100 g hat, ist dies eindeutig zu hoch. Außerdem ist ein Blutfluss von über 100 ml/min/100 g physiologisch gesehen sehr unwahrscheinlich. Die Voxel der rBV -Karte mit ein-Voxel-Auflösung (Abbildung 3.5 B) weisen Werte zwischen 10 und 50 ml/100 g auf, wobei ein hohes Blutvolumen in den Bereichen der zentralen Prostata und im Tumorherd liegt. Die berechneten Werte der einzelnen Voxel decken sich sehr gut mit dem mittleren Wert der Prostata ROI von 28,2 ml/100 g. Der Unterschied in der Zuverlässigkeit der beiden Parameter liegt darin begründet, dass der physiologische Parameter rBV nur von einem gefitteten Modellparameter abhängt, während rBF von zwei Modellparametern abhängt (vgl. Gleichungen 2.14 und 2.15), insbesondere hat sich der Parameter F/V_P , der in die Berechnung des Blutflusses eingeht, als relativ instabil gegenüber verrauschten Intensitäts-Zeit-Verläufen erwiesen.

Bewertung der Auflösungsreduktion

Durch eine Mittelung der Intensitäts-Zeit-Verläufe mehrerer benachbarter Voxel kann der Signal-Rausch-Abstand (SNR) verbessert und dadurch die Zuverlässigkeit des Fittings erhöht werden. Man muss dabei jedoch zwischen zuverlässigeren Daten und dem Informationsverlust durch die reduzierte räumliche Auflösung abwägen. Die Abbildungen 3.5 C-H zeigen die Auswirkungen der Mittelung auf die Parameterkarten. Durch Reduzierung der Auflösung nähern sich die Werte des berechneten Blutflusses und Blutvolumens der einzelnen Voxel natürlich immer mehr den Werten an, die für die gesamte gemittelte Prostata-ROI bestimmt wurden. Während für das Blutvolumen die Werte für hohe Auflösungsstufen schon relativ zuverlässig waren, erreichen die Werte für den Blutfluss erst ab einer Mittelung über 2×2 Voxel Bereiche, die physiologisch erklärbar sind. Eine weitere Reduzierung der Auflösung scheint für den Einsatz in der Zielvolumendefinition nicht angebracht, da eine Mittelung über zu viele Voxel den Partial-Volumen-Effekt verstärkt, wodurch eine Abgrenzung der Tumorregion erschwert wird.

Der Fokus des physiologischen pharmakokinetischen Modells liegt im Moment eher auf wissenschaftlichen Fragestellungen, als auf dem Einsatz in der Routine. Es existieren noch zu wenige Untersuchungen zur Zuverlässigkeit des zugrunde liegenden Modells in unterschiedlichen Untersuchungsregionen. Außerdem erweist sich die Bildgebung aufgrund der kurzen Intervallzeiten als sehr aufwändig. Mit dem deskriptiven Modell gibt es hingegen einen großen Erfahrungsschatz zur Bildgebung und Interpretation der Daten.

3.1.5 Bildregistrierung und Fusionierung

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, ob die Zuverlässigkeit des eingesetzten rigiden Mutual Information Registrierungsalgorithmus ausreicht (unter Berücksichtigung der vorhandenen Randbedingungen der Bildgebung, wie sie in Abschnitt 2.4.2 erläutert wurden). Dazu wurde untersucht, welche Ergebnisse die Registrierung eines T1 gewichteten MR Datensatzes, bei dessen Aufzeichnung die Endorektalspule eingesetzt wurde, mit dem Bestrahlungsplanungs-CT (ohne Endorektalspule) liefert. Aufgrund der von der Endorektalspule verursachten Organverschiebung im T1-gewichtete MR-Bild, sind in diesem Fall die Registrierungsergebnisse des eingesetzten rigiden Algorithmus besonders vorsichtig zu bewerten.

Abbildung 3.6 zeigt ein Beispiel einer solchen Registrierung. Abbildung 3.6 A zeigt das Bestrahlungsplanungs-CT einer Prostata. Als Konturen eingezeichnet sind die Prostata (pink) und das sich dorsal anschließende Rektum (gelb). Es ist weiterhin sehr gut zu erkennen, dass innerhalb der Prostata sehr homogene Grauwerte auftreten, die eine genauere Gewebisdifferenzierung verhindern, insbesondere die Identifizierung von aktivem Tumorgewebe. Unter anderem wird deshalb bei Prostatapatienten die gesamte Prostata als Zielvolumen definiert und mit einer homogenen Dosis bestrahlt. Abbildung 3.6 B zeigt die gleiche Schicht aus einem MR-Datensatz, der mit dem CT-Datensatz mittels Mutual Information registriert wurde. Dieser Datensatz ist der erste aus einer dynamischen Bildserie mit Kontrastmittelinjektion, weist jedoch noch keine Kontrastmittelanflutung auf. Er ist sehr gut für eine Registrierung geeignet, da Kontrastmittelanreicherungen weitere Inhomogenitäten in den einzelnen Organen verursachen und dadurch den Mutual Information Algorithmus behindern können. Die Prostata weist in diesem Prä-Kontrast MR-Bild mehr Gewebe-Inhomogenitäten auf, als im CT-Bild. Jedoch ist auch mit diesem Bild keine sichere Identifizierung von Tumorgewebe möglich. Die hell leuchtende Stelle in der zentralen Prostata entspricht einer ungefährlichen Blutung, die durch eine vorhergehende Biopsie verursacht wurde. Weiterhin ist auf diesem Bild die starke Aufweitung des Rektums zu erkennen, die durch den Einsatz der Endorektalspule verursacht wurde.

Abbildung 3.6 C zeigt das Fusionsbild der beiden Modalitäten im Rot-Grün-Modus. Rot dargestellt werden die Informationen aus dem CT-Bild und grün die Informationen aus dem MR-Bild. Die Überlagerung der knöchernen Strukturen, der Prostata und des sie umgebenden Weichteilgewebes aus beiden Modalitäten zeigt, dass das Ergebnis der Registrierung sehr gut ist. Die einzige beobachtbare Abweichung ist im Bereich des Rektums zu erkennen. Abbildung 3.6 D zeigt die vergrößerte Darstellung der Prostata aus dem registrierten MR-Bild mit der Kontur der Prostata, die im CT-Bild eingezeichnet wurde. Die Kontur umschließt die Prostata des MR-Bildes optimal und zeigt dadurch, dass die Form der Prostata in beiden Modalitäten die gleiche ist. Durch den Einsatz der Endorektalspule wurde also lediglich die Form des Rektums verändert, während die relativ steife Prostata ihre Form beibehalten hat. Dieser Sachverhalt entspricht den allgemeinen Beobachtungen bezüglich der Beweglichkeit der Prostata beim Einsatz der Endorektalspule, die im Rahmen dieser Arbeit gemacht werden konnten.

Dies erlaubt die Übertragung der Parameterkarten aus der Analyse der T1w DCE-MRI in das Koordinatensystem des Bestrahlungsplanungs-CT, um die Zielvolumendefinition innerhalb der Prostata zu verbessern. Das schlechte Registrierungsergebnis des Rektums kann toleriert werden, da die Informationen der Parameterkarten für die Definition des Risikoorgans Rektum keine Rolle spielen.

Abbildung 3.6 E zeigt die Fusion des MR-Bildes mit der zugehörigen Parameterkarte „A-

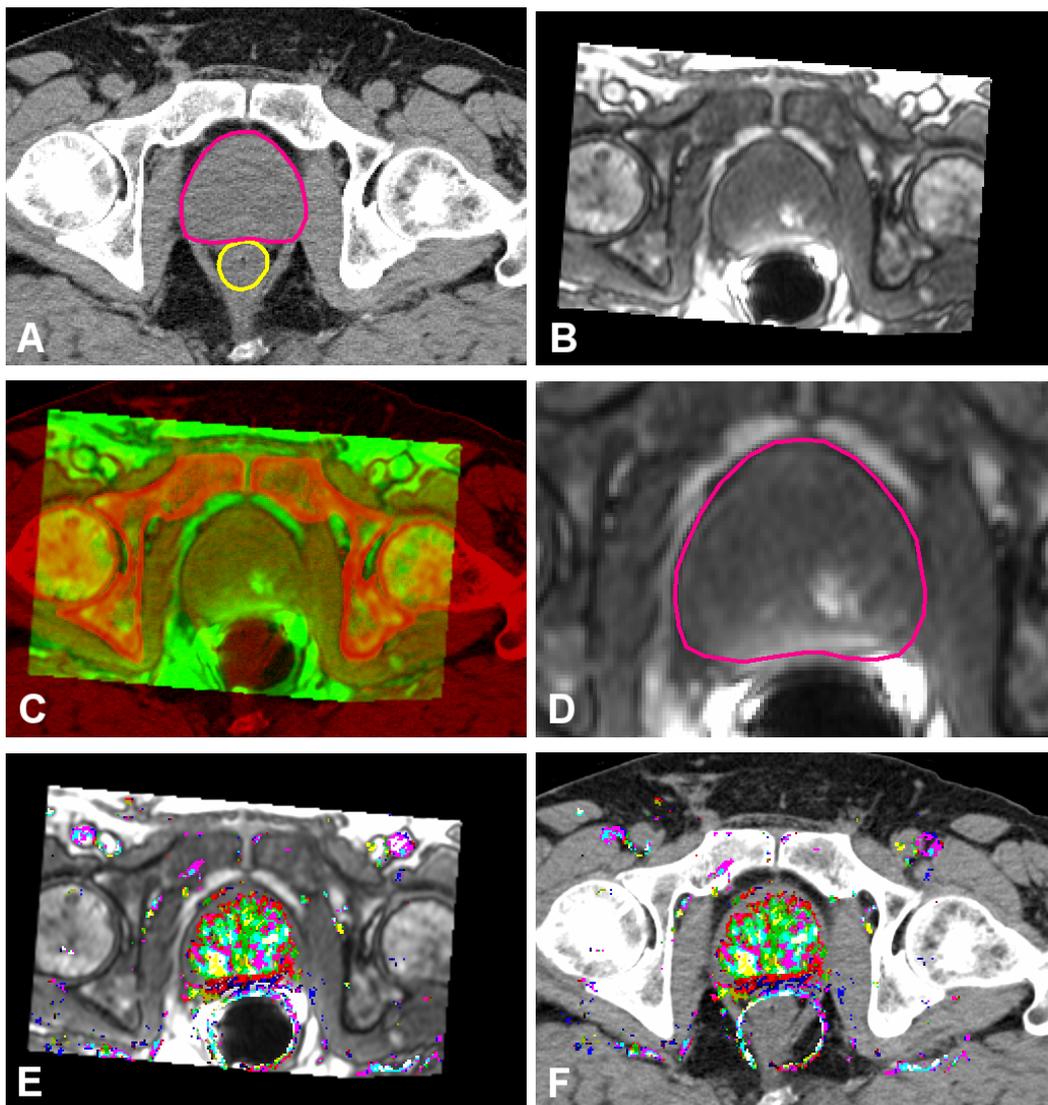


Abb. 3.6: Beispiel einer Registrierung zwischen CT-Bildern und Parameterkarte. A: Bestrahlungsplanungs-CT der Prostata (Prostata pinkfarbene Kontur, Rektum gelbe Kontur). B: Prä-Kontrast T1 gewichtetes MR-Bild, das mittels Mutual Information mit dem CT registriert wurde. C: Fusionsbild von CT und MR. D: Vergrößerung der Prostata des registrierten MR-Bildes mit übertragener ROI aus dem CT-Bild. E: Fusion von MR und Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “. F: Fusion von CT und Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “.

k_{ep} “. Es ist die gleiche Schicht wie in Abbildung 2.13 D mit der tumorverdächtigen Region in der rechten dorsalen Prostata. Die Unterschiede in den beiden Bildern sind eine Folge der Transformation der Parameterkarte in das Koordinatensystem des Bestrahlungsplanungs-CT. Die Schichten des MR-Datensatzes sind gekippt zu den Körperachsen aufgenommen, bei der Registrierung mit dem axialen Bestrahlungsplanungs-CT ist es also notwendig, diesen Datensatz nicht nur zu verschieben, sondern auch zu rotieren. Nach der Transformation wird die gekippte Parameterkarte in der Auflösung des CT-Datensatzes neu abgetastet und interpoliert. Die Unterschiede sind Folge der Interpolation. Da ein 3D-Nearest-Neighbour-

Interpolationsansatz verwendet wurde, sind im transformierten Datensatz die gleichen Voxelwerte wie im ursprünglichen Datensatz vorhanden. Eine lineare Interpolation hätte neue Werte aus den ursprünglichen durch Mittelung erzeugt, was insbesondere die Aussage der kombinierten Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “ verfälscht hätte, da in diesen die Information in 16 Klassen aufgeteilt ist und nicht einen kontinuierlichen Wertebereich umfasst.

Abbildung 3.6 F zeigt schließlich die Fusion der registrierten Parameterkarte mit dem zugehörigen CT-Bild. Diese Darstellung kann als Basis für die Definition eines Dosisboosts im Bereich der tumorverdächtigen Region und die Anpassung der Sicherheitssäume im oberen Bereich der Prostata dienen. Dadurch wird schließlich eine multi-modale Zielvolumendefinition durch den vorgestellten Workflow ermöglicht.

3.2 Das Modul „BioImage“

Im folgenden Abschnitt wird das Modul „BioImage“ vorgestellt, in dem die Verfahren zur Analyse der biologischen Bildgebung implementiert sind. Das Softwarekonzept trennt die Aufgaben in vier Teilbereiche:

- DICOM-Import Klassen
- Klassen zur Analyse der T1w DCE-MRI
- Klassen zur PET-Analyse
- Klassen zur Analyse der ^1H CSI

Das Modul wurde in C++ (Stroustrup [Str92]) entwickelt, was eine nahtlose Integration in VIRTUOS erlaubt und außerdem die Einbindung externer Klassen und Routinen aus `itk` und Numerical Recipes ermöglicht. Die implementierten Klassen werden in Abbildung 3.7 mittels UML-Klassendiagramm³ dargestellt. Die abgebildeten Assoziationspfeile markieren dabei die Delegation von Aufgaben an spezialisierte Klassen. Im Folgenden werden die einzelnen Teilbereiche des Moduls getrennt betrachtet.

Implementierung DICOM-Import

Die drei Teilbereiche der Analyse delegieren die Aufgabe des DICOM-Imports an einen speziellen Teilmodul, das von ihnen aufgerufen wird. Für den DICOM-Import stellt `itk` einige spezielle Klassen zur Verfügung, mit denen aber nur die wichtigsten DICOM-Tags ausgelesen werden können. Um auch die speziellen Tags, z. B. der dynamischen Serien (Dauer eines Frames, Index des Frames, etc) auslesen zu können, wurden die DICOM-IO-Klassen von `itk` um die Funktionalität zur Auslese dieser Tags erweitert. Das Scannen der eigentlichen DICOM-Datei übernimmt die Klasse `BioDICOMAppHelper`. Die Klasse `BioAnalyzeDICOM` übernimmt das Management des Scan-Vorgangs, generiert die 3D- bzw. 4D-Volumen und gibt sie weiter an die Serviceklasse `BioImgOperations`. Diese Klasse übernimmt das Management des gesamten DICOM-Imports, startet den Scanner, nimmt die Daten entgegen und gibt sie an die Analyse-Klassen weiter. Eine weitere Funktionalität dieser Serviceklasse ist die Übertragung der Transformation von einem registrierten morphologischen Datensatz auf eine ihm zugeordnete Parameterkarte. Dazu muss aus den berechneten Translations- und Rotationsparametern eine Transformationsmatrix berechnet werden, um jedes Voxel der Parameterkarte ins Koordinatensystem des Bestrahlungsplanungs-CT zu transformieren. Die Berechnung der Transformation übernimmt dabei der rigide Mutual Information Registrieralgorithmus von VIRTUOS.

Analyse der T1w DCE-MRI

Die aus DICOM importierten und in `itk::image` abgespeicherten Daten sind die Grundlage für die pharmakokinetische Analyse. Die grundlegende Managementklasse für das deskriptive pharmakokinetische Modell ist `BioDescrTOneDyn`. Sie steuert alle Vorgänge zum Import

³Die Unified Modelling Language (UML) ist eine von der Object Management Group (OMG) entwickelte und standardisierte Beschreibungssprache, um Strukturen und Abläufe in objektorientierten Softwaresystemen darzustellen. Begründet wurde sie von Rumbaugh, Booch und Jacobson [BRJ98]. Die UML definiert grafische Notationsweisen für Modelle von Software oder Abläufen des Programms. Im Klassendiagramm werden Klassenhierarchien dargestellt und die Klassen durch Angabe der Attribute und Methoden charakterisiert (siehe auch die Einführung zu UML von Fowler [Fow03])

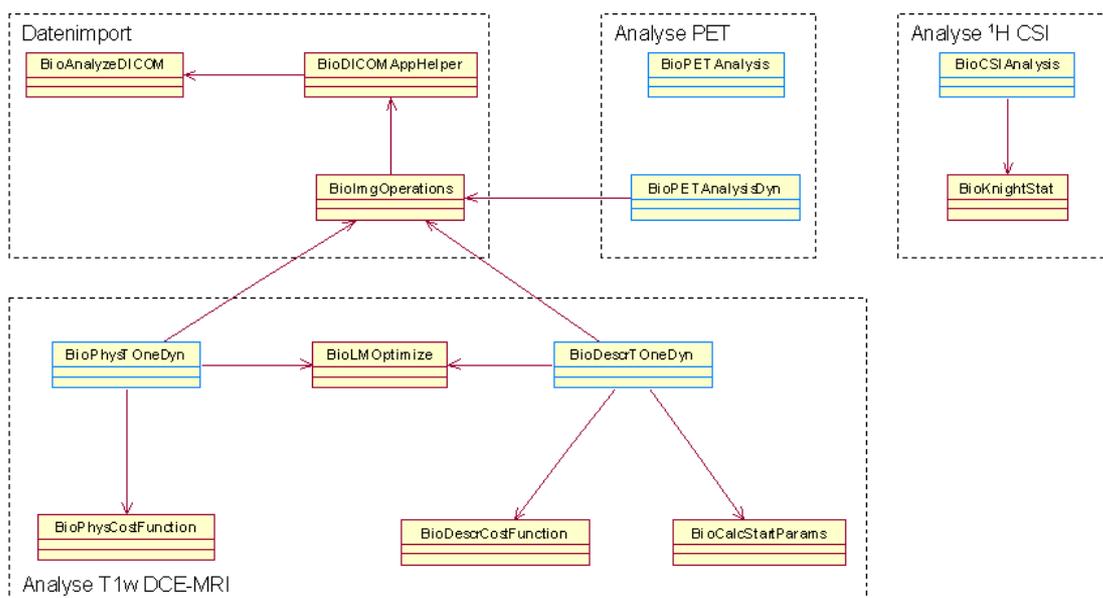


Abb. 3.7: Klassendiagramm des Moduls „BioImage“. Zusammengehörende Klassen sind extra zusammen gefasst. Die blau umrandeten Klassen stellen die Hauptklassen der Teilbereiche dar.

der Daten sowie zum Berechnen und Schreiben der Parameterkarten. Die äquivalente Klasse für das physiologischen pharmakokinetische Modell ist die Klasse `BioPhysTOneDyn`. Die umfangreicheren speziellen Aufgaben delegieren diese Managementklassen an Serviceklassen. Die Implementierung des Levenberg-Marquardt-Optimierers ist für beide pharmakokinetischen Modelle die Klasse `BioLMOptimize`. Sie kapselt den Levenberg-Marquardt-Optimierer von `itk` und muss vor dem Starten des Optimierungsvorgangs mit einer zu minimierenden Kostenfunktion initialisiert werden. Die Kostenfunktionen entsprechen den Modellfunktionen der beiden Modelle und werden durch die Klassen `BioDescrCostFunction` bzw. `BioPhysCostFunction` realisiert. Sie liefern an den Levenberg-Marquardt-Optimierer die Werte der Funktion sowie die vom Levenberg-Marquardt benötigten partiellen Ableitungen für vorher festgelegte diskrete Zeitpunkte. Eine weitere Serviceklasse `BioCalcStartParams` berechnet die Startwerte für das Fitting des deskriptiven pharmakokinetischen Modells, je nach Charakteristik der Intensitäts-Zeit-Verläufe.

Analyse der ^1H CSI und PET

Bei den implementierten Klassen zur Analyse der ^1H CSI und von PET-Untersuchungen werden aufgrund der einfacheren Berechnungen weniger Aufgaben an Serviceklassen delegiert. Die Patlak-Analyse dynamischer PET-Untersuchungen wird von der Klasse `BioPETAnalysisDyn` durchgeführt. Sie bedient sich ähnlich wie die Klassen zur Analyse der T1w DCE-MRI der DICOM-Import Funktionalität von `BioImgOperations` und kapselt die Berechnung der Patlak-Steigung. Dazu wurde die Routine zum Berechnen eines Fits an eine Gerade mit Unsicherheiten in beiden Koordinaten aus „Numerical Recipes“ eingebunden und angepasst. Die Klasse `BioPETAnalysis` übernimmt die Berechnung der SUV-Parameterkarten und die Klasse `BioCSIAnalysis` Berechnung der Parameterkarten zur ^1H CSI mittels Diskriminanzanalyse und Regressionsanalyse. Die Berechnung der statistischen

Parameter (Korrelationskoeffizienten, Residuen zur Regressionsgeraden usw.), die für die Regressionsanalyse benötigt werden, werden an die Serviceklasse `BioKnightStat` delegiert. Die Klassifizierung der spektroskopischen Voxel nach der linearen Diskriminanzanalyse von Schlemmer wird auch in der Klasse `BioCSIAalysis` durchgeführt. Dabei werden die interessierenden Metabolitenverhältnisse Cho/NAA und Cho/Cr der Voxel mit den Diskriminanzlinien verglichen und somit die Tumorwahrscheinlichkeit des Voxels bestimmt.

Die grundlegenden Datensätze für die Analyse der ^1H CSI und der Berechnung des SUV sind statischer Natur (PET-Datensatz mit Aktivitätskonzentrationen und ^1H CSI-Datensatz mit Metabolitenverhältnissen). Diese Datensätze liegen im Normalfall als CTX-Datensätze vor. Für diese Analyse wird also kein DICOM-Import benötigt, sondern es genügt, den viel einfacher aufgebauten CTX-Datensatz einzulesen, zu analysieren und die Parameterkarten zu schreiben.

Das vorgestellte Softwarekonzept des Workflows mit der Trennung von Import, Analyse und Registrierung erlaubt es, Erweiterungen und Änderungen einfach vornehmen zu können. Bei Änderungen ist jeweils nur ein Abschnitt des Workflows betroffen, während die anderen unverändert bleiben. Die Einbindung weiterer Analyseverfahren wird dadurch unterstützt und die Menge an verfügbaren Informationen über die Tumorbiologie vergrößert.

3.3 Erklärungskomponente zur Wissensaufbereitung

Das umfangreiche Feld der biologischen Bildgebung umfasst Gebiete aus der medizinischen Physik, der Radiologie und der Nuklearmedizin. Die Interpretation der biologischen Informationen benötigt oftmals Spezialwissen aus einer oder mehrerer dieser Disziplinen. Um einem Strahlentherapeuten den Zugang zur biologischen Bildgebung zu erleichtern, ist eine Aufbereitung dieses Wissens notwendig. Dem Strahlentherapeuten muss für die jeweiligen Auswerteverfahren das relevante Wissen zur Verfügung gestellt werden, um die Daten richtig interpretieren zu können und adäquat in die Zielvolumendefinition einzubinden. Die Sammlung und die unterschiedlichen Möglichkeiten zur Auswertung des Wissens zur biologischen Bildgebung ermöglicht eine Erklärungskomponente als Zusatz zum Bestrahlungsplanungssystem.

3.3.1 Realisierungsdetails

Das Wissen über die biologische Bildgebung gliedert sich in unterschiedliche Bereiche und umfasst zwei Arten von Wissensklassen, den Einschränkungsklassen und den Erklärungsklassen. Um zu einer verlässlichen Erklärung zu kommen, müssen vorweg einige Einschränkungen vorgenommen werden. Dazu müssen Angaben über

- Lokalisation des Tumors,
- Tumorart,
- Staging des Tumors,
- die Bildgebungsmodalität und
- das Analyseverfahren

gemacht werden. Durch diese Einschränkungsklassen kann das Wissensgebiet eingegrenzt werden und dem Benutzer die relevanten Informationen zur Verfügung gestellt werden. Das Wissen wiederum untergliedert sich in einzelne Erklärungsklassen:

- Erklärungen zur zugrunde liegenden Biologie, die mit der Bildgebung untersucht wurde.
- Angaben zu technischen Einschränkungen, der die Bildgebung unterliegt und die bei der Interpretation beachtet werden müssen.
- Einschränkungen, die von der Anatomie verursacht werden und die Aussagekraft der Bildgebung einschränken.
- Schwellwerte, ab denen die Informationen der Parameterkarte Relevanz für die Zielvolumendefinition erlangen.

