

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen
Universität München, Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

Integration der ¹¹C-Methionin-Positronenemissionstomographie in die stereotaktische Bestrahlungsplanung von Hirntumoren

Validierung einer Methode zur automatischen Bildfusion multimodaler
Datensätze

Nicole Wiedenmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität Mün-
chen zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv. Doz. Dr. A.-L. Grosu

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 08.03.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 05.05.2004 angenommen.

Abstract

In vorliegender Studie wurde die Möglichkeit der automatischen Bildfusion zur Integration der ^{11}C -Methionin-Positronenemissionstomographie in die stereotaktische Bestrahlungsplanung von Hirntumoren untersucht und die Konsequenzen für die Bestrahlungsplanung dargestellt. Für die Bildfusion von Computertomographie-Daten mit ^{11}C -Methionin-PET-Daten wurde ein auf dem Kriterium der *mutual information* basierender Algorithmus zur retrospektiven automatischen Bildfusion verwendet. Die Genauigkeit und Robustheit des Fusionsalgorithmus wurden an realen Datensätzen validiert und erwiesen sich als hoch. Die Definition des Zielvolumens und damit die Qualität der Bestrahlungsplanung wurde durch die Integration der ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung verbessert.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	ii
1 Einleitung	1
1.1 Stereotaktische Bestrahlung von Hirntumoren	1
1.2 Definition des Zielvolumens	3
1.3 Biologische Bildgebung	5
1.4 Bildfusion	7
1.4.1 Theoretischer Hintergrund	7
1.4.2 Einteilung von Registrierungsverfahren	9
1.5 Validierung	15
1.6 Problemstellung	16
2 Material und Methode	17
2.1 Patienten	17
2.2 Bildgebung	19
2.2.1 Computertomographie	19
2.2.2 Magnetresonanztomographie	19
2.2.3 Synthese von L-[¹¹ C-methyl]-Methionin	20
2.2.4 L-[¹¹ C-methyl]-Methionin-Positronenemissionstomographie	21
2.3 Planungssystem	23
2.4 Bildfusion	24
2.4.1 Testmethode: Automatischer Bildfusionsalgorithmus	24
2.4.2 Goldstandard-Bildfusion	27
2.5 Validierung	30
2.5.1 Qualitative Validierung	30
2.5.2 Quantitative Validierung	30
2.6 Klinische Evaluation	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Qualitative Auswertung	35
3.2 Quantitative Auswertung	36
3.2.1 Genauigkeit	36
3.2.2 Robustheit	36
3.3 Klinische Evaluation	44

4 Diskussion	47
4.1 Automatische Fusion von CT und ^{11}C -Methionin-PET	47
4.2 Validierung	49
4.2.1 Einteilung von Validierungsstudien	49
4.2.2 Vanderbilt-Studie	50
4.2.3 Methodendiskussion	51
4.3 Bewertung der Ergebnisse	53
4.4 Auswirkung der ^{11}C -Methionin-PET-Integration auf die stereotaktische Be- strahlungsplanung	55
5 Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	60
Tabellenverzeichnis	69
Abbildungsverzeichnis	70
Abkürzungsverzeichnis	71
Danksagung	72

1 Einleitung

Moderne Bestrahlungstechniken wie die stereotaktische¹ Strahlentherapie und die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) sind charakterisiert durch eine Hochpräzisionsbestrahlung eines exakt definierten Zielvolumens bei gleichzeitig steilem Dosisabfall zur Schonung des Normalgewebes. Besonders für Hirntumoren stellt die stereotaktische Bestrahlung durch die Schonung umliegender Strukturen eine wichtige Behandlungsoption dar. Den verbesserten technischen Möglichkeiten zur Präzisionsbestrahlung stehen auf biologischer Ebene auch verbesserte Methoden der Tumorbildgebung durch funktionelle Untersuchungen wie die SPECT (single photon emission computed tomography) oder die Positronenemissionstomographie (PET) gegenüber. Ein Beispiel aus der klinischen Praxis der funktionellen Bildgebung zur Hirntumordiagnostik ist das L-[¹¹C-methyl]-Methionin-PET (¹¹C-Methionin-PET). Eine wichtige Methode zur Integration funktioneller Untersuchungen in die Bestrahlungsplanung stellt das Prinzip der multimodalen Bildfusion dar. Von den vorhandenen Methoden zur multimodalen Bildfusion haben sich in den letzten Jahren vor allem automatische algorithmusgestützte Verfahren durchgesetzt. Die Validierung dieser Methoden und damit ihre Anwendbarkeit in der klinischen Routine bleibt oft ein zu lösendes Problem. Ein kommerziell erhältlicher Bildfusionsalgorithmus wurde im Rahmen dieser Dissertation auf seine Verwendbarkeit zur Integration der ¹¹C-Methionin-PET in die stereotaktische Bestrahlungsplanung getestet.

1.1 Stereotaktische Bestrahlung von Hirntumoren

Die stereotaktische Strahlentherapie ist eine moderne Bestrahlungstechnik, die gekennzeichnet ist durch eine konformale Hochpräzisionsbestrahlung innerhalb eines räumlichen Bezugssystems, des stereotaktischen Koordinatensystems. Das Koordinatensystem wird durch Lokalisatoren („localizer“) eines stereotaktischen Rahmens aufgebaut. Es handelt sich um ein dreidimensionales kartesisches Koordinatensystem, dessen Ursprung im Zentrum des stereotaktischen Rahmens liegt. Der stereotaktische Rahmen umgibt den Patient während der Bildgebung und während der Einstellung ins Isozentrum. Dadurch befinden sich das Isozentrum des Bestrahlungsgeräts sowie das Zielvolumen und die Risikoorgane des Patienten in einem gemeinsamen Koordinatensystem. Bei den Lokalisatoren handelt es sich um Strukturen, die in der benutzten Bildgebungsmodalität gut abbildbar sind. Für die Computertomographie (CT) werden meist Führungsdrähte („fiducials“) verwendet. Die Fixation des

¹stereos: griech: starr, fest; takse: griech: Anordnung oder tactus: lat: Berührung [15]

1 Einleitung

Patienten im stereotaktischen Rahmen kann invasiv oder nicht-invasiv erfolgen. Bei der invasiven Fixation wird der Patient durch einen in der Kalotte verschraubten stereotaktischen Kopfring fixiert. Eine nicht-invasive Fixation kann beispielsweise durch eine thermoplastische stereotaktische Maske erfolgen [2, 69]. Die Bestrahlung erfolgt am adaptierten Linearbeschleuniger (LINAC) durch Photonen, die über Stehfelder oder Bögen sehr exakt eingestrahlt werden (Abweichungen <1 mm). Ein speziell für die Stereotaxie entwickelter Mikro-Multileafkollimator erlaubt die Anpassung der Bestrahlungsfelder an irreguläre Zielvolumina [52, Seite 44].

Auch für die Magnetresonanztomographie (MRT) werden stereotaktische Rahmen angeboten. Deren Lokalisierung ist geometrisch weniger genau als für die CT, da es im MRT durch Magnetfeldinhomogenitäten oft zu Verzerrungen und Verzerrungen kommt [1, 13, 54].

Die Therapie kann als Einzeitbestrahlung oder als fraktionierte Bestrahlung durchgeführt werden. Eine Einzeitbestrahlung kann am Gamma-Knife [15] oder am LINAC durchgeführt werden und wird als Radiochirurgie bezeichnet. Eine fraktionierte Bestrahlung hat das Ziel einer besseren Schonung des Normalgewebes und wird aus Gründen der Praktikabilität fast ausschließlich am LINAC durchgeführt. Diese Bestrahlungstechnik wird als stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie (SFS) bezeichnet.

Die stereotaktische Bestrahlung ist bisher etabliert für Bestrahlungen im ZNS-Bereich, da hier die Patientenfixierung gut möglich ist und eine Organbewegung nur sehr begrenzt stattfindet. Die am häufigsten mit dieser Technik behandelte Entitäten sind Hirnmetastasen, Meningeome, Akustikusneurinome, Hypophysenadenome, arteriovenöse Malformationen und Gliome [6, 9, 14, 17, 19, 43, 44, 50, 73, 74]. Zunehmend wird eine stereotaktische Bestrahlung als Körperstereotaxie auch in anderen Körperregionen wie Lunge, Leber und Becken erfolgreich durchgeführt [37, 58, 59, 72].

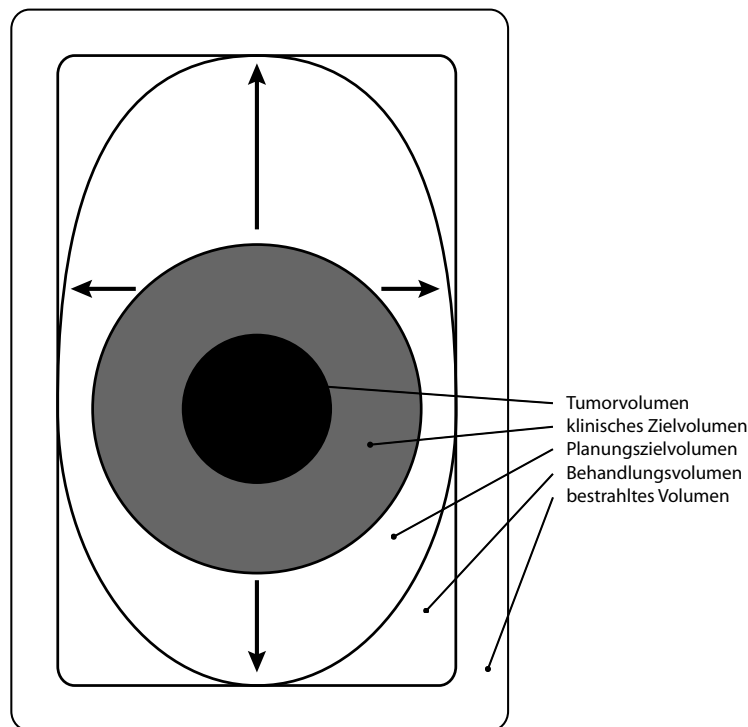


Abbildung 1.1: Zielvolumina nach ICRU 50 [46]

1.2 Definition des Zielvolumens

In der Radioonkologie werden entsprechend ICRU 50 [46] folgende Klassen von Zielvolumina unterschieden: *gross tumor volume* (GTV), *clinical target volume* (CTV), *planning target volume* (PTV), *treated volume* und *irradiated volume*.

Das GTV bezeichnet das in der jeweiligen Bildgebungsmodalität erkennbare Tumorvolumen. Das CTV beinhaltet das GTV und zusätzlich das vermutete – aber nicht sicher nachweisbare – Ausbreitungsgebiet des Tumors. Das PTV umfaßt das CTV und einen zusätzlichen Sicherheitssaum zur Vermeidung physikalischer und anatomischer Unsicherheiten der Dosisapplikation. Das Behandlungsvolumen ist das Volumen, das noch eine als therapeutisch wirksam angesehene Dosis erhält. Das Bestrahlungsvolumen beinhaltet das Gewebenvolumen, das bezüglich der Strahlenfolgen am Normalgewebe eine noch signifikante Dosis erhält. Durch die physikalisch erreichbare Exaktheit der Dosisapplikation kann für die Stereotaxie der Abstand zwischen dem klinischen Zielvolumen CTV und dem Planungszielvolumen minimiert werden ([52, Seite 42] und Abbildung 1.1).

Für die optimale Nutzung der durch die Stereotaxie ermöglichten Genauigkeit ist die exakte Definition des Zielvolumens entscheidend. Die Qualität der Zielvolumensdefinition ist von der zugrundeliegenden Bildgebung abhängig. Moderne Bildgebungstechniken sind der Grundpfeiler der Therapieplanung, die verschiedenen Bildgebungstechniken sind dabei komplexer Natur: Die CT zur Darstellung knöcherner Strukturen und zur Berechnung der

1 Einleitung

Bestrahlungsdosis, MRT zur Weichteildarstellung mit hohem Detailreichtum, SPECT und PET dagegen zur Darstellung des Stoffwechsels. Als Ergänzung zu morphologischen bildgebenden Verfahren wie CT und MRT gewinnen nuklearmedizinische Untersuchungen wie SPECT oder PET immer mehr an Bedeutung, da sie die Darstellung von Stoffwechselvorgängen ermöglichen [16, 20, 21, 64, 65].

Eine optimale Einschätzung der Tumorausdehnung gelingt durch die Berücksichtigung aller zur Verfügung stehender Bildgebungen. Die Definition des Zielvolumens ist so durch die Integration mehrerer, komplementärer Bilddaten gekennzeichnet. Grundlage der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung ist die Computertomographie. Sollen andere Bildgebungsmodalitäten wie MRT oder PET in die Bestrahlungsplanung integriert werden, so müssen diese Bilddaten zum Planungssystem transferiert und mit dem CT-Datensatz korreliert werden. Diese Korrelation kann entweder durch Kombinationsscanner, die zwei Modalitäten in einem Koordinatensystem aufnehmen können, realisiert werden, oder durch die Anwendung einer Technik zur Bildfusion. Eine Bildfusion ermöglicht die retrospektive Korrelierung multimodaler Bilddaten und ist dadurch ein flexibles Werkzeug mit vielfältigen Einsatzmöglichkeiten. Eine neue Entwicklung stellen PET/CT-Scanner dar. Dabei werden PET- und CT-Daten im selben Koordinatensystem aufgenommen und sind so a priori in Korrelation.

Bei der Definition des Zielvolumens muß das Auflösungsvermögen der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten berücksichtigt werden. PET oder SPECT können das Vorhandensein vitalen Tumorgewebes darstellen. Die Bestimmung der Infiltrationstiefe, beispielsweise von Gliomen, in umliegendes Hirngewebe ist jedoch nicht auf mikroskopischer Ebene möglich, da die zur Verfügung stehende Auflösung zu gering ist. Dennoch sind durch diese Untersuchungen wichtige Rückschlüsse auf das Wachstumsverhalten eines Tumors möglich.

1.3 Biologische Bildgebung

Oft ist durch nuklearmedizinische Verfahren wie SPECT und PET eine genauere Charakterisierung des Gewebes als mit rein morphologischen Verfahren möglich. Diese Verfahren können dabei der weiteren Charakterisierung von bereits in der morphologischen Bildgebung aufgefallenen Veränderungen dienen. Durch die spezifische Anreicherung radioaktiv markierter Rezeptorliganden oder Stoffwechselfsubstrate können biologische Eigenschaften des Tumorgewebes bildlich dargestellt und quantitativ erfasst werden. Bei biopsisch nur schwierig zugänglichen Läsionen können hilfreiche Zusatzinformationen für Diagnose und Therapieentscheidung gewonnen werden [60].

Tracer des Glukosestoffwechsels wie ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG), der Vitalitätsmarker ^{201}Tl , markierte Aminosäuren wie ^{123}I - α -methyl-Tyrosin (IMT), O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) und L-[^{11}C -methyl]-Methionin sind hier zu nennen. Besonders mit markierten Aminosäuren ist eine deutlich genauere Charakterisierung der Ausdehnung vitalen Tumorgewebes [5] und die Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und nicht neoplastischem Veränderungen möglich.

Das für die SPECT verwendete IMT ist als Aminosäurederivat ein Substrat für ein Carrier-System großer neutraler Aminosäuren und stellt spezifisch den Aminosäuretransport dar, in Proteine wird es nicht eingebaut [5].

Das Anreicherungsverhalten des SPECT-Tracers IMT gleicht dem PET-Tracer L-[^{11}C -methyl]-Methionin.

Die neutrale Aminosäure Methionin wird über den A- und L-Aminosäuretransporter in die Zelle transportiert. Intrazellulär findet eine mehrstufige weitere Verstoffwechslung statt: Methionin dient sowohl der Proteinsynthese als auch der Synthese von Phospholipiden. Eine in der PET sichtbare Mehranreicherung ist aufgrund des frühen Messzeitpunkts nahezu immer Folge eines erhöhten Aminosäuretransports, nicht einer erhöhten Proteinsyntheseleistung.

Die Einbeziehung von ^{11}C -Methionin-PET-Aufnahmen in die Bestrahlungsplanung brachte bisher erfreuliche Ergebnisse. Das Methionin-Anreicherungsverhalten zeigt einen guten Kontrast zwischen Tumorgewebe und normalem Hirngewebe und bietet so insbesondere gegenüber der FDG-PET einen Vorteil.

Methionin als Tracer des Aminosäuretransports ist extensiv zur Diagnostik kranialer Tumore eingesetzt worden [7, 22, 24, 26, 27, 31, 39, 45, 48, 49]. Die wichtigsten Vorteile dieses Tracers in der Neuro-Onkologie sind:

1. Hohe Sensitivität bei der Tumorabgrenzung verschiedener Hirntumorentitäten, einschließlich high- und low-grade Gliome, Meningeome, Hypophysenadenome und Metastasen.

1 Einleitung

2. Der Transport des Methionins über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt durch die Aminosäuretransportsysteme vom A- und L-Typ. Daher ist für eine Methionin-Anreicherung keine Störung der Blut-Hirn-Schranke nötig.
3. Eine Methionin-Anreicherung in der nicht pathologisch veränderten weißen und grauen Substanz erfolgt nur auf niedrigem Niveau. Daraus resultiert ein guter Tumor/Nicht-Tumor-Kontrast.

Daraus ergeben sich folgende Indikationen zur ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung:

- Bestimmung der Tumorausdehnung zur verbesserten Zielvolumensdefinition vor Strahlentherapie [61]
- Im postoperativen Fall Abgrenzung von Resttumorgewebe gegenüber unspezifischen postoperativen Veränderungen und Schrankenstörungen
- Differenzierung eines Tumorrezidivs versus Gliose und Nekrose nach Strahlentherapie oder Operation
- Differenzierung niedergradige Gliome versus nicht tumoröse Raumforderung

Die Sensitivität und Spezifität bei Anwendung von ^{11}C -Methionin-PET oder IMT-SPECT zur Differenzierung von therapiebedingten Veränderungen und einem Tumorrezidiv beträgt mehr als 80% [34]. Für das Grading von Hirntumoren ist das FDG-PET geeignet zur Differenzierung zwischen höher- und niedergradigen Gliomen. Im ^{11}C -Methionin-PET zeigt sich eine Mehranreicherung für höhergradige Gliome gegenüber niedergradigen Gliomen, aber die Überlappung zwischen beiden Gruppen ist relativ groß [60].