Abbildung 3.8 zeigt einen möglichen Pfad, um durch Angabe von Einschränkungen zu relevantem Wissen bezüglich der biologischen Bildgebung eines hochgradigen Glioms zu kommen. Grundlage für diesen Pfad ist die Auswahl einer Diagnose des Tumors, die wiederum von der Lokalisation abhängt sowie die vorhandene Bildgebung, die vom Tumor abhängt und die die Basis der Analyse/Quantifizierung ist. Im Beispiel sind alle wichtigen Arten von Gehirntumoren aufgelistet. Bei hochgradigen Gliomen liefern diverse Verfahren

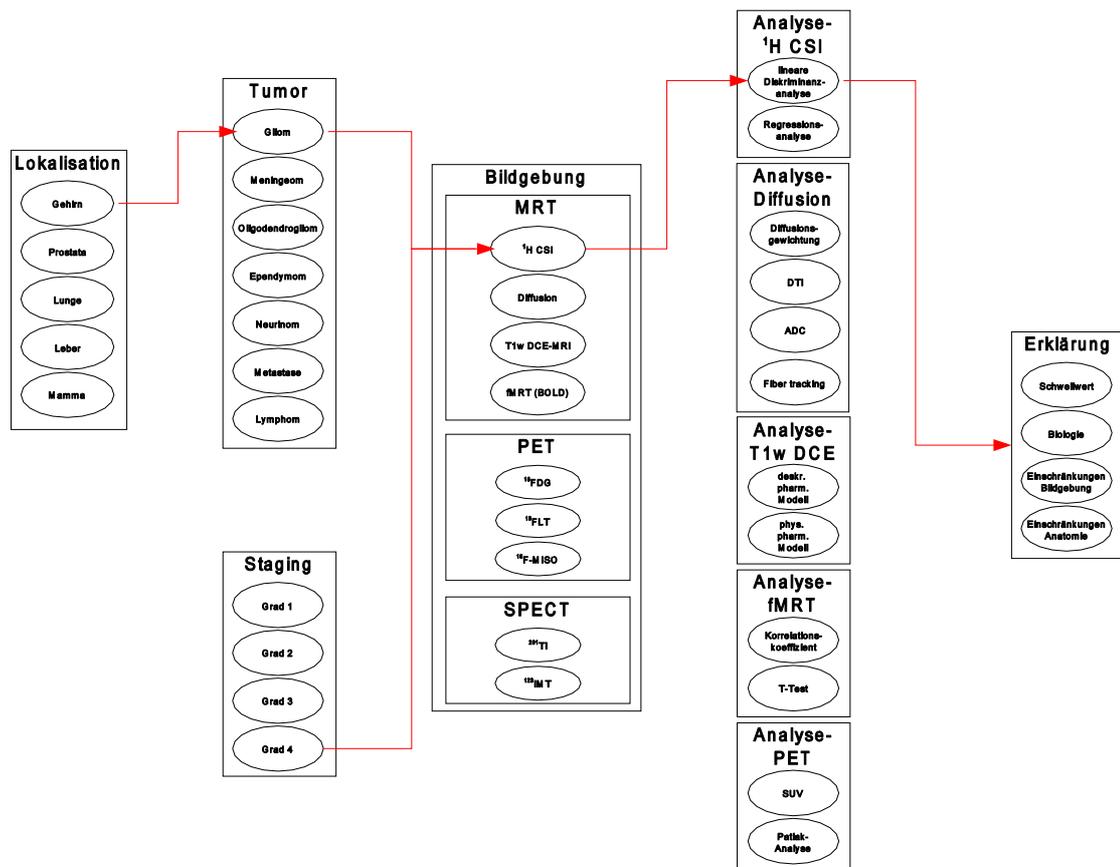


Abb. 3.8: Klassen der Erklärungskomponente mit Ausprägungen für ein Gliom Grad 4.

aus der MRT und der Nuklearmedizin interessante und wichtige Informationen (siehe Abbildung 3.8). Zum Beispiel ist jedoch aufgrund der zerstörten Blut-Hirn-Schranke eine Analyse dynamischer MR-Daten mit DSC-MRI nicht möglich, da bei dieser Auswertung angenommen wird, dass das Kontrastmittel in den Blutgefäßen verbleibt (siehe Abschnitt 2.2.5). Für jede der unterschiedlichen Bildgebungsverfahren existieren dann eine oder mehrere Auswertemöglichkeiten, wovon wiederum die Erklärungen abhängig sind. Die Erklärungen an sich folgen jedoch nicht nur der letzten Auswahl (des Analyseverfahrens), sondern der gesamten Auswahl in allen Einschränkungsklassen. Zum Beispiel ist die Erläuterung zur Biologie, die man mit der jeweiligen Bildgebung darstellen kann, unabhängig vom Analyseverfahren, sondern lediglich abhängig von der Bildgebung und der Tumorart.

Das System ist so aufgebaut, dass die Zusammenhänge zwischen den Einschränkungsklassen eine Art Baumhierarchie ergeben und so eine leichte Benutzerführung, ähnlich einem „Wizard“⁴, vorgenommen werden kann. Dem Benutzer werden als Auswahlmöglichkeiten nur solche Einschränkungen angeboten, wie sie aufgrund der vorherigen Auswahl auch sinnvoll sind. Details zur technischen Realisierung finden sich im Abschnitt 3.5. Neben dem Ziel eine möglichst umfangreiche Erklärung bezüglich der biologischen Bildgebung zu erhalten, kann die Navigation in diesem System auf weitere Fragestellungen ausgedehnt werden, die

⁴Programmstruktur, die einen Benutzer von einer Auswahlmöglichkeit zur nächsten führt. Die neuen Auswahlmöglichkeiten sind von der vorhergehenden Auswahl abhängig.

mit der Baumhierarchie beantwortet werden können. So ist es z. B. möglich, zu einer gegebenen Analysemöglichkeit alle dafür in Frage kommenden Tumorentitäten ausgeben zu lassen. Die Qualität der Erklärungskomponente ist dabei hauptsächlich davon abhängig, in welchem Umfang sie zu den einzelnen Verfahren und Tumorentitäten mit Expertenwissen gefüllt wurde. Eine vorläufige Wissensbasis findet sich im Anhang.

3.3.2 Beispiele für Expertenwissen zur Interpretation biologischer Information

Um einen Einblick in die Vielfältigkeit des Wissens zu geben, mit dem die Erklärungskomponente gefüllt werden kann, werden im folgenden Abschnitt einige Beispiele hierfür gegeben (auch im Hinblick auf die Interpretation der im späteren Verlauf präsentierten Beispielplanungen). Bezüglich des Beispielpfades durch die Erklärungskomponente in Abbildung 3.5, also für die Auswahl eines hochgradigen Glioms, kann man sagen, dass die interessantesten Informationen durch Analyse der ^1H CSI nach Schlemmer, durch Analyse der T1w DCE-MRI (deskriptives pharmakokinetisches Modell) und durch Berechnung des SUV bei ^{18}FLT -PET erlangt werden. Die Erklärung zur Biologie der drei bildgebenden Verfahren findet sich in den jeweiligen Absätzen im Abschnitt 2.2.

3.3.2.1 Wissen zur biologischen Bildgebung bei hochgradigen Gliomen

Bei ^{18}FLT -PET kann man bei hochgradigen Gliomen ab einem SUV von 0,6 von einer tumorverdächtigen Region ausgehen. Chen et al. [CCK⁺05] präsentieren eine Studie zu SUV-Erfahrungswerten bei PET-Untersuchungen von Gliomen. Für ^{18}FLT -PET im Normalgewebe wurden maximale SUV von $0,34 \pm 0,13$ kontra-lateral zum Tumor ermittelt. Hochgradige Gliome wiesen in dieser Studie maximale SUV von $1,33 \pm 0,75$. Mit dem SUV-Schwellwert von 0,6 ($0,34 + 2\sigma$) kann eine konsistente Trennung zwischen Tumor-Wachstumzonen und gesundem Gewebe erreicht werden. Bei Untersuchungen des Kopfes mit ^{18}FLT -PET muss berücksichtigt werden, dass die erhöhte Anreicherung im Schädelknochen physiologisch ist.

Die Analyse der ^1H CSI nach dem Modell von Schlemmer liefert für jedes Voxel Tumormwahrscheinlichkeiten. Ab einer Tumormwahrscheinlichkeit von 50% muss man von einem begründeten Tumorverdacht ausgehen. Eine bekannte Einschränkung der Bildgebung ist, dass in der Nähe des Schädels und subkutanen Fetts keine zuverlässigen Spektren gewonnen werden können und somit eine Quantifizierung nicht durchgeführt werden kann (diese Einschränkung wird jedoch meistens schon vor der Bildgebung bei der Definition des FOV berücksichtigt). Eine weitere Einschränkung aufgrund von anatomischen Eigenarten gibt es nicht, d. h. es gibt kein Gewebe im Kopf, das hohe Tumormwahrscheinlichkeiten im gesunden Zustand anzeigen würde.

Die Aussagen für die Analyse der T1w DCE-MRI durch das deskriptive Modell gilt für hochgradige Gliome, wie auch für alle anderen Hirntumoren, bei denen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke beobachtet werden kann, wie z. B. Meningeome. Der Schwellwert für die interessierende kombinierte Parameterkarte „ A - k_{ep} “ liegt bei der Klasse 5 (bei den in der Radiologie standardmäßig benutzen Maximalwerten zur Ermittlung der Obergrenzen der Klassen $A_{\max} = 1,8$ und $k_{ep\max} = 4,2$). Das entspricht „rot“ in der Farbkarte nach Hoffmann et al. [HBK⁺95]). Eine Einschränkung der Bildgebung existiert nicht, d. h. es gibt keine Regionen, in denen aufgrund der Messtechnik fehlerhafte Informationen gemessen werden. Jedoch gibt es Einschränkungen bezüglich Aussagekraft von hohen Parametern, die außerhalb der eigentlichen Tumorregion liegen. Es gibt durchaus Regionen, die hohe Werte haben, obwohl keine pathologische Störung der Blut-Hirn-Schranke vorliegt. Die-

se auffällige Anreicherungscharakteristik ist insbesondere in der Kopfhaut und in venösen Abflussgebieten zu beobachten, welche sich zwischen Hirn und Knochen und im dorsalen Bereich des Schädels befinden.

3.3.2.2 Wissen zur biologischen Bildgebung bei Prostatatumoren

Ein weiteres Beispiel, bei dem die Erklärungskomponente wichtige Informationen zur richtigen Interpretation der biologischen Bildgebung liefert, ist die Untersuchung von Prostata-tumoren mit ^1H CSI und T1w DCE-MRI. Als Analyseverfahren bietet sich für ^1H CSI der Prostata die Bildung des Metabolitenverhältnisses $(\text{Cho}+\text{Cr})/\text{Cit}$ mit einem Schwellwert von 0,7 an (die weiteren Verfahren der Regressionsanalyse und der Diskriminanzanalyse basieren unter anderem auf dem NAA-Peak des Spektrums, den man in Spektren der Prostata nicht finden kann). Zur Messtechnik ist wiederum einschränkend zu sagen, dass Spektren außerhalb der Prostata aufgrund des fehlenden Citrats nicht berücksichtigt werden dürfen. Außerdem können in der zentralen Prostata weitere benigne Prozesse ablaufen, die den Citrat-Level erniedrigen können und bei der Bestimmung aktiver Tumorareale nicht berücksichtigt werden dürfen.

Zur Auswertung der T1w DCE-MRI steht als Standardverfahren wieder das deskriptive pharmakokinetische Modell zur Verfügung, das jedoch in der Prostata andere Schwellwerte als pathologisch betrachtet als bei Gehirntumoren. Die Prostata an sich hat ein ziemlich diffuses Anreicherungsverhalten, so dass erst ab der Klasse 12 der kombinierten Parameterkarte „ $A-k_{\text{ep}}$ “ ein Tumorverdacht besteht (auch hier gelten die Maximalwerte $A_{\text{max}} = 1,8$ und $k_{\text{ep}_{\text{max}}} = 4,2$). Eine Einschränkung bezüglich der Anatomie existiert bei hoher physiologischer Anreicherung von Kontrastmittel bei T1w DCE-MRI. So kann im Normalfall auch immer eine relativ hohe Anreicherung in der Zentralen Prostata beobachtet werden. Weiterhin haben die neuro-vaskulären Bündel, die sich beidseitig dorsal an die Prostata anschließen, hohe Werte in der Parameterkarte, ohne dass dies einen pathologischen Befund darstellt.

3.4 Prototyp der Wissensbasis

Die präsentierten Beispiele zur biologischen Bildgebung machen deutlich, dass die notwendigen Erklärungen zur richtigen Interpretation der Parameterkarten ziemlich umfangreich sein können. Eine adäquate Repräsentation des Wissens ist deshalb notwendig, um den Benutzer nicht zu sehr mit Informationen zu überfluten. Man muss deshalb darauf achten, dass nur relevante Informationen zur Verfügung gestellt werden. Im Rahmen eines Wizards können somit die von Teilschritt zu Teilschritt hinzukommenden Informationen präsentiert werden. Damit muss der Benutzer nicht jedes Mal sämtliche Auswahlmöglichkeiten treffen, sondern kann abbrechen, wenn er die relevanten Informationen hat (z. B. ist die Information über die zugrunde liegende Biologie unabhängig von der Analyse und kann dem Benutzer schon nach der Auswahl der Bildgebung präsentiert werden).

Ein wichtiger Gesichtspunkt ist die Form der Wissensbasis, die sowohl die einzelnen Erklärungen zu Biologie, Schwellwerten und Einschränkungen enthält aber auch die Verknüpfungen der Einschränkungsklassen, um zu den jeweiligen Erklärungen zu kommen. Diese Wissensbasis muss, um im Routineeinsatz zuverlässige Informationen zu liefern, leicht erweiterbar für neues Wissen sein. Außerdem ist die Qualität der Ergebnisse hauptsächlich von der Vollständigkeit des gesammelten Wissens abhängig. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Prototyp des Wizards entwickelt. Die Datenbasis ist eine ASCII-Datei, jedoch ist der eigentliche Wizard unabhängig von der verwendeten Datenbasis. Die ASCII-Datei ermöglicht im Moment eine einfache Erweiterung von neu hinzukommendem Wissen in die vorhandenen Wissensklassen. Aber auch neu hinzukommende Wissenklassen können in dieser Prototyp-Phase leicht in die ASCII-Datei integriert werden, sollten neue Fragestellungen für die Strahlentherapeuten relevant werden. Bei umfangreicher werdendem Wissen, ist jedoch eine ASCII-Datei manuell schwer zu pflegen und anfällig für Inkonsistenzen durch manuelle Änderungen. Für einen standardisierten Einsatz mit umfangreicher Wissensbasis kann auf die Anbindung einer Datenbank zurück gegriffen werden. Auch der Einsatz eines speziellen Tools zur Erstellung einer Wissensbasis ist denkbar. Zum Beispiel bietet das aus einem Forschungsprojekt entstandene Protégé von Musen et al. [MTE⁺93] die Möglichkeit, das Wissensgebiet zu modellieren und anschließend von einem Experten über definierte Eingabemasken mit Inhalt zu füllen.

Im Folgenden ist ein Ausschnitt aus der Wissensbasis auf Grundlage einer ASCII-Datei abgebildet. Beispielhaft sind die Einschränkungen angegeben, die zur Erklärung der deskriptiven Analyse bei T1w DCE-MRI bei Gliomen notwendig sind. Im einzelnen spiegelt es die Realisierungen der Einschränkungs- und Erklärungsklassen wieder, wie sie in 3.8 eingeführt wurden.

```
Site
{
191.9 Brain;
}
Tumour
{
M9400.3 Astrocytoma;
}
Staging
{
1 Grade I;
```

```

2 Grade II;
3 Grade III;
4 Grade IV;
}
Imaging
{
1 T1w DCE-MRI;
}
Analysis
{
1 Descriptive pharmacokinetic model;
}
Rules-Sit-Tum
{
1 191.9,M9400.3;
}
Rules-Tum-Sta
{
1 M9400.3,Grade I;
2 M9400.3,Grade II;
3 M9400.3,Grade III;
4 M9400.3,Grade IV;
}
Rules-Tum-Ima
{
1 M9400.3,Grade III,T1w DCE-MRI,Descriptive pharmacokinetic Modell;
2 M9400.3,Grade IV,T1w DCE-MRI,Descriptive pharmacokinetic Modell;
}
Rules-Ima-Ana
{
1 T1w DCE-MRI,Descriptive pharmacokinetic Modell;
}
Explanation-Threshold
{
1 M9400.3,T1w DCE-MRI,Descriptive pharmacokinetic Modell,
Class 5 in combined parameter map A-Kep with Amax = 1.8 and Kep_max = 4.2
(this corresponds to red in the colour lookup table);
}
Explanation-Ima-Bio
{
1 T1w DCE-MRI,Contrast media infusion for about 30 s and
enhancement in interstitium. Tumour areas have typical characteristics
of contrast enhancement with fast and steep increase, a high amplitude
and smooth descent;
}
Explanation-Ima-Constraint
{
1 T1w DCE-MRI,no constraints;
}

```

```
}  
Explanation-Ana-Constraint  
{  
1 191.9,Descriptive pharmacokinetic model,Physiological contrast  
enhancement in dorsal venous areas and in the scalp;  
}
```

Alle Klassen haben einen eindeutigen Primärschlüssel zur Identifikation. Bei der Einschränkungsklasse *Site* ist der Schlüssel an den Lokalisationsschlüssel der ICD-O⁵ [Wag88] angelehnt. Die Schlüssel der Einschränkungsklasse *Tumour* entsprechen dem Schlüssel der Morphologie der Neubildungen der ICD-O. Zur Realisierung des Wizards sind Regelklassen eingefügt, die Einschränkungsklassen untereinander verknüpfen und zu den Erklärungen hinführen (für manche Erklärungen benötigt man keine Verknüpfungen, sie sind lediglich einer einzelnen Einschränkungsklasse zugeordnet). Die Verknüpfung mit den Erklärungen erfolgt nicht durch die numerischen Primärschlüssel der Regelklassen, sondern über den jeweiligen Klartext aus den Regelklassen. Die manuelle Bearbeitung der ASCII-Datei und die Erweiterung der Erklärungsklassen wird dadurch erleichtert, dass die verknüpfenden Attribute im Klartext eingefügt werden. Ein Einfügen des Primärschlüssels aus den Regelklassen wäre zu fehleranfällig. Durch ein Einlesen der Wissensbasis wird der Wizard initialisiert. Einen Überblick über die Implementierung der Erklärungskomponente gibt der folgende Abschnitt.

3.5 Prototyp des Wizards zur Auswertung der Wissensbasis

Der eigentliche Wizard ist leicht in VIRTUOS integrierbar, ist aber so konzipiert, dass er als stand-alone Anwendung lauffähig ist. Für den Prototyp wurde auf die Implementierung einer graphischen Benutzeroberfläche verzichtet. Er wurde ebenfalls in C++ entwickelt.

Beim Start des Wizards wird die Datenbasis einmalig eingelesen und im Hauptspeicher gehalten. Die ASCII-Datei muss also nur einmal gescannt werden. Beim Einlesen wird auf die Konsistenz der Datenbasis geachtet und der Vorgang abgebrochen, wenn die Datei nicht der Konvention (siehe vorigen Abschnitt) entspricht. Der einmalige Lesevorgang bedeutet zwar eine längere Startphase, jedoch wird dadurch im weiteren Verlauf viel Zeit gespart, da ein ständiges Lesen der ASCII-Datei sehr aufwändig ist.

Beim Einlesen werden die Einschränkungsklassen von den Regelklassen so verknüpft, dass sich eine mehrstufige 1-zu-n-Hierarchie gemäß Abbildung 3.9 ergibt. Diese Baumstruktur lässt sich top-down auswerten. Man muss damit jedoch auch Redundanzen in den Baumknoten in Kauf nehmen. Beispielsweise kann ein bildgebendes Verfahren mehreren Histologien zugeordnet werden. Die jeweilige Erklärung wird dem Benutzer sofort nach der Auswahl der entsprechenden Einschränkung präsentiert (beispielsweise Erklärung zur zugrunde liegenden Biologie eines bildgebenden Verfahrens und seinen Einschränkungen, siehe Abbildung 3.9). Der Benutzer bekommt also nicht erst am Schluss, nachdem alle Einschränkungen getroffen wurden eine Erklärung, sondern sofort, wenn diese verfügbar ist. Die jeweilige Auswahl aller Hierarchieebenen werden gespeichert, so dass auch ein „undo“, d. h. das Zurückspringen zur vorherigen Hierarchiestufe, ermöglicht wird. Dies erlaubt eine freie Navigation durch die Wissensbasis.

⁵Die „International Classification of Diseases for Oncology“ (ICD-O) ist eine Erweiterung der ICD-10 für die Onkologie und wird wie diese durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gepflegt und weiterentwickelt.

Beim aktuellen Wizard-Prototyp kann nicht nur die Ausgabe der relevanten Erklärungen zur biologischen Bildgebung ausgewertet werden, sondern der Benutzer kann auch durch Angabe eines bildgebenden Verfahrens die Auswahl der Morphologien erhalten, die mit diesem Verfahren untersucht werden können. Dies ist eine Auswertung entgegen der 1-zu-n-Hierarchie (bottom-up Auswertung). Zukünftig interessierende Fragestellungen lassen sich mit dem Wizard realisieren, auch im Hinblick auf eine erweiterte Wissensbasis mit weiteren Erklärungsklassen. Allgemein wurde mit der Erklärungskomponente ein Modul entwickelt, das dem Strahlentherapeuten den Zugang zur biologischen Bildgebung erleichtern und sein Vertrauen in die Zuverlässigkeit der Analyse erhöhen soll.

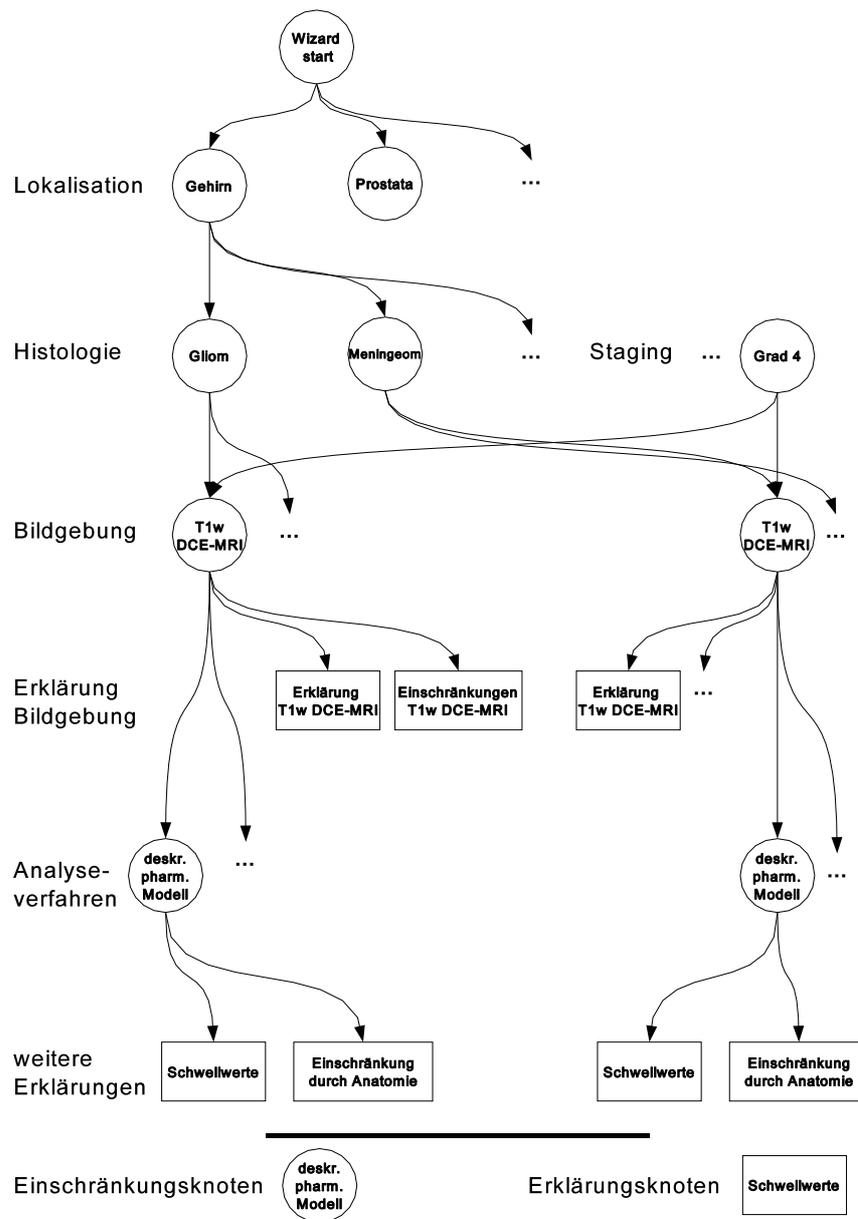


Abb. 3.9: Baumstruktur der Wissensbasis im Wizard.