1.4 Bildfusion

Eine gemeinsame Darstellung verschiedener Bilddatensätze kann durch eine Bildregistrierung erreicht werden. In der Literatur wird dies auch oft plastisch als „Bildfusion“ bezeichnet. Dazu werden die Bilddatensätze zueinander ausgerichtet, so daß sie in einem gemeinsamen Koordinatensystem dargestellt werden können.

Die gleichzeitige Visualisierung miteinander korrelierter Bilddaten in der exakt gleichen Schnittebene und Skalierung in zwei parallelen Fenstern oder mittels einer overlay-Visualisierung innerhalb nur eines Fensters erlauben dem Betrachter eine bei weitem bessere Einschätzung der Lageverhältnisse wichtiger Strukturen zueinander als es für eine Betrachtung beider Datensätze getrennt der Fall ist. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn Strukturen nur in jeweils einer Modalität klar abzugrenzen sind. So ist beispielsweise die Beurteilung der intrameatalen Tumorausbreitung eines Akustikusneurinoms dann optimal möglich, wenn das Fusionsbild aus CT (Knochenfenster) und MRT betrachtet wird. Eine fokale Mehranreicherung im PET kann nur durch die Bildfusion CT, MRT, PET anatomisch eindeutig zugeordnet werden. Auch eine Fusion monomodaler Bilddaten ist von großem Nutzen, wenn eine Verlaufskontrolle oder die Quantifizierung des Therapieerfolgs erfolgen soll.

Besonders die Bestrahlungsplanung moderner Bestrahlungstechniken profitiert von der Korrelation multimodaler Bilddaten. Die Kombination morphologischer und funktioneller Bilddaten stellt eine enorme Verbesserung der Interpretationsmöglichkeiten dreidimensionaler Hirn-Volumendatensätzen dar. Die wichtigsten Vorteile sind die verbesserte Tumorabgrenzung, die mögliche Unterscheidung zwischen Nekrose und Tumorrezidiv und verbessertes Therapiemonitoring und -evaluation. Daher wurde die Bildfusion fester Bestandteil des klinischen Alltags.

Eine hinreichend genaue manuelle Bildfusion von ^{11}C -Methionin-PET-Daten mit CT- oder MRT-Daten ist nur schwer möglich, da anatomische Strukturen im ^{11}C -Methionin-PET kaum dargestellt werden. Besonders für diesen Zweck ist daher eine automatische, benutzerunabhängige und dabei schnelle, genaue und robuste Fusionsmethode wünschenswert.

1.4.1 Theoretischer Hintergrund

Bildfusion, Bildregistrierung, Bildkorrelation oder Matching werden oft synonym verwendet. Eine Bildfusion setzt sich aus mehreren Einzelschritten zusammen: Transformation, Registrierung und Visualisierung.

- Die *Transformationsvorschrift* gibt an, wie ein Datensatz in das Koordinatensystem des anderen Datensatzes, des Referenzdatensatzes, transformiert werden muß um eine optimale Überlagerung zu erhalten (siehe Seite 10).

1 Einleitung

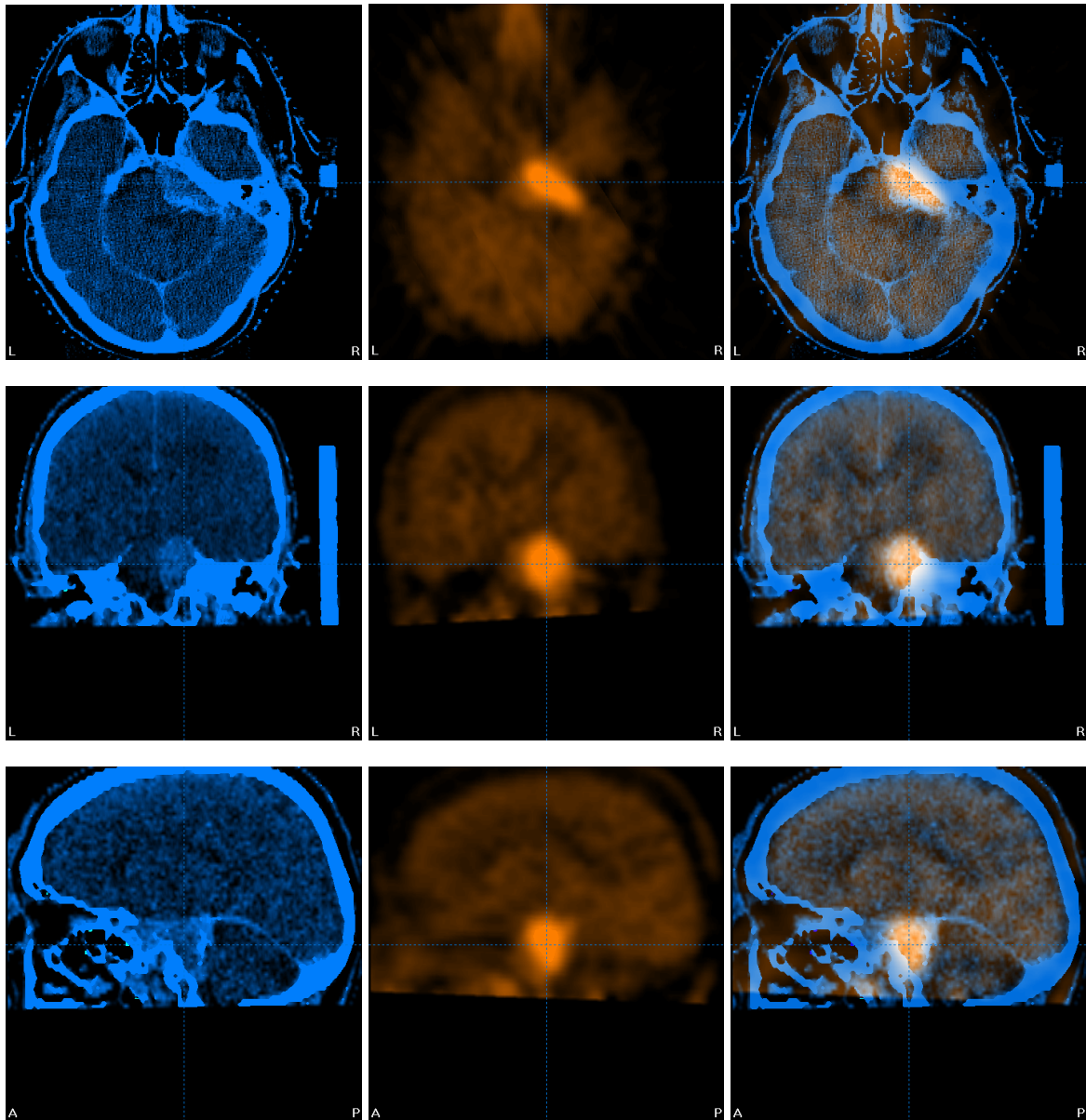


Abbildung 1.2: Meningeom im Kleinhirnbrückenwinkel. Registrierte Datensätze: CT, ^{11}C -Methionin-PET in korrespondierender Schichtung, Bildfusion in axialer, koronaler und sagittaler Ansicht.

- Die *Registrierung* im engeren Sinn oder Co-Registrierung ist die Ausrichtung zweier Datensätze zueinander durch die Bestimmung einer geeigneten Transformationsvorschrift. Der Begriff „Bildfusion“ ist nicht klar definiert, oft wird er synonym zum Begriff Co-Registrierung verwendet.
- Die *Visualisierung* der registrierten Datensätze kann auf verschiedene Weise erfolgen. Beispielsweise können korrespondierende Schichten aller Modalitäten in parallelen Fenstern dargestellt werden oder auch eine Modalität in eine korrespondierende weitere Modalität eingeblendet werden (Overlay-Funktion). Für ein Beispiel einer Bildfusion siehe Abbildung 1.2.

1.4.2 Einteilung von Registrierungsverfahren

Die breite Anwendung der Bildregistrierung in der Medizin und auch anderen wissenschaftlichen Bereichen hat viele verschiedene Registrierungsverfahren hervorgebracht. Im Hinblick auf die Quelle der Bilddaten unterscheidet man die intra- und die interpersonelle Bildfusion. Bezüglich der fusionierten Modalitäten werden die monomodale und die multimodale Bildfusion unterschieden. Eine intrapersonelle Bildfusion liegt vor, wenn nur Bilddaten einer Person, eine interpersonelle Bildfusion wenn Bilddaten verschiedener Personen fusioniert werden. Bei der monomodalen Bildfusion werden Datensätze der selben Modalität fusioniert, beispielsweise Aufnahmen eines Patienten im zeitlichen Verlauf. Werden Daten verschiedener Modalitäten fusioniert, wird dies als multimodale Bildfusion bezeichnet. Einteilungen nach Kriterien, die in der klinischen Anwendung vorrangig sind, unterteilen häufig in interaktive und automatische Verfahren, in retrospektive und prospektive Verfahren und nach der Transformationsklasse in starre, affine, projektive, ähnliche und elastische Verfahren [23].

Eine umfassende Einteilung wurde von van den Elsen u. a. [11] und in erweiterter Form von Mainz [40] vorgenommen. Eine abgewandelte und gekürzte Einteilung der Registrierungsverfahren stellt folgende Fassung dar:

Dimension

Nach der Dimension der zu registrierenden Daten können 2D/2D-, 2D/3D- und 3D/3D-Registrierungen unterschieden werden. Die 2D/3D-Registrierung ist beispielsweise für die Registrierung intraoperativer Röntgenkontrollen oder von Feldkontrollaufnahmen in der Strahlentherapie mit zuvor akquirierten Volumendatensätzen wie CT oder MRT von Bedeutung. Die 3D/3D-Registrierung ist das am häufigsten in der Literatur behandelte Registrierungsproblem und behandelt die Registrierung tomographischer Schnittbildverfahren wie CT, MRT, SPECT und PET zueinander.

Registrierungsgrundlage

- Extrinsische Verfahren

Hier liegen der Registrierung externe Objekte zugrunde, die prospektiv am Patienten angebracht wurden. Hierunter fallen invasive Maßnahmen wie beispielsweise am Schädel befestigte stereotaktische Kopfringe oder Schrauben und nicht-invasive Maßnahmen wie thermoplastische Masken oder Hautmarker.

- Intrinsische Verfahren

Der Registrierung liegen nur intrinsische Informationen der zu registrierenden Datensätze zugrunde. Eine spezielle Vorbereitung des Patienten ist nicht notwendig. Daher sind diese Verfahren retrospektiv anwendbar. Es werden drei Untergruppen unterschieden:

- *Registrierung über interne Landmarken*

Interne Landmarken können anatomische Punkte sein, die in beiden Datensätzen identifiziert werden können, oder Punkte gemeinsamer geometrischer Eigenschaft.

- *Registrierung über Oberflächen oder Kurven*

Oberflächen oder andere Strukturen wie Kurven oder Konturen werden in den zu registrierenden Datensätzen segmentiert und einander überlagert.

- *Voxelbasierte Registrierung*

Voxelbasierte Registrierungsverfahren basieren meist auf einem automatischen Algorithmus, der die gesamte Bildinformation zur Berechnung der optimalen Transformation heranzieht. Dies ist in der Regel ohne Vorverarbeitung und damit ohne Benutzerinteraktion retrospektiv möglich. Damit sind diese Verfahren für medizinische Anwendungen äußerst attraktiv und stellen den größten Anteil neu entwickelter Registrierungsverfahren dar. Diese Verfahren können auch nach dem verwendeten Ähnlichkeitsmaß und Optimierungskriterium eingeteilt werden.

- Nicht-Bild basiert

Die Registrierung wird nicht über die Bilddatensätze selbst, sondern über zueinander kalibrierte Koordinatensysteme zweier Scanner bestimmt. Ein aktuelles Beispiel dafür sind neu entwickelte kombinierte PET/CT-Scanner. Beide Bildmodalitäten werden im selben Koordinatensystem aufgenommen und sind so a priori zueinander registriert.

Art der Transformation

Nach der verwendeten Transformationsvorschrift werden starre, affine, ähnliche, projektive und elastische Transformationen unterschieden. Bei der starren Transformation sind nur

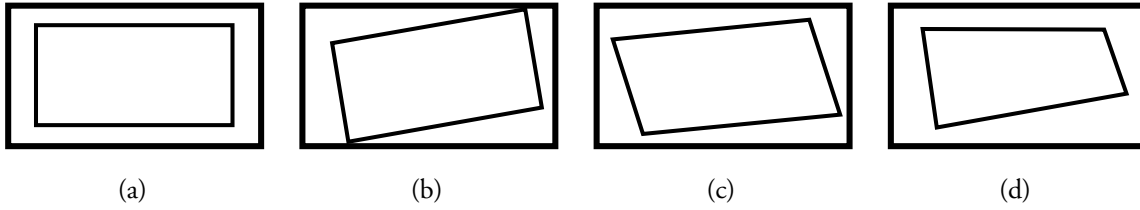


Abbildung 1.3: Beispiele unterschiedlicher Transformationsklassen: Ein Rechteck (a) wird starr (b), affin (c) und projektiv (d) transformiert (aus [23])

Translationen und Rotationen möglich. Bei der affinen Transformation werden parallele Linien auf parallele Linien abgebildet, die ähnliche Transformation entspricht einer skalierten affinen Transformation. Bei der projektiven Transformation werden Linien auf Linien und bei der elastischen Transformation Linien auf Kurven abgebildet. Jede der genannten Transformationsklassen beinhaltet die zuvor genannten Transformationsklassen als Sonderfall. Abbildung 1.3 zeigt die starre, affine und projektive Transformation.

Bei der starren Transformation („rigid body alignment“) werden die zu registrierenden Objekte als starre Körper aufgefaßt. Diese Transformation kann durch einen Translationsvektor \vec{T} und eine Rotationsmatrix R vollständig beschrieben werden (Abbildung 1.4). Wird die Transformation auf einen beliebigen Punkt \vec{P}_{float} des Testdatensatzes angewendet, so ergibt sich der korrespondierende Punkt \vec{P}_{fix} des Referenzdatensatzes:

$$\vec{P}_{\text{fix}} = R \cdot \vec{P}_{\text{float}} + \vec{T}$$

$$R = \begin{pmatrix} \cos \phi_y \cos \phi_z & \cos \phi_y \sin \phi_z & -\sin \phi_y \\ \sin \phi_x \sin \phi_y \cos \phi_z - \cos \phi_x \sin \phi_z & \sin \phi_x \sin \phi_y \sin \phi_z + \cos \phi_x \cos \phi_z & \sin \phi_x \cos \phi_y \\ \cos \phi_x \sin \phi_y \cos \phi_z + \sin \phi_x \sin \phi_z & \cos \phi_x \sin \phi_y \sin \phi_z - \sin \phi_x \cos \phi_z & \cos \phi_x \cos \phi_y \end{pmatrix}$$

$$\vec{T} = \begin{pmatrix} t_x \\ t_y \\ t_z \end{pmatrix}$$

Abbildung 1.4: Rotationsmatrix R und Translationsvektor \vec{T} . Sechs Freiheitsgrade durch drei Rotationswinkel ϕ_x , ϕ_y , ϕ_z und drei Translationswerte t_x , t_y , t_z .

Domäne der Transformation

Wird eine Transformationsvorschrift auf den gesamten Bilddatensatz angewendet, handelt es sich um eine globale Transformation. Wird ein Bilddatensatz in mehrere Volumina unterteilt und auf jeden Teilabschnitt eine eigene Transformationsvorschrift angewendet, handelt

es sich jeweils um eine lokale Transformation. Lokale Transformationen kommen insbesondere bei elastischen Transformationen vor, die sich aus mehreren lokalen Transformationen zusammensetzen.

Benutzerinteraktion

- *Interaktiv* Unter Verwendung einer Visualisierungssoftware wird die Registrierung von Hand vorgenommen. Der Benutzer wählt die geeigneten Transformationsparameter bis die Registrierung optimal erscheint.
- *semi-automatisch* Bei semi-automatischen Verfahren wird eine Benutzerinteraktion vorausgesetzt. Meist handelt es sich um Segmentierungen, die vom Benutzer vorzunehmen sind: die Segmentierung anatomischer Landmarken bei intrinsischen, retrospektiven Verfahren oder von extern angebrachten Markern bei extrinsischen, prospektiven Verfahren.
- *Vollständig automatisch* Die Registrierung wird vollständig automatisch von einem Registrierungsalgorithmus berechnet.

Optimierungskriterium: Ähnlichkeitsmaß

Für algorithmusbasierte Verfahren (semiautomatische oder vollautomatische Verfahren) wird das Auffinden der optimalen Transformationsparameter als Optimierungsproblem formuliert. Die Güte des aktuellen Fusionszustandes zweier Datensätze wird durch ein Ähnlichkeitsmaß ausgedrückt. Dieses Ähnlichkeitsmaß, berechnet als Funktion der Transformationsparameter, wird als Optimierungskriterium verwendet. Algorithmusbasierte Verfahren verwenden meist ein Optimierungsverfahren, bei dem die optimale Transformation iterativ approximiert wird. In Abhängigkeit vom zu lösenden Registrierungsproblem werden verschiedene Optimierungskriterien verwendet: Die Summe der quadratischen Intensitätsdifferenzen, die Varianz der Intensitätsverhältnisse und die *mutual information* seien als Beispiele genannt [10, 63]. Daher ist für algorithmusbasierte Verfahren eine Einteilung nach dem verwendeten Optimierungskriterium möglich.