3.6 Ergebnisse der biologischen Bildgebung bei ausgewählten Tumorentitäten

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit ersten Untersuchungen zum möglichen Einfluss der biologischen Bildgebung auf die Strahlentherapie. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv bei unterschiedlichen Tumorentitäten Zielvolumina mit Hilfe der biologischen Bildgebung definiert und mit den vorherigen Zielvolumina bzw. mit dem histologischen Befund verglichen. Mit Hilfe dieser Beispielplanungen kann gezeigt werden, dass die zusätzlichen, durch den präsentierten Workflow zur Verfügung gestellten Informationen für den Strahlentherapeuten die Relevanz haben, ein Zielvolumen aufgrund der Tumorbiologie anzupassen oder aber die Entscheidung über ein definiertes GTV bei unklarer Morphologie zu bestätigen. Weiterhin werden durch die praktische Anwendung auch Probleme von Bildgebung, Analyse und Registrierung offenbar, die für einen Routineeinsatz noch hinderlich sind. Die einzelnen Beispiele gliedern sich in die Untersuchung von Prostatumoren mit ^1H CSI und T1w DCE-MRI, von Gliomen mit ^1H CSI und statischem ^{18}F FLT-PET sowie von Meningeomen mit statischem ^{68}Ga DOTATOC-PET und T1w DCE-MRI.

3.6.1 MR Spektroskopie und T1-Dynamik bei Prostatumoren

Der folgende Abschnitt behandelt die Untersuchung von Prostatumoren mittels T1-, T2-gewichteten MR-Datensätzen sowie Parameterkarten aus Analysen der ^1H CSI mit dem Metabolitenverhältnis (Cho+Cr)/Cit und T1w DCE-MRI mit dem deskriptiven pharmakokinetischen Modell. Es soll auf Grundlage dieser Daten eine Definition des GTVs durch einen Strahlentherapeuten vorgenommen werden. Da Prostatumoren häufig multi-fokal sind und der Nachweis kleiner Foci sehr schwierig ist, umfasst das GTV die gesamte makroskopische Prostata und solche Regionen, in denen der Tumor über die Prostatakapsel hinaus gewachsen ist. Die Erkennung von kapselüberschreitenden Tumoren ist deshalb sehr wichtig. Als Hauptinformationsquelle für Tumorherde dient in der Strahlentherapie der Prostata das T2-gewichtete MR-Bild, auf dem Tumoren dunkler (hypointens) erscheinen als die gleiche kontra-laterale Region. Die zweifelsfreie Identifizierung von Tumorherden wird jedoch dadurch erschwert, dass die Prostata in CT-Bildern eine sehr homogene Grauwertverteilung aufweist und auch auf MR-Bildern die Tumorherde manchmal vollkommen unauffällig erscheinen. Die biologischen Parameterkarten können den Strahlentherapeuten bei der Entscheidungsfindung zur Definition des GTV dadurch unterstützen, indem sie helfen, Tumoren in Randbereichen der Prostata bzw. Kapselüberschreitungen besser zu erkennen und somit die Definition des GTV zu verbessern.

Als Grundlage der Untersuchung der Beispielfälle dient ein T2-gewichtetes MR-Bild, auf dem die Konturen eingezeichnet werden. Die präsentierten Fälle wurden nicht einer Bestrahlung unterzogen, es existiert kein Bestrahlungsplanungs-CT. Statt dessen wurde den Patienten die Prostata operativ entfernt und als Ganzes histologisch untersucht. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, die Informationen aus der Bildgebung mit der Histologie des Pathologen zu vergleichen und somit auf Zuverlässigkeit zu überprüfen.

3.6.1.1 Fall A – Prostata mit einem einzelnen Tumorherd

Abbildung 3.10 zeigt die gleiche Schicht in Bildern unterschiedlicher Modalitäten. Das T1-gewichtete MR-Bild und die Parameterkarten wurden mit dem T2-gewichteten MR-Bild registriert. Die makroskopische Prostata wurde als gelbe Kontur eingezeichnet, die andere Kontur entspricht dem erweiterten GTV. Auf den T2-gewichteten MR-Bildern (Abbildung 3.10 A) ist eine runde hypointense Region in der dorsalen rechten Prostata zu erkennen, was

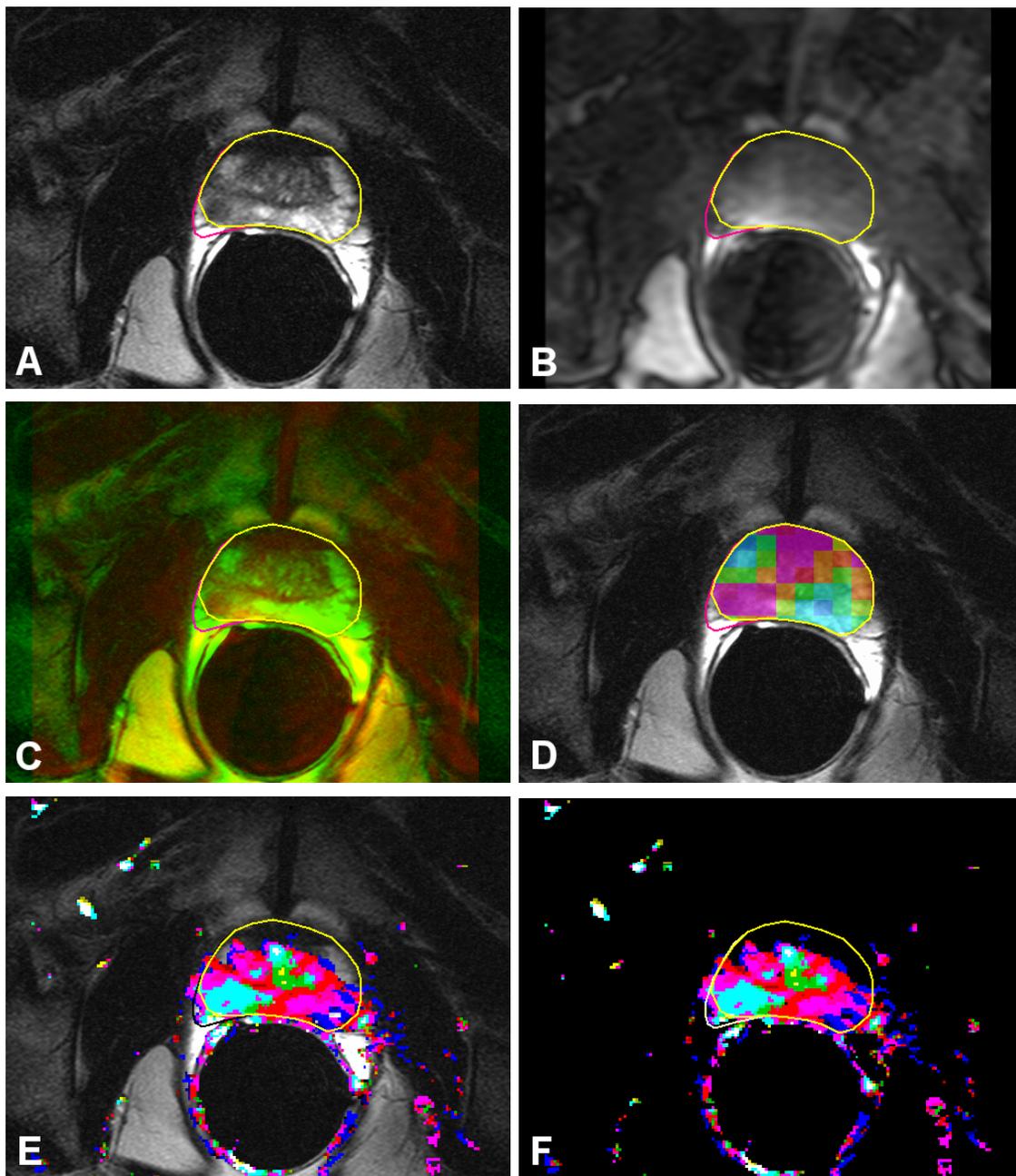


Abb. 3.10: Zielvolumendefinition der Prostata mit Unterstützung von Parameterkarten aus der Analyse der ^1H CSI und T1w DCE-MRI. Die gelbe Kontur entspricht der makroskopischen Prostata, die andere dem erweiterten GTV. A: T2-gewichtetes MR-Bild. B: T1-gewichtetes Bild. C: Fusionsbild von T1- und T2-gewichteten MR-Bildern. D: Fusion von T2-gewichtetem MR-Bild und der spektroskopischen Parameterkarte des Metabolitenverhältnisses (Cho+Cr)/Cit. E: Fusion von T2-gewichtetem MR-Bild und pharmakokinetischer Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “. F: Pharmakokinetische Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “ zur besseren Darstellung der Kontrastmittel anreichernden Region in der dorsalen rechten Prostata.

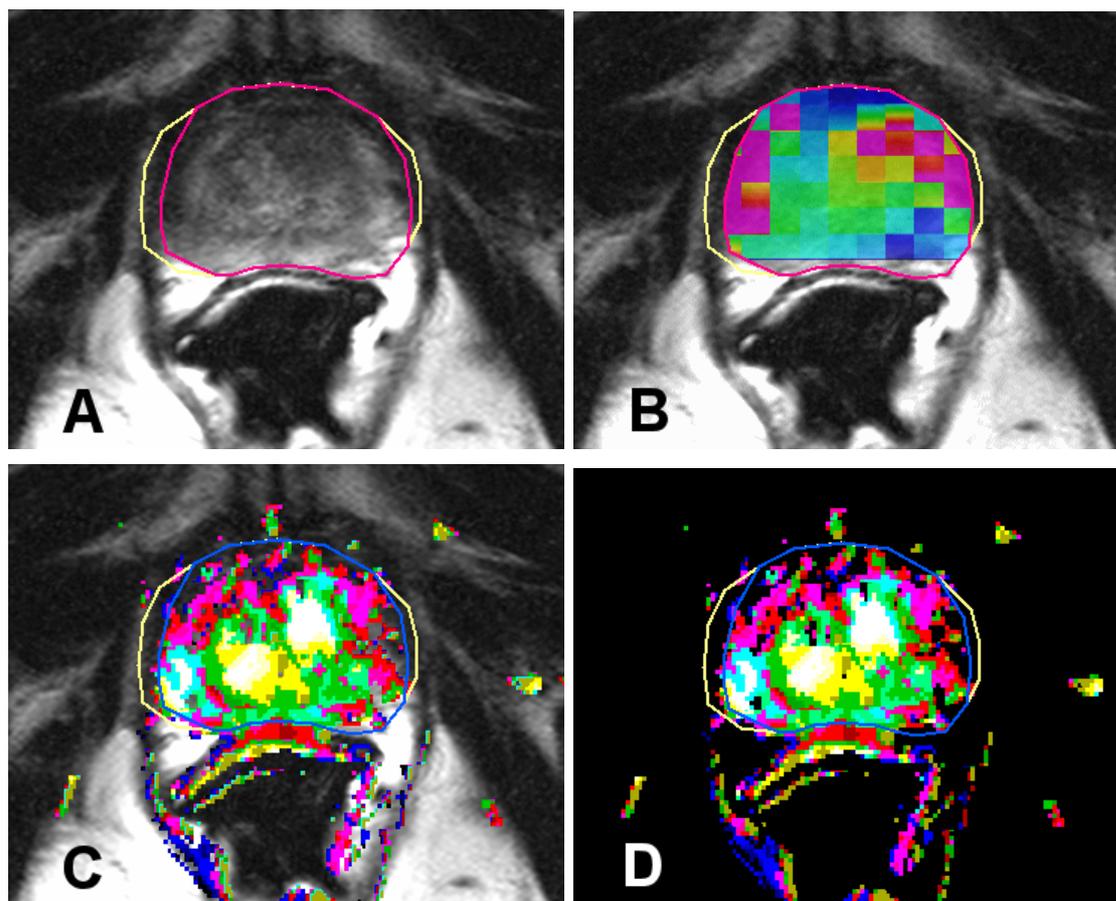


Abb. 3.12: Zielvolumendefinition der Prostata durch T2-gewichtete MR-Bildgebung im Vergleich zu Informationen der biologischen Bildgebung. Kontur der makroskopischen Prostata pink und blau. Kontur des GTV: gelb. A: T2-gewichtetes MR-Bild. B: Fusion von T2-gewichtetem MR-Bild und Parameterkarte „(Cho+Cr)/Cit“. C: Fusion von T2-gewichtetem MR-Bild und Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “. D: Pharmakokinetische Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “.

ten Prostata deshalb sehr stark von der makroskopischen Prostata ab, während die beiden Konturen in den restlichen Bereichen übereinstimmen. Der Vergleich mit dem histologischen Befund (Abbildung 3.11) bestätigt die Ergebnisse der Bildgebung dadurch, dass genau in diesem Gebiet der Tumor vom Pathologen lokalisiert wurde und auch eine Kapselinvasion festgestellt werden konnte. Dieser Fall zeigt wie die biologische Bildgebung Tumorherde identifizieren kann und den Strahlentherapeuten in seiner Entscheidung zur Zielvolumendefinition unterstützt.

3.6.1.2 Fall B – Multi-fokaler Prostatatumor

Im Gegensatz zum vorherigen Fall gibt es auch Fälle, bei denen die unterschiedlichen Modalitäten widersprüchliche Ergebnisse liefern. In Abbildung 3.12 ist die Schicht der Prostata eines weiteren Patienten durch unterschiedliche Modalitäten und Analyseverfahren dargestellt. Die makroskopische Prostata (pinkfarbene bzw. blaue Kontur) wurde lediglich mit Hilfe der T2-gewichteten (Abbildung 3.12 A) MR-Bilder definiert. Die T2-gewichtete

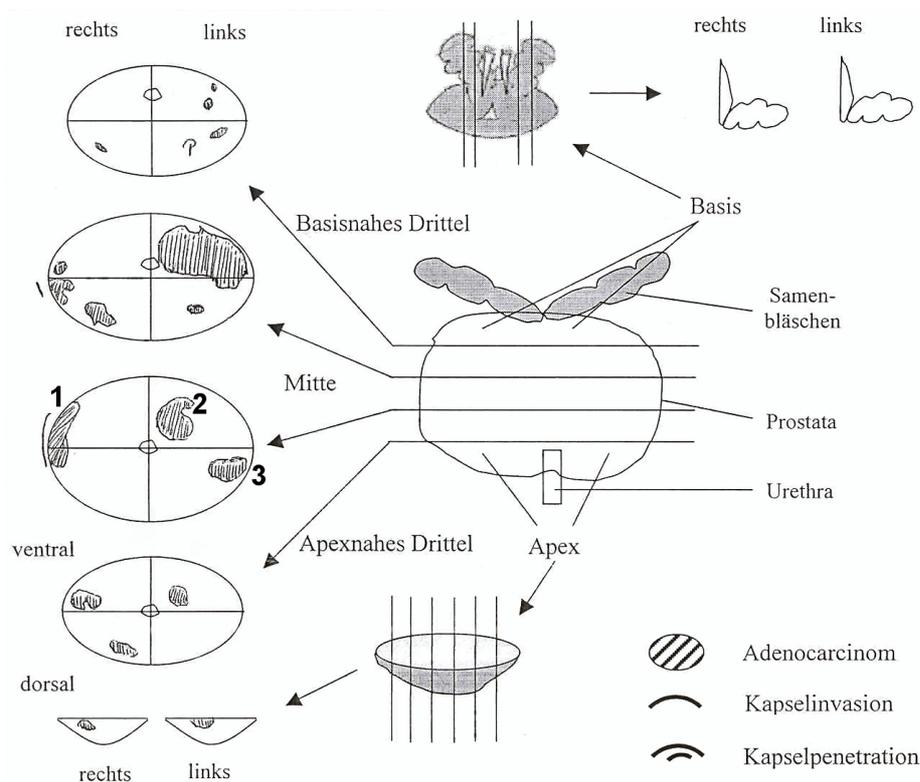


Abb. 3.13: Histologischer Befund eines Patienten mit Prostatektomie als Gold Standard zur Bildgebung in Abbildung 3.12. Die Zahlen 1, 2 und 3 bezeichnen für die Bildgebung interessante Tumorherde.

MR-Bildgebung liefert durch hypointense Regionen in beiden Prostatalappen Hinweise auf Tumorherde, die sich sehr nahe an der Kapsel befinden. Das GTV (gelbe Kontur) weicht lediglich in diesen Gebieten von der makroskopischen Prostata ab, da eine Kapselüberschreitung nicht ausgeschlossen werden kann. Der histologische Befund in Abbildung 3.13 zeigt im dritten Schnitt, der der präsentierten Schicht in Abbildung 3.12 entspricht, einen Tumorfokus mit Kapselinvasion im rechten Prostatalappen (Tumor „1“). Die weiteren Foci im linken Prostatalappen wiesen in der Histologie keine Kapselinvasion auf, befinden sich teilweise jedoch sehr nahe am Prostatarand (Tumor „2“ und „3“).

Die zugehörige Analyse der ^1H CSI ist in Abbildung 3.12 B dargestellt. Die Parameterkarte des Metabolitenverhältnisses $(\text{Cho}+\text{Cr})/\text{Cit}$ zeigt in den Bereichen der drei Tumorherde tatsächlich erhöhte Werte (rot und pink eingefärbt). Der Nachweis von Tumor kann in dieser Schicht somit erbracht werden. Das Problem besteht jedoch darin, dass diese Regionen mit erhöhtem Metabolitenverhältnis von dieser Schicht des Datensatzes an nach unten bis zum Prostata-Apex weiter erscheinen, obwohl im histologischen Befund diese Herde in Apex-Richtung verschwinden.

Die Abbildungen 3.12 C und D zeigen die Analyse der T1w DCE-MRI mit Hilfe des deskriptiven pharmakokinetischen Modells. In der Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “ ist der Tumorherd „1“ an erhöhten Parameterwerten zu erkennen. Die Parameterwerte in der zentralen und linken Prostata liefern jedoch auf die dort vorhandenen Tumorfoci keine eindeutigen Informationen. Die erhöhte zentrale Anreicherung im Bereich des Tumors „2“ kann nicht unbedingt als pathologisch angesehen werden und im Bereich von Tumor „3“ erscheinen gar

keine erhöhten Parameterwerte. Ein Nachweis der Tumoren „2“ und „3“ allein durch T1w DCE-MRI ist somit nicht möglich.

3.6.1.3 Wertung der biologischen Bildgebung in der Zielvolumendefinition der Prostata

Die präsentierten Beispiele zeigen, dass die Informationen der biologischen Bildgebung teilweise widersprüchlich sein können und teilweise auch falsch positive und falsch negative Informationen liefern können. Diese Probleme werden nicht nur durch die im Abschnitt 3.3 genannten Einschränkungen der Interpretation durch Eigenschaften der Bildgebung und der Anatomie verursacht, sondern sind teilweise auch von der tatsächlich vorliegenden Tumorbiologie abhängig, d. h. es gibt Tumoren, die kein Kontrastmittel anreichern bzw. gesundes Gewebe mit abnormalen Metabolitenverhältnissen. Für einen verlässlichen Einsatz in der Strahlentherapie, ohne das Wissen über die Histologie nach einer Operation, werden noch genauere Untersuchungen bezüglich Sensitivität und Spezifität der ^1H CSI und T1w DCE-MRI im Bereich der Prostata benötigt, um dadurch mehr Erfahrungen über die Aussagekraft der einzelnen biologischen Parameter zu bekommen. Die jetzigen Ergebnisse können in dieser Form jedoch dafür herangezogen werden, den Strahlentherapeuten auf verdächtige Regionen am Rand der Prostata hinzuweisen.

Die vorliegenden Informationen reichen allerdings nicht dafür aus, Tumorherde genau zu identifizieren und ihre Ausdehnung zu bestimmen. Für die Definition eines Dosisboosts, also einer Region innerhalb des Zielvolumens, die mit erhöhter Dosis bestrahlt wird, ist dies aber unabdingbar. Durch die zu erwartenden Verbesserungen der Bildgebung und das zusätzliche Wissen über die Aussagekraft der Parameter kann, aber davon ausgegangen werden, dass zukünftig auch in der Prostata Tumorherde gezielt bestrahlt werden können, bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Prostatagewebes.

3.6.2 MR Spektroskopie und ^{18}F FLT-PET bei Gliomen

Im Gegensatz zu Tumoren des Körperstamms, wie z. B. Tumoren der Prostata, sind craniale Tumoren innerhalb der Schädelkalotte keinen anatomischen Veränderungen durch Organbewegungen zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten unterworfen. Die multi-modale Registrierung von Datensätzen des Schädels ist deshalb sehr zuverlässig.

Gliome sind Tumoren der Gliazellen⁶ des Gehirns. Gliome wachsen infiltrativ, was die Therapie sehr erschwert. Nach einer Operation oder Strahlentherapie bleiben durch das infiltrierende Wachstum fast immer Tumorzellen außerhalb des behandelten Tumorfokus übrig, was eine sehr hohe Rezidivrate und geringe Überlebenschancen zur Folge hat. Eine verbesserte Erkennung der Tumorzellen bzw. Charakterisierung des Tumors ist also unabdingbar für eine verbesserte Therapie. Durch den Einsatz der biologischen Bildgebung kann die Zielvolumendefinition der Strahlentherapie an die zusätzlichen Informationen über die Tumorbiologie angepasst werden.

Die Abgrenzung des Zielvolumens eines Glioms allein durch Einsatz des CT ist kaum möglich, da sich der Tumor auf CT-Bildern fast nicht abzeichnet und seine genaue Ausdehnung nicht erkannt werden kann. In T2-gewichteten und Flair-gewichteten⁷ MR-Bildern erscheint das Gliom heller (hyperintens) als das umgebende Gewebe. Das Zielvolumen des Glioms umfasst diese hyperintense Region mit einem Sicherheitssaum von ca. 1 cm (der Ansatz GTV, CTV und PTV getrennt zu definieren wird bei Gliomen dahin gehend angepasst, dass das eingezeichnete Zielvolumen den sichtbaren Tumor sowie die Sicherheitssäume bezüglich nicht sichtbaren Tumorausläufern und Positionierung umfasst). Bei hochgradigen Gliomen (WHO Grad III und IV) weisen Regionen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke durch Kontrastmittelanreicherung im T1-gewichteten MR-Bild auf besonders aggressive Tumora-reale hin. Diese Strukturen können mit einer erhöhten Dosis – einem Dosisboost – bestrahlt werden.

Bei hochgradigen Gliomen können Gebiete mit besonders hoher metabolischer Aktivität durch das ^{18}F FLT-PET identifiziert werden. Diese Tumor-Wachstums-(Proliferations-)Zonen können mit einem zusätzlichen Dosisboost bestrahlt werden. Wie schon erwähnt haben PET-Studien mit Aktivitätskonzentrationen als Voxelwerte das Problem der Interpretierbarkeit, da die Intensitätswerte eines Patienten sehr individuell sind und nicht ohne weiteres mit den Werten anderer Patienten verglichen werden können. Der Strahlentherapeut kann lediglich den Kontrast zwischen stark und schwach anreichernden Strukturen berücksichtigen, was besonders bei der Entscheidung über die genaue Ausdehnung der Proliferationszonen problematisch ist. Die Aktivitätskonzentration an deren Rand kann fließend in die Anreicherung des gesunden Gewebes übergehen. Durch Generierung von Parameterkarten mit SUV wird eine Normierung der Aktivitätskonzentrationen erreicht. Für ^{18}F FLT kann mit dem Schwellwert von $\text{SUV} = 0,6$ (siehe Chen et al. [CCK⁺05]) eine Trennung zwischen Tumoranteilen mit hoher Proliferation und gesundem Gewebe erreicht werden, welche zur Definition eines zusätzlichen Dosisboosts benutzt werden kann.

⁶Gliazellen bilden das interstitielle Zellgewebe des Nervensystems, das die Räume zwischen Nervenzellen und Blutgefäßen ausfüllt, die Markscheiden bildet und dabei Stütz- und Nährfunktionen ausübt.

⁷„fluid attenuated inversion recovery“: Flair-Sequenzen sind spezielle T2-gewichtete Sequenzen und ermöglichen die Trennung zwischen freier Flüssigkeit (Liquor in den Ventrikeln erscheint dunkel) und im Gewebe gebundener Flüssigkeit (Ödem des Tumors erscheint hell). Weiterhin ermöglichen sie im Vergleich zu T2-gewichteten Sequenzen einen verbesserten Kontrast zwischen Tumor und umgebendem Gewebe.