Optimierungsverfahren

Algorithmusbasierte Verfahren können auch nach dem verwendeten Optimierungsverfahren zur Maximierung des Optimierungskriteriums eingeteilt werden. Die Transformationsparameter werden als Unbekannte betrachtet. Die Güte der Fusion – das Optimierungskriterium oder Ähnlichkeitsmaß – wird als Funktion der Transformationsparameter beschrieben. Diejenigen Transformationsparameter, für die sich ein Maximum des Optimierungskriteriums ergibt, stellen die Lösung des Optimierungsproblems dar. Verschiedene Optimierungsverfahren zur Ermittlung der optimalen Transformationsparameter werden in der Literatur

beschrieben: die Methode nach Powell, Downhill Simplex Methode, Levenberg-Marquardt Optimierung [38, 41] und simulated annealing seien als Beispiele genannt.

Validiertes Registrierungsverfahren

Bei dem hier untersuchten Registrierungsverfahren handelt sich um eine globale 3D/3D-Transformation nach einer starren Transformationsvorschrift. Es stellt eine intrinsische, voxel-basierte und damit automatische Methode dar. Der Algorithmus optimiert ein Optimierungskriterium das auf die *mutual information* beider Datensätze zurückgreift. Das Maß der *mutual information* kann als sehr generell bezeichnet werden, da es nur wenige Annahmen über die Intensitätsverhältnisse zwischen beiden zu registrierenden Datensätze macht. Es wird keine lineare Korrelation oder ein sonstiger funktionaler Zusammenhang vorausgesetzt sondern nur statistische Abhängigkeit gefordert.

Wahl einer geeigneten Registrierungsmethode

Ein zentraler Punkt bei der Auswahl eines Registrierungsverfahrens für die klinische Anwendung ist die Frage nach dem zu registrierenden Körperbereich. Sollen tomographische kraniale Bilddaten fusioniert werden, ist in den meisten Fällen nur von geringen Deformationen oder Organverschiebungen auszugehen. Daher kann eine starre Transformationsvorschrift verwendet werden.

Im Abdomen dagegen kommt es zu Organverschiebungen durch Atmung, Peristaltik und unterschiedliche Füllungszustände der Blase. Unterschiedliche Körperhaltung und Spannungszustände der Muskulatur führen zu Unterschieden in den abgebildeten Körperbereichen. Die korrespondierenden Volumina können nicht durch starre Transformation, sondern nur durch elastische Transformationsvorschriften einander überlagert werden.

Bei der Entscheidung für ein prospektives oder retrospektives Verfahren muß für ein prospektives Verfahren die prinzipielle Durchführbarkeit, der Verlust an Flexibilität und eine mögliche Beeinträchtigung des klinischen Ablaufs bedacht werden. Die Entscheidung für ein automatisches oder interaktives Verfahren richtet sich nach dem vorhandenen Zeitrahmen für die Durchführung der Registrierung und der geforderten Objektivität.

Die Genauigkeit der verschiedenen Verfahren wird in der Literatur verschieden diskutiert. Ein etabliertes und in der Literatur durch die hohe Registrierungsgenauigkeit oft als Goldstandard angeführtes Verfahren ist die Registrierung über externe Landmarken wie Stereotaxierahmen oder invasiv angebrachte Pins [40]. Ein Nachteil dieser Methoden ergibt sich dadurch, dass die externen Landmarken in allen verwendeten Bildgebungsverfahren gut abbildbar sein müssen. Dies kann die multimodale Bildfusion erschweren. Für die Kernspintomographie ist die Präzision der Lokalisierbarkeit externer Marker eingeschränkt, da es durch Magnetfeldinhomogenitäten zu geometrischen Verzerrungen kommen kann und die Marker nicht mehr korrekt abgebildet werden [1, 13, 54]. Auch für SPECT oder PET sind externe Landmarken nicht trivial, da nur radioaktive Marker optimal abgebildet

1 Einleitung

werden. Unter der Voraussetzung der korrekten Markerabbildung kann diese Methode aber als Goldstandard gesehen werden. Zunehmende Bedeutung erhalten durch Fortschritte in der Computertechnik automatische, voxelbasierte Verfahren. Diese haben den großen Vorteil der Automatisierbarkeit und der retrospektiven Anwendbarkeit. Die Genauigkeit dieser Methoden wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es stehen zwar einige Validierungsstudien zur Verfügung, leider aber sind die Bewertungskriterien oft unterschiedlich und nicht übertragbar.

1.5 Validierung

Automatische, voxelbasierte Fusionsmethoden erfüllen die Voraussetzungen der Schnelligkeit und Benutzer-Unabhängigkeit. Die Validierung von Genauigkeit und Robustheit eines Bildfusionsalgorithmus bleibt oft das zu lösende Problem.

Automatische Bildfusionsmethoden für die Fusion von CT und MRT mit PET oder SPECT werden in der Literatur aufgeführt für Tracer des Glukosestoffwechsels (^{18}F -FDG) und Perfusion ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) [3, 42, 71]. Diese Tracer reichern sich in normaler Grauer Substanz gut an und zeigen viele anatomische Strukturen im Detail. Im Gegensatz dazu zeigen radioaktiv markierten Aminosäuren wie ^{11}C -Methionin eine nur geringe Aufnahme in normales Hirngewebe und liefern dadurch einen besseren Kontrast zwischen Tumor- und Nicht-Tumorgewebe. Dies ist ein Vorteil für die Tumorabgrenzung, aber anatomische Strukturen werden im ^{11}C -Methionin-PET kaum oder nur sehr schlecht dargestellt. Das macht die Korrelation mit CT- oder MRT-Daten notwendig. Gleichzeitig wird die Bildfusion mit CT- oder MRT-Daten durch den geringen anatomischen Detailreichtum erschwert.

Daher war zu Beginn dieser Studie nicht klar, ob der für die CT/MRT-Registrierung etablierte Fusionsalgorithmus auch eine automatische Bildfusion von ^{11}C -Methionin-PET-Daten mit CT-Daten erlauben würden. Insbesondere die Genauigkeit und die Robustheit der Fusionsergebnisse waren offen. Eine zuverlässige visuelle Validierung der Genauigkeit durch den Benutzer ist kaum möglich, da für viele Hirnbereiche in beiden Modalitäten sichtbare Vergleichsstrukturen fehlen.

Die Integration der ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung in ein Planungssystem für die Brachytherapie wurde bereits von Julow u. a. [30] beschrieben, allerdings ohne Validierung der Bildfusionsmethode. Nuutinen u. a. [47] beschrieb den Nutzen der ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung für die Bestrahlungsplanung und für die Verlaufskontrolle in der Radioonkologie, führte aber keine Bildfusion durch.

In der Literatur finden sich neben dieser Studie [18] keine Berichte zur routinemäßigen Integration von ^{11}C -Methionin-PET-Daten in die stereotaktische Bestrahlungsplanung durch Anwendung validierter automatischer Fusionsalgorithmen.

1.6 Problemstellung

Zur Bestrahlungsplanung der stereotaktischen Konvergenzbestrahlung im ZNS-Bereich wird in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, die kommerziell vertriebene Planungssoftware BrainScan der BrainLAB AG (Heimstetten) verwendet. In der hier untersuchten Version BrainScan 5.0 ist eine Option zur vollautomatischen Bildfusion multimodaler Datensätze integriert (AIF subunit). Diese wurde bislang zur Fusion von CT- und MRT-Daten genutzt.

Im Rahmen dieser Dissertation sollte die Möglichkeit der Bildfusion auf ^{11}C -Methionin-PET-Daten ausgeweitet werden, um auch diese funktionelle Untersuchung in die Bestrahlungsplanung zu integrieren. Insbesondere die Möglichkeit zur vollautomatischen Bildfusion bringt die Notwendigkeit der Validierung des Fusionsergebnisses mit sich. Nach der Implementierung der Bildfusion war daher vor allem die Validierung der Güte der Bildfusion ein zentraler Punkt der Dissertation.

Die Zielsetzungen der Dissertation waren im Einzelnen:

- Integration der ^{11}C -Methionin-PET Daten in die stereotaktische Bestrahlungsplanung unter Verwendung der vorhandenen Software zur automatischen Bildfusion
- Validierung der Güte der automatischen Bildfusion von CT-Daten mit ^{11}C -Methionin-PET-Daten
 - Erstellen geeigneter Testkriterien für die Validierung
 - Entwicklung einer geeigneten Methode zur Prüfung der Testkriterien
- Bewertung des Ergebnisses in Hinblick auf die Verwendbarkeit für die stereotaktische Bestrahlungsplanung
- Darstellung des Einflusses der ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung auf die Bestrahlungsplanung anhand klinischer Beispiele

2 Material und Methode

2.1 Patienten

In die Studie wurden zwölf Patienten aufgenommen, die sich in der Klinik für Strahlentherapie der Technischen Universität München einer stereotaktisch fraktionierten Bestrahlung bei verschiedenen Hirntumorentitäten unterzogen. Einschlusskriterien in die Studie waren die Indikation zur stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie und die Indikation zur Durchführung eines ^{11}C -Methionin-PET.

Pat.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose	Grading	Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie
01	64	w	Meningeom	I	54 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
02	78	w	Meningeom	I	54 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
03	30	m	Astrozytom	II	50 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
04	66	m	Meningeom	II	54 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
05	65	m	Meningeom	I	54 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
06	41	m	Meningeom	II	54 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
07	63	w	Meningeom	I	54 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
08	50	w	Meningeom	I	54 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
09	49	w	Meningeom	II	54 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
10	73	w	Meningeom	II	54 Gy, 1.8 Gy/d, 5 × Woche
11	50	m	Astrozytom	III	60 Gy + Boost 4 × 5 Gy ¹
12	81	m	Glioblastom	IV	60 Gy + Boost 4 × 5 Gy ¹

¹ Konventionelle postoperative dreidimensionale Strahlentherapie mit 60 Gy, 2 Gy/d, 5 × Woche. Dosisescalation durch die stereotaktischen Strahlentherapie 4 × 5 Gy.

Tabelle 2.1: Patientendaten

Bei neun Patienten lautete die Diagnose Meningeom, bei drei Gliom (1 Glioblastom, 1 Astrozytom WHO Grad II, 1 Astrozytom WHO Grad III). Die Patienten waren nicht selektioniert sondern wurden in der Reihenfolge ihres Behandlungsbeginns in die Studie aufgenommen. Es handelte sich um acht Männer und vier Frauen. Die Patienten waren zwischen 30 und 81 Jahre alt, das Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren. Neun Patienten wurden stereotaktisch fraktioniert in 5 Fraktionen pro Woche mit Einzeldosen von 1.8 Gy bis zur Gesamtdosis von 54 Gy bestrahlt, ein Patient wurde in 5 Fraktionen pro Woche mit Einzeldosen von 1.8 Gy

2 Material und Methode

bis zur Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt. Zwei Patienten, die sich einer postoperativen, konventionellen dreidimensional geplanten Strahlentherapie unterzogen, erhielten einen stereotaktisch geplanten Boost von 4×5 Gy. Die Patientencharakteristika sowie Bestrahlungsdosen und Fraktionierungen sind in Tabelle 2.1 zusammengefaßt.

2.2 Bildgebung

2.2.1 Computertomographie

Der in der Computertomographie gewonnene Datensatz stellt die Grundlage der Bestrahlungsplanung dar. Die CT-Bildgebung erfolgte als Planungs-CT in der Klinik für Strahlentherapie und bedeutete keine zusätzliche Belastung für die Patienten. Der zeitliche Abstand zum Beginn der Strahlentherapie betrug im Mittel eine Woche.

Die Computertomographie wurde an einem Siemens Somatom AR-HP Scanner vorgenommen. Die Bildaquisition erfolgte vom Vertex bis zum Foramen magnum ohne Abstand zwischen den Schichten. In der Tumorregion, im Bereich kritischer Strukturen und im Bereich der externen Referenzmarker erfolgten die Aufnahme mit einer Schichtdicke von 2 mm, im restlichen Bereich vom Foramen magnum bis zum Vertex wurde die Schichtdicke auf 5 mm erhöht.

Für die CT-Untersuchung wurden die Patienten identisch zur Lagerung bei Bestrahlung gelagert und fixiert. Der Kopf wurde mit einer jeweils individuell angefertigten thermoplastischen Maske (BrainLAB™) [2, 69] am CT-Scanner und später auch identisch am Bestrahlungsgerät fixiert. Für die stereotaktische Lokalisierung wurde der original BrainLAB-Lokalisierungsrahmen verwendet, der in eindeutiger Position an der Maske befestigt war (Abbildung 2.1). Auf dem BrainLAB-Lokalisierungsrahmen befanden sich noch 15 zusätzlich angebrachte externe Referenzmarker, die für die nachfolgend beschriebene Goldstandard-Bildfusion angebracht waren. Diese wurden in einer vorher definierten Anordnung von jeweils fünf Markern auf der anterioren und auf beiden lateralen Seiten des Lokalisierungsrahmens befestigt. Diese Marker waren sowohl in den CT- als auch in den Transmissions-PET Aufnahmen sichtbar und ihre Mittelpunkte konnten mit hoher Genauigkeit identifiziert werden.

Vor der Untersuchung wurde allen Patienten 200 ml eines Kontrastmittels (Ioversol, Optiray® 300) zur besseren Tumorkontrastierung intravenös appliziert.

Die CT-Daten wurden anschließend über Netzwerk zum Planungssystem transferiert.

2.2.2 Magnetresonanztomographie

Am Tag der CT-Untersuchung oder zeitnah versetzt mit einem maximalen Zeitintervall von einer Woche erfolgte die Magnetresonanztomographie (MRT) für die Therapieplanung. Die Aufnahmen wurden am Philips 1.5 Tesla Gyroscan ACS-NT Tomographen mit der Standard-Kopfspule durchgeführt. Nach Injektion von Kontrastmittel ($0.1 \text{ mmol/kg KG Gd-DTPA}$) wurden axiale T_1 -gewichtete Spin-Echo-Sequenzen und T_1 -gewichtete 3D-Gradienten-Echo-Sequenzen mit einer Schichtdicke von 1.5 mm gewonnen. Die Schichtung lag senkrecht zum Hauptmagnetfeld und erfolgte vom Foramen magnum bis zum Vertex. In niedriggradigen Gliomen wurde zusätzlich eine T_2 -gewichtete Sequenz aufgenommen.

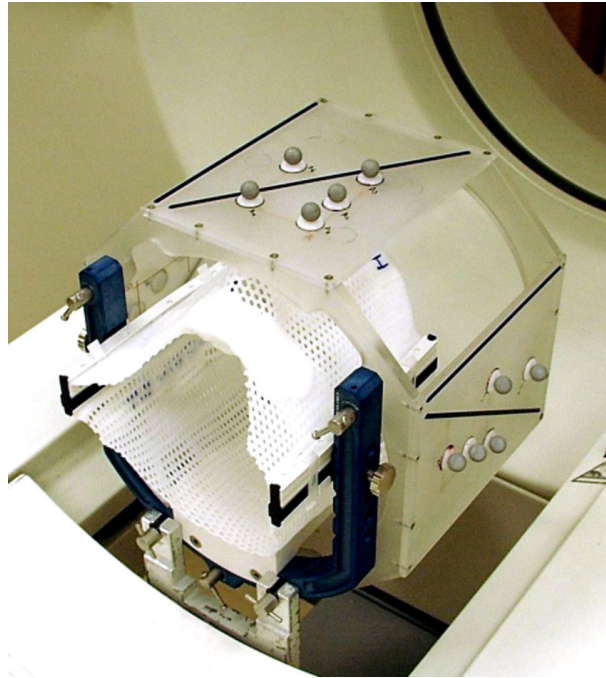


Abbildung 2.1: Stereotaxierahmen (BrainLAB™) mit extern angebrachten Markern im CT-Scanner

Im Gegensatz zur CT-Untersuchung wurde der Kopf nicht fixiert sondern frei und möglichst bewegungsarm gelagert.

2.2.3 Synthese von L-[¹¹C-methyl]-Methionin

Das als Tracer verwendete L-[¹¹C-methyl]-Methionin wurde im RDS 112 Zyklotron der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München hergestellt. ¹¹CO₂ war die Ausgangssubstanz für die Synthese von L-[¹¹C-methyl]-Methionin und wurde durch eine im Zyklotron herbeigeführte Kernreaktion gewonnen. Dabei wurde das Target-Gas Stickstoff (¹⁴N₂) im Zyklotron mit 11 MeV Protonen beschossen und es folgte die Kernreaktion zu ¹¹C: ¹⁴N(p,α) ¹¹C.

Durch anschließende Reduktion und Halogenierung wurde ¹¹CO₂ zum reaktionsfreudigeren ¹¹CH₃I umgewandelt. Entsprechend der Beschreibung von Schmitz u. a. [53] wurde dann trägerfreies L-[¹¹C-methyl]-Methionin durch S-Methylierung mit ¹¹CH₃I synthetisiert (Abbildung 2.2). Die spezifische Aktivität des L-[¹¹C-methyl]-Methionin betrug jeweils mehr als 18.5 GBq/μmol.