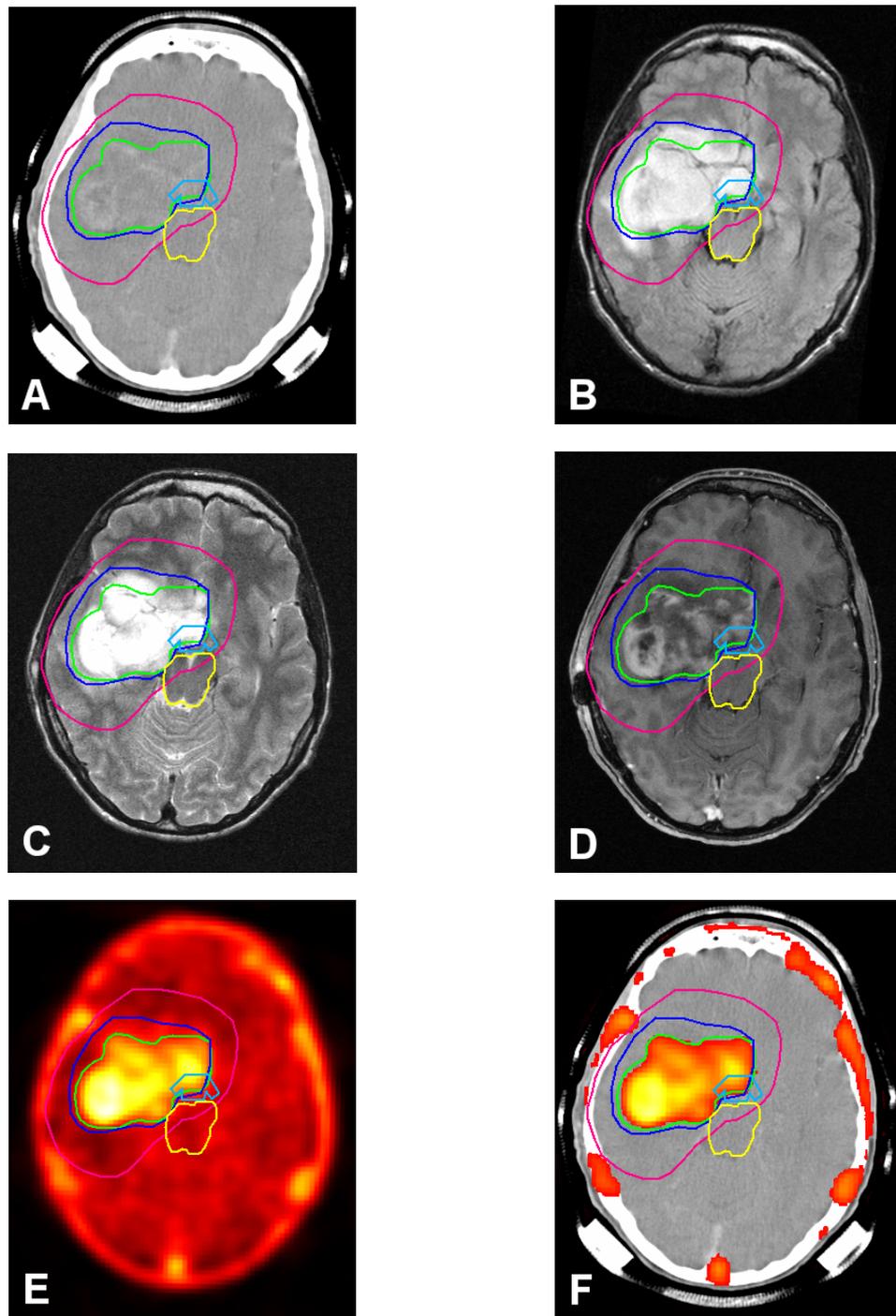


Abb. 3.14: Erweiterte Zielvolumendefinition bei Gliom Grad III. Pinkfarbene Kontur entspricht dem Zielvolumen, die blaue Kontur dem Standard-Dosisboost und die grüne Kontur einem zusätzlichen SUV-Dosisboost A: Bestrahlungsplanungs-CT. B: Flair-gewichtetes MRT. C: T2-gewichtetes MRT. D: T1-gewichtetes MRT. E: ¹⁸FLT-PET mit Aktivitätskonzentrationen. F: Fusion von ¹⁸FLT-PET mit SUV-Parametern und Bestrahlungsplanungs-CT. Dargestellt werden nur SUV > 0,6.

3.6.2.1 Fall A – Hochgradiges Gliom

Das Beispiel in Abbildung 3.14 beschreibt die Zielvolumendefinition bei einem Patienten mit Gliom Grad III, bei dem mit Hilfe eines Post-Kontrast T1-gewichteten MR-Datensatzes ein Dosisboost im Zentrum des Tumors definiert wurde. Das ursprüngliche Bestrahlungsplanungs-CT (Abbildung 3.14) zeigt das Zielvolumen (pinkfarbene Kontur), das Gebiet des Dosisboosts (blaue Kontur), die Sehnervenkreuzung (Chiasma - hellblaue Kontur), den Hirnstamm (gelbe Kontur) und einen zusätzlichen Dosisboost (grüne Kontur). Obwohl das Grauwertfenster des CT-Bildes so eingestellt ist, dass der Kontrast des Hirngewebe betont wird, sind nur wenige tumor-bedingte Inhomogenitäten bzw. Gewebeveränderungen erkennbar.

Detailliertere Informationen über die Ausbreitung des Tumors liefern die Flair- und T2-gewichteten MR-Bilder in Abbildung 3.14 B und C. Deutlich ist die hyperintense Struktur des Tumors zu erkennen, um die im Sicherheitsabstand von 1 cm das Zielvolumen definiert wurde. Diese Region wurde mit einer Dosis von 54 Gy bestrahlt. Abbildung 3.14 D zeigt ein Post-Kontrast MR-Bild. Die Kontur des Dosisboosts umfasst mit einem Sicherheitsabstand vom 5 mm die Kontrastmittel anreichernde Region, bei der die Blut-Hirn-Schranke gestört ist, was ein deutlicher Hinweis für hochgradige Tumoranteile ist. Im Bereich der Risikostruktur Hirnstamm wird der Sicherheitssaum enger gefasst, da die Boost-Region mit 60 Gy bestrahlt wird, was über der Toleranzdosis des Hirnstamms liegt.

Das ^{18}F FLT-PET mit Aktivitätskonzentration wird in Abbildung 3.14 dargestellt. Hohe Aktivitätskonzentrationen können im Bereich der durch Kontrastmittelanreicherung im T1-gewichteten MR-Bild identifizierten Boost-Region beobachtet werden, jedoch kann keine genaue Grenze der Proliferationszonen bestimmt werden (die sichtbare Anreicherung im Schädelknochen ist physiologisch). Im Gegensatz dazu können bei der Fusionierung von Bestrahlungsplanungs-CT und SUV-FLT-Parameterkarte (Abbildung 3.14 F) der standardisierte Schwellwert von $\text{SUV} = 0,6$ für die Darstellung eingestellt und dadurch eine gute Trennung zwischen Anreicherung im Normalgewebe und im Tumor erreicht werden. Um die dadurch identifizierten Tumorwachstumszonen kann ein weiterer Dosisboost definiert werden, mit dem die Dosis auf den metabolisch aktiven Tumoranteilen nochmals erhöht werden kann. Ansätze gehen dahin diese Region mit 66 Gy zu bestrahlen, genaueres muss jedoch in weiteren klinischen Studien geklärt werden.

3.6.2.2 Fall B – Niedergradiges Gliom

Im Gegensatz zu hochgradigen Gliomen werden niedergradige Gliome (WHO Grad I und II) nicht mit einem Dosisboost bestrahlt, sondern das Zielvolumen, definiert um die hyperintense Region im T2- bzw. Flair-gewichteten MR-Bild, wird mit einer homogenen Dosis bestrahlt. Bei niedergradigen Gliomen ist die Blut-Hirn-Schranke noch intakt, so dass mit diesem Verfahren keine besonders aktiven Tumorareale identifiziert werden können. Jedoch können niedergradige Tumoren auch hochgradige Anteile besitzen, die aufgrund der Blut-Hirn-Schranke kein Kontrastmittel anreichern, aber ein besonders aggressives Wachstum aufweisen. Durch den Einsatz zusätzlicher bildgebender Verfahren können solche Gebiete trotzdem erkannt werden und mit einem Dosisboost bestrahlt werden. Da in diesen aktiven Regionen der Stoffwechsel stark pathologisch ist, eignen sich die Verfahren der biologischen Bildgebung, welche den Stoffwechsel abbilden, besonders zur Erkennung aktiver Tumorzonen.

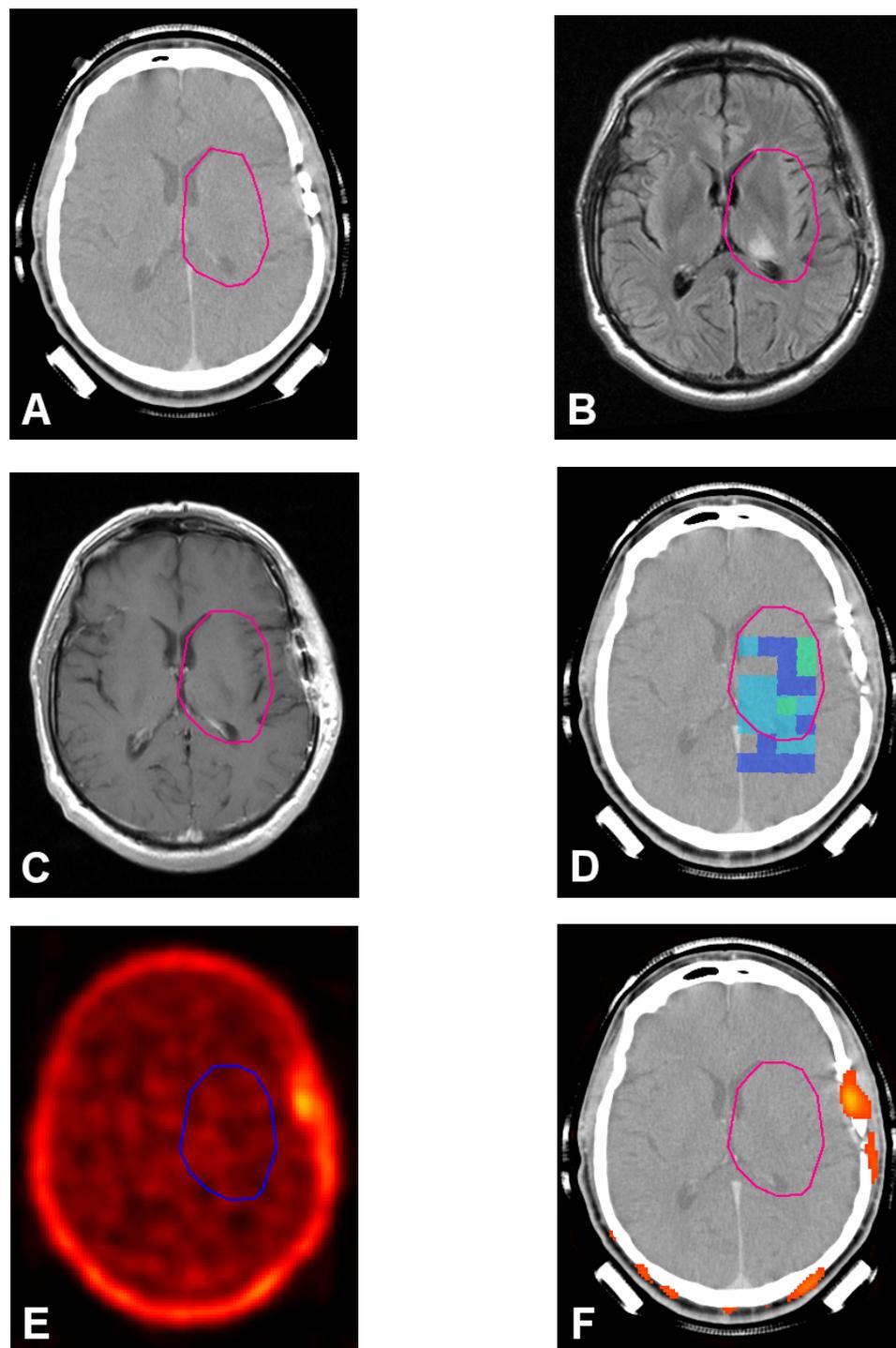


Abb. 3.15: Zielvolumendefinition bei einem Gliom Grad II mit eingezeichnetem Tumor-Zielvolumen. A: Bestrahlungsplanungs-CT. B: Flair-gewichtetes MRT. C: T1-gewichtetes MRT. D: Fusion von ^1H CSI-Parameterkarte nach Schlemmer und Bestrahlungsplanungs-CT. E: ^{18}F FLT-PET mit SUV Intensitäten. F: Fusion von SUV-FLT-PET und Bestrahlungsplanungs-CT. Dargestellt werden nur SUV $> 0,6$.

Mit Hilfe der biologischen Bildgebung sind aber nicht nur hochgradige Tumoranteile in niedergradigen Tumoren zu erkennen, es kann durch Einsatz der biologischen Bildgebung auch der Nachweis erbracht werden, dass keine hochgradigen Anteile vorhanden sind, die homogene Bestrahlung also ausreichend ist. Im Folgenden wird ein Beispielfall präsentiert, bei dem mit Hilfe der biologischen Bildgebung der Nachweis erbracht werden konnte, dass sich innerhalb des Zielvolumens eines niedergradigen Glioms keine hochgradigen Tumoranteile befinden.

Der betreffende Patient bekam nach einer vorangegangenen Operation eine zusätzliche Strahlentherapie. Abbildung 3.15 A zeigt das Bestrahlungsplanungs-CT mit eingezeichnetem Zielvolumen. Die abgebildete Schicht befindet sich ca. 5 mm oberhalb der Operationshöhle. Wie bei hochgradigen Gliomen wird zur Zielvolumendefinition hauptsächlich ein T2- bzw. Flair-gewichteter MR-Datensatz herangezogen (Abbildung 3.15 B). Das Zielvolumen umfasst die hyperintense Tumorregion und einen Sicherheitssaum von ca. 1 cm. Bei diesem Fall ist die hyperintense Region sehr schwach ausgeprägt, richtig hell leuchtet eigentlich nur ein kleiner Fleck im dorsalen Bereich des Zielvolumens auf. Der restliche Bereich des Zielvolumens liegt innerhalb des Sicherheitssaumes oberhalb der Operationshöhle. Abbildung 3.15 C zeigt ein T1-gewichtetes MR-Bild. Innheralb des Zielvolumens sind keine pathologischen Kontrastmittelanreicherungen zu erkennen. Es kann somit eine Störung der Blut-Hirn-Schranke ausgeschlossen werden, die auf hochgradige Tumoranteile des an sich niedergradigen Glioms hinweisen würde. Jedoch reichen nicht alle metabolisch besonders aktiven Tumoren Kontrastmittel an, so dass ein sicherer Ausschluss über hochgradige Anteile erst nach Einsatz weiterer, biologischer Bildinformationen vorgenommen werden kann.

In Abbildung 3.15 D ist die Fusion des Bestrahlungsplanungs-CT mit der ^1H CSI-Parameterkarte nach Schlemmer dargestellt. Die höchste Tumorwahrscheinlichkeit auf dieser Parameterkarte ist 40% (grün eingefärbte Voxel – türkis entspricht 30% und blau entspricht 20% Tumorwahrscheinlichkeit). Diese Wahrscheinlichkeit kann als unbedenklich erachtet werden. Ein weiterer Beleg über nicht vorhandene hochgradige Anteile liefert das SUV-FLT-PET in Abbildung 3.15 E. Innerhalb des definierten Zielvolumens kann keine erhöhte Anreicherung des Tracers beobachtet werden. Auch die Fusionierung der beiden Modalitäten in Abbildung 3.15 F mit der Darstellung aller SUV $> 0,6$ zeigt, dass sich keine aggressiven Proliferationszonen innerhalb des Zielvolumens befinden.

3.6.2.3 Wertung der biologischen Bildgebung in der Zielvolumendefinition bei Gliomen

Die präsentierten Beispiele zeigen, dass auch im Bereich der glialen Hirntumoren der Einsatz der biologischen Bildgebung Vorteile gegenüber der herkömmlichen Bestrahlungsplanung verspricht. Einerseits können dadurch besonders aggressive Tumorbereiche identifiziert werden, für die dann ein zusätzlicher Dosisboost definiert werden kann. Andererseits können diese Daten bei unklaren morphologischen Informationen dazu benutzt werden, eine Entscheidungsunterstützung für die herkömmliche Therapie zu liefern.

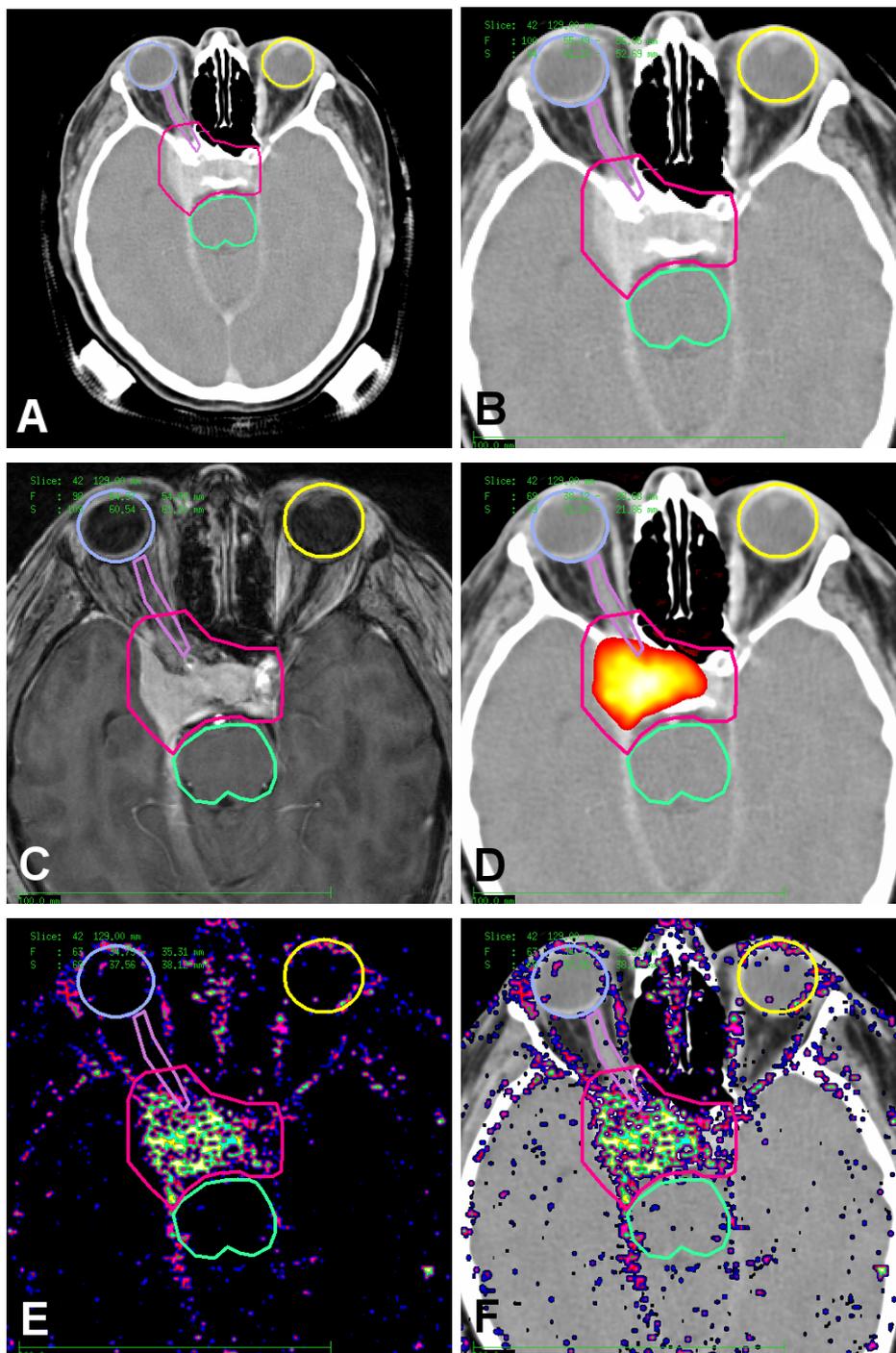


Abb. 3.16: Zielvolumendefinition bei einem Meningeom (Konturen: gelb = linkes Auge, blau = rechtes Auge, violett = rechter Sehnerv, pink = Zielvolumen, grün = Hirnstamm). A: Bestrahlungsplanungs-CT. B: Bestrahlungsplanungs-CT vergrößert. C: T1-gewichtetes MR. D: Fusion Bestrahlungsplanungs-CT und Parameterkarte SUV. Dargestellt werden SUV > 1,5. E: Parameterkarte „A-k_{ep}“. F: Fusion Bestrahlungsplanungs-CT und Parameterkarte „A-k_{ep}“.

3.6.3 DOTATOC-PET und T1-Dynamik bei Meningeomen

Meningeome sind gutartige Tumoren der Hirnhäute (Meningen). Im Gegensatz zu den malignen Gliomen weisen sie ein langsames und verdrängendes Wachstum auf, was jedoch aufgrund des begrenzten intracraniellen Raumes bei Nichtbehandlung für den Patienten lebensbedrohlich werden kann. Für die Strahlentherapieplanung der Meningeome werden derzeit sowohl CT-Datensätze als auch T1-gewichtete, T2-gewichtete MR-Bildgebung und ^{68}Ga DOTATOC-PET eingesetzt. Da Meningeome häufig sehr gut Kontrastmittel aufnehmen, sind sie relativ gut vom umgebenden Gewebe abgrenzbar. Das Zielvolumen umfasst die Kontrastmittel anreichernde Region auf T1-gewichteten MR-Bildern und einen Sicherheitssaum von wenigen Millimetern.

Problematisch sind jedoch Kontrastmittel anreichernde Gebiete, die keine Tumorzellen enthalten und damit auf morphologischen Bildern nicht von anreichernden Tumorregionen unterschieden werden können. Außerdem existieren bei einigen Patienten mehrere Tumorherde, die vor der Therapie alle identifiziert werden müssen. Um umfangreiche Informationen über den Tumor zu bekommen, bietet sich die Untersuchung mit ^{68}Ga -DOTATOC-PET an. Wie schon erwähnt ist dieser Tracer sehr spezifisch für Zellen der Meningeome. Es lassen sich damit also sehr gut sämtliche Tumorherde und infiltrierende Tumorregionen identifizieren.

Obwohl ^{68}Ga -DOTATOC sehr spezifisch ist, ist die sichtbare Ausbreitung des Tumors bei Bildern mit Aktivitätskonzentration sehr stark von der Grauwertfensterung abhängig. Durch Berechnung von SUV-Parameterkarten erhält man quantitative Schwellwerte für die Beurteilung über die Tumorausdehnung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich zusätzlich zu PET-Studien mit Parameterkarten der T1w DCE-MRI Informationen über die Tumorbiologie gewinnen lassen und welchen Einfluss sie auf die Zielvolumendefinition haben können. Im Großen und Ganzen stimmt die Ausbreitung der dynamischen Kontrastmittelanreicherung mit der statischen überein, welche ja die Grundlage der Zielvolumendefinition darstellt, jedoch sind die Region der Kontrastmittelanreicherung auf den dynamischen Parameterkarten im Gegensatz zu Post-Kontrast T1-gewichteten MR-Bildern sehr inhomogen, was Einfluss auf die Zielvolumendefinition haben kann. Beispielhaft werden die Daten eines Patienten präsentiert, um die Ergebnisse genauer zu erläutern und zu diskutieren.

Abbildung 3.16 zeigt die Zielvolumendefinition eines Meningeom-Patienten. Abbildung 3.16 A zeigt das Bestrahlungsplanungs-CT mit den eingezeichneten Konturen der Augen (gelb und blau), des rechten Sehnervs (violett), des Hirnstamms (grün) und des GTV (pink). In Abbildung 3.16 B ist das Bestrahlungsplanungs-CT vergrößert dargestellt mit dem Fokus auf den Tumor. Im CT-Bild sind im Bereich der Schädelbasis die hyperintensiven Gewebeveränderungen des Meningeoms zu erkennen. Eine Abgrenzung allein aufgrund des CT-Bildes ist nicht zuverlässig. Einen besseren Eindruck über die genaue Ausbreitung des Meningeom erhält man mit einem T1-gewichteten MR-Bild mit Kontrastmittelinjektion (Abbildung 3.16 C). Das eingezeichnete Zielvolumen umfasst die Kontrastmittel anreichernde Region mit einem wenige Millimeter breiten Sicherheitssaum zur Berücksichtigung von Lageungenauigkeiten (ein infiltrierendes Wachstum und Organbewegungen können nahezu ausgeschlossen werden). In den Bereichen, in denen das Meningeom sich in Nachbarschaft zum Hirnstamm befindet, ist der Sicherheitssaum verringert. Der Hauptanteil des Tumors befindet sich in der rechten Gehirnhälfte, jedoch tritt auch kontra-lateral eine Kontrastmittelanreicherung auf. Es lässt sich mit dem statischen T1-gewichteten MR-Bild nicht entscheiden, ob diese Anreicherung durch Tumorstadium verursacht wird, denn in die-

ser Region befindet sich auch physiologisch anreicherndes Bindegewebe. Aufgrund dieser Unsicherheiten wurde diese anreichernde Region mit in das Zielvolumen aufgenommen.

Retrospektiv lassen sich durch Integration von SUV-Parameterkarten und Parameterkarten aus der Analyse der T1w DCE-MRI zusätzliche Informationen für die Zielvolumendefinition berücksichtigen. Die Fusion der SUV-Parameterkarte und des Bestrahlungsplanungs-CT ist in Abbildung 3.16 D dargestellt. Die Quelle der SUV-Parameterkarte ist ein ^{68}Ga DOTATOC-PET, das jedoch keine genauen Hinweise auf die linksseitig anreichernde Region gibt. Die Erfahrung zeigt, dass Meningeome einen SUV ab 1,5 haben und die physiologisch anreichernde Hypophyse einen SUV von 2,5 oder größer aufweist. Im Fusionsbild werden alle SUV $> 1,5$ dargestellt und damit eine Abgrenzung zwischen normaler und pathologischer Anreicherung erreicht. Jedoch ist keine Trennung zwischen Tumor und Hypophyse mit dieser Methode möglich. Das Fusionsbild enthüllt, dass die auf dem T1-gewichteten MR-Bild Kontrastmittel anreichernde Region der linken Gehirnhälfte einen SUV $< 1,5$ hat und somit nicht von Tumor befallen ist. Die Zielvolumendefinition könnte also retrospektiv dahin gehend geändert werden, dass diese Region aus dem Zielvolumen ausgeklammert wird und durch die Region mit hohem SUV begrenzt wird.

Die Parameterkarte „ $A-k_{ep}$ “ aus dem deskriptiven pharmakokinetischen Modell zur Analyse der T1w DCE-MRI wird in den Abbildungen 3.16 E (Parameterkarte allein) und F (Fusion von Parameterkarte und Bestrahlungsplanungs-CT) gezeigt. Sie zeigt eine stark erhöhte Anreicherung innerhalb des Zielvolumens mit Ausnahme der Region auf der linken Gehirnhälfte. Die weiteren Anreicherungen außerhalb des Zielvolumens sind teilweise physiologisch (z. B. in der Nasenschleimhaut). Die Informationen aus der Parameterkarten mit SUV und „ $A-k_{ep}$ “ entsprechen sich in Bezug auf die Aussage des Tumorverdachts auf der linken Gehirnhälfte. Eine Reduzierung des Zielvolumens auf die rechte Gehirnhälfte wäre also berechtigt.

Da die Aufnahme eines ^{18}Ga DOTATOC-PETs relativ aufwändig und teuer ist, werden solche Untersuchungen nicht standardmäßig durchgeführt, sondern nur auf spezielle Anordnung des Strahlentherapeuten nach der Bildgebung mit CT und MRT durchgeführt. Um eine bessere Bewertung der Kontrastmittelanreicherung in MR-Aufnahmen mit Parameterkarten zu bekommen, müssen weitere Studien zur Bewertung des Einflusses der T1w DCE-MRI durchgeführt werden.

4 Diskussion und Ausblick

Der vorgestellte Workflow und die bereit gestellten Auswerteverfahren stellen die Voraussetzung zur Integration biologischer Informationen in der Strahlentherapie dar. Als Ergebnis der Analysen werden Parameterkarten generiert, welche die Anpassung des Zielvolumens an die zusätzlichen Informationen über die Tumorbiologie erlaubt. Jedoch stellen die implementierten Module nur einen ersten Schritt dar, umfassende biologische Bildinformationen in die Strahlentherapie einzuführen. Das folgende Kapitel beinhaltet eine kritische Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit und gibt einen Ausblick für weitere Aufgaben, um den Routineeinsatz der biologischen Bildgebung in der Strahlentherapie zu ermöglichen.

Die implementierten Beispiele zur Analyse der Bilddaten und Generierung von Parameterkarten präsentieren einen repräsentativen Ausschnitt möglicher Modalitäten aus dem Bereich der biologischen Bildgebung und ihrer Auswertung. Physiologische Aspekte über die Perfusion des Gewebes beleuchtet die pharmakokinetische Analyse der T1w DCE-MRI. Der Metabolismus, und damit auch der pathologische Stoffwechsel des Tumors, lässt sich mit den unterschiedlichen präsentierten Analyseverfahren der ^1H CSI untersuchen. Die vielfältigen Möglichkeiten des PET werden mit der SUV-Berechnung und der Patlak-Analyse in die Bestrahlungsplanung integriert. Es stellt sich jedoch allgemein die Frage, inwieweit die Bildgebung und die Analyseverfahren relevante und zuverlässige Informationen liefern können. Die bisher integrierten bildgebenden Verfahren werden unter diesen Gesichtspunkten diskutiert.

Allgemeine Beurteilung der T1w DCE-MRI

Studien zeigen eine hohe Übereinstimmung zwischen der Histologie und den Ergebnissen bei der pharmakokinetischen Analyse der T1w DCE-MRI (z. B. Knopp et al. [KWS⁺99]). Die generierten Parameterkarten stellen eine gute Möglichkeit dar, die hochperfundierten Regionen des Tumors zu identifizieren, was Vorteile gegenüber statischen T1-gewichteten Kontrastmittel-MR-Bildern bringt. Die präsentierten Beispielfälle mit Prostata Tumoren oder Meningeomen zeigen das Potential, das Zielvolumen an die Informationen über hochperfundierte Areale anzupassen. Hohe Perfusionsparameter in Randbereichen der Prostata sind, insbesondere bei Fehlen einer kontra-lateralen Entsprechung, ein starker Hinweis auf das Vorhandensein von Tumorgewebe. Bei den gezeigten Beispielfällen wurde dies durch histologische Befunde bestätigt. Eine Identifikation von Tumor am Rand der Prostata wird nicht immer durch die standardmäßige T2-gewichtete MR-Bildgebung erbracht. Hohe Perfusionsparameter in morphologisch vollkommen unauffälligen Gebieten veranlassten den Strahlentherapeuten, einen erweiterten Sicherheitssaum zu definieren. Probleme bestehen jedoch beim Erkennen von Tumoren in der zentralen Prostata, da eine Anreicherung in diesen Bereichen durchaus physiologisch ist. Zusätzlich wurden in den Beispielfällen auch Tumoren im histologischen Befund nachgewiesen, die kein Kontrastmittel aufnahmen und sich deshalb in den Parameterkarten nicht abzeichneten. Die Parameterkarten aus der pharmakokinetischen Analyse der T1w DCE-MRI können also keine Gewährleistung dafür geben, alle Tumorherde innerhalb der Prostata zu identifizieren und deshalb die Bestrahlung auf diese Foci zu konzentrieren, d. h. an physiologisch und morphologisch unauffälligen Bereichen

der Prostata den Sicherheitssaum zu verringern. Es bleibt als mögliches neues Bestrahlungskonzept die homogene Bestrahlung der makroskopisch sichtbaren Prostata plus der physiologisch auffälligen Areale.

Unklarer ist die Situation bei der Beurteilung hoher Perfusion in Meningeomen. Da diese Tumoren geringe Rezidivraten haben, scheint die aktuelle Bildgebung für ihre erfolgreiche Behandlung ausreichend zu sein. Jedoch gibt es auch bei diesen Tumoren Fälle, bei denen mit physiologischen Parameterkarten Gebiete mit geringer Perfusion identifiziert werden können, die im statischen T1-gewichteten MR-Bild eine tumor-verdächtige Kontrastmittelaufnahme zeigen. Es gilt in zukünftigen klinischen Studien herauszufinden, ob das Perfusionsprofil des Tumors direkte Auswirkungen auf die Zielvolumendefinition haben kann.

Allgemein ist zum Einsatz der pharmakokinetischen Analyse der T1w DCE-MRI in der Strahlentherapie zu sagen, dass damit die hochperfundierte Gebiete eines Kontrastmittel anreichernden Tumors erkannt werden kann. Diese Information lässt sich in die Definition des GTV übernehmen. Welche Rolle hochperfundierte Tumorareale in der Zukunft bei der gewünschten Dosisverteilung spielen können ist noch unklar. Es besteht noch kein Konsens darüber, mit welcher Dosis hochperfundierte Tumorherde bestrahlt werden sollen. Auch hier sind zuerst klinische Studien notwendig. Die notwendigen technischen Grundlagen zur Durchführung dieser Studien wurden mit dem in dieser Arbeit entwickelten Workflow bereits geschaffen.

Allgemeine Beurteilung der ^1H CSI

Eine weiteres interessantes Verfahren der biologischen Bildgebung ist die ^1H CSI. Das Verfahren hat in vielen Studien bewiesen, dass es fähig ist, den Stoffwechsel des untersuchten Gebietes auf pathologische Veränderungen hin zu untersuchen. Für die Strahlentherapie besonders relevant sind die Untersuchungsergebnisse von Nelson et al. [NGP⁺02], die Fälle beschrieben haben, bei denen pathologische Veränderungen der spektroskopischen Untersuchung von Gliomen, den morphologischen Veränderungen um Wochen vorangehen.

Welchen Einfluss die Informationen über abnormalen Stoffwechsel durch Analyse der ^1H CSI für die Zielvolumendefinition haben können, wurde bei Beispielpatienten mit Prostata tumor bzw. Gliom gezeigt. Ebenso wie die pharmakokinetische Analyse der T1w DCE-MRI liefern Parameterkarten des Metabolitenverhältnisses (Cho+Cr)/Cit in Randbereichen der Prostata Hinweise auf Tumorherde, welche durch die Histologie bestätigt wurden. Im präsentierten Fall eines niedergradigen Gliompatienten lieferte die Parameterkarte nach Schlemmer (siehe Schlemmer et al. [SBH⁺01]) nur Voxel mit sehr geringer Tumorstärke, was die Ergebnisse der morphologischen Bildgebung bestätigte und den Ausschluss hochgradiger Tumoranteile innerhalb des niedergradigen Tumors ermöglichte.

Das Potential der ^1H CSI liegt im Moment also auf der Erkennung von Tumorherden. Eine Einbeziehung in die Definition des Zielvolumens erscheint aufgrund der Voxelgröße von ca. 1 cm^3 bei MR-Tomographen mit 1,5 T Feldstärke als nicht angemessen. Ansätze bezüglich der Zielvolumendefinition mit Hilfe der ^1H CSI mit 1,5 T präsentieren Nelson et al. [NGP⁺02] sowie Pirzkall et al. [PLO⁺04]. Sie beschreiben ein System zur Integration von spektroskopischen Informationen in die Strahlentherapie mit vielversprechenden Resultaten (Details siehe auch Abschnitt 2.3). Das Problem der großen Voxel wird dadurch umgangen, dass Voxel mit gleichem pathologischen Status zu Clustern zusammen gefasst werden und um diese Regionen eine Kontur interpoliert wird. Durch die Interpolation wird die Annahme unterstellt, dass die Regionen mit pathologischem Stoffwechsel zusammenhängen und ihre Ausbreitung den Regeln der linearen Interpolation folgen. Die vorgestellte Arbeit verfolgt

bei Parameterkarten aus der Analyse der ^1H CSI den Ansatz, die spektroskopischen Voxel in ihrer ursprünglichen Größe darzustellen, denn das gemessene Spektrum eines Voxels entspricht einer Mittelung über die Metabolitenkonzentration über das Volumen des Voxels. Es wird somit keine Annahme über die Verteilung der Metaboliten innerhalb des untersuchten Volumens getroffen. Dies hat jedoch den Nachteil, ein Zielvolumen nicht in der gewohnten Genauigkeit abgrenzen zu können.

Eine deutliche Reduktion der Voxelgröße ist erst durch eine Erhöhung der Feldstärke auf 3 T oder sogar 5 T möglich, was die Spektroskopie für die Zielvolumendefinition in Zukunft interessanter erscheinen lässt. Es ist im Moment jedoch keine Studie bekannt, die den Einfluss der Voxelgröße spektroskopischer Datensätze bei Hochfeld-MR-Scannern auf die Einsatzfähigkeit bezüglich der Strahlentherapie untersucht.

Ein weiteres Problem der ^1H CSI, neben der räumlichen Auflösung, ist die Notwendigkeit der Vorverarbeitung der Spektren nach der Aufzeichnung, um die Metaboliten-Peaks zu quantifizieren. Dieser Arbeitsschritt ist sehr arbeitsaufwändig und die Entscheidung über die Qualität der Vorverarbeitung ist stark erfahrungsabhängig. Oftmals ist die Quantifizierung aufgrund eines gestörten Spektrums fehlerhaft, was dann zu scheinbar pathologisch erscheinenden Metabolitenverhältnissen führen kann. Die Vorverarbeitung der spektroskopischen Daten, die für diese Arbeit benutzt wurden, wurde mit einem speziellen Modul der Siemens Software *syngo*¹ vorgenommen. Mit diesem Programm war es jedoch nicht möglich, vor dem DICOM-Export der Parameterkarten die Metabolitenverhältnisse derjenigen Voxel auf Null zu setzen, bei denen die Quantifizierung aufgrund gestörter Spektren fehlerhaft war. Eine Unterscheidung von scheinbar pathologischen und tatsächlich pathologischen Voxeln war nach dem Export nicht mehr möglich, so dass nur Datensätze eingesetzt werden konnten, die eine gute Qualität bei allen Voxeln aufwiesen.

Allgemeine Beurteilung der PET

Einen ganz anderen Ansatz zur Darstellung biologischer Aspekte verfolgt das PET. Im Gegensatz zu T1w DCE-MRI und ^1H CSI macht man sich beim PET keine Seiteneffekte (Dynamik des Kontrastmittels beim Austritt aus den Blutgefäßen oder chemical shift) einer eigentlich morphologischen Modalität zu Eigen, sondern nutzt beim PET direkt die orts aufgelösten Zerfallsinformationen der Radiopharmazeutika, um Informationen über die Biologie des Gewebes abzuleiten. Was das PET so vielseitig macht, ist die große Anzahl an unterschiedlichen Radiopharmazeutika, mit denen viele unterschiedliche Aspekte der Biologie abbildbar sind. Die Tracer reichern sich teilweise sehr spezifisch in bestimmtem Gewebe an und geben genauen Aufschluss über die zugrunde liegenden biologischen Vorgänge. Es stellt sich beim PET also nicht die Frage, ob die gewonnenen Informationen biologisch relevant sind, denn dies hängt lediglich vom eingesetzten Tracer ab.

Die in den präsentierten Fällen vorgestellten Ergebnisse der Tracer ^{18}F FLT (siehe Shields et al. [SGD⁺98]) und ^{68}Ga -DOTATOC (siehe Henze et al. [HSH⁺01]) zeigen sehr schön spezifisches Anreicherungsverhalten in Proliferationszonen hochgradiger Gliome und den Nachweis bestimmter Tumorzellen, der Tumorlast. Die aus den Zerfallsinformationen abgeleiteten Aktivitätskonzentrationen eines Patienten sind nicht einfach mit den Ergebnissen

¹*syngo* ist die Siemens-Softwarelösung für alle Aufgaben, Anwendungen und Systeme der medizinischen Bildgebung. Sie umfasst unter einer einheitlichen Oberfläche alle Aspekte von der Bildakquisition bis zur Nachverarbeitung. Ein Modul von *syngo* erlaubt die Bearbeitung der Spektren aus der MR-Spektroskopie, die Quantifizierung der Metaboliten, die Generierung von Parameterkarten aus Metabolitenverhältnissen einzelner Voxel und den Export nach DICOM.

anderer Patienten zu vergleichen, da sie unter anderem von der verabreichten Aktivität und dem Verteilungsvolumen des Patienten abhängig sind. Durch die Normierung der Aktivitätskonzentration zu einem *standardized uptake value* wird diese Vergleichbarkeit erreicht. Für die präsentierten Beispieltracer wurden durch klinische Studien Schwellwerte zwischen physiologischer und pathologischer Anreicherung ermittelt.

Notwendigkeit von Untersuchungen zur Zuverlässigkeit der bildgebenden Verfahren

Die implementierten Verfahren zur biologischen Bildgebung und deren Analyse wurden ausgewählt, da sie unterschiedliche Bereiche der Tumorbiologie untersuchen. Die pharmakokinetische Analyse liefert Informationen über die Physiologie, die ^1H CSI über den Metabolismus und bei PET wurden in dieser Arbeit Proliferationstracer sowie Tracer zum Nachweis der Tumorlast eingesetzt. Die von unterschiedlichen Analyseverfahren erzeugten Informationen zur Ausbreitung und Aktivität eines Tumors entsprechen sich jedoch nicht immer. Kein Verfahren ist so spezifisch, dass damit alle Tumoren exakt abgebildet werden können. Wie in den Beispielfällen der Prostata gezeigt, können die Analysen der ^1H CSI und der T1w DCE-MRI unterschiedliche Aussagen über die Tumorstärke einer bestimmten Region liefern. Bei sich widersprechenden Aussagen der Parameterkarten unterschiedlicher Verfahren ist es schwer, zuverlässige Entscheidungen zu treffen.

Die Qualität der erzeugten Parameterkarten ist jedoch abhängig von der Qualität der zugrunde liegenden Bildgebung. Um konsistente Entscheidungen zur Zielvolumendefinition auf Basis der biologischen Bildgebung zu gewährleisten, ist es notwendig, weitere Studien durchzuführen, um mehr Erfahrungen zur Interpretation der Informationen zu bekommen und außerdem Maßzahlen zu Sensitivität und Spezifität der Verfahren zu erhalten. Eine sich anbietende Tumorentität wäre der Prostatakarzinom, bei dem die Erkennung sowie die Ausdehnung des Tumors bei T1w DCE-MRI und ^1H CSI sehr gut mit dem histologischen Befund verglichen werden kann, um damit mehr Sicherheit über die Aussagekraft der Verfahren zu erhalten.

Integration weiterer Verfahren

Ein Ziel bei der Entwicklung des Workflows war es, das System offen für weitere Analyseverfahren zu halten, denn je mehr Informationsquellen dem Strahlentherapeuten zur Verfügung stehen desto zuverlässiger kann er seine Entscheidungen bei der Zielvolumendefinition treffen. Ein Ziel muss es also sein, zukünftig weitere Analyseverfahren für die Modalitäten der biologischen Bildgebung in den Workflow zu integrieren und dadurch ein umfassendes Bild über die Tumorbiologie zu erhalten. Die dafür nahe liegenden Verfahren wären die im Kapitel 2.2 vorgestellte T2*-Dynamik, die fMRT und die diffusionsgewichtete MRT. Zusätzlich sollte versucht werden, neben den Standard-Radiopharmazeutika ^{18}F FLT und ^{18}F FDG (^{68}Ga -DOTATOC ist eher eine Spezialität des DKFZ), einen möglichst großen Pool an nuklearmedizinischen Tracern verfügbar zu haben, obwohl dies mit großem finanziellen, technischen und administrativen Aufwand verbunden ist. Ein vollständiges Bild über die Tumorbiologie erhält man aber nur durch die maximale Anzahl an integrierten Verfahren.

Neben den bisher verfügbaren Verfahren zur biologischen Bildgebung sind weitere Ansätze Gegenstand intensiver Forschung, wie z. B. die Magnet-Enzephalographie (MEG). Mit

diesem Verfahren lassen sich die magnetischen Signale des Gehirns messen, die durch die elektrischen Ströme aktiver Nervenzellen verursacht werden. Durch eine räumlich aufgelöste Messung lässt sich ein Bild über die Verteilung der Neuronenaktivität gewinnen. Dieses Verfahren ist im Moment noch sehr teuer und nicht weit verbreitet. Forschungsprojekte haben jedoch das Ziel die MEG leistungsfähiger und kostengünstiger zu machen, so dass die Information über die Neuronenaktivität durchaus Einzug in die Strahlentherapie finden kann (siehe Kominis et al. [KKAR03]).

Der Workflow als Grundlage einer erweiterten Zielvolumendefinition

Obwohl im Rahmen dieser Arbeit lediglich drei Modalitäten mit unterschiedlichen Auswerteverfahren integriert wurden, zeichnet sich schon das wahre Potential der biologischen Bildgebung für die Strahlentherapie ab. So bietet sich nicht nur die Möglichkeit, die derzeitige Zielvolumendefinition auf Basis morphologischer Bilder durch biologische Bildgebung zu unterstützen und die getroffenen Entscheidungen bestätigen zu lassen (wie im Beispiel des niedergradigen Glioms gezeigt werden konnte), sondern es existiert durchaus die Möglichkeit, ganz neue Bestrahlungskonzepte zu entwickeln. Dies soll sich nicht nur auf die gesonderte hochdosierte Bestrahlung biologisch auffälliger Gebiete oder die Erweiterung des Zielvolumens um auffällige Gebiete am Rand des morphologischen Zielvolumens beschränken. Mit Hilfe der biologischen Bildgebung wird es möglich sein, die Grundlage für ganz neue Dosisverteilungen zu generieren, wenn Konzepte ausgearbeitet sind, mit welcher Dosis der jeweilige biologische Aspekt zu bestrahlen ist.

Der entwickelte Workflow schafft jetzt schon die Grundlage, die auffälligen Gebiete zu identifizieren und die gewonnenen Zusatzinformationen in die Zielvolumendefinition einzubinden. Es wurde dabei Wert darauf gelegt, alle Teilschritte in eine Applikation zu integrieren, denn nur dadurch kann die notwendige Benutzerakzeptanz erreicht werden. Diese Integration erlaubt dem Strahlentherapeuten die Bearbeitung der Daten unter einer einheitlichen, gewohnten Oberfläche.

Beurteilung des DICOM-Import

Der Workflow beginnt mit dem DICOM-Import der Bilddaten, die mit den unterschiedlichen bildgebenden Modalitäten generiert wurden. Bei statischen Analysen werden die Daten in das VIRTUOS-eigene CTX-Format importiert und anschließend weiter verarbeitet. Für die Analyse dynamischer Bildserien werden die DICOM-Dateien vor jeder Analyse so importiert, dass sie im Hauptspeicher gehalten werden und somit einer Weiterverarbeitung zur Verfügung stehen. Das eigentliche Einlesen der DICOM-Dateien geschieht über die im Rahmen dieser Arbeit erweiterte DICOM-Funktionalität von *itk*. Die ursprünglich von *itk* bereit gestellte Funktionalität ist relativ rudimentär gehalten und kann nur mit den wichtigsten Informationen bezüglich der Bildgeometrie sowie den Patienten- und Untersuchungsdaten umgehen. Für die Analyse der dynamischen Bildserien und nuklearmedizinischen DICOM-Daten müssen jedoch spezielle Tags, wie die Aufnahmedauer oder die injizierte Aktivität, ausgelesen werden. Durch Verwendung der DICOM-Funktionalität von *itk* kann der DICOM-Import schnell an neue Gegebenheiten angepasst werden, welche durch die Integration weiterer Modalitäten auftreten.

Notwendigkeit von Parameterkarten für die Strahlentherapie

Der wichtigste Aspekt des Workflows ist die Analyse der Bilddaten zur Berechnung bestimmter biologischer Parameter und die Generierung von Parameterkarten. Die Parameterkarten erlauben dem Strahlentherapeuten, die biologischen Informationen räumlich aufgelöst und in Relation zum Bestrahlungsplanungs-CT betrachten zu können und mit den gewohnten morphologischen Bildern zu vergleichen. In der Diagnostik haben die Parameterkarten nicht den gleichen Stellenwert wie in der Therapie. Oftmals werden lediglich einzelne, nicht in einem räumlichen Zusammenhang stehende Parameter betrachtet. Zum Beispiel wird für eine nuklearmedizinische Diagnose auf Basis von PET-Untersuchungen der SUV einer ROI berechnet, die in einer verdächtigen Region definiert wird und deren Aktivitätskonzentrationen gemittelt in den SUV eingehen. Für eine Diagnose mit Hilfe von spektroskopischen Daten steht die Betrachtung und Bewertung der Spektren für den erfahrenen Radiologen im Vordergrund. Durch Generierung von Parameterkarten aus Metabolitenkonzentrationen verliert man die Möglichkeit der Beurteilung der Qualität eines Spektrums. Für die Diagnose dynamischer MR-Studien stellt die Möglichkeit zur Betrachtung des Signal-Intensitäts-Verlaufes einer ROI oder eines einzelnen Voxels ein wichtiges Merkmal spezieller Auswertungssoftware dar. Dadurch kann der Radiologe den gesamten Signalverlauf in seine Entscheidung einbeziehen und ist nicht von numerisch gefitteten Parametern abhängig.