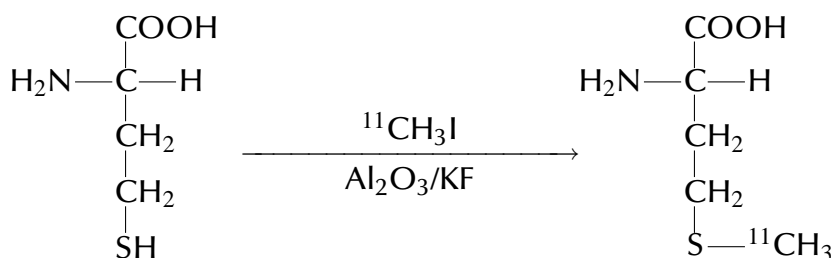


Abbildung 2.2: L-Homocystein reagiert in Gegenwart von $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ mit $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ zu L-[^{11}C -methyl]-Methionin

2.2.4 L-[^{11}C -methyl]-Methionin-Positronenemissionstomographie

Auch die L-[^{11}C -methyl]-Methionin-Positronenemissionstomographie erfolgte zeitnah zur CT-Untersuchung, entweder am Tag der CT-Untersuchung oder mit einem maximalen Zeitintervall von einer Woche. Die PET-Aufnahmen wurden am ECAT HR+ PET-Scanner (CTI/Siemens) der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München durchgeführt. Dieses Gerät besitzt 32 Wismut-Germanium-Detektoren, die 63 transversale Schichtbilder mit jeweils 2.4 mm Abstand voneinander (axiales field of view: 15.3 cm) ergeben. Nach den Standards der National Electrical Manufacturers Association (NEMA) beträgt die räumliche Auflösung in axialer und transaxialer Richtung 4.3 und 4.2 mm [8]. Die Lagerung der Patienten erfolgte analog zur Lagerung im CT, fixiert mit Maske und Stereotaxierahmen. Die Fixation der Patienten im PET-Scanner durch die thermoplastische Maske und den daran befestigten stereotaktischen Lokalisierungsrahmen zeigt Abbildung 2.3. Da für die PET-Scanner-Liege, anders als für die CT-Liege, vom Hersteller keine Fixationsvorrichtung für den Stereotaxierahmen vorgesehen ist, war der Stereotaxierahmen nicht räumlich eindeutig mit der Liege verbunden, sondern wurde für jeden Patienten erneut aufgelegt.

Vor der Untersuchung musste von den Patienten eine Karenzzeit von 4 h eingehalten werden, um ernährungsbedingte Schwankungen des Aminosäurestoffwechsels zu vermeiden und die Untersuchungsbedingungen zu standardisieren. 15 Minuten vor Beginn der Bildakquisition wurden den Patienten 300-400 MBq des Tracers L-[^{11}C -methyl]-Methionin intravenös verabreicht. Ein 15minütiger statischer Emissions-Scan wurde im 2D-Aufnahmemodus 15 Minuten nach der Methionin-Injektion aufgenommen. Ohne Umlagerung oder Bewegung des Patienten folgte dann ein Transmissions-Scan von 10 Minuten Dauer mit circa 1.5 Millionen Koinzidenz-Ereignissen pro Schicht.

Die Emissionsdaten wurden bezüglich Abschwächung, Streustrahlung und zufälliger Koinzidenz korrigiert und durch gefilterte Rückprojektion rekonstruiert. Nach der Bildakquisition und Bildnachverarbeitung wurden die Bilddaten über das Netzwerk der Klinik zum Planungssystem der Strahlentherapie transferiert.

2 Material und Methode

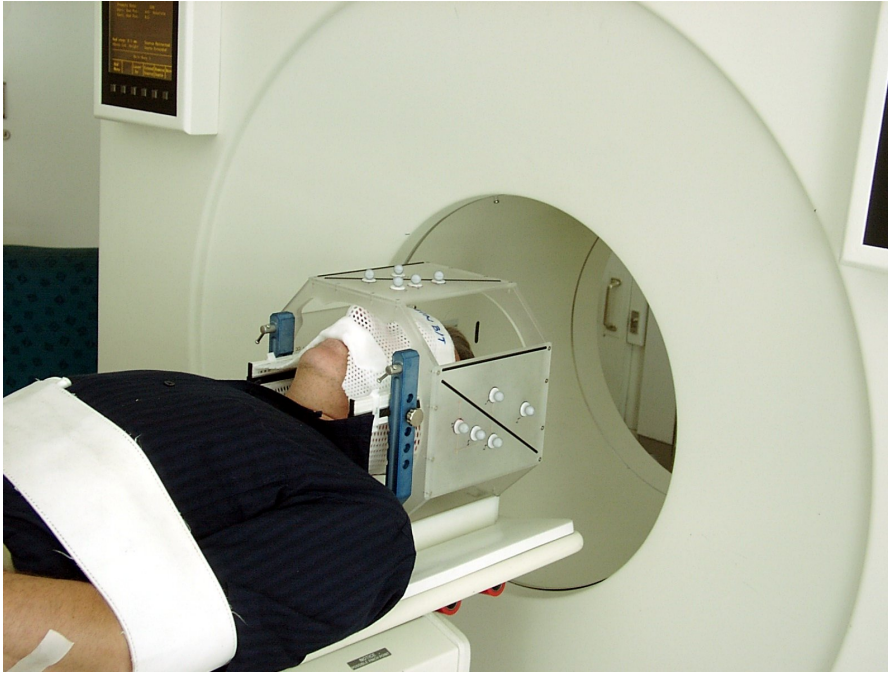


Abbildung 2.3: Patient mit angelegtem Stereotaxierahmen im PET-Scanner

Bildeigenschaften	CT	MRT	PET
Matrixgröße	512×512	256×256	128×128
n (Schichten)	66–74	190	63
Schichtdicke	2 mm/5 mm	1.6 mm	2.4 mm

Tabelle 2.2: Bildeigenschaften der verschiedenen Modalitäten

2.3 Planungssystem

Nach der Übertragung aller Datensätze in das Planungssystem (Windows NT, Pentium II, 400 Mhz) standen dort von jedem Patienten CT-, MRT- (T_1 , ggf. zusätzlich T_2) und PET-Volumendatensätze zur Verfügung. Mit der Konvertierungssoftware `PatXfer` (BrainLAB™) wurden die ursprünglichen Bilddaten in ein BrainLAB-spezifisches Dateiformat konvertiert und in das Planungsprogramm `BrainScan 5.0` importiert. Dort fand als erster Schritt die Lokalisierung des CT-Datensatzes durch die im Stereotaxierahmen integrierten Lokalisatoren statt. Durch ein automatisches Detektionsverfahren wurden die Lokalisatoren im CT identifiziert und die Bildpunkte des Datensatzes auf das stereotaktische Koordinatensystem bezogen.

Zur Therapieplanung standen axiale, koronare und sagittale Ansichten zur Verfügung. Risikostrukturen und Zielvolumen konnten eingezeichnet und als dreidimensionale Objekte definiert werden. Eine Option zur dreidimensionalen Rekonstruktion erlaubte die Visualisierung der Lagebeziehungen der Objekte zueinander. Um zusätzliche Bilddatensätze direkt in die Visualisierung und Planung miteinbeziehen zu können, bestand die Option zur Bildfusion.

2.4 Bildfusion

Zur Bildfusion wurde ein Datensatz - hier der CT-Datensatz - als Referenzdatensatz festgelegt. Die im Planungsprogramm zur Verfügung stehenden Optionen zur Fusion waren:

- Vollständig manuelle Fusion
Dabei wird ein Datensatz unter geeigneten Visualisierungsbedingungen vom Benutzer rotiert und translatiert, bis er vollständig mit dem Referenzdatensatz überlagert ist.
- Fusion über Objektpaare
Der Benutzer segmentiert in beiden Datensätzen korrespondierende Objektpaare über die die Registrierung berechnet wird.
- Automatische Bildfusion durch die Programmoption *Automatic Image Fusion*
Vollständig automatische Bildfusion über einen Algorithmus zur voxelbasierten Registrierung.

Die Visualisierung der fusionierten Datensätze erfolgte durch die simultane Darstellung beider Datensätze in rekonstruierten korrespondierenden Schichten (siehe auch Abbildung 3.4). Zusätzlich bestand die Möglichkeit ein Fenster der fusionierten Bildmodalität („overlay“) einzublenden und interaktiv im Referenzdatensatz zu bewegen.

Im Rahmen dieser Studie wurde die Programmoption *Automatic Image Fusion* bezüglich der automatischen Fusion von CT-Daten mit ^{11}C -Methionin-PET-Daten validiert.

Es war eine geeignete Methode zu entwickeln um die Qualität des vom Algorithmus berechneten Fusionsergebnisses abzuschätzen. Dazu wurde eine prospektive Methode zur Bildfusion als Goldstandard-Methode entwickelt und die Fusionsergebnisse beider Methoden miteinander verglichen.

Als Goldstandard diente eine auf externen Referenzmarkern basierte CT/PET-Fusion. Die externen Referenzmarker waren prospektiv am stereotaktischen Fixierungsrahmen angebracht worden. Die Testmethode war die Programmoption *Automatic Image Fusion*, die unabhängig von den externen Markern arbeitete.

2.4.1 Testmethode: Automatischer Bildfusionsalgorithmus

Die Software zur automatischen Bildfusion arbeitet mit dem Maß der *mutual information* und benötigt keine weitere Interaktion mit dem Anwender. Dadurch wird die Interobserver-Variabilität im Fusionsprozeß vermieden. Im speziellen Fall der Suche nach dem globalen Maximum des Ähnlichkeitsmaßes beschleunigt ein multi-resolution-Ansatz die Berechnung

und verhindert das Auffinden eines lokalen Maximums. Da die Berechnung des Ähnlichkeitsmaßes rechnerisch sehr aufwendig ist, ist es wichtig das Optimum mit so wenig direkten Berechnungen wie möglich zu finden. Dies wird durch ein Optimierungsschema erreicht, das bereits berechnete Ähnlichkeitswerte dazu verwendet, eine leicht zu berechnende Polynomnäherung („surrogate“) des Ähnlichkeitsmaßes zu berechnen. Die Rechenzeit für die automatische Bildfusion auf einem Standard Desktop-Computer (Pentium II, 450 MHz) liegt unter zwei Minuten.

Algorithmus

Es sind zwei dreidimensionale Aufnahmen des selben Objektes (der Kopf des Patienten) verfügbar. Einer der beiden Datensätze wird als „fixed image“ bezeichnet, der andere als „floating image“. Unter der Voraussetzung, daß keine Verzerrungen auftreten, sollte eine bestimmte starre Transformation (Rotation und Translation) das „floating image“ zu einer fehlerfreien Übereinstimmung mit dem „fixed image“ führen. Eine starre Transformation kann beispielsweise parametrisiert werden durch die Angabe des Translationsvektors (t_x, t_y, t_z) und die drei Rotationswinkel ϕ_x, ϕ_y, ϕ_z um die Koordinatenachsen. Die wichtigen Teile eines Intensitäts-basierten Bildfusionsalgorithmus sind ein Ähnlichkeitsmaß zur Beurteilung der Übereinstimmung von „fixed image“ und „floating image“ und ein Optimierungsverfahren zur Bestimmung der Transformationsparameter, die ein Maximum des Ähnlichkeitsmaßes bewirken.

Ähnlichkeitsmaß

In diesem Abschnitt wird ein Maß beschrieben das die *Ähnlichkeit* zwischen dem „fixed image“ und dem starr transformierten (rotierten und translatierten) „floating image“ beschreibt.

Die *mutual information* kann als statistisches Verfahren betrachtet werden, das angibt, in welchem Grad ein Bild aus den Informationen eines anderen Bildes bestimmt werden kann. Die *mutual information* basiert auf der gemeinsamen Information bzw. der relativen Entropie zweier sich überlappender Regionen von Bildern. Dieses Maß wurde, voneinander unabhängig, von Collignon u. a. [10] und Viola und Wells [63] eingeführt. Die *mutual information* wurde erfolgreich bei früheren Anwendungen der Bildregistrierung verschiedener Bildmodalitäten, einschließlich CT, MRT, PET und SPECT, eingesetzt.

Die *mutual information* I zwischen Bild A und Bild B ist durch folgende Gleichung gegeben:

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B)$$

$H(A)$ und $H(B)$ bezeichnen die Entropie der sich überlappenden Areale der Bilder A bzw. B . $H(A, B)$ steht für die gemeinsame Entropie der Bildüberlappung. Dementsprechend wird die *mutual information* zwischen Bild A („fixed image“) und Bild B („floating image“) wie folgt berechnet.

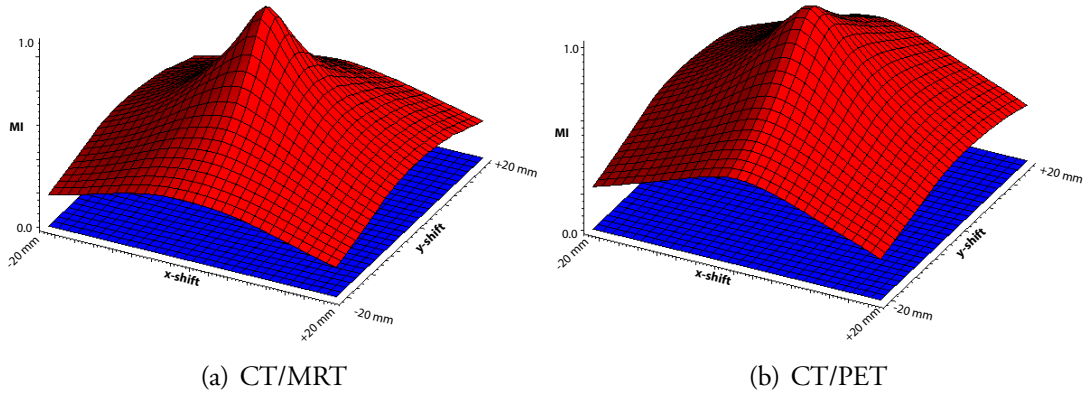


Abbildung 2.4: *mutual information* als Funktion zweier Verschiebungen (*x-shift* und *y-shift*). Jeweils Verschiebung des „floating image“ entlang der *x*- bzw. *y*-Achse [Dr. Rainer Lachner, BrainLAB].

$$I(A, B) = \sum_{i_A} \sum_{i_B} p(i_A, i_B) \cdot \log \left(\frac{p(i_A, i_B)}{p(i_A) \cdot p(i_B)} \right)$$

$p(i_A)$, $p(i_B)$ sowie $p(i_A, i_B)$ bezeichnen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Intensität i_A und i_B in den Histogrammen von Bild A und B bzw. im gemeinsamen Histogramm. Voxel die nicht im Überlappungsareal liegen, werden von der Berechnung des Histogramms ausgeschlossen. Die Berechnung der *mutual information* ist sehr rechenintensiv da für die Erstellung der Histogramme eine Betrachtung aller Voxel erforderlich ist. Abbildung 2.4 zeigt beispielhaft die *mutual information* als Funktion der Überlappung zweier Datensätze (CT/MRT und CT/PET). Sowohl für die CT/MRT-Überlagerung als auch für die CT/PET-Überlagerung ergibt sich ein deutlich erkennbares Maximum.

Optimierungsalgorithmus

In diesem Abschnitt wird die *mutual information* als Funktion der Transformationsparameter $I = I(t_x, t_y, t_z, \phi_x, \phi_y, \phi_z)$ betrachtet. Es werden die „optimalen“ Parameter derart bestimmt, daß die zugehörige *mutual information* maximiert wird.

In der Literatur wird von verschiedensten Optimierungsalgorithmen zur Lösung von Problemen der Bildfusion berichtet, beispielsweise hill climbing, Downhill simplex-Methoden oder die Methode nach Powell. Auch Quasi-Newton-Verfahren, simulated annealing und quasi exhaustive search werden verwendet. Die Schwierigkeit besteht darin, einen sinnvollen Kompromiß zwischen Robustheit, Geschwindigkeit und Genauigkeit zu finden.

Das hier beschriebene Verfahren verwendet einen Algorithmus der speziell auf die Lösung von Problemen mit folgenden Eigenschaften hin optimiert wurde:

- verhältnismäßig niedrige Anzahl von Unbekannten (sechs in diesem Fall),
- äußerst rechenintensive Zielfunktion, und
- unzuverlässige oder verbrauchte Gradienteninformation der Zielfunktion.

Der verwendete Optimierungsalgorithmus wandert durch den Suchraum der starren Transformation und vermerkt bereits durchgeführte Transformationen („sites“), mit denen die *mutual information* direkt bestimmt wurde. Aus diesen Daten wird eine Polynomnäherung („surrogate“) der eigentlichen Zielfunktion I bestimmt. Das Maximum der Polynomnäherung kann rechnerisch einfach bestimmt werden und führt zu einer neuen Transformation zu der wiederum I exakt bestimmt wird.

Mit den neuen Daten wird eine verbesserte Polynomnäherung bestimmt und es erfolgt ein neuer Durchlauf. Die Folge dieses Vorgehens ist ein Optimierungsalgorithmus der nur wenige direkte Bestimmungen der Zielfunktion benötigt und (theoretisch) in der Nähe des Optimums quadratisch konvergiert.

Leider tendieren Intensitäts-basierte Ähnlichkeitsmaße dazu, eine potentiell sehr große Zahl von lokalen Maxima zu entwickeln. Die *mutual information* ist dabei keine Ausnahme. Um das Risiko zu verringern, zu einem lokalen Maximum hin zu konvergieren wird ein multi-resolution-Ansatz verwendet. Die lokalen Maxima des Ähnlichkeitsmaßes entstehen an hochfrequenten Details in den Bildern, die in niedriger Auflösung nicht mehr vorhanden sind. Deshalb erkennen Algorithmen, die mit groben Auflösungen der Bilder arbeiten, nur das globale Verhalten des Ähnlichkeitsmaßes. Dieses Verhalten wird ausgenutzt durch die Konstruktion einer Serie von 3D-Bildern mit zunehmender Auflösung. Die in niedrigen Auflösungen gewonnene Information zur Transformation wird mit in die nächste – höhere – Auflösung übernommen. In der groben Auflösung besteht das Bild nur aus sehr wenigen Voxeln, so daß die direkte Bestimmung der Zielfunktion schnell ausgewertet werden kann. In diesem Stadium wird ein anderer, mehr global orientierter, Algorithmus verwendet. Erst in den hohen Auflösungen wird zum oben beschriebenen Algorithmus gewechselt, der mit der *surrogate*-Zielfunktion äußerst effizient arbeitet [10, 63].