Für den Einsatz der biologischen Bildgebung in der Strahlentherapie steht jedoch die räumliche Ausbreitung biologisch auffälliger Regionen im Fokus und nicht die Entscheidung über das Vorhandensein bzw. das Staging von Tumoren. Die Darstellung dieser Regionen mit Parameterkarten ist demnach ohne Alternative, denn einerseits fehlt dem Strahlentherapeuten das Wissen über die Interpretation von Spektren und Signal-Intensitäts-Verläufen, andererseits wäre die Betrachtung aller einzelnen Spektren und Signal-Intensitäts-Verläufe mit einem nicht machbaren Arbeitsaufwand verbunden. Die Generierung von Parameterkarten stellt demnach eine Notwendigkeit dar, um die biologischen Verfahren in der Strahlentherapie einsetzen zu können. Der Aspekt der Informationsreduktion muss jedoch berücksichtigt werden und es müssen Vorkehrungen getroffen werden, damit keine Fehlinterpretation aufgrund unzuverlässiger Analyseergebnisse statt finden kann.

Für die Berechnung der SUV-Parameterkarten z. B. muss sichergestellt werden, dass die notwendigen Aufnahmeparameter (injizierte Aktivität, Aufnahmedauer usw.) exakt in die Berechnung übernommen werden. Die Qualität spektroskopischer Parameterkarten hängt von der Qualität der Metabolitenquantifizierung ab, also von einem Vorverarbeitungsschritt an der radiologischen Workstation. Wie schon erwähnt gibt es im Moment jedoch keine Möglichkeit bei der Vorverarbeitung mit der Siemens Auswertesoftware *syngo*, Voxel mit unbrauchbaren Spektren aus der Parameterkarte zu entfernen. Um einen zuverlässigen Routineeinsatz zu gewährleisten, bedarf es also einer erweiterten Vorverarbeitung. Um schließlich eine vertrauenswürdige Analyse der dynamischen MR-Bildserien zu gewährleisten, wurden die beschriebenen Fehler- und Vertrauenskarten eingeführt, mit denen der Strahlentherapeut die Möglichkeit erhält, Regionen zu identifizieren, in denen mangelhafte Fittingergebnisse auftreten. Zusätzlich bietet das implementierte Modul die Möglichkeit, in verdächtigen Regionen ROIs einzuzeichnen und den darüber gemittelten Signal-Intensitätsverlauf mit dem zugehörigen Fittingergebnis anzeigen zu lassen.

Zusätzlich zu den Vorkehrungen der Parameterkarten erlaubt die Erklärungskomponente Zugriff auf Informationen darüber, welche Einschränkungen die verwendete Bildgebung allgemein hat, bzw. welche Einschränkungen bei der Interpretation der Bildgebung bestimmter

Körperregionen zu beachten sind. Durch all diese Vorkehrungen kann die Zuverlässigkeit der Interpretation der Parameterkarten erhöht werden, jedoch kann sie die persönliche Kommunikation zwischen Strahlentherapeut und Radiologe bei Spezialfällen nicht ersetzen. Weiterhin muss klar gestellt werden, dass die Analyseergebnisse nur so gut sein können wie die zugrunde liegenden Bild-Daten.

Beurteilung der implementierten Analyseverfahren

Die implementierten Analyseverfahren stellen jedoch lediglich einen Ausschnitt der verfügbaren Möglichkeiten dar, aus Bilddaten biologische Informationen abzuleiten. Die im Rahmen dieser Arbeit implementierten Verfahren wurden ausgewählt, weil sie für die Beurteilung der Tumorbiologie wichtige Informationen wie Perfusion oder Proliferation liefern. Weiterhin wurden die einzelnen Modelle ausführlich in der Literatur diskutiert und sind in der Diagnostik des DKFZ etabliert. Das heißt die diagnostischen Abteilungen des DKFZ haben Erfahrungen bei der Bildgebung und bei der Interpretation der Analyseergebnisse.

Beurteilung der Regressionsanalyse und linearen Diskriminanzanalyse bei ^1H CSI-Bilddaten

Bei der Analyse der ^1H CSI stellt die Bildung von Metabolitenverhältnissen eine einfache Möglichkeit dar, tumorverdächtige Voxel zu identifizieren. Bis auf das Verhältnis $(\text{Cho}+\text{Cr})/\text{Cit}$ existieren jedoch keine Zahlen, um Schwellwerte für den Tumorverdacht fest zu legen. Das Verfahren von McKnight beruht auf der Annahme, dass das Metabolitenverhältnis Cho/NAA aller Voxel eines Datensatzes normalverteilt ist, und die Voxel mit pathologischem Stoffwechsel am oberen Ende dieser Normalverteilung liegen. Diese Voxel werden mittels des Abstandes zur vorher berechneten Regressionsgerade bestimmt. Es wird also für jeden Datensatz aufs Neue das Metabolitenverhältnis bestimmt, ab dem ein Voxel als pathologisch betrachtet werden kann. Das hat den Vorteil, dass intra-individuelle Unterschiede bei physiologischen Metabolitenverhältnissen berücksichtigt werden anstatt einer starren Grenze, bei der ein Verhältnis als normal bzw. krank betrachtet wird. Andererseits muss, um die Annahme einer Normalverteilung zu erfüllen, der Großteil der Voxel in gesundem Gewebe platziert werden. Damit taucht insbesondere bei großen Tumoren das Problem auf, entweder nicht alle verdächtigen Voxel im Field of View abzubilden oder aber nur die Voxel zu identifizieren, die den auffälligsten Stoffwechsel haben. Die dritte Möglichkeit zur Bewertung der ^1H CSI ist das im DKFZ von Schlemmer entwickelte Modell zur Berechnung von Tumorwahrscheinlichkeiten auf Basis einer einmalig durchgeführten linearen Diskriminanzanalyse. Auf Basis einer Studie mit breiter Datenbasis konnte eine Trennung zwischen gesunden und kranken Voxeln durch Quantifizierung der Metabolitenverhältnisse Cho/Cr und Cho/NAA gefunden werden. Mit dem entwickelten Raster von Tumorwahrscheinlichkeiten können die Voxel aktueller Patienten klassifiziert werden. Der Vorteil besteht in der fundierten Festlegung von Grenzwerten durch eine große Studie (54 Patienten), mit denen man bei der Bildgebung unabhängig von einer Annahme über die Verteilung der Metabolitenverhältnisse ist. Somit kann bei großen Tumoren das Field of View lediglich „Tumorvoxel“ enthalten. Andererseits erlaubt die Festlegung starrer Grenzwerte keine Berücksichtigung starker intra-individueller Unterschiede. Wie sich die Ergebnisse der Regressionsanalyse und der Diskriminanzanalyse ergänzen, muss erst noch in klinischen Studien überprüft werden.

Beurteilung des deskriptiven und pharmakokinetischen Modells zur Analyse der T1w DCE-MRI

Zur Bewertung der Perfusion als Information über die Physiologie des Gewebes wurden zwei pharmakokinetische Modelle zur Analyse der T1w DCE-MRI implementiert. Das deskriptive Modell nach Brix eignet sich, wie in den Beispielfällen präsentiert, für einen Einsatz in der Routine der Strahlentherapie, denn es hat in vielen Studien und für viele Tumorentitäten seine Zuverlässigkeit unter Beweis gestellt. Für das physiologische Modell nach Brix hingegen liegen noch sehr wenige Erkenntnisse vor. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zum ersten Mal räumlich aufgelöste Parameterkarten generiert, die die mit dem physiologischen Modell berechneten Parameter des Blutflusses und des Blutvolumens enthalten. Zugrunde liegende andere Arbeiten ermitteln diese Parameter lediglich für gemittelte Werte innerhalb einer definierten ROI. Um den Einfluss der Mittelung über mehrere Voxelwerte auf die berechneten Parameter herauszufinden, wurde dem Benutzer die Möglichkeit gegeben, Parameterkarten in unterschiedlichen Auflösungsstufen zu erzeugen. Eine abschließende Aussage über den Einfluss der Mittelung kann jedoch noch nicht getroffen werden, da die Datenbasis hierfür noch zu gering ist. Die untersuchten Beispieldatensätze der Prostata zeigen jedoch, dass die berechneten physiologischen Parameter, die über vier Voxel gemittelt wurden, in Bereichen liegen, wie sie zu Blutfluss und Blutvolumen der Prostata aus der Literatur entnommen werden können.

Die Einführung von Fehler- und Vertrauenskarten für die Parameter der pharmakokinetischen Analyse erlaubt es dem Benutzer, die Qualität des numerischen Fittingprozesses zu beurteilen. Er kann somit entscheiden, ob ein hoher Parameter durch ein extremes dynamisches Verhalten verursacht wird oder durch ein fehlerhaftes Fitting. Für einen zuverlässigen Routineeinsatz müssen jedoch durch weitere Studien entweder Schwellwerte für die Standardabweichungen der gefitteten Parameter ermittelt werden, ab denen man den gefitteten Parametern vertrauen kann, oder aber es müssen alle Regionen identifiziert werden, die grundlegend ein Anreicherungsverhalten aufweisen, bei denen die pharmakokinetische Analyse Probleme hat (z. B. Regionen die ein plateau-artiges Anreicherungsverhalten haben und bei denen somit keine Amplitude identifiziert werden kann).

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei numerischem Fitting ist die Wahl der Startparameter. Beim iterativen Ansatz nach Ahearn et al. [ASRS05] wird jeder Intensitäts-Zeit-Verlauf mehrfach mit unterschiedlichen Startwerten des Lösungsraumes gefittet. Die Kombinationen der Startwerte entsprechen den Randwerten des Lösungsraumes aller Fittingparameter und zusätzlich einem Durchgang, bei dem als Startwerte die mittleren Werte der Parameter aus dem Lösungsraum gewählt werden. Bei vier Parametern sind also 17 Durchgänge notwendig. Der Durchlauf mit dem geringsten Fit-Fehler wird schließlich als Ergebnis gewählt. Der dadurch entstehende Aufwand ist ein Grund, warum dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde. Außerdem entsprachen die Ergebnisse nicht den Erwartungen. Der gewählte Ansatz, die Startparameter aus dem Kurvenverlauf abzuleiten, stellt dagegen eine zuverlässige Möglichkeit dar, zu einem optimalen Fit-Ergebnis zu kommen.

Beurteilung von SUV und Patlak-Analyse bei PET-Bilddaten

Bei der Berechnung quantitativer vergleichbarer Werte aus den Aktivitätskonzentrationen bei PET-Untersuchungen stellt der SUV eine weit verbreitete Standardmethode dar, die jedoch noch keinen Einzug in die Strahlentherapie gefunden hat. Die Generierung von SUV-Parameterkarten erlaubt eine räumlich aufgelöste Übersicht über Regionen mit erhöhter

Traceraufnahme. Um abgegrenzte Regionen mit Tumorverdacht zu erhalten, benötigt man für jeden Tracer bei jedem Tumor eine Untersuchung über SUV-Grenzwerte. Diese sind jedoch nicht immer einfach zu ermitteln. Oftmals ist der Unterschied zwischen pathologisch und physiologisch anreicherndem Gewebe bezüglich des SUV so gering (manchmal überschneiden sich die Wertebereiche sogar), dass eine statistisch zuverlässige Trennung nicht erreicht werden kann. Zudem sind die intra-individuellen Unterschiede bei vielen Tumoren gravierend, was die Festlegung von allgemeinen Grenzwerten erschwert. Für die in den Beispielfällen eingesetzten Radiopharmaka ^{18}F FLT und ^{68}Ga -DOTATOC konnten jedoch SUV-Schwellwerte aus der Literatur bzw. durch Erfahrungen der Nuklearmedizin festgelegt werden. Weitere Anstrengungen sind nötig, um die Unterschiede der Aktivitätsverteilung zwischen Tumor und gesundem Gewebe bei den vielen verfügbaren Tracern zu ermitteln. Im Gegensatz zum SUV steht die Untersuchung der dynamischen Eigenschaften der Traceraufnahme mit der Patlak-Analyse noch am Anfang. Insbesondere für die Strahlentherapie wurden noch keine Studien durchgeführt, um Tumor und Normalgewebe durch die Berechnung der Patlak-Steigung mit räumlich aufgelösten Parameterkarten trennen zu können. Durch die gleichzeitige Integration von SUV-Berechnung und Patlak-Analyse in den Workflow zur Berücksichtigung der biologischen Bildgebung in der Strahlentherapie ist die Möglichkeit gegeben, ein Standardverfahren wie SUV in der Routine einsetzen zu können und zusätzlich mit der Patlak-Analyse ein Verfahren, bei dem die Erkenntnisse noch nicht so ausgereift sind, wissenschaftlich weiter auf die Einsatzfähigkeit in der Strahlentherapie hin untersuchen zu können.

Beurteilung der Registrierung

Nach der Analyse der biologischen Informationen, müssen die generierten Parameterkarten mit dem Bestrahlungsplanung-CT korreliert werden. Die dadurch mögliche Fusionierung der Bilder unterschiedlicher Modalitäten erlaubt die Darstellung sich ergänzender Informationen in einem Bild und ermöglicht somit die Zuordnung biologisch auffälliger Regionen zur Morphologie. Die Zielvolumendefinition ist auf eine solche Zuordnung angewiesen, weil erst dadurch eine Lokalisation auffälliger Regionen im Koordinatensystem des Bestrahlungsplanungs-CT ermöglicht wird. Die Erweiterung des Zielvolumens um biologische Aspekte bedarf einer sehr genauen Registrierung. In der Realisierung des vorgestellten Workflow wurde eine rigide Registrierung auf Basis der Mutual Information gewählt. Bei der Registrierung von Tumoren innerhalb des Schädels können damit sehr gute Ergebnisse erzielt werden.

Das Problem bei der Registrierung von Datensätzen des Körperstamms ist die Organbewegung zwischen der Aufnahme des CT und den Aufnahmen durch die biologischen Modalitäten. Die veränderte Anatomie ist z. B. die Folge unterschiedlicher Füllungsgrade von Hohlorganen (Rektum und Blase) oder wird durch den Einsatz von Endorektalspulen bei der MR-Bildgebung des Beckenraums verursacht. Das Ziel dieser Arbeit ist die Erweiterung der Zielvolumendefinition, so dass eine exakte Registrierung der Regionen im Vordergrund steht, in denen der Tumor lokalisiert wird. Schlechte Registrierungsergebnisse umgebender Strukturen können somit vernachlässigt werden. Wie in Abbildung 3.6 beispielhaft für die Registrierung der Prostata eines dynamischen T1-gewichteten MR-Bildes mit dem Bestrahlungsplanung-CT gezeigt wird, ist eine Verschiebung der Anatomie durch Einsatz der Endorektalspule hauptsächlich im Bereich des Rektums und Weichteilgewebes zu beobachten, das sich dorsal an das Rektum anschließt. Dagegen wird die Form der relativ starren Prostata durch die Endorektalspule nicht beeinträchtigt. Die Registrierung

stark perfundierter und damit tumorverdächtiger Areale innerhalb der Prostata oder in ihr unmittelbar angrenzendem Weichteilgewebe wird durch den Einsatz der Endorektalspule nicht beeinträchtigt. Die jeweiligen Informationen können somit in die Überlegungen einer erweiterten Zielvolumendefinition der Prostata berücksichtigt werden.

Sollten genaue Registrierungsergebnisse bei den außerhalb der Prostata liegenden Risikostrukturen relevant werden oder die biologischen Verfahren auf weitere Tumorentitäten (z. B. die Leber) übertragen werden, bei denen durch Organbewegungen auch die Lage und Form der Tumors verändert wird, muss die eingesetzte Registrierung um einen multi-modalen elastischen Ansatz erweitert werden. Die aktuellen publizierten Ansätze zur multi-modalen elastischen Registrierung sind sehr anwendungsspezifisch bzw. müssen für die jeweiligen Anwendungsfelder stark parametrisiert werden. Sie sind damit für einen Routineeinsatz in der Strahlentherapieplanung noch nicht ausgereift. Zwar beschreiben Kim et al. [KBFM96] einen allgemeinen Ansatz für die elastische Registrierung mittels Mutual Information, jedoch betont Böttger [Böt02], dass eine automatische elastische, auf Mutual Information basierende, Registrierung zwischen CT- und MRT-Datensätzen der Leber keine zufrieden stellende Ergebnisse liefert. Einerseits sind die Verschiebungen durch Einsatz einer Bauchpresse im CT-Datensatz relativ groß, andererseits basiert die Registrierung mit Mutual Information auf Wahrscheinlichkeiten gleichzeitigen Auftretens von Grauwerten. Bei der elastischen Registrierung werden diese Wahrscheinlichkeiten in Subregionen der zur registrierenden Bilder berechnet, um Ähnlichkeiten zwischen Subregionen festzustellen. Je kleiner die Subregionen, also je feiner die elastische Registrierung ist, desto weniger Grauwerte können für die Berechnung der Wahrscheinlichkeiten herangezogen werden, d. h. die Messstatistik wird immer ungenauer und damit das Registrierungsergebnis unzuverlässiger. Weitere Anstrengungen sind folglich notwendig, um ein zuverlässiges elastisches multi-modales Registrierungsverfahren zu entwickeln. Der entwickelte Workflow erlaubt dabei jedoch den Austausch des benutzten Registrierungsverfahrens, ohne die restlichen Bestandteile anpassen zu müssen.

Notwendigkeit der Erklärungskomponente

Ohne die richtige Interpretation der biologischen Informationen in den registrierten und fusionierten Bildern ist eine Integration der biologischen Bildgebung sinnlos. Die Einbeziehung biologisch auffälliger Regionen in die Zielvolumendefinition muss auf konsistenten Entscheidungen basieren. Das notwendige Wissen über die biologische Bildgebung und darüber, wie die jeweiligen Informationen zu interpretieren sind, ist sehr umfangreich. Um dem Strahlentherapeuten mit den Verfahren der biologischen Bildgebung vertraut zu machen und ihm eine Entscheidungsunterstützung zu geben, wurde zusätzlich zum präsentierten Workflow eine Erklärungskomponente entwickelt. In diesem Modul werden alle relevanten Informationen bezüglich der biologischen Bildgebung und ihrer Interpretation gespeichert. Es handelt sich dabei nicht um ein wissensbasiertes System, in dem neues Wissen durch Schlussfolgerungen aus gespeichertem Wissen abgeleitet wird, sondern um einen Ansatz, der das vorhandene Wissen in datenbank-ähnlicher Form speichert und für die Auswertung logisch verknüpft. Das Ziel ist es, dem Strahlentherapeuten das nötige Wissen in einer Form zu präsentieren, die ihm hilft, Erfahrung in der Anwendung zu erlangen und Vertrauen zu den neuen Methoden der biologischen Bildgebung zu bekommen.

Das System ist baumartig aufgebaut und erlaubt die Auswertung unterschiedlicher Fragestellungen in einem Wizard. Der Benutzer wird über die Angabe des Tumors, seiner Lokalisation, des verwendeten bildgebenden Verfahrens und der Auswertungsverfahren zu

den jeweiligen Erklärungen bezüglich Schwellwerten, der zugrunde liegenden Biologie und den Einschränkungen der gewählten Bildgebung geführt. Das System ist leicht um zusätzliche Erklärungen erweiterbar und so konzipiert, dass weitere Möglichkeiten zur Navigation durch die Baumstruktur (und damit verfügbare Arten der Auswertung) hinzugefügt werden können. Das Modul liegt in einer Prototyp-Stufe vor. Für einen effizienten Einsatz muss das System mit umfangreichem Expertenwissen gefüllt werden. Die Verfahren der biologischen Bildgebung sind jedoch teilweise noch relativ neu, so dass z. B. bei vielen Verfahren keine Erfahrungen darüber vorliegen, ab welchen Schwellwerten in den Parameterkarten Regionen als pathologisch auffällig betrachtet werden können. Auch wurden die Verfahren oft nur an ausgewählten Tumorentitäten angewandt, so dass lediglich beschränktes Wissen über die Einschränkungen bezüglich Bildgebung und Anatomie vorhanden ist. Im Lauf der Zeit sollte sich das Wissen aber in dem Maße vervollständigen, in dem sich Verfahren zur biologischen Bildgebung etablieren. Die zuverlässige Wissensunterstützung der Strahlentherapeuten für die Zielvolumendefinition mit Hilfe der biologischen Bildgebung hängt davon ab, inwieweit diese Fragestellungen durch die Experten der Bildgebung untersucht und beantwortet werden.

Zusammenfassende Beurteilung

Die Vorteile und der Nutzen für Tumorpatienten beim Einsatz der biologischen Bildgebung werden weithin diskutiert. Ohne die geeignete Infrastruktur können die in der Radiologie und Nuklearmedizin erzeugten Bilddaten den Strahlentherapeuten nicht erreichen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Modul entwickelt, das die notwendigen Werkzeuge enthält, um die Bilddaten zu analysieren, leicht interpretierbare biologische Parameterkarten zu generieren sowie diese Parameterkarten mit dem Bestrahlungsplanungs-CT zu registrieren. Mit dem darin abgebildeten Workflow gelingt die Integration der biologischen Informationen in den Prozess der Planung einer strahlentherapeutischen Behandlung. Die Zielvolumendefinition wird um biologische Aspekte erweitert und die Dosisverteilung kann an die biologischen Gegebenheiten angepasst werden. Um die Frage zu klären, inwieweit die biologische Bildgebung die Strahlentherapie an sich weiterentwickeln kann, sind zusätzliche klinische Studien zu unterschiedlichen Tumorentitäten und Verfahren der Bildgebung notwendig. Mit der vorliegenden Arbeit wurde die Infrastruktur geschaffen, diese Frage zu beantworten.

5 Zusammenfassung

Die Definition des Zielvolumens einer strahlentherapeutischen Behandlung basiert heutzutage hauptsächlich auf CT- und MRT-Datensätzen, welche jedoch lediglich Informationen über die Morphologie des abgebildeten Gewebes liefern. Die Verfahren der biologischen Bildgebung ermöglichen einen vielschichtigen Einblick in biologische Aspekte des Gewebes und geben dadurch tiefer gehende Informationen über die Charakteristik eines Tumors. Diese Informationen können den Strahlentherapeuten bei einer erweiterten Definition des Zielvolumens unterstützen; sei es in einer verbesserten Erkennung der Tumorausdehnung, dem Anpassen von Sicherheitssäumen an individuelle Gegebenheiten oder bei der Definition eines Boost-Volumens.

Die vorliegende Arbeit präsentiert einen Workflow zur Integration der biologischen Bildgebung in die Strahlentherapie. Der Workflow enthält den Import der von den bildgebenden Modalitäten generierten DICOM-Daten und deren Weiterverarbeitung zu Parameterkarten, die die relevanten Informationen in einer für den Strahlentherapeuten aufbereiteten Form enthalten. Außerdem wird im Workflow die Registrierung der Parameterkarten mit dem Bestrahlungsplanungs-CT durchgeführt. Die registrierten Parameterkarten erlauben die Fusionierung der Bilddaten im Koordinatensystem des Bestrahlungsplanungs-CTs und damit eine manuelle, multi-modale Segmentierung des Zielvolumens.

Der Workflow ist in einem Modul des Bestrahlungsplanungs-Systems VIRTUOS abgebildet. Es wurde darauf geachtet, dass die einzelnen Teilaspekte des Workflows unabhängig voneinander geändert und erweitert werden können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden mehrere Analyseverfahren implementiert, die unterschiedliche Aspekte der Tumorbiologie beleuchten. Informationen über die Physiologie liefert die pharmakokinetische Analyse der T1w DCE-MRI, deren Parameterkarten die Gewebepерfusion quantifizieren. Die Weiterverarbeitung der spektralen Informationen der ^1H CSI ermöglicht die einfache Betrachtung des Metabolismus und somit die Erkennung von Regionen mit abnormalem Stoffwechsel. Schließlich stellt die voxel-weise Berechnung des *Standardized Uptake Value* oder der Patlak-Analyse eine Möglichkeit dar, mittels Parameterkarten die vielfältigen Informationen (wie z. B. Hypoxie, Proliferation oder Tumorlast) der unterschiedlichsten PET-Tracer standardisiert in die Strahlentherapie mit einzubeziehen.

Das Expertenwissen über die Grundlagen der biologischen Bildgebung und ihre Eigenheiten ist sehr vielschichtig und für einen Strahlentherapeuten in seiner Gesamtheit nicht zu erfassen. Für die richtige Interpretation der Ergebnisse ist dieses Wissen absolut notwendig. Um dem Strahlentherapeuten den Zugang zu neuen Verfahren der biologischen Bildgebung zu erleichtern, wurde weiterhin eine Erklärungskomponente entwickelt, in der das vielfältige Wissen über die unterschiedlichen Verfahren gesammelt und auf unterschiedliche Arten ausgewertet werden kann.

Um mögliche Auswirkungen der biologischen Bildgebung auf die Zielvolumendefinition zu beleuchten wurden Beispiele einiger Tumorentitäten präsentiert, bei denen biologische Informationen die Zielvolumendefinition erweitern kann. Durch die vorgestellte Arbeit wurde die Grundlage geschaffen, eine umfangreiche biologische Charakterisierung des Tumors für die Strahlentherapie nutzbar zu machen.