2.4.2 Goldstandard-Bildfusion

Zur Validierung der automatischen Methode wurden 15 externe Referenzmarker (je fünf auf den lateralen und der frontalen Seite des Localizer-Rahmens) prospektiv plziert. Die Marker waren sowohl in der CT- als auch im Transmissions-Scan der ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung sichtbar. Die Position dieser Marker konnte so bestimmt werden. Im CT konnten die Marker automatisch segmentiert werden, im Transmissions-PET wurden die Marker manuell definiert. Dies zeigt Abbildung 2.5. Im CT (linkes Bild) sind die Marker deutlich als helle Kreise nahe des Bildrandes sichtbar. Das rechte Bild zeigt ein Transmissions-PET in dem die Marker ebenfalls sichtbar sind. Transmissions- und Emissions-PET werden im selben Aufnahmevolumen errechnet und sind deshalb a priori co-registriert.

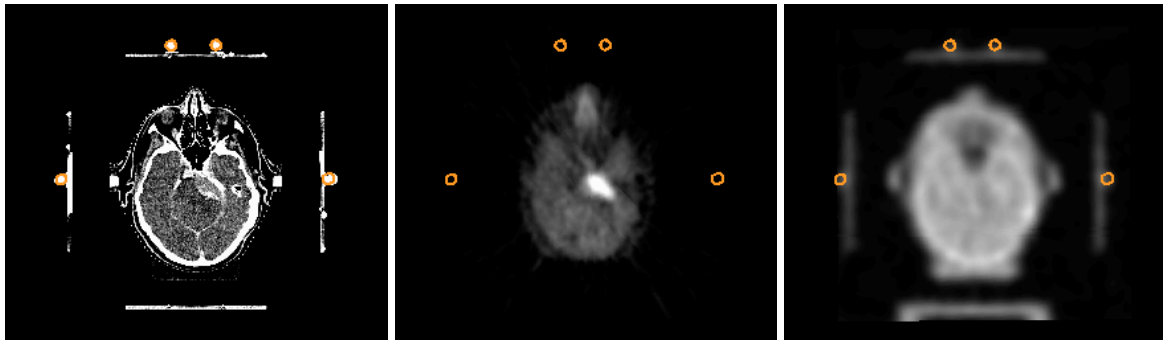


Abbildung 2.5: Axiale Ebene im CT, Emissions-PET und Transmissions-PET. Die Referenzmarker sind sowohl im CT als auch im Transmissions-PET sichtbar. Die Segmentierung der Marker erfolgte von Hand durch Einzeichnen der Kreise.

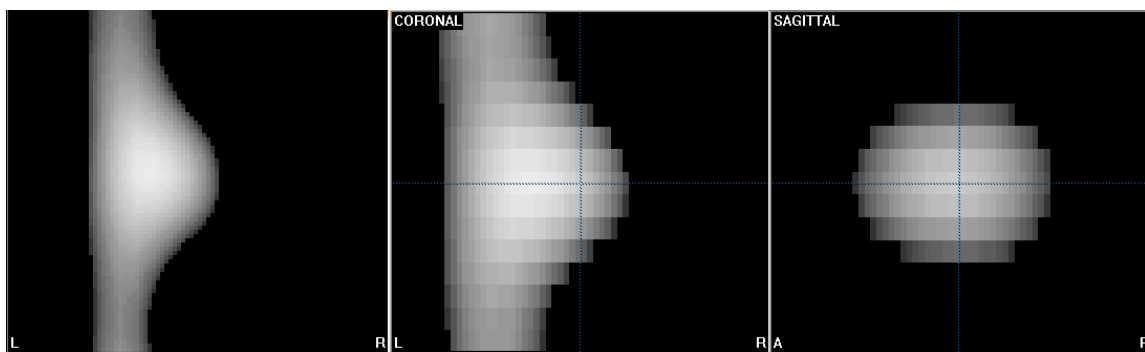


Abbildung 2.6: Marker im Transmissions-PET in drei orthogonalen Rekonstruktionen (axial, koronal und sagittal)

Da der Lokalisierungsrahmen für jeden Patienten identisch war und da die CT-Position relativ zu den Localizer-Koordinaten gemessen wird, war es ausreichend die Position der Marker im CT nur einmal zu bestimmen. Diese Koordinaten konnten für jeden Patienten wieder verwendet werden. Zur Ermittlung der Referenzkoordinaten wurde ein Master-Scan des Localizer-Rahmens mit den angebrachten Markern alleine angefertigt (Schichtdicke 2 mm). Die Marker wurden aus diesem Master-Scan automatisch durch Schwellenwertverfahren segmentiert. Die Ermittlung der exakten Marker-Positionen erfolgte durch eine Software der BrainLAB AG.

Die Identifizierung der Marker im Transmissions-PET mußte manuell erfolgen, da die relativ geringe räumliche PET-Auflösung eine geometrisch exakte Abbildung der Referenzmarker behindert. Meist konnte der Mittelpunkt des Markers nur in einer der drei orthogonalen Rekonstruktionen genau bestimmt werden. Abbildung 2.6 zeigt vergrößerte axiale, koronale und sagittale Schnitte des Transmissions-PET eines Markers. Die Schwierigkeit, den Marker-Mittelpunkt in den axialen und koronalen Ansichten zu bestimmen, ist erkennbar. Eine Definition der Marker-Position war nur in der sagittalen Ansicht (rechtes Bild) exakt möglich. Dadurch war der potentielle Lagefehler in der Richtung senkrecht zur sagittalen Ebene groß.

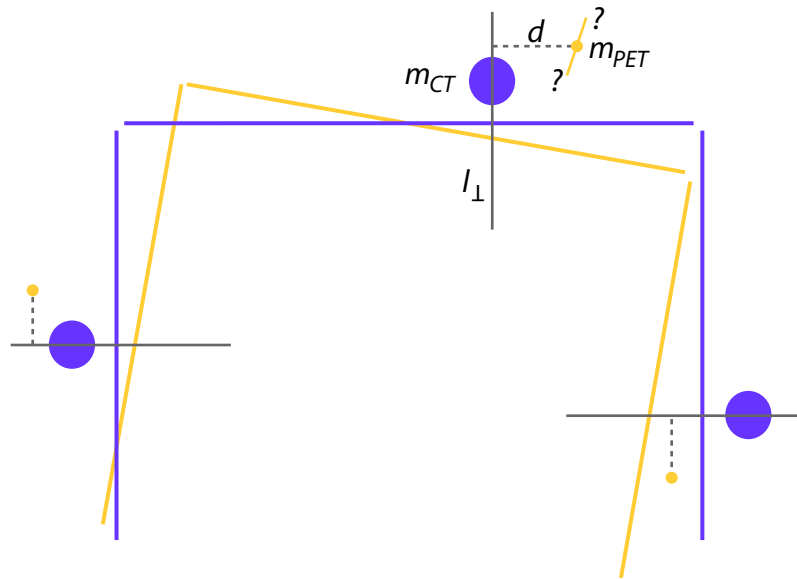


Abbildung 2.7: Point to Line Matching-Verfahren

Um die Goldstandard-Transformation zwischen CT und PET zu erhalten, mußten die Markerpositionen im CT und PET in Übereinstimmung gebracht werden. Wegen der erwähnten Positionsunsicherheit war ein einfacher Punkt-zu-Punkt-Algorithmus nicht ausreichend. Um mit dieser Unsicherheit zurecht zu kommen, wurde ein Punkt-zu-Linie-Algorithmus verwendet (siehe Abbildung 2.7): die großen Kreise symbolisieren die Marker im CT, die kleinen Punkte stellen die manuell gesetzten Marker im PET dar. Durch die Positionsunsicherheit ist die Entfernung der Marker zur Localizer-Ebene (dargestellt in Grau) nicht exakt bekannt. Deshalb hat die Markerposition im PET ihr Gegenstück auf der Linie senkrecht zur jeweiligen Localizer-Ebene durch die Markerposition im CT. Die CT- und PET-Aufnahmen können durch Minimierung der Entfernung zwischen den Markerpositionen im PET und den entsprechenden Linien (gestrichelt in Abbildung 2.7) im CT in Übereinstimmung gebracht werden. Dies stellt ein nicht-lineares Minimierungsproblem vom least-square-Typ dar, welches durch Standardmethoden [38, 41] lösbar ist. Typischerweise liegt der *root-mean-square*-Fehler (RMS), ein Maß für die Genauigkeit der Markerposition, in allen Fällen unter einem Millimeter. Die Implementierung des Punkt-zu-Linie-Algorithmus erfolgte durch eine Software der BrainLAB AG.

2.5 Validierung

Die Problematik der Validierung bestand im Finden geeigneter Kriterien für die Güte der Bildfusion. In der Literatur ist eine Vielzahl verschiedener Validierungsmethoden beschrieben, der direkte Vergleich verschiedener Validierungsstudien ist schwierig, da oft unterschiedliche Charakteristika bestimmt wurden und verschiedene Methoden angewendet wurden.

Für diese Studie wurde die Validierung in zwei Stufen durchgeführt.

Eine qualitative Analyse erfolgte in Form einer visuellen Evaluierung der fusionierten Datensätze an aussagekräftigen anatomischen Punkten aus axialer, sagittaler und frontaler Ansicht um die Qualität der Überlagerung einzuschätzen.

Eine quantitative Analyse sollte quantifizierbare Ergebnisse zur Genauigkeit der Fusion und zur Robustheit des Algorithmus ergeben.

In diesem Zusammenhang bedeutete Genauigkeit die Fähigkeit des Algorithmus eine möglichst optimale Überlagerung beider Datensätze zu errechnen, die Robustheit war definiert als die Fähigkeit des Algorithmus für alle Fusionsversuche mit den selben 3D-Datensätzen zu identischen Ergebnissen zu gelangen, auch wenn die Datensätze vor Fusion in ihrer initialen Ausrichtung zueinander verändert wurden.

2.5.1 Qualitative Validierung

Nach Durchführung der Bildfusion wurde das Fusionsergebnis visuell überprüft.

Die Genauigkeit der CT/PET-Fusion – Goldstandard und automatische Intensitäts-basierte Fusion – wurde klinisch durch die Verwendung anatomischer Strukturen überprüft, die sowohl im CT als auch im ^{11}C -Methionin-PET sichtbar sind: Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Glandula parotis und der Rand des Schädels. Die Datensätze wurden in axialer, frontaler und sagittaler Ansicht auf Fehlregistrierungen überprüft. Hierbei standen dem Anwender zwei verschiedene Darstellungen zur Verfügung: Eine Darstellung mit frei wählbarem Verhältnis in der Darstellung der beiden Bildmodalitäten und eine Overlay-Darstellung, die es erlaubte ein Fenster mit einer Bildmodalität über der anderen zu verschieben.

2.5.2 Quantitative Validierung

Genauigkeit

Zur Ermittlung der Genauigkeit wurde eine Methode entwickelt, bei der die Testmethode „Algorithmus zur automatischen Fusion“ mit einer Goldstandard-Methode verglichen wurde. Die automatische Fusion wurde als genau erachtet, wenn sie möglichst nahe am Goldstandard lag. Eine Abweichung zwischen Goldstandard und Testmethode wurde als Registrierungsfehler bezeichnet. Dafür waren zwei Probleme zu lösen:

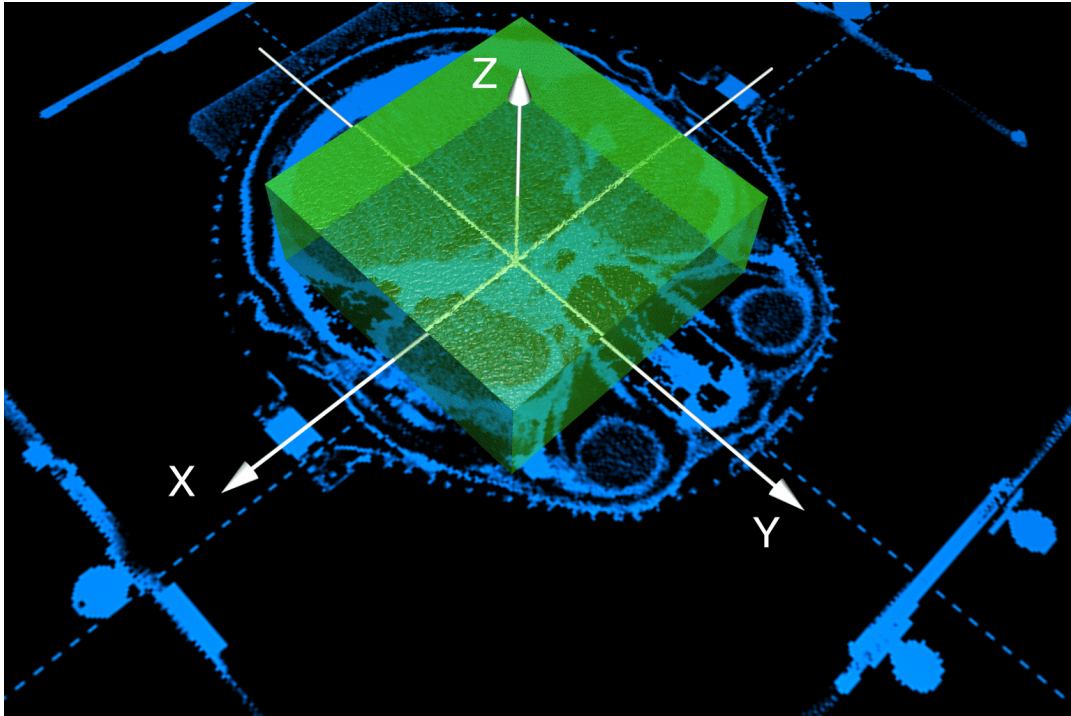


Abbildung 2.8: Orientierung des VOI im Datensatz sowie die Achsen des Bildes

1. Definition einer geeigneten Goldstandard-Methode
2. Finden einer Möglichkeit zum quantitativen Vergleich beider Fusionsmethoden

Als Goldstandard-Fusion wurde eine Methode definiert, die in der Literatur oft als Goldstandard angesehen wird [40]. Dies war eine Fusion über externe Landmarken, nämlich 15 Referenzmarker, die am Stereotaxierahmen befestigt waren und sowohl im CT als auch im Transmissions-PET zu identifizieren waren (siehe Abschnitt 2.4.2 zur Goldstandard-Fusion).

Da die Genauigkeit definiert wurde als der Unterschied der Testmethode von der Goldstandard-Methode mußte ein Weg gefunden werden, die beiden Bildfusionen zu vergleichen. Als Repräsentation des Registrierungsfehlers bestimmten wir den mittleren Fehler der 3D-Registrierung innerhalb eines kubischen volume of interest (VOI) innerhalb der Schädelkavität mit einem Volumen von 512 cm^3 ($80 \times 80 \times 80 \text{ mm}$, Abbildung 2.8). Dieser mittlere 3D-Registrierungsfehler wurde bestimmt als die mittlere Abweichung zwischen einander entsprechenden Punkten innerhalb des VOI. Jede der beiden Fusionsmethoden weist jedem Punkt des PET-Datensatzes einen entsprechenden Punkt im CT-Datensatz zu. Diese Position wird durch die Rotations- bzw. Translationsvorschriften errechnet, die jeweils durch den Fusionsalgorithmus bestimmt wurden. Zuerst wird das VOI, geteilt durch ein Netz von 1 mm Kantenlänge, im PET-Datensatz plziert. Dann wurde die durch die Goldstandard-Methode ermittelte Transformationsmatrix T_G und die durch die Testmethode ermittelte Transformationsmatrix T_{AIF} jeweils auf identische Punkte P im PET-Datensatz angewendet und der dazu

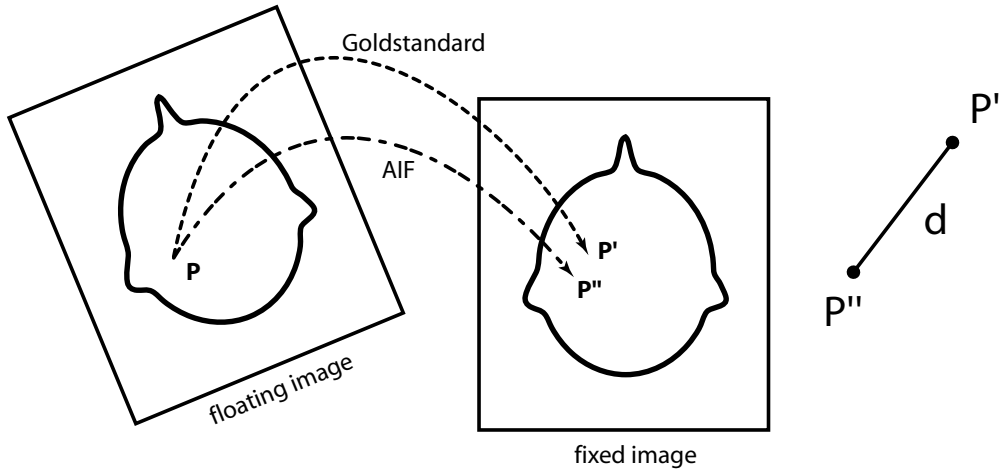


Abbildung 2.9: Transformation des Punktes P auf P' und P''

korrespondierende Punkt P' und P'' im CT Datensatz ermittelt: Die räumliche Abweichung d der Punkte P' und P'' spiegelt so die Unterschiede zwischen den Registrierungszuständen wider.

Die PET-Koordinaten jedes einzelnen Gitterpunktes P werden sowohl mit der Goldstandard-Transformation T_G als auch mit der Transformation der automatischen Bildfusion T_{AIF} in CT-Koordinaten umgerechnet. Dies ergibt zwei verschiedene Punkte P' und P'' im CT-Datensatz, deren Abstand d berechnet wird (Abbildung 2.9).

$$\begin{aligned} T_G \cdot P &\longrightarrow P' \\ T_{AIF} \cdot P &\longrightarrow P'' \\ |P'| - |P''| &= d \end{aligned}$$

Im Idealfall gleicher Registrierungsparameter für beide Methoden sollte $T_G = T_{AIF}$ sein und damit $P' = P''$ und $d = 0$.

Alle Werte für d wurden für jedes VOI als Histogramm erfaßt und als Repräsentation des dreidimensionalen Registrierungsfehlers wurde der Mittelwert für alle Werte d innerhalb des VOI berechnet.

Eine speziell von BrainLAB zur Validierung entwickelte Version der BrainScan-Software ImageFusion TestVersion enthielt als Zusätze eine Option zum Speichern und Laden von Registrierungszuständen, die Möglichkeit einen Registrierungszustand als Goldstandard zu definieren und den Unterschied zwischen aktuellem Registrierungszustand und dem Goldstandard zu berechnen. Das Ergebnis der Berechnung wurde als Häufigkeits-Histogramm in einer Textdatei abgespeichert. Die Visualisierung der Histogramme erfolgte mit der Software gnuplot.

Robustheit

Robustheit war definiert als die Stabilität des Algorithmus gegenüber unterschiedlichen Ausgangsbedingungen für die Fusion. Fusionsversuche mit den selben 3D-Datensätzen sollten immer zu identischen Ergebnissen führen, unabhängig von der Ausrichtung beider Datensätze zueinander vor Fusion. In der Realität ist die initiale Ausgangslage der Datensätze für die Qualität der Fusion von Bedeutung, da eine nur geringe Überlappung vor Fusion die automatische Fusion erschweren kann.

Zur Bestimmung der Robustheit des Algorithmus wurde für jeden Datensatz die automatische Bildfusion mehrere Male durchgeführt um ein Einfluß unterschiedlicher Startpositionen auf das Fusionsergebnis zu ermitteln. Das Fusionsergebnis, das durch die automatische Fusion in der ursprünglichen Bildausrichtung, erhalten wurde, wurde verglichen mit Bildfusionen die von geänderten Startpositionen aus gewonnen wurden. Der Vergleich wurde durchgeführt durch die Bestimmung des mittleren 3D-Registrierungsfehlers innerhalb des VOI, wie bereits oben beschrieben. Die verschiedenen Startpositionen wurden durch Translationen des PET-Datensatzes von 4, 8, 16 und 32 mm parallel zur x -, y - und z -Achse und Rotationen von 4, 8, 16 und 32° um die x -, y - und z -Achse erzeugt.

2.6 **Klinische Evaluation**

Zur klinischen Evaluation wurde für alle Patienten die Auswirkung der ^{11}C -Methionin-PET Integration auf die Definition des Zielvolumens beschrieben. Die Zielvolumendefinition wurde im Rahmen der klinischen Routine durchgeführt. Es wurde das GTV(CT/MRT) verglichen mit dem GTV(PET) und die Konsequenz der zusätzlichen GTV(PET)-Information auf die Bestrahlungsplanung für jeden Patienten dargestellt.

3 Ergebnisse

Alle CT-, MRT- und PET-Datensätze wurden über das klinikinterne Computernetzwerk zum Planungsrechner transferiert. Die Bildfusion aller Bildmodalitäten erfolgte vollautomatisch ohne Interaktion mit dem Benutzer. Die Dauer der Bildregistrierung lag, mit einem Standard Windows NT-Rechner, bei circa zwei Minuten für jede Fusion. Die vollautomatische Integration des ^{11}C -Methionin-PET in die stereotaktische Bestrahlungsplanung gelang bei allen untersuchten Patienten.

3.1 Qualitative Auswertung

Die qualitative Analyse ergab bei zehn Patienten eine gute Coregistrierung mit beiden Methoden der Bildfusion. Bei zwei Meningeom-Patienten wurde eine Verschiebung des PET-Datensatzes um 3-4 mm im Vergleich zum CT-Datensatz in der links-rechts-Achse sowie in der kraniokaudalen Achse beobachtet. Dieser Unterschied trat bei der Bildfusion mit der Goldstandard-Methode auf. Eine wahrscheinliche Erklärung ist die Ungenauigkeit der Kopffixierung in der stereotaktischen Maske. Bei beiden Patienten handelte es sich um zahnlose ältere Patienten. Die PET-Aufnahme, die deutlich mehr Zeit benötigt als die CT-Aufnahme, wurde nur schlecht vertragen und mußte zwei Mal unterbrochen werden. Wir nehmen an, daß sich die Patienten in der Maske bewegen konnten und es dadurch zu den Fehlern in der Goldstandard-Fusion kam. Dadurch wiederum zeigte sich in der Intensitäts-basierten Fusion ein besseres klinisches Ergebnis. Beide Fälle wurden in der Analyse Goldstandard versus Intensitäts-basierte Fusion nicht ausgewertet. Die klinische Analyse erfolgte nur mit den Bildern der automatischen Bildfusion.

Pat.	Mittlere Entfernung	Median	Maximale Entfernung	Std.abw.
01	2.92	2.91	3.89	0.36
03	2.01	2.01	3.22	0.50
04	3.04	3.02	4.33	0.50
05	2.54	2.54	3.62	0.41
06	2.73	2.74	5.88	1.05
07	2.06	2.06	4.92	0.83
09	1.43	1.42	1.61	0.09
10	2.87	2.87	4.38	0.74
11	1.78	1.82	3.70	0.69
12	2.51	2.54	4.44	0.73
Mittelwert	2.39	2.39	4.00	0.59
Std.abw.	0.54	0.53	1.12	

Tabelle 3.1: Genauigkeit der Bildfusion: Entfernungen in Millimeter zwischen 531441 einander entsprechenden Punkten P' und P'' innerhalb des VOI: Mittelwert, Median, maximaler Fehler und Standardabweichung für 10 Datensätze. Die Datensätze 2 und 8 wurden wegen fehlerhafter Bildregistrierung im Goldstandard von der quantitativen Genauigkeitsanalyse ausgeschlossen.

3.2 Quantitative Auswertung

3.2.1 Genauigkeit

Die mittlere Abweichung der automatischen Intensitäts-basierten CT/PET-Fusion verglichen mit dem Goldstandard, basierend auf den externen Markern lag bei 2.4 mm bei einer Standardabweichung von 0.54. Tabelle 3.1 zeigt die dreidimensionalen Registrierungsfehler der zehn Datensätze innerhalb des überprüften VOI. Abbildung 3.1 zeigt die Verteilung der Fehler, die Abweichung der automatischen CT/PET-Fusion vom Goldstandard. Ein einzelner hoher Peak in der Fehlerverteilungskurve stellt einen reinen translationalen Fehler in der Registrierung dar während ein zusätzlicher Fehler in der Rotation einer flachen Kurve entspricht.

3.2.2 Robustheit

Tabelle 3.2 zeigt den Einfluß der initialen Fehlregistrierung zwischen CT und PET auf die Genauigkeit der automatischen Bildfusion. Es zeigt die mittlere Abweichung in Millimeter von einander entsprechenden Punkten innerhalb der geprüften VOI aller zwölf Datensätze. Die mittlere Abweichung aller zwölf Datensätze lag bei 0.54 mm bei einer Verschiebung parallel zur x -Achse, 0.52 mm nach Verschiebung parallel zur y -Achse und bei 0.55 mm parallel

3 Ergebnisse

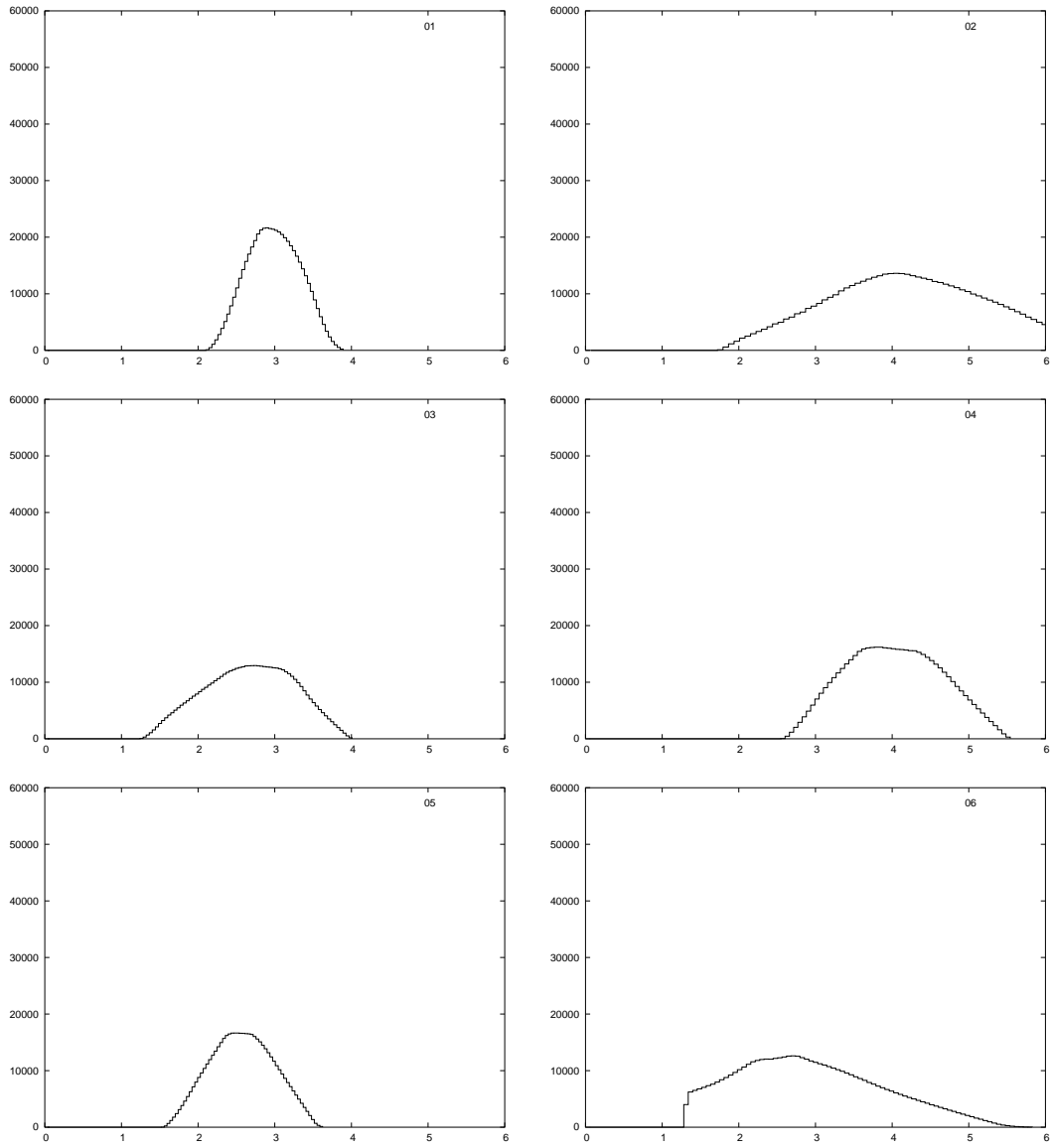


Abbildung 3.1: Fehlerhistogramme der Patienten 01 bis 06

3 Ergebnisse

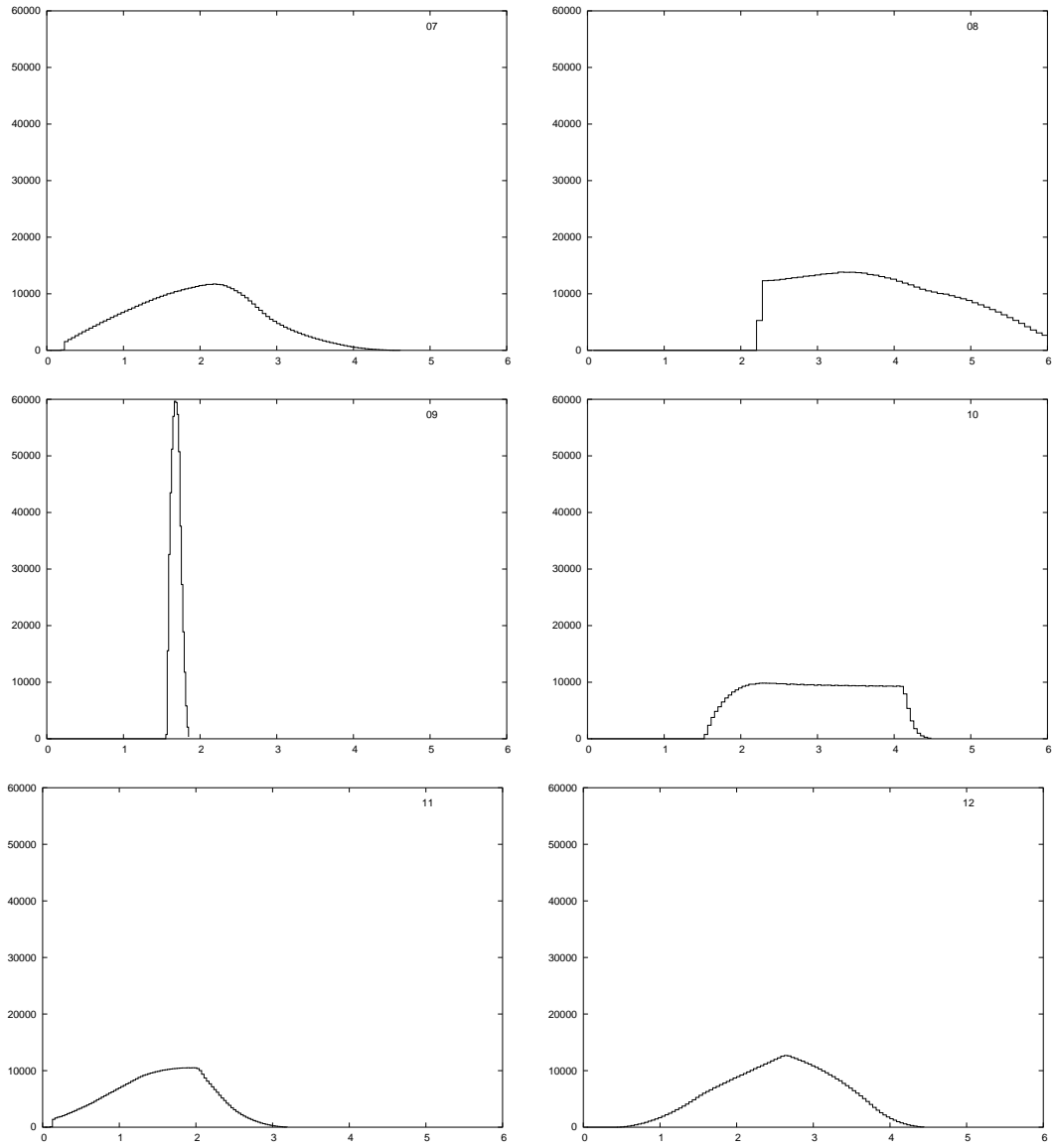


Abbildung 3.1: Fehlerhistogramme der Patienten 07 bis 12

3 Ergebnisse

	Translation				Rotation		
	x	y	z		x	y	z
4 mm	0.49	0.52	0.60	4°	0.61	0.63	0.55
Std	0.36	0.43	0.34	Std	0.33	0.43	0.37
8 mm	0.51	0.48	0.48	8°	0.67	0.60	0.58
Std	0.32	0.40	0.25	Std	0.57	0.36	0.56
16 mm	0.50	0.63	0.41	16°	0.56	0.82	0.47
Std	0.33	0.53	0.25	Std	0.25	0.91	0.49
32 mm	0.68	0.45	0.71	32°	0.98	0.85	0.43
Std.	0.47	0.33	0.36	Std.abw.	0.84	0.61	0.26
Durchschnitt	0.54	0.52	0.55	Durchschnitt	0.70	0.72	0.51
Std.abw.	0.09	0.08	0.13	Std.abw.	0.19	0.13	0.07

Tabelle 3.2: Robustheit der Bildfusion. Mittlere Entfernung in Millimeter korrespondierender Punkte innerhalb des VOI (80×80×80 mm) durch variierte Startwerte für die automatische Bildfusion.

zur z -Achse. Die Rotation um die x -Achse ergab eine mittlere Abweichung von 0.70 mm, um die y -Achse von 0.72 mm und eine Rotation um die z -Achse eine Abweichung von 0.51 mm.

Zusammenfassend wird die Abweichung für alle getesteten Variationen der Ausgangsposition nur um weniger als einen Millimeter beeinflusst.