A Wissensbasis zur biologischen Bildgebung in der Strahlentherapie

In diesem Anhang soll das gesammelte Wissen der wichtigsten Verfahren der biologischen Bildgebung zusammen gefasst werden, welches im Rahmen einer strahlentherapeutischen Behandlung interessant ist. Auf eine Angabe von Schwellwerten wurde verzichtet, da diese für die meisten Verfahren noch nicht evaluiert wurden. Die Angabe zu Lokalisation und untersuchbaren Tumorarten bezieht sich auf die hauptsächlich diskutierten Tumorentitäten, auch wenn einige PET-Tracer ein viel umfangreicheres Einsatzgebiet in der Diagnostik haben.

¹⁸FDG-PET

Lokalisation Thorax, Kopf, Hals

Tumorart Lungentumor, Lymphom, Kopf-Hals-Tumor

Biologie ¹⁸FDG ist ein radioaktiv markiertes Zuckermolekül. Eine erhöhte Aufnahme von ¹⁸FDG entspricht einem erhöhten Glukose-Metabolismus.

Auswerteverfahren SUV, Patlak-Analyse

Einschränkungen durch Anatomie Durch den hohen physiologischen Glukose-Metabolismus des Gehirns können Gehirntumoren nur sehr schlecht erkannt werden.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

¹⁸FMISO-PET

Lokalisation Kopf, Hals, Gehirn

Tumorart Kopf-Hals-Tumoren, hochgradige Gliome

Biologie Misonidazol reichert sich als lipophile Nitroimidazolverbindung in hypoxischem Gewebe durch kovalente Bindung an zytoplasmatische Proteine an, da es intrazellulär durch allgegenwärtig vorhandene Nitroreduktasen in ein Radikalanion überführt wird und nur in Gegenwart von Sauerstoff zu einem diffusiblen Molekül reoxidiert werden kann.

Auswerteverfahren SUV, Pharmakokinetische Analyse nach Thorwarth [TEPA05]

Einschränkungen durch Anatomie Keine.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

¹⁸FLT-PET (3-deoxy-3' fluorothymidin)

Lokalisation Gehirn, Kopf

Tumorart hochgradige Gliome, HNO-Tumoren

Biologie Thymidin ist an der DNA-Synthese beteiligt, wobei Enzyme eine Rolle spielen, deren Aktivität proportional zur Zellproliferation sind. Mit ¹⁸FLT lässt sich die Enzymaktivität direkt nachweisen. Man findet sehr spezifische Anreicherung in hochgradigen Gliomen, da ansonsten im Gehirn keine Proliferationsprozesse auftreten.

Auswerteverfahren SUV

Einschränkungen durch Anatomie Physiologische Anreicherung im Schädelknochen.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

[¹⁵O]H₂O-PET

Lokalisation Gehirn

Tumorart Gliome

Biologie Nach Injektion von [¹⁵O]H₂O lässt sich die Perfusion des Gewebes untersuchen, insbesondere dort, wo der Tracer vom Blut ins Gewebe übertreten kann.

Auswerteverfahren Pharmakokinetische Modelle zur Quantifizierung von rBF und rBV

Einschränkungen durch Anatomie Keine

Einschränkungen durch Bildgebung ¹⁵O ist sehr aufwändig herzustellen, die Halbwertszeit ist mit 2 min sehr kurz (d. h. das Radiopharmakon muss sofort nach der Produktion eingesetzt werden und kann nicht transportiert werden), die Bilder sind stark verrauscht.

¹¹C-Thymidin-PET

Lokalisation Gehirn

Tumorart Gliome

Biologie Thymidin ist an der DNA-Synthese beteiligt, wobei Enzyme eine Rolle spielen, deren Aktivität proportional zur Zellproliferation sind. Mit ¹¹C-Thymidin lässt sich die Enzymaktivität direkt nachweisen. Man findet sehr spezifische Anreicherung in hochgradigen Gliomen, da ansonsten im Gehirn keine Proliferationsprozesse auftreten.

Auswerteverfahren SUV

Einschränkungen durch Anatomie Keine.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

¹¹C-Cholin-PET und ¹⁸Fluoroethylcholin-PET (FECH)

Lokalisation Prostata, Gehirn

Tumorart Prostatatumor, Gliome

Biologie Cholin ist ein Baustein der Zellmembran. ¹¹C-Cholin-PET und FECH sind Marker für Membranumbauprozesse, wie sie in Tumoren verstärkt auftreten.

Auswerteverfahren SUV

Einschränkungen durch Anatomie Keine.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

¹¹C-Methionin-PET

Lokalisation Gehirn

Tumorart Gliome, Meningeome

Biologie SUV

Auswerteverfahren Methionin ist eine Aminosäure. ¹¹C-Methionin ist ein Marker für die erhöhte Aufnahme von Aminosäuren, was verstärkt in Tumoren beobachtet werden kann.

Einschränkungen durch Anatomie Keine.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

⁶⁸Ga DOTATOC-PET

Lokalisation Gehirn, Pankreas

Tumorart Meningeome, neuroendokrine Tumoren

Biologie Das Peptid DOTATOC hat eine ähnliche Struktur wie das Peptidhormon Somatostatin und hat die Fähigkeit an Somatostatinrezeptoren anzudocken. Diese Rezeptoren finden sich hauptsächlich in der Hypophyse, in der Schilddrüse, in der Leber und im Pankreas. Jedoch bilden auch bestimmte Tumorarten wie Meningeome und neuroendokrine Tumoren Somatostatinrezeptoren aus. Mit ⁶⁸Ga-DOTATOC kann man solche Tumorzellen sehr spezifisch darstellen und eine Anreicherung in Regionen, die normalerweise keine Anreicherung aufweisen, ist ein Anzeichen für eine starke Tumormasse („tumour burden“).

Auswerteverfahren SUV, Patlak-Analyse

Einschränkungen durch Anatomie Physiologische Anreicherung in der Hypophyse. Hochgradige, maligne Meningeome (Grad 3) haben weniger Somatostatin-Rezeptoren und weisen deshalb ein schlechteres Anreicherungsverhalten auf.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

T1w DCE-MRI

Lokalisation Gehirn, Prostata, Mamma, Knochenmark

Tumorart hochgradige Gliome, Prostatatumoren, Mammatumoren, Knochenmarksmetastasen

Biologie Langsame Infusion eines paramagnetischen MR-Kontrastmittels über ca. 30 s. Wenn das Kontrastmittel aus den Blutgefäßen ins umliegende Gewebe austritt, erscheint dieses auf T1 gewichteten MR-Bildern heller (aufgrund der Verkürzung der T1-Zeit). Bei einigen Tumorarten kann man eine starke Kontrastmittelanreicherung beobachten. Die Blutgefäße des gut durchbluteten Tumors weisen oftmals ein unreifes Wachstumsstadium auf und haben eine hohe Permeabilität. Die dynamische Untersuchung des Anreicherungsverhaltens erlaubt Rückschlüsse auf Permeabilität und Plasmavolumen z. B. durch pharmakokinetische Analyse des Intensitäts-Zeit-Verlaufes.

Auswerteverfahren deskriptives pharmakokinetisches Modell nach Brix, physiologisches pharmakokinetisches Modell nach Brix

Einschränkungen durch Anatomie Hohe physiologische Anreicherung des Kontrastmittels in der zentralen Prostata und dem neuro-vaskulären Bündel. Hohe physiologische Anreicherung in den venösen Abflussgebieten im dorsalen Bereich des Schädels.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

DSC-MRI

Lokalisation Gehirn

Tumorart niedergradige Gliome, Metastasen, Lymphome

Biologie Gabe des paramagnetischen Kontrastmittels als Bolus und dynamische Messung mit T2*-gewichteter Messsequenz (z. B. EPI). Bei intakter Blut-Hirn-Schranke bleibt das Kontrastmittel in den Blutgefäßen und der Bolus wandert über die Arterien in die Kapillare und schließlich über die Venen zurück. Die Phase des ersten Kontrastmitteldurchflusses („first pass“) führt zu einem starken Anstieg der Kontrastmittelkonzentration in den Kapillaren und dadurch zu einem starken Signalabfall im T2*-gewichteten MR-Signal. Suszeptibilitätseffekte ändern die Magnetisierung des Gewebes, das die Kapillaren umgibt und führen damit auch dort zu einem Signalabfall beim first pass. Obwohl das Gefäßvolumen also nur ca. 5% des Gesamtvolumens des Gehirns ausmacht, kann der Signalabfall in einem sehr viel größeren Volumen gemessen werden. Da die Signaländerung mit der Kontrastmittelkonzentration in linearem Zusammenhang steht, lassen sich die physiologischen Parameter rBV und rBF berechnen.

Auswerteverfahren Entfaltungsverfahren (Singularwert-Zerlegung)

Einschränkungen durch Anatomie Blut-Hirn-Schranke muss intakt sein. Zeitauflösung ca. 1 s., um Bolus auflösen zu können. Verzerrungen an Luft-Gewebegrenzen, bei im Bereich der Nasennebenhöhle. Dort kann es sogar zu Signalauslöschungen kommen.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

¹H CSI

Lokalisation Gehirn, Prostata

Tumorart hochgradige Gliome, Prostatatumoren

Biologie Wasserstoffprotonen, die in verschiedenen Biomolekülen gebunden sind, besitzen ein leicht zueinander verschiedenes lokales Magnetfeld. Sie antworten im MR-Experiment mit minimal differierenden Resonanzfrequenz. Diese Frequenzverschiebung („chemical shift“) ist für die nachweisbaren Biomoleküle charakteristisch. Als Ergebnis der Messung gewinnt man ein Spektrum der Frequenzverschiebungen, das Rückschlüsse auf die vorhandenen Stoffwechselprodukte (Metaboliten) zulässt. Im Gehirn werden vor allem die Resonanzen der Choline (Cho), (Phospo)Creatin (Cr) und N-Acetyl-Aspartat (NAA) gemessen. In der Prostata findet man Cho, Cr und Citrat (Cit).

Tumoren weisen durch ihren vom Normalgewebe abweichenden Stoffwechsel auch andere Metabolitenkonzentrationen auf, welche sich in typisch veränderten Spektren niederschlagen. Cho ist beteiligt an Membranumbauprozessen, der Cho-Peak ist deshalb in Voxeln mit Tumorgewebe erhöht. Cr wird für den Energiestoffwechsel der Zelle benötigt, der Cr-Peak ist bei Tumor und Normalgewebe in etwa gleich. NAA wiederum ist ein Bestandteil der

Zellwand der Nervenzellen und ist bei Gliomen stark erniedrigt. Cit ist ein Stoffwechselprodukt gesunder Prostatazellen und kann in Voxeln mit Tumor kaum noch nachgewiesen werden. Zusätzlich findet sich im Tumorspektrum oftmals ein Laktat-Peak, als Zeichen für den ausgeprägten anaeroben Stoffwechsel des Tumors.

Auswerteverfahren Metaboliten-Verhältnisse, Regressionsanalyse, lineare Diskriminanzanalyse

Einschränkungen durch Anatomie Niedriger Citrat-Level in der zentralen Prostata ist physiologisch

Einschränkungen durch Bildgebung Da Citrat nur in der Prostata gemessen werden, dürfen bei Messungen der Prostata die Spektren außerhalb der Prostata nicht berücksichtigt werden. Bei Messungen des Gehirns haben Voxel in der Nähe des Knochens und des subkutanen Fettes stark verrauschte Spektren, die nicht berücksichtigt werden dürfen.

fMRT

Lokalisation Gehirn (graue Gehirns substanz)

Tumorart Gehirntumoren

Biologie Die Messung von Signaländerungen durch die unterschiedliche Magnetisierbarkeit von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut (BOLD-Effekt) erlaubt die Darstellung aktiver Areale im Gehirn. Beim Stoffwechsel wird diamagnetisches Oxyhämoglobin in paramagnetisches Deoxyhämoglobin umgewandelt. Bei einsetzender Neuronenaktivität wird der erhöhte Sauerstoffverbrauch des Gewebes durch eine Zunahme des cerebralen Blutflusses überkompensiert, was zur Folge hat, dass der Sauerstoffgehalt des kapillaren Blutes ansteigt. Ein verringerter Anteil an Deoxyhämoglobin verursacht eine geringere Suszeptibilität zwischen Kapillaren und Gehirngewebe und damit zu einer Verlängerung der T2*-Zeit. Durch spezielle Reizungsmuster (Paradigmen) lassen sich funktionelle Areale des Gehirns aktivieren, um diese bei der Strahlentherapie zu schonen.

Auswerteverfahren Korrelationsanalyse

Einschränkungen durch Anatomie Verzerrungen an Luft-Gewebegrenzen, bei im Bereich der Nasennebenhöhle. Dort kann es sogar zu Signalauslöschungen kommen.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

Diffusionsgewichtete MRT

Lokalisation Gehirn

Tumorart Gehirntumoren

Biologie Beurteilung der Beweglichkeit des extrazellulären Wassers mit speziellen MR-Messsequenzen, basierend auf der Selbstdiffusion (Brown'schen Molekularbewegung). Während bei einer Reduzierung des extrazellulären Raumes die Beweglichkeit der einzelnen Wassermoleküle eingeschränkt wird, ist eine Erweiterung des Interstitium gleichbedeutend mit einer erhöhten Diffusion. Eine Reduzierung des extrazellulären Raumes (erniedrigte Diffusion gegenüber Normalgewebe) tritt bei höhergradigen Gliomen mit einer großen Zelldichte auf. Im Gegensatz dazu haben niedergradige Gliome oftmals ein vergrößertes Interstitium (erhöhte Diffusion gegenüber Normalgewebe).

Auswerteverfahren Unterschiedliche Auswertung des Tensors: DTI – Faserverlauf, FA – Faserdichte, ADC – zelluläre Dichte.

Einschränkungen durch Anatomie Verzerrungen an Luft-Gewebegrenzen, bei im Bereich der Nasennebenhöhle. Dort kann es sogar zu Signalauslöschungen kommen.

Einschränkungen durch Bildgebung Keine.

Literaturverzeichnis

- [APEM03] ALBER, M. ; PAULSEN, F. ; ESCHMANN, S. M. ; MACHULLA, H. J.: On biologically conformal boost dose optimization. In: *Physics in Medicine and Biology* 48 (2003), S. N31–35
- [ASRS05] AHEARN, T. S. ; STAFF, R. T. ; REDPATH, T. W. ; SEMPLE, S. I. K.: The use of the Levenberg-Marquardt curve-fitting algorithm in pharmacokinetic modelling of DCE-MRI data. In: *Physics in Medicine and Biology* 50 (2005), S. N85–N92
- [BBH⁺99] BRIX, G. ; BAHNER, M. L. ; HOFFMANN, U. ; HORVATH, A. ; SCHREIBER, W.: Regional Blood Flow, Capillary Permeability, and Compartmental Volumes: Measurement with Dynamic CT- Initial Experience. In: *Radiology* 210 (1999), S. 269–276
- [Ben95] BENDL, R.: Virtuelle Strahlentherapiesimulation mit VIRTUOS. In: SCHLEGEL, W. (Hrsg.) ; BORTFELD, T. (Hrsg.) ; STEIN, J. (Hrsg.): *Dreidimensionale Strahlentherapieplanung, Tagungsband 3D Workshop '95, Heidelberg*, 1995, S. 31–41
- [BGS96] BRECHBÜHLER, C. ; GERIG, G. ; SZÉKELY, G.: Compensation of Spatial Inhomogeneity in MRI Based on a Parametric Bias Estimate. In: HÖHNE, K. H. (Hrsg.) ; KIKINIS, R. (Hrsg.): *Visualization in Biomedical Computing*, Springer Verlag Heidelberg, Berlin, 1996, S. 141–146
- [BHK⁺01] BRIX, G. ; HENZE, M. ; KNOPP, M. V. ; LUCHT, R. ; DOLL, J. ; JUNKERMANN, H. ; HAWIGHORST, H. ; HABERKORN, U.: Comparison of pharmacokinetic MRI and 18F fluorodeoxyglucose PET in the diagnosis of breast cancer: initial experience. In: *European Radiology* 11 (2001), S. 2058–2070
- [BKL⁺04] BRIX, G. ; KIESSLING, F. ; LUCHT, R. ; DARAI, S. ; GRIEBEL, J. ; DELORME, S.: Microcirculation and Microvasculature in Breast Tumors: Quantitative Characterization by Pharmacokinetic Analysis of Dynamic MR Image Series. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 52 (2004), S. 420–429
- [BL04] BACHERT, P. ; LICHY, M. P.: Magnetresonanzspektroskopie - Teil 2: Anwendung in Diagnostik und klinischer Forschung. In: *Radiologe* 44 (2004), S. 81–97
- [Bon04] BONGERS, A.: *Ortsaufgelöste Messung der Gewebe-Sauerstoffversorgung mittels BOLD-sensitiver MR-Bildgebung*, Universität Heidelberg, Diss., 2004
- [Boo89] BOOKSTEIN, F.: Principal Warps: Thin-Plate Splines and the Decomposition of Deformations. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 11 (1989), S. 567–585

- [Böt02] BÖTTGER, T.: *Registrierung von CT- und MRT-Volumendaten der Leber*, Universität Karlsruhe, Diss., 2002
- [Bri93] BRIX, G.: *Quantitative MR-Tomographie: Methodische Entwicklungen und biomedizinische Anwendungen*, Universität Heidelberg, Habilitationsschrift, 1993
- [BRJ98] BOOCH, G. ; RUMBAUGH, J. ; JACOBSON, I.: *The Unified Modeling Language User Guide*. Addison-Wesley, 1998
- [BRP⁺04] BUCKLEY, D. L. ; ROBERTS, C. ; PARKER, G. J. M. ; LONGUE, J. P. ; HUTCHINSON, C. E.: Prostate Cancer: Evaluation of Vascular Characteristics with Dynamic Contrast-enhanced T1-weighted MR Imaging - Initial Experience. In: *Radiology* 233 (2004), S. 709–715
- [BS02] BILLE, J. (Hrsg.) ; SCHLEGEL, W. (Hrsg.): *Medizinische Physik, Bd. 2, Medizinische Strahlenphysik*. Springer Verlag Heidelberg, Berlin, 2002
- [BS03] BACHERT, P. ; SCHRÖDER, L.: Magnetresonanztomographie - Teil 1: Grundlagen. In: *Radiologe* 43 (2003), S. 1113–1128
- [BSP⁺91] BRIX, G. ; SEMMLER, W. ; PORT, R. ; SCHAD, L. R. ; LAYER, G. ; LORENZ, W. J.: Pharmacokinetic Parameters in CNS Gd-DTPA Enhanced MR Imaging. In: *Journal of Computer Assisted Tomography* 15 (1991), Nr. 4, S. 621–628
- [CBE⁺03] CHAPMAN, J. D. ; BRADLEY, J. D. ; EARY, J. F. ; HAUBNER, R. ; LARSON, S. M. ; MICHALSKI, J. M. ; OKUNIEFF, P. G. ; STRAUSS, H. W. ; UNG, Y. C. ; WELCH, M. J.: Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 55 (2003), S. 294–301
- [CCK⁺05] CHEN, W. ; CLOUGHESY, T. ; KAMDAR, N. ; SATYAMURTHY, N. ; BERGSNEIDER, M. ; LIAU, L. ; MISCHER, P. ; CZERNIN, J. ; PHELPS, M.E. ; SILVERMAN, D.H.S.: Imaging Proliferation in Brain Tumors with 18F-FLT PET: Comparison with 18F-FDG. In: *Journal of Nuclear Medicine* 46 (2005), S. 945–952
- [CKJ⁺00] CHA, S. ; KNOPP, E. A. ; JOHNSON, G. ; LITT, A. ; GLASS, J. ; GRUBER, M. L. ; LU, S. ; ZAGZAG, D.: Dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin. In: *American Journal of Neuroradiology* 21 (2000), S. 881–890
- [CKL⁺02] COAKLEY, F. V. ; KURHANEWICZ, J. ; LU, Y. ; JONES, K. D. ; SWANSON, M. G. ; CHANG, S. D. ; CARROLL, P. R. ; HRICAK, H.: Prostate Cancer Tumor Volume: Measurement with Endorectal MR and MR Spectroscopic Imaging. In: *Radiology* 223 (2002), April, Nr. 1, S. 91–97
- [Col02] COLEMAN, C. N.: Linking Radiation Oncology and Imaging through Molecular Biology (or Now That Therapy and Diagnosis Have Separated, It's Time to Get Together Again). In: *Radiology* 228 (2002), S. 29–35

- [CQK03] COAKLEY, F. V. ; QAYYUM, A. ; KURHANEWICZ, J.: Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopic Imaging of Prostate Cancer. In: *Journal of Urology* 170 (2003), S. 69–76
- [CSM⁺03] CLIPPE, S. ; SARRUT, D. ; MALET, C. ; MIGUET, S. ; GINESTET, C. ; CARRIE, C.: Patient setup error measurement using 3D intensity-based image registration techniques. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 56 (2003), S. 259–265
- [DGE⁺04] VAN DORSTEN, A. ; VAN DER GRAAF, M. ; ENGELBRECHT, M. R. W. ; VAN LEENDERS, G. ; VERHOFSTAD, A. ; RIJPKEMA, M. ; DE LA ROSETTE, J. ; BARENTSZ, J. O. ; HEERSCHAP, A.: Combined Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging and 1H MR Spectroscopic Imaging of Human Prostate Cancer. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 20 (2004), S. 279–284
- [DGS02] DERENDORF, H. ; GRAMATTÉ, T. ; SCHÄFER, H. G.: *Pharmakokinetik*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002
- [Fow03] FOWLER, M.: *UML Distilled*. 3. Auflage. Addison-Wesley, 2003
- [FSK⁺03] FREEDMAN, N. M. T. ; SUNDARAM, S. K. ; KURDZIEL, K. ; CARRASQUILLO, J. A. ; WHATLEY, M. ; CARSON, J. M. ; SELLERS, D. ; LIBUTTI, S. K. ; YANG, J. C. ; BACHARACH, S. L.: Comparison of SUV and Patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial PET scans. In: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 30 (2003), S. 46–53
- [GB96] GUILLEMAUD, R. ; BRADY, M.: Enhancement of MR Images. In: HÖHNE, K. H. (Hrsg.) ; KIKINIS, R. (Hrsg.): *Visualization in Biomedical Computing*, Springer Verlag Heidelberg, Berlin, 1996, S. 107–116
- [GBD⁺96] GILLES, S. ; BRADY, M. ; DECLERCK, J. ; THIRION, J.-P. ; AYACHE, N.: Bias Field Correction of Breast MR Images. In: HÖHNE, K. H. (Hrsg.) ; KIKINIS, R. (Hrsg.): *Visualization in Biomedical Computing*, Springer Verlag Heidelberg, Berlin, 1996, S. 153–158
- [GNV⁺00] GRAVES, E.E. ; NELSON, S. J. ; VIGNERON, D. B. ; CHIN, C. ; VERHEY, L. ; MCDERMOTT, M. ; LARSON, D. ; SNEED, P. ; CHANG, S. ; PRADOS, M. ; LAMBORN, K. ; DILLON, W.: A Preliminary Study of the Prognostic Value of Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Gamma Knife Radiosurgery of Recurrent Malignant Gliomas. In: *Neurosurgery* 46 (2000), Nr. 2, S. 319–330
- [GNV⁺01] GRAVES, E. E. ; NELSON, S. J. ; VIGNERON, D. B. ; VERHEY, L. ; MCDERMOTT, M. ; LARSON, D. ; CHANG, S. ; PRADOS, M. D. ; DILLON, W. P.: Serial Proton MR Spectroscopic Imaging of Recurrent Malignant Gliomas after Gamma Knife Radiosurgery. In: *American Journal of Neuroradiology* 22 (2001), S. 613–624
- [GPN⁺01] GRAVES, E. E. ; PIRZKALL, A. ; NELSON, S. J. ; VERHEY, D. L. ; VERHEY, L.: Registration of magnetic resonance spectroscopic imaging to computed