3 Ergebnisse

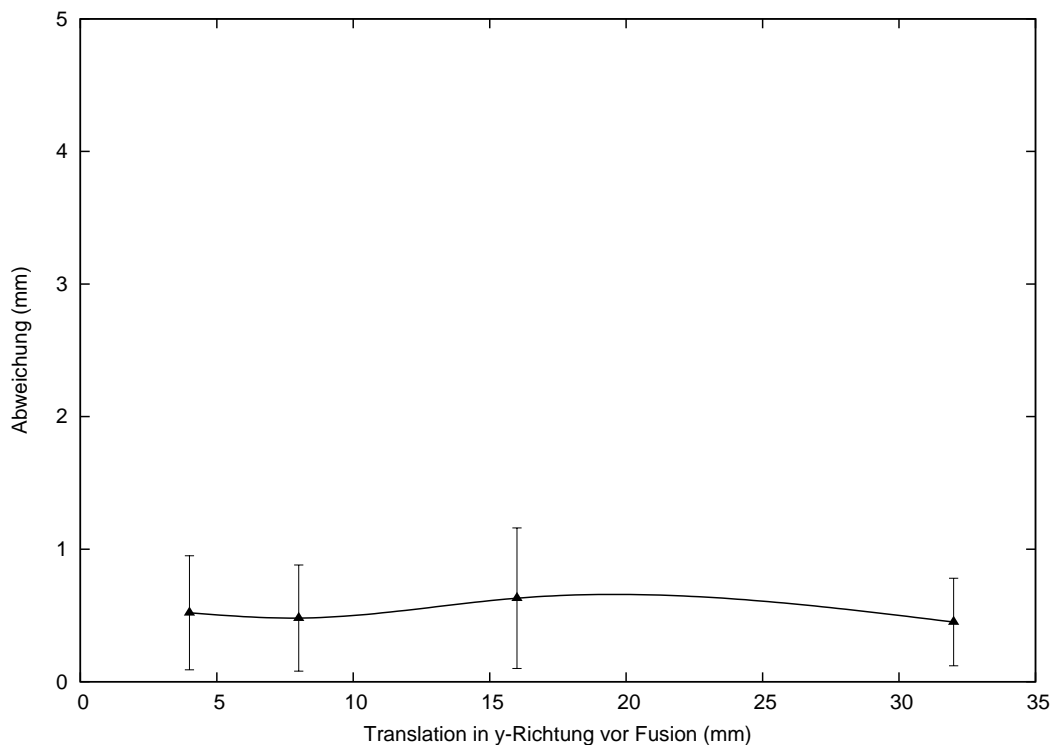
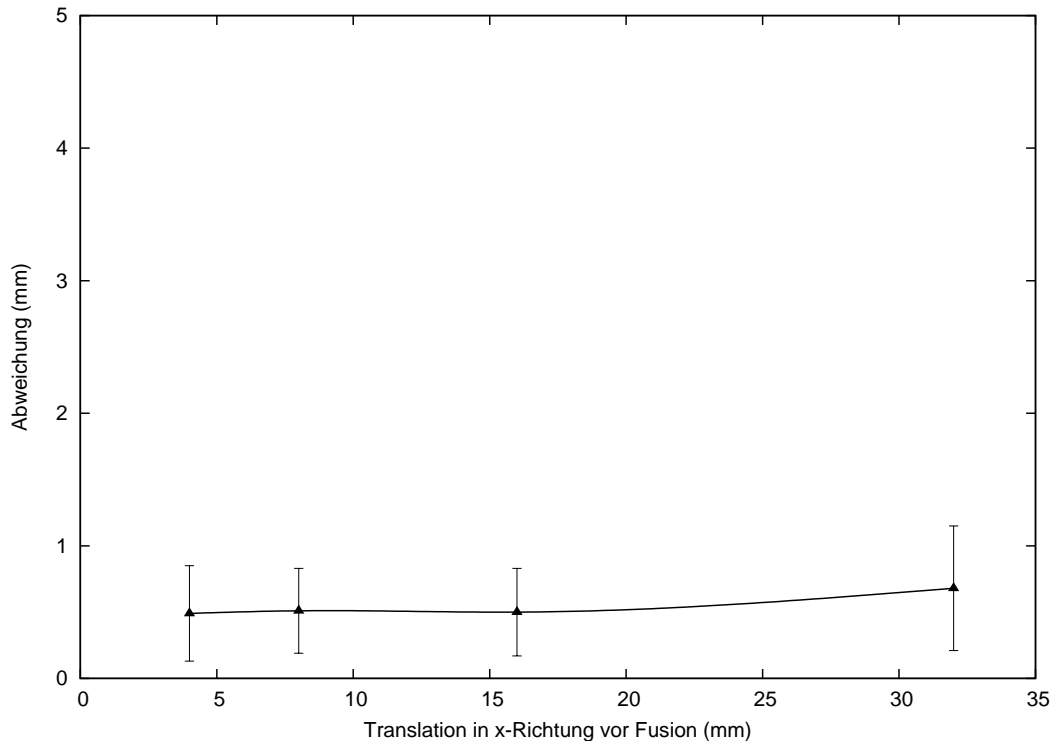


Abbildung 3.2: Untersuchung zur Robustheit: Translation der initialen Bildposition entlang der jeweiligen Achse

3 Ergebnisse

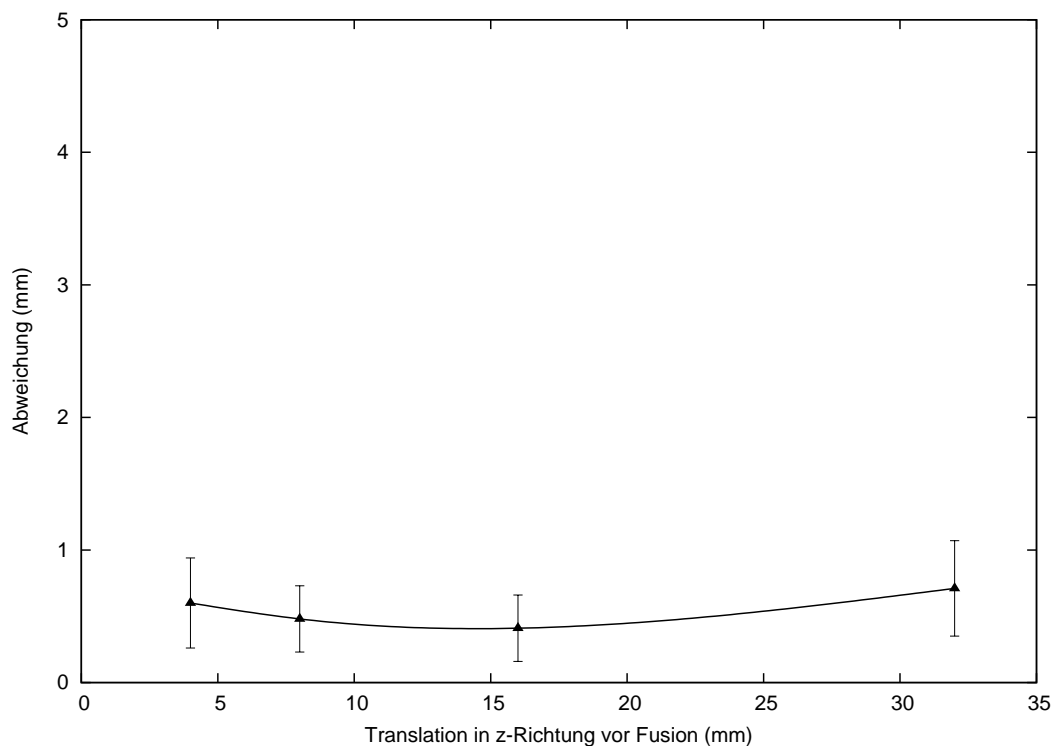


Abbildung 3.2: Untersuchung zur Robustheit: Translation der initialen Bildposition entlang der jeweiligen Achse

3 Ergebnisse

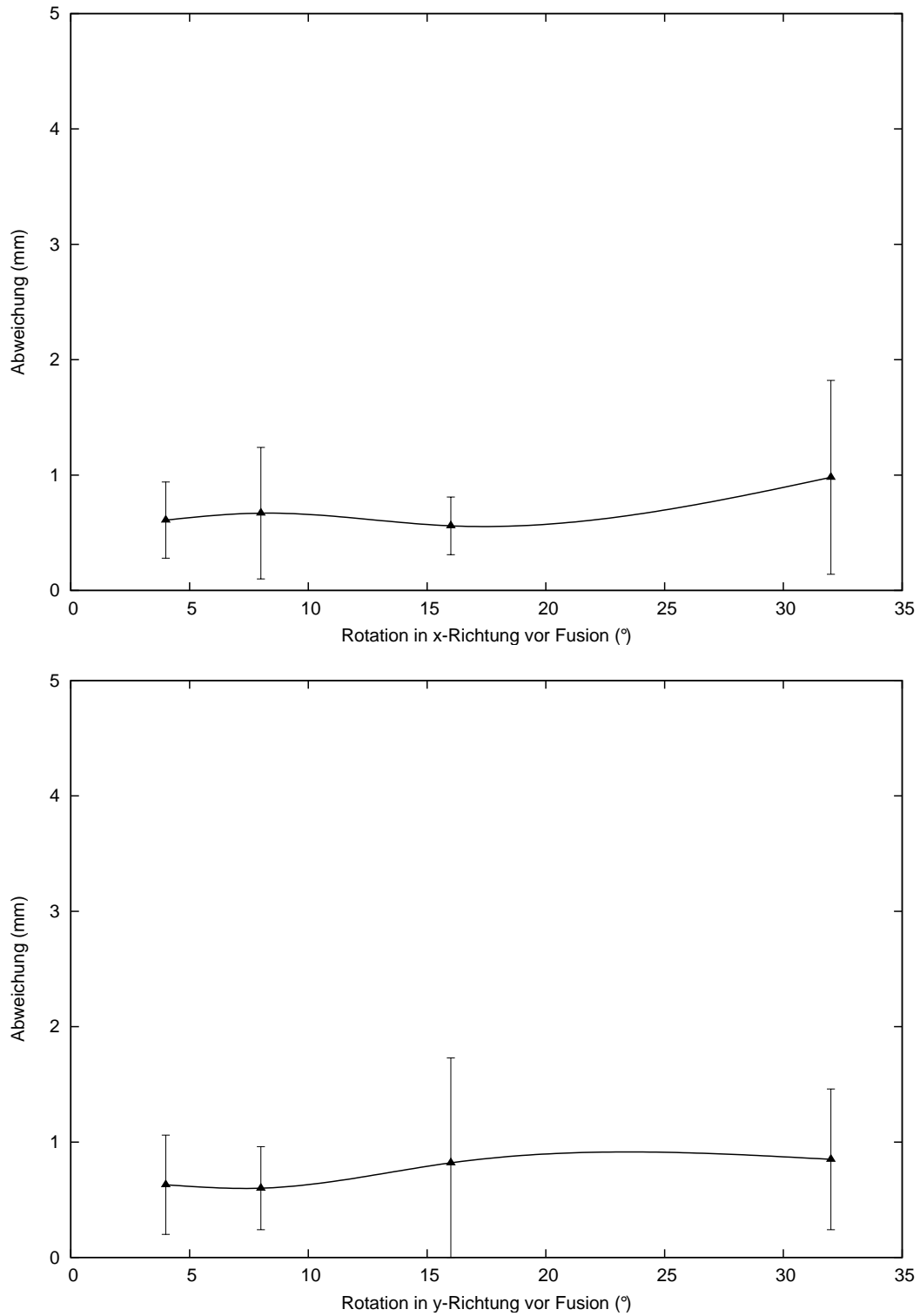


Abbildung 3.3: Untersuchung zur Robustheit: Rotation der initialen Bildposition um die jeweiligen Achse

3 Ergebnisse

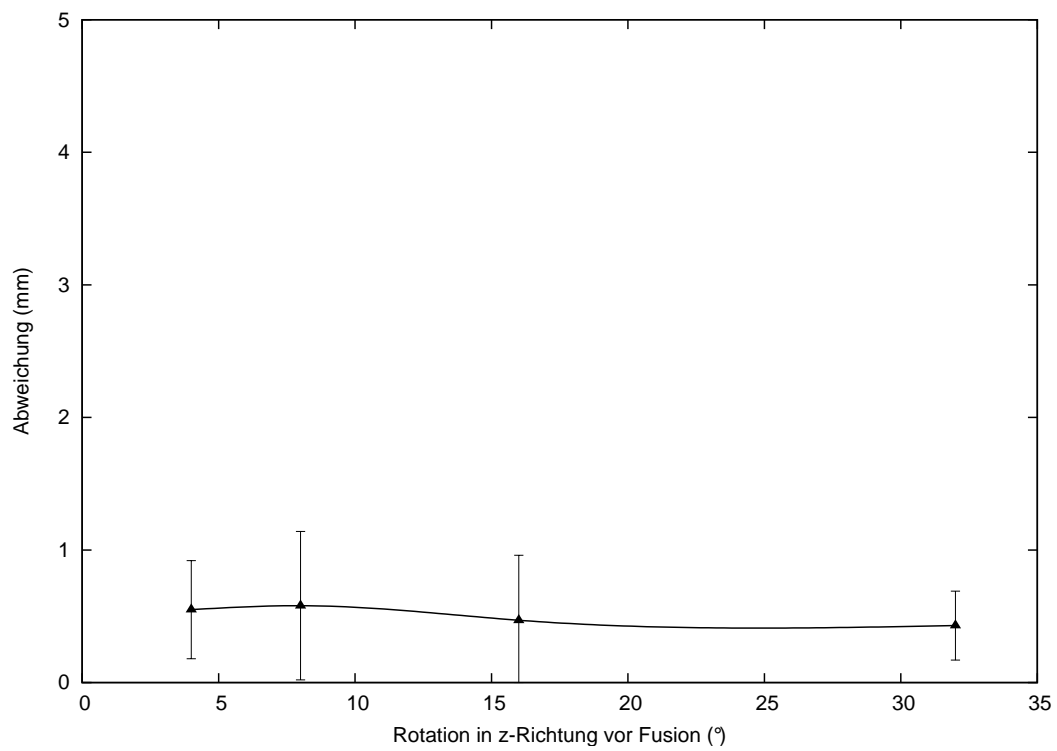


Abbildung 3.3: Untersuchung zur Robustheit: Rotation der initialen Bildposition um die jeweiligen Achse

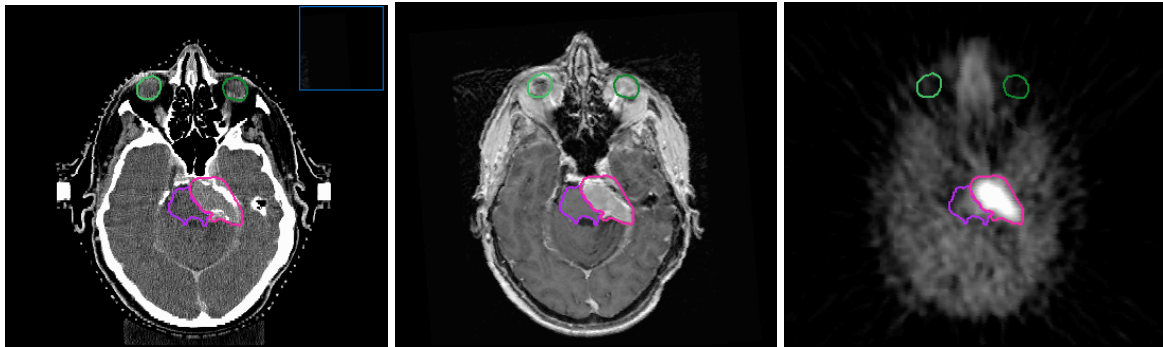


Abbildung 3.4: Patient 07: Meningeom im Kleinhirnbrückenwinkel. Bildfusion zur stereotaktischen Bestrahlungsplanung (links CT, mitte MRT, rechts ^{11}C -Methionin-PET). Das GTV wurde durch die Information aus allen drei Untersuchungen definiert. Durch die hohe Kontrastanreicherung im gesunden Gewebe war es nicht möglich, die Tumorgrenzen allein durch CT und MRT anzugeben. In diesem Fall war es wichtig zu entscheiden, ob der Tumor den Sinus cavernosus und die kontralaterale Seite infiltriert. Mit Hilfe des ^{11}C -Methionin-PET konnten die Tumorgrenzen mit hoher Genauigkeit angegeben werden und eine Infiltration des Sinus cavernosus oder der kontralateralen Seite konnte ausgeschlossen werden.

3.3 Klinische Evaluation

Bei 3 der 9 Meningeom-Patienten entspricht das GTV(CT/MRT) dem GTV(PET). Bei den restlichen 6 Patienten mit Meningeomen verbesserte das ^{11}C -Methionin-PET die Demarkierung des Tumors. Bei Meningeomen an der Schädelbasis definierte das ^{11}C -Methionin-PET die Infiltration des Tumors in den Sinus cavernosus, die Sellaregion, die Orbita, das Tentorium und in angrenzende Knochenstrukturen. In diesen Arealen ist es schwierig die Tumorgrenzen mit CT und MRT alleine anzugeben. Durch die höhere Präzision in der Definition der Tumorgrenzen konnten kritische Strukturen verschont werden. Bei zwei Patienten mit kleinen Meningeomen im Kleinhirnbrückenwinkel und bei einem Patienten mit einem frontalen Meningeom lieferte das ^{11}C -Methionin-PET keine zusätzliche Information zu CT und MRT.

Bei Patienten mit high-grade Gliomen die sich einer Operation unterzogen hatten, war das ^{11}C -Methionin-PET nützlich in der Unterscheidung zwischen residualem Tumor und postoperativen Störungen der Blut-Hirn-Schranke. Bei einem Patienten mit einem niedriggradigen Astrozytom korrespondierte das GTV eingezeichnet am T_2 -MRT mit der Methionin-Aufnahme im PET. Die Ergebnisse dieser klinischen Analyse werden in Tabelle 3.3 dargestellt.

3 Ergebnisse

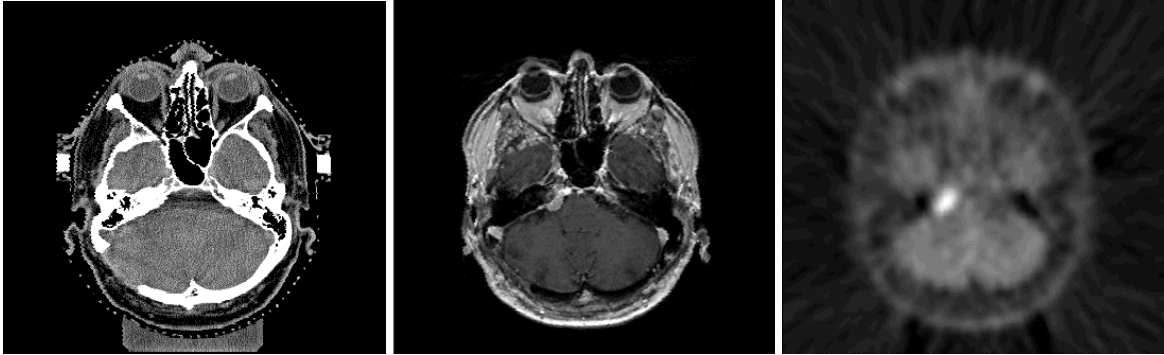


Abbildung 3.5: Patient 04: Meningeom. Das ^{11}C -Methionin-PET ermöglicht eine deutlich bessere Tumorabgrenzung.