- tomography for radiotherapy treatment planning. In: *Medical Physics* 28 (2001), Nr. 12, S. 2489–2496
- [GPW⁺05] GROSU, A. L. ; PIERT, M. ; WEBER, W. A. ; JEREMIC, B. ; PICCHIO, M. ; SCHRATZENSTALLER, U. ; ZIMMERMANN, F. B. ; SCHWAIGER, M. ; MOLLS, M.: Positron Emission Tomography for Radiation Treatment Planning. In: *Strahlentherapie und Onkologie* 8 (2005), S. 483–499
- [GWB⁺05] GIESEL, F. L. ; WÜSTENBERG, T. ; BONGERS, A. ; WEBER, M. A. ; ZECHMANN, C. ; BAUDENDISTEL, K. T. ; VON TENGG-KOBLIGK, H. ; HAHN, H. K. ; ESSIG, M. ; KAUCZOR, H.-U.: MR-based methods of the functional imaging of the central nervous system. In: *RöFo* 177 (2005), S. 714–730
- [HBHH01] HILL, D. L. G. ; BATCHELOR, P. G. ; HOLDEN, M. ; HAWKES, D. J.: Medical Image Registration. In: *Physics in Medicine and Biology* 46 (2001), S. R1–R45
- [HBK⁺95] HOFFMANN, U. ; BRIX, G. ; KNOPP, M. V. ; HESS, T. ; LORENZ, W. J.: Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 33 (1995), Nr. 4, S. 506–514
- [HDSMZ⁺05] HENZE, M. ; DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS, A. ; MILKER-ZABEL, S. ; SCHUHMACHER, J. ; STRAUSS, L. G. ; DOLL, J. ; MÄCKE, H. R. ; EISENHUT, M. ; DEBUS, J. ; HABERKORN, U.: Characterization of ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide Kinetics in Patients with Meningiomas. In: *Journal of Nuclear Medicine* 46 (2005), S. 763–769
- [HLK⁺99] HAWIGHORST, H. ; LIBICHER, M. ; KNOPP, M. V. ; MOEHLER, T. ; KAUFFMANN, G. W. ; VAN KAICK, G.: Evaluation of Angiogenesis and Perfusion of Bone Marrow Lesions: Role of Semiquantitative and Quantitative Dynamic MRI. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 10 (1999), S. 286–294
- [HMHY03] HENDERSON, E. ; MILOSEVIC, M. F. ; HAIDER, M. A. ; YEUNG, I. W. T.: Functional CT imaging of prostate cancer. In: *Physics in Medicine and Biology* 48 (2003), S. 3085–3100
- [HMS⁺02] HENZE, M. ; MOHAMMED, A. ; SCHLEMMER, H. ; HERFARTH, K. K. ; MIER, W. ; EISENHUT, M. ; DEBUS, J. ; HABERKORN, U.: Detection of tumour progression in the follow-up of irradiated low-grade astrocytomas: comparison of 3-[¹²³I]iodo-alpha-methyl- L-tyrosine and ^{99m}Tc-MIBI SPET. In: *European Journal of Nuclear Medicine* 29 (2002), S. 1455–1461
- [HS80] HORN, B. ; SCHUNCK, B.: Determining Optical Flow. In: *Artificial Intelligence* 17 (1980), S. 185–204
- [HSH⁺01] HENZE, M. ; SCHUHMACHER, J. ; HIPPE, P. ; KOWALSKI, J. ; BECKER, D. W. ; DOLL, J. ; MÄCKE, H. R. ; HOFMANN, M. ; DEBUS, J. ; HABERKORN, U.: PET imaging of somatostatin receptors using [⁶⁸GA]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. In: *Journal of Nuclear Medicine* 42 (2001), S. 1053–1056

- [Ina92] INABA, T.: Quantitative measurements of prostatic blood flow and blood volume by positron emission tomography. In: *Journal of Urology* 148 (1992), S. 1457–1460
- [Int93] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. *ICRU Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. 1993
- [ISNC03] IBANEZ, L. ; SCHROEDER, W. ; NG, L. ; CATES, J.: *The ITK Software Guide: The Insight Segmentation and Registration Toolkit (version 1.4)*. Kitware Inc, 2003
- [Jäh93] JÄHNE, B.: *Digitale Bildverarbeitung*. 3. Auflage. Springer-Verlag Heidelberg, 1993
- [KBFM96] KIM, B. ; BOES, J. L. ; FREY, K. A. ; MEYER, C. R.: Mutual Information for Automated Multimodal Image Warping. In: HÖHNE, K. H. (Hrsg.) ; KIKINIS, R. (Hrsg.): *Visualization in Biomedical Computing*, Springer Verlag Heidelberg, Berlin, 1996, S. 349–354
- [KKAR03] KOMINIS, I. K. ; KORNACK, T. W. ; ALLRED, J. C. ; ROMALIS, M. V.: A subfemtotesla multichannel atomic magnetometer. In: *Nature* 422 (2003), S. 596–599
- [KLG⁺04] KIESSLING, F. ; LICHY, M. ; GROBHOLOZ, R. ; HEILMANN, M. ; FARHAN, N. ; MICHEL, M. S. ; TROJAN, L. ; EDERLE, J. ; ABEL, U. ; KAUCZOR, H.-U. ; SEMMLER, W. ; DELORME, S.: Simple models improve the discrimination of prostate cancers from the peripheral gland by T1-weighted dynamic MRI. In: *European Radiology* 14 (2004), S. 1793–1801
- [KSNV02] KURHANEWICZ, J. ; SWANSON, M. G. ; NELSON, S. J. ; VIGNERON, D. B.: Combined Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopic Imaging Approach to Molecular Imaging of Prostate Cncer. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 16 (2002), S. 451–463
- [KWS⁺99] KNOPP, M. V. ; WEISS, E. ; SINN, H. P. ; MATTERN, J. ; JUNKERMANN, H. ; RADELEFF, J. ; MAGENER, A. ; BRIX, G. ; DELORME, S. ; ZUNA, I. ; VAN KAICK, G.: Pathophysiologic Basis of Contrast Enhancement in Breast Tumors. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 10 (1999), S. 260–266
- [LF99] LAI, S.-H. ; FANG, M.: A new variational shape-from-orientation approach to correcting intensity inhomogeneities in magnetic resonance images. In: *Medical Image Analysis* 3 (1999), Nr. 409-424, S. 4
- [LHL⁺00] LING, C. C. ; HUMM, J. ; LARSON, S. ; AMOLS, H. ; FUKS, Z. ; LEIBEL, S. ; KOUTCHER, J. A.: Towards Multidimensional Radiotherapy (MD-CRT): Biological Imaging and Biological Conformality. In: *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 47 (2000), Nr. 3, S. 551– 560
- [Lin95] LINZ, U. (Hrsg.): *Ion beams in tumor therapy*. Chapman & Hall, Weinheim, 1995

- [LMP⁺01] LE BIHAN, B. ; MANGIN, J. F. ; POUPON, C. ; CLARK, C. A. ; PAPPATA, S. ; MOLKO, N. ; CHABRIAT, H.: Diffusion tensor imaging: concepts and applications. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 13 (2001), S. 534–546
- [Log00] LOGAN, J.: Graphical Analysis of PET Data Applied to Reversible and Irreversible Tracers. In: *Nuclear Medicine and Biology* 27 (2000), S. 661–670
- [MBKB99] MEYER, C. R. ; BOES, J. L. ; KIM, B. ; BLAND, P. H.: Probabilistic Brain Atlas Construction: Thin-Plate Spline Warping via Maximization of Mutual Information. In: TAYLOR, Chris (Hrsg.) ; COLCHESTER, Alan (Hrsg.): *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI '99*, Springer Verlag Heidelberg, Berlin, 1999, S. 631–637
- [MCV⁺97] MAES, F. ; COLLIGNON, A. ; VANDERMEULEN, D. ; MARCHAL, G. ; SUETENS, P.: Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16 (1997), S. 187–197
- [MHE02] MIER, W. ; HABERKORN, U. ; EISENHUT, M.: [18F]FLT; portrait of a proliferation marker. In: *European Journal of Nuclear Medicine* 29 (2002), S. 165–169
- [MKL⁺05] MENZE, B. H. ; KELM, B. M. ; LICHY, M. P. ; BACHERT, P. ; SCHLEMMER, H.-P. ; HAMPRECHT, F. A.: Optimal processing in the automatic detection and localization of brain tumors using MRSI. In: *Proceedings of the 13th ISMRM Scientific Meeting and Exhibition, Miami*, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 2005
- [MMS⁺99] MUNLEY, M. T. ; MARKS, L. B. ; SCARFONE, C. ; SIBLEY, G. S. ; PATZ, E. F. ; TURKINGTON, T. G. ; JASZCZAK, R. J. ; GILLAND, D. R. ; ANSCHER, M. S. ; COLEMAN, R. E.: Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. In: *Lung Cancer* 23 (1999), S. 105–114
- [MNVN01] MCKNIGHT, T. R. ; NOWOROLSKI, S. M. ; VIGNERON, D. B. ; NELSON, S. J.: An Automated Technique for the Quantitative Assessment of 3D-MRSI Data from Patients with Glioma. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 13 (2001), S. 167–177
- [Mor95] MORNEBURG, H. (Hrsg.): *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*. 3. Auflage. Publicis MCD Verlag, 1995
- [MTE⁺93] MUSEN, M. A. ; TU, S. W. ; ERIKSSON, H. ; GENNARI, J. H. ; PUERTA, A. R.: PROTEGE-II: An environment for reusable problem-solving methods and domain ontologies. In: *International Joint Conference of Artificial Intelligence*, 1993
- [Nel01] NELSON, S. J.: Analysis of Volume MRI and MR Spectroscopic Imaging Data for the Evaluation of Patients With Brain Tumors. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 228–239

- [NEM99] NEMA - National Electrical Manufacturers Association: *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)*. 1999
- [NGP⁺02] NELSON, S. J. ; GRAVES, E. ; PIRZKALL, A. ; LI, X. ; CHAN, A. A. ; VIGNERON, D. B. ; MCKNIGHT, T. R.: In Vivo Molecular Imaging for Planning Radiation Therapy of Gliomas: an Application of 1H MRSI. In: *Journal of Magnetic Imaging* 16 (2002), S. 464–476
- [NO00] NORDSMARK, M. ; OVERGAARD, J.: A confirmatory prognostic study on oxygenation status and loco-regional control in advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by radiation therapy. In: *Radiotherapy and Oncology* 57 (2000), S. 39–43
- [NOO96] NORDSMARK, M. ; OVERGAARD, M. ; OVERGAARD, J.: Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. In: *Radiotherapy and Oncology* 41 (1996), S. 31–39
- [NVD99] NELSON, S. J. ; VIGNERON, D. B. ; DILLON, W. P.: Serial evaluation of patients with brain tumors using volume MRI and 3D 1H MRSI. In: *NMR in Biomedicine* 12 (1999), S. 123–138
- [ØSK⁺96] ØSTERGAARD, L. ; SORENSEN, A. G. ; KWONG, K. K. ; WEISSKOFF, R. M. ; GYLDENSTED, C. ; ROSEN, B. R.: High Resolution Measurement of Cerebral Blood Flow using Intravascular Tracer Bolus Passages. Part II: Experimental Comparison and Preliminary Results. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 36 (1996), S. 726–736
- [ØWC⁺96] ØSTERGAARD, L. ; WEISSKOFF, R. M. ; CHESLER, D. A. ; GYLDENSTED, C. ; ROSEN, B. R.: High Resolution Measurement of Cerebral Blood Flow using Intravascular Tracer Bolus Passages. Part I: Mathematical Approach and Statistical Analysis. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 36 (1996), S. 715–725
- [PB85] PATLAK, C. ; BLASBERG, R. G.: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. In: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 5 (1985), S. 584–590
- [PBF83] PATLAK, C. ; BLASBERG, R. G. ; FENSTERMACHER, J. D.: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. In: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 3 (1983), S. 1–7
- [PKH⁺99] PORT, R. E. ; KNOPP, M. V. ; HOFFMANN, U. ; MILKER-ZABEL, S. ; BRIX, G.: Multicompartment analysis of gadolinium chelate kinetics: blood-tissue exchange in mammary tumors as monitored by dynamic MR imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 10 (1999), S. 233–242
- [PLO⁺04] PIRZKALL, A. ; LI, X. ; OH, J. ; CHANG, S. ; BERGER, M. S. ; LARSON, D. A. ; VERHEY, L. J. ; DILLON, W. P. ; NELSON, S. J.: 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 59 (2004), Nr. 1, S. 126–137

- [PMG⁺01] PIRZKALL, A. ; MCKNIGHT, T. R. ; GRAVES, E. E. ; CAROL, M. P. ; SNEED, P. K. ; WARA, W. W. ; NELSON, S. J. ; VERHEY, L. J. ; LARSON, D. A.: MR-Spectroscopy guided Target Delineation for high-grade Gliomas. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 50 (2001), Nr. 4, S. 915–928
- [PNM⁺02] PIRZKALL, A. ; NELSON, S. J. ; MCKNIGHT, T. R. ; TAKAHASHI, M. M. ; LI, X. ; GRAVES, E. E. ; VERHEY, L. J. ; WARA, W. W. ; LARSON, D. A. ; SNEED, P. K.: Metabolic Imaging of Low-Grade Gliomas with Three-Dimensional Magnetic Resonance Spectroscopy. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 53 (2002), Nr. 5, S. 1254–1264
- [PTVF95] PRESS, W. H. ; TEUKOLSKY, S. A. ; VETTERLING, W. T. ; FLANNERY, B. P.: *Numerical Recipes in C*. Second Edition. Cambridge University Press, 1995
- [RMPA98] ROCHE, A. ; MALANDAIN, G. ; PENNEC, X. ; AYACHE, N.: The Correlation Ratio as a New Similarity Measure for Multimodal Image Registration. In: WELLS, W. M. (Hrsg.) ; COLCHESTER, A. (Hrsg.) ; DELP, S. (Hrsg.): *Proceedings MICCAI'98*, Springer Verlag, 1998, S. 1115–1124
- [RSS⁺96] ROHR, K. ; STIEHL, H. S. ; SPRENGEL, R. ; BEIL, W. ; BUZUG, T. M. ; WEESE, J. ; KUHN, M. H.: Point-Based Elastic Registration of Medical Image Data Using Approximating Thin-Plate Splines. In: HÖHNE, K. H. (Hrsg.) ; KIKINIS, R. (Hrsg.): *Visualization in Biomedical Computing*, Springer Verlag Heidelberg, Berlin, 1996, S. 297–306
- [SBH⁺01] SCHLEMMER, H. P. ; BACHERT, P. ; HERFARTH, K. K. ; ZUNA, I. ; DEBUS, J. ; VAN KAICK, G.: Proton MR Spectroscopic Evaluation of Suspicious Brain Lesions After Stereotactic Radiotherapy. In: *American Journal of Neuroradiology* 22 (2001), S. 1316–1324
- [SBH⁺02] SCHLEMMER, H. P. ; BACHERT, P. ; HENZE, M. ; BUSLEI, R. ; HERFARTH, K. K. ; DEBUS, J. ; VAN KAICK, G.: Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. In: *Neuroradiology* 44 (2002), S. 216–222
- [Sch02] SCHLEMMER, H. P.: *Klinische Magnetresonanz-Spektroskopie in der Radioonkologie / Universität Heidelberg*. 2002. – Habilitation
- [SGD⁺98] SHIELDS, A. F. ; GRIERSON, J. R. ; DOHMEN, B. M. ; MACHULLA, H. J. ; STAYANOFF, J. C. ; LAWHORN-CREWS, J. M. ; OBRADOVICH, J. E. ; MUZIK, O. ; MANGNER, T. J.: Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. In: *Nature medicine* 4 (1998), S. 1334–1336
- [SHH97] STUDHOLME, C. ; HILL, D. L. G. ; HAWKES, D. J.: Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. In: *Medical Physics* 24 (1997), Nr. 1, S. 25–35
- [SHH99] STUDHOLME, C. ; HILL, D. L. G. ; HAWKES, D. J.: An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. In: *Pattern Recognition* 32 (1999), S. 71–86

- [SHV⁺99] SCHEIDLER, J. ; HRICAK, H. ; VIGNERON, D. B. ; YU, K. K. ; SOKOLOV, D. L. ; HUANG, L. R. ; ZALOUDEK, C. J. ; NELSON, S. J. ; CARROLL, P. R. ; KURHANEWICZ, J.: Prostate Cancer: Localization with Three-dimensional Proton MR Spectroscopic Imaging - Clinicopathologic Study. In: *Radiology* 213 (1999), Nr. 2, S. 473–480
- [SM01] SCHLEGEL, W. (Hrsg.) ; MAHR, A. (Hrsg.): *3D Conformal Radiation Therapy - A multimedia introduction to methods and techniques*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. CD-ROM., 2001
- [SR00] SORENSEN, G. A. ; REIMER, P.: *Cerebral MR perfusion imaging - principles and current applications*. Thieme Verlag, 2000
- [Str92] STROUSTRUP, B.: *Die C++-Programmiersprache*. Bd. 2. überarbeitete Auflage. Addison-Wesley, 1992
- [SYGM98] SOHER, B. J. ; YOUNG, K. ; GOVINDARAJU, V. ; MAUDSLEY, A. A.: Automated Spectral Analysis III: Application to in Vivo Proton MR Spectroscopy and Spectroscopic Imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 40 (1998), Nr. 6, S. 822–831
- [SZE98] SLED, J. G. ; ZIJDENBOS, A. P. ; EVANS, A. C.: A Nonparametric Method for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity in MRI Data. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17 (1998), Nr. 1, S. 87–97
- [TBB⁺99] TOFTS, P. S. ; BRIX, G. ; BUCKLEY, D. L. ; EVELHOCH, J. L. ; HENDERSON, E. ; KNOPP, M. V. ; LARSSON, H. B. ; LEE, T. Y. ; MAYR, N. A. ; PARKER, G. J. ; PORT, R. E. ; TAYLOR, J. ; WEISSKOFF, R. M.: Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 10 (1999), Nr. 3, S. 223–232
- [TEPA05] THORWARTH, D. ; ESCHMANN, S. M. ; PAULSEN, F. ; ALBER, M.: A kinetic model for dynamic [(18)F]-Fmiso PET data to analyse tumour hypoxia. In: *Physics in Medicine and Biology* 50 (2005), S. 2209–2224
- [Tof97] TOFTS, P. S.: Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 7 (1997), S. 91–101
- [VBM⁺01] VIGNERON, D. ; BOLLEN, A. ; MCDERMOTT, M. ; WALD, L. ; DAY, M. ; MOYHER-NOWOROLSKI, S. ; HENRY, R. ; CHANG, S. ; BERGER, M. ; DILLON, W. ; NELSON, S.: Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging of histologically confirmed brain tumors. In: *Magnetic Resonance Imaging* 19 (2001), S. 89–101
- [VMVS99] VAN LEEMPUT, K. ; MAES, F. ; VANDERMEULEN, D. ; SUETENS, P.: Automated Model-Based Bias Field Correction of MR Images of the Brain. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 18 (1999), Nr. 10, S. 885–896
- [VW97] VIOLA, P. ; WELLS, W. M.: Alignment by Maximization of Mutual Information. In: *International Journal of Computer Vision* 24 (1997), Nr. 2, S. 137–154

- [Wag88] WAGNER, G. (Hrsg.): *Tumorlokalisationsschlüssel*. Dritte, überarbeitete Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1988
- [WDSH⁺01] WU, H. ; DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS, A. ; HEICHEL, T. O. ; LEHNER, B. ; BERD, L. ; EWERBECK, V. ; BURGER, C. ; STRAUSS, L. G.: Quantitative evaluation of skeletal tumours with dynamic FDG PET: SUV in comparison to Patlak analysis. In: *European Journal of Nuclear Medicine* 28 (2001), Nr. 6, S. 704–710
- [Web03] WEBB, S.: The physical basis of IMRT and inverse planning. In: *The British Journal of Radiology* 76 (2003), S. 678–689
- [WMB03] WITTEKIND, C. (Hrsg.) ; MEYER, H.-J. (Hrsg.) ; BOOTZ, F. (Hrsg.): *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003
- [WRG⁺04] WEBER, M.-A. ; RISSE, F. ; GIESEL, F. L. ; SCHAD, L. R. ; KAUCZOR, H.-U. ; ESSIG, M.: Perfusionsmessung mit der T2*-Kontrastmitteldynamik in der Neuroonkologie Physikalische Grundlagen und klinische Anwendungen. In: *Der Radiologe - elektronische Veröffentlichung* (2004)
- [WSA00] WEBER, W. A. ; SCHWAIGER, M. ; AVRIL, N.: Quantitative Assessment of Tumor Metabolism Using FDG-PET Imaging. In: *Nuclear Medicine and Biology* 27 (2000), S. 683–687
- [WVA⁺96] WELLS, W. M. ; VIOLA, P. ; ATSUMI, H. ; NAKAJIMA, S. ; KIKINIS, R.: Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. In: *Medical Image Analysis* 1 (1996), Nr. 1, S. 35–51
- [YGSM98] YOUNG, K. ; GOVINDARAJU, V. ; SOHER, B. J. ; MAUDSLEY, A. A.: Automated Spectral Analysis I: Formation of A Priori Information by Spectral Simulation. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 40 (1998), Nr. 6, S. 812–815
- [YSH⁺99] YU, K. K. ; SCHEIDLER, J. ; HRICAK, H. ; VIGNERON, D. B. ; ZALOUDEK, C. J. ; MALES, R. G. ; NELSON, S. J. ; CARROLL, P. R. ; KURHANEWICZ, J.: Prostate Cancer: Prediction of Extracapsular Extension with Endorectal MR Imaging and Three-dimensional Proton MR Spectroscopic Imaging. In: *Radiology* 213 (1999), Nr. 2, S. 481–488
- [YSM98] YOUNG, K. ; SOHER, B. J. ; MAUDSLEY, A. A.: Automated Spectral Analysis II: Application of Wavelet Shrinkage for Characterization of Non-Parameterized Signals. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 40 (1998), Nr. 6, S. 816–821

Eigene Veröffentlichungen

- [NBSB04] NEFF, T. ; BACHERT, P. ; SCHLEMMER, H.-P. ; BENDL, R.: Einsatz der Protonen-MR-spektroskopischen Bildgebung zur Zielvolumenbestimmung in der Strahlentherapieplanung bei glialen Hirntumoren. In: TOLXDORFF, T. (Hrsg.) ; BRAUN, J.(Hrsg.) ; HANDELS, H.(Hrsg.) ; HORSCH, A.(Hrsg.) ; MEINZER, H.-P.(Hrsg.): *Bildverarbeitung für die Medizin 2004*, Springer Verlag Heidelberg, Berlin, 2004, S. 145–149
- [NBS+04] NEFF, T. ; BACHERT, P. ; SCHLEMMER, H.-P. ; BENDL, R. ; SCHLEGEL, W.: Methods for quantification of tumor probability in radiotherapy planning based on MR-spectroscopic data. In: YI, B. Y. (Hrsg.) ; AHN, S. D.(Hrsg.) ; CHOI, E. K.(Hrsg.) ; HA, S. W.(Hrsg.): *The XIVth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Seoul*, Jeong Publishing Seoul, Korea, 2004, S. 340–342
- [NKB+05] NEFF, T. ; KIESSLING, F. ; BRIX, G. ; BAUDENDISTEL, K. ; ZECHMANN, C. ; GIESEL, F. L. ; BENDL, R.: Optimized workflow for the integration of biological information into radiotherapy planning: experiences with T1w DCE-MRI. In: *Physics in Medicine and Biology* 50 (2005), S. 4209–4223
- [NDB05] NEFF, T. ; DOLL, J. ; BENDL, R.: Workflow for the integration of biological information into radiotherapy planning. In: *Radiotherapy and Oncology* 76 Supplement 2 (2005), S. S126

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Reinhard Männer für die Betreuung und freundliche Unterstützung dieser Arbeit an der Fakultät für Mathematik und Informatik der Universität Mannheim danken. Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schlegel danke ich dafür, dass ich diese Arbeit in seiner Abteilung am DKFZ durchführen konnte. Meinem Arbeitsgruppenleiter, Herrn Dr. Rolf Bendl gilt besonderer Dank. Er war stets bereit, sein wahrlich unerschöpfliches Wissen über Programmierung mit mir zu teilen. Er ist bei keiner meiner ebenso unerschöpflichen Fragen verzweifelt und ist außerdem keiner Diskussion über die Verwendung von externem Code aus dem Weg gegangen.

Mein Dank gilt auch den vielen Projektpartnern, ohne deren Unterstützung diese interdisziplinäre Arbeit nicht möglich gewesen wäre: Dr. Klaus Baudendistel und Prof. Dr. Peter Bachert, die mir alle Teilaspekte des MRT nahe gebracht haben; Dr. Frederik Giesel, Dr. Christian Zechmann und Dr. Fabian Kiessling, die das radiologische Hintergrundwissen geliefert haben; Dr. Markus Henze, Dr. Oliver Nix und Dr. Josef Doll, die mich mit PET-Daten versorgt haben; sowie Dr. Christian Thieke, Dr. Stephanie Combs und PD. Dr. Christoph Thilmann, die mich von der strahlentherapeutischen Seite her unterstützten.

Sehr wichtig für das Gelingen dieser Arbeit waren auch meine Doktoranden-Kollegen aus der Arbeitsgruppe Gerhard Lechsel und Urban Malsch mit ihrer Hilfe bei physikalischen und numerischen Fragestellungen sowie im Bereich der Bildverarbeitung. Den weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe möchte ich für die perfekte Arbeitsatmosphäre danken und der „Mensa-Gäng“ dafür, dass wir beim Mittagessen nicht über die Arbeit aber dafür über die absurdesten sonstigen Themen geredet haben.

Zu guter letzt möchte ich meiner Familie danken, die mich immer unterstützt hat und mir immer den Rücken frei hält. Abschließen möchte ich mit einem Zitat von Dik Browne: „Dieses Buch ist für Joan.“

Ich versichere, dass die vorliegende Arbeit „Verbesserung der Zielvolumendefinition in der Strahlentherapieplanung durch den Einsatz der biologischen Bildgebung“ ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel von mir angefertigt wurde. Die aus den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen wurden als solche kenntlich gemacht. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Thomas Neff

Mannheim, 13. September 2005