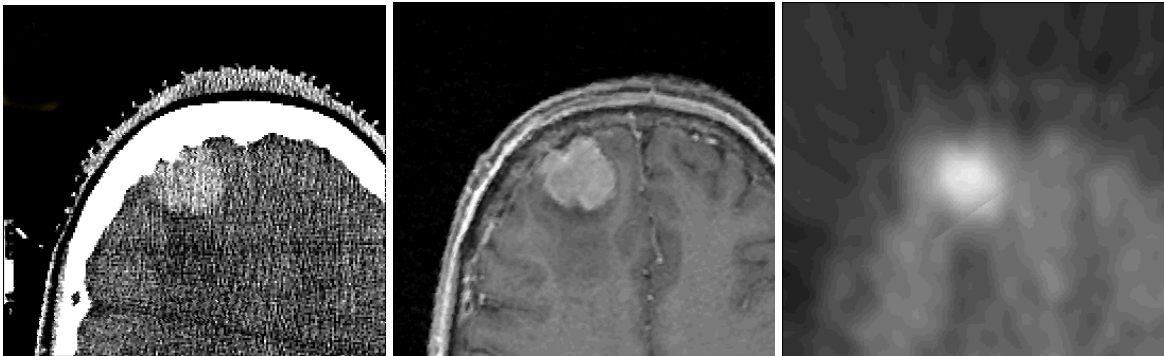


Abbildung 3.6: Patient 10: Meningeom. Das GTV(CT/MRT) entspricht dem GTV(PET).

3 Ergebnisse

Pat.	Diagnose	Tumorlokalisation	Diskussion: GTV(CT/MRT) versus GTV(PET)
01	Meningeom	spheno-orbital	PET verbessert Tumorabgrenzung. Ipsilateraler Sinus cavernosus ist nicht betroffen. Sellaregion und Nervus opticus kann verschont werden.
02	Meningeom	zerebellopontin, angle cistern	GTV(CT/MRT) entspricht dem GTV(PET).
03	Astrozytom	links temporal	GTV(T ₂ -MRT) entspricht dem GTV(PET).
04	Meningeom	zerebellopontin, angle cistern	PET verbessert Tumorabgrenzung im Tentorium.
05	Meningeom	spheno-orbital	PET verbessert Tumorabgrenzung in der Sellaregion. Sinus cavernosus und kontralateraler Nervus opticus können verschont werden.
06	Meningeom	zerebellopontin, angle cistern	GTV(CT/MRT) entspricht GTV(PET).
07	Meningeom	clivus, zerebellopontin, angle cistern	PET verbessert Tumorabgrenzung im Sinus cavernosus und der Sellaregion. Ipsilateraler Sinus cavernosus, ipsilateraler Nervus opticus und Sellaregion kann verschont werden.
08	Meningeom	spheno-orbital	PET verbessert Tumorabgrenzung in der Orbitaregion, in der Sellaregion und im Sinus cavernosus. Sellaregion und beide Sinus cavernosi müssen in das PTV einbezogen werden.
09	Meningeom	spheno-orbital	PET verbessert Tumorabgrenzung im ipsilateralen Sinus cavernosus und der Sellaregion. Beide müssen in das PTV einbezogen werden.
10	Meningeom	frontal, parasagittal	GTV(CT/MRT) entspricht GTV(PET).
11	Astrozytom	links temporal	PET verbessert Abgrenzung des postoperativen Residualtumors.
12	Glioblastom	rechts okzipital	PET verbessert Abgrenzung des postoperativen Residualtumors.

Tabelle 3.3: Einfluß der ¹¹C-Methionin-PET-Untersuchung auf die GTV-Definition in der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie. Analyse von 9 Meningeom-Patienten und 3 Gliom-Patienten.

4 Diskussion

4.1 Automatische Fusion von CT und ^{11}C -Methionin-PET

Innerhalb der letzten Jahre wurden neue, Intensitäts-basierte Algorithmen entwickelt, die deutliche Fortschritte in der automatischen multimodalen Bildfusion erlaubten. Dies ist in erster Linie Folge einer vermehrten Nutzung informationstheoretischer Ähnlichkeitsmaße. Das grundsätzliche Prinzip dieses Ansatzes ist die Quantifizierung der Güte eines bestimmten Fusionszustandes im Hinblick auf die statistische „Ähnlichkeit“ beider Datensets. Das Ähnlichkeitsmaß muß so beschaffen sein, daß es einen maximalen Wert erreicht, sobald beide Datensets optimal zueinander ausgerichtet sind. Dieser Ansatz wird oft unter Benutzung eines Optimierungsschematas implementiert: für jeden Registrierungszustand wird das resultierende Ähnlichkeitsmaß berechnet. Dann muß vom Algorithmus die starre Transformation gefunden werden, für die das korrespondierende Ähnlichkeitsmaß beider Datensets maximal ist.

Die Problematik der multimodalen Bildregistrierung ist ins Zentrum der Forschung gerückt [51, 56, 71], da es bedeutend schwieriger ist, ein geeignetes Ähnlichkeitsmaß für die multimodale als für die monomodale Registrierung zu finden. In den letzten Jahren wurden Intensitäts-basierte Fusionsmethoden verfügbar, die eine automatische Fusion beinahe aller Bildmodalitätskombinationen erlaubten. Oft sind diese Methoden älteren Ansätzen in Genauigkeit und Robustheit überlegen [67, 68]. Das Prinzip der *mutual information* hat sich dabei als eines der geeignetsten Ähnlichkeitsmaße zur multimodalen Bildfusion erwiesen [10, 57, 63, 66]. Es wurde erfolgreich zur Registrierung verschiedener Modalitäten, einschließlich CT, MRT, PET und SPECT eingesetzt. Dabei kann das *mutual information*-Kriterium als sehr allgemeingültig angesehen werden, da nur wenige Voraussetzungen bezüglich des Verhältnisses der Intensitätswerte beider Datensets zueinander erfüllt sein müssen.

Die Integration der ^{11}C -Methionin-PET Untersuchung hat das Potential, die stereotaktische Bestrahlungsplanung deutlich zu verbessern. Eine Marker-basierte CT/ ^{11}C -Methionin-PET-Fusion ist zwar auch für die Routine grundsätzlich möglich, hat aber den Nachteil einer erhöhten Patientenbelastung durch die Fixation im PET. In dieser Studie tolerierten 2 von 12 Patienten (17%) die lange Fixationsdauer im PET nur schlecht, bedingt durch Bewegungsartefakte war in diesen Fällen die Goldstandard-Fusion fehlerhaft. Daher ist eine genaue, robuste und schnelle Fusionsmethode ohne Verwendung eines Stereotaxierahmens wünschenswert.

Die automatische Fusion von ^{11}C -Methionin-PET-Daten mit morphologischen Bildgebungsmodalitäten stellt wegen der schlechten Darstellung morphologischer Details im ^{11}C -Methionin-PET eine besondere Herausforderung dar und ist ein extremes Beispiel für die multimodale Bildfusion. Es stellte sich die Frage, wie ähnlich multimodale Bilddaten einander zu sein haben, um über das *mutual information*-Kriterium miteinander zu fusionieren zu sein.

In dieser Studie wurde ein Algorithmus zur automatischen Bildfusion validiert, der in einer kommerziell erhältlichen Software zur Bestrahlungsplanung (BrainLABTM) implementiert ist.

Der untersuchte Algorithmus basiert auf dem Kriterium der *mutual information* und ist geeignet zur multimodalen Bildfusion ohne spezielle Anforderung an die Durchführung der jeweiligen Bildgebung zu stellen. Sowohl CT/MRT- als auch CT/PET-Daten konnten so fusioniert werden.

Bei der Berechnung des globalen Maximums des Ähnlichkeitsmaßes wird ein Multiresolution-Ansatz verwendet, um die Berechnung zu beschleunigen und um das Finden lokaler Maxima zu vermeiden. Da die Berechnung des Ähnlichkeitsmaßes rechenintensiv ist, sollte die Zahl der nötigen Berechnungen zum Bestimmen des Optimums möglichst gering gehalten werden. Dies wird erreicht durch Verwendung eines Optimierungsschematas, das bereits berechnete Ähnlichkeitsmaße benutzt, um eine Serie von leicht zu optimierenden Polynom-Näherungen des Ähnlichkeitsmaßes zu erstellen.

4.2 Validierung

Mit der breiten Anwendung bildverarbeitender Methoden in der Medizin hat auch die Notwendigkeit standardisierter Validierungsstudien zugenommen. Die wichtigsten bildverarbeitenden Methoden im medizinischen Bereich sind Segmentierungsaufgaben, Bildregistrierungen und Visualisierungstechniken. Einen großen Zuwachs zeigten vor allem Methoden zur Bildregistrierung. Dies betrifft nahezu alle bildgestützte Therapiebereiche. Aus der Radiologie, Nuklearmedizin, Chirurgie, insbesondere der Neurochirurgie und aus der Strahlentherapie sind Bildfusionsmethoden nicht mehr wegzudenken.

Ein besonders geeignetes Anwendungsgebiet stellt die Registrierung kranialer Bilddaten dar. Durch fehlende Bewegungsmöglichkeiten eignet sich dieser Bereich besonders für starre Registrierungsverfahren. Dies erleichtert die Bildfusion und macht eine höhere Genauigkeit der Registrierung möglich. Daher war das Gehirn schon früh ein Ziel klinisch angewandter Bildregistrierung.

Zunächst waren vor allem Registrierungsverfahren verbreitet, die auf manueller Registrierung oder auf externen Landmarken beruhten. Mit den großen Fortschritten in der Computertechnologie fanden in den letzten Jahren immer mehr automatische Algorithmen zur Bildregistrierung Anwendung. Der Anstieg an Veröffentlichungen zu diesen neuen Verfahren wurde aber nur begrenzt begleitet von einem Anstieg an Validierungsstudien.

Für eine klinische Anwendung und auch zum Vergleich der vielen parallel existierenden Verfahren ist eine Validierung unerlässlich. Leider existiert in der Literatur keine Einheitlichkeit zur Validierung retrospektiver Registrierungsverfahren. Da in vielen Fällen keine standardisierten Validierungsstudien vorliegen und sich die durchgeführten Studien häufig in der Methodik unterscheiden, ist der direkte Vergleich publizierter Validierungsarbeiten meist nicht sinnvoll.

Eine standardisierte Validierung zeichnet sich aus durch standardisierte Validierungsmethoden, das Design von Validierungsdatensätzen, dem Erstellen einer „ground truth“ d. h. eines Goldstandards für die Registrierung und einer standardisierten Quantifizierung der Validierungsergebnisse [29].

4.2.1 Einteilung von Validierungsstudien

Ein wichtiges Kriterium für eine systematische Einteilung der verschiedenen Validierungsmethoden ist das Vorhandensein oder Fehlen eines Goldstandards („ground truth“).

Für interaktive Registrierungsverfahren wird häufig die Interobserver-Variabilität als Maß für die Registrierungsgenauigkeit bestimmt. Die Variabilität der Registrierungsergebnisse wird unter der Annahme, daß sich die erzielten Ergebnisse um den unbekanntesten, optimalen Registrierungszustand sammeln, als Kriterium verwendet. Es liegt damit kein Goldstandard vor.

Werden sogenannte Software-Phantome verwendet, werden aus existierenden Bilddaten durch Anwendung einer bekannten Transformation simulierte, neue Bilddaten generiert. Durch die bekannte Transformation ist der Goldstandard gegeben. Mittels Bildnachbearbeitung können die Datensätze einer anderen Bildmodalität simuliert werden. Ein Nachteil ist der fragliche Realismus der simulierten Bilddaten.

Dieser Nachteil kann durch Verwendung realer, physikalischer Phantome umgangen werden. Hier können Marker verwendet werden, deren Verwendung am Patienten aufgrund der Invasivität nicht in Frage kommt. Ein realistisches, aber ethisch nicht unbedenkliches Phantom zur Registrierungsvalidierung für die CT/MRT-Registrierung wurde von Hemler u. a. [25] vorgestellt, der anhand einer Leiche mit intrazerebral implantierten Markern ein Referenzdatenset generierte.

Am realitätsnächsten sind klinische Datensätze. Hier wird noch zwischen prospektiv erstellten und nicht prospektiv erstellten Datensätzen unterschieden. Prospektiv erstellte Datensätze werden unter Verwendung bestimmter Vorrichtungen zur späteren Registrierung, beispielsweise durch Verwendung externer Marker, akquiriert. Eine Goldstandard-Transformation ist für reale multimodale Bilddaten unbekannt, kann aber durch prospektive Maßnahmen wie die eben erwähnten externen Marker approximiert werden.

4.2.2 Vanderbilt-Studie

Ein wichtiges Beispiel für eine standardisierte Validierungsstudie stellt die Vanderbilt-Evaluation dar [67, 68]. Ziel des Evaluierungs-Projekts der Vanderbilt University war der Vergleich retrospektiver Registrierungsalgorithmen. Hierzu wurde Patienten, die sich einem neurochirurgischen Eingriff unterziehen mußten, Marker in die Schädelkalotte implantiert und anschließend kraniale Bildgebungen durchgeführt (CT, MRT, FDG-PET). Über die Marker konnte die Goldstandard-Registrierung festgelegt werden. Anschließend wurden durch Bildnachbearbeitung die Marker in den Datensätzen unkenntlich gemacht und die Datensätze über das Internet verschiedenen Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt. Von den Teilnehmern wurde so ohne Kenntnis der Goldstandard-Transformation eine retrospektive Registrierung durchgeführt und die Transformationsmatrizen der getesteten Algorithmen nach Vanderbilt übermittelt. In Vanderbilt wurde durch Vergleich mit dem Goldstandard der Registrierungsfehler quantifiziert. Der Registrierungsfehler wurde an acht intrakraniellen Punkten ermittelt. Für die MRT/PET-Registrierung betrug die mediane Abweichung korrespondierender Punkte bei zwölf getesteten Registrierungsverfahren zwischen 2.0 und 5.3 mm [68]. Volumenbasierte Algorithmen waren dabei den oberflächenbasierten überlegen [67]. Eine CT/PET-Registrierung wurde nicht durchgeführt.

Damit hat dieses Projekt, das sich zum ersten Mal der standardisierten Validierung widmete, einen wichtigen Beitrag zur Etablierung retrospektiver Registrierungsverfahren geleistet.

Da die Fragestellung für diese Studie sich explizit auf die Möglichkeit der Registrierung von ^{11}C -Methionin-PET-Daten bezog und seitens der Vanderbilt University keine ^{11}C -Methionin-

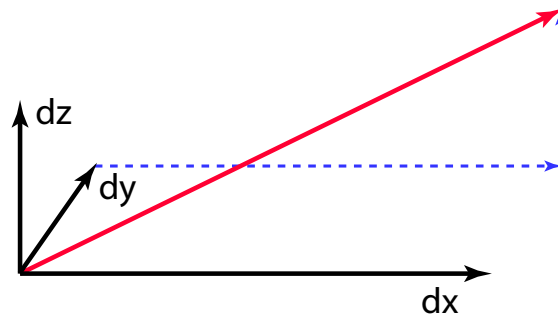


Abbildung 4.1: Dreidimensionaler Fehler $\Delta x, \Delta y, \Delta z < \Delta x + \Delta y + \Delta z$

PET-Bilddaten zur Verfügung standen, wurde auf eine Teilnahme verzichtet und eine eigene Validierungsstudie durchgeführt

4.2.3 Methodendiskussion

In der Literatur existiert keine Einheitlichkeit zur Validierung retrospektiver Registrierungsverfahren, ein Beispiel für eine standardisierte Validierung stellt die erwähnte Vanderbilt-Evaluation dar.

Für diese Studie wurde versucht, Erkenntnisse aus vorangegangenen Validierungsstudien bei der Planung der Methodik zu berücksichtigen.

In einigen Publikationen wird die Abweichung für die drei Raumachsen getrennt wiedergegeben, aussagekräftiger scheint aber der dreidimensionale Vektor zu sein (Abbildung 4.1).

In älteren Validierungsstudien Landmarken-basierter Verfahren wird oft der „Fiducial Registration Error“ (FRE) als Maß für die Registrierungsgenauigkeit bestimmt. Der FRE ist der Registrierungsfehler derjenigen Punkte, über die die Registrierung bestimmt wird („fiducials“). Es wurde von Fitzpatrick u. a. [12] theoretisch gezeigt, daß dieses Verfahren ungeeignet ist, eine exakte Aussage über die Registrierungsgenauigkeit zu erlauben. Dem FRE in dieser Hinsicht überlegen ist der „Target Registration Error“ (TRE). Dieser Wert gibt den Registrierungsfehler im Bereich interessierender Strukturen an, außerhalb von Landmarken, über die die Registrierung berechnet wurde. Von anderen Autoren wurde an klinischen Beispielen demonstriert, daß die Überlagerungsgenauigkeit externer Landmarken nur geringen Rückschluß auf die Überlagerungsgenauigkeit im Inneren der Schädelkalotte erlaubt. Daraus ergibt sich, daß eine Validierung auf die Ermittlung des TRE gerichtet sein sollte.

Daher wurden als Konsequenz für diese Validierungsstudie externe Marker als fiducials genutzt, um die Goldstandard-Transformation zu berechnen, nicht zur direkten Messung eines Überlagerungsfehlers der Marker. Der Registrierungsfehler wurde wie beschrieben im Inneren der Kalotte an allen Punkten innerhalb eines repräsentativen VOI bestimmt.

Für eine realitätsnahe Validierung schienen reale Bilddaten am geeignetsten.

Für reale multimodale Bilddaten eines Patienten ist die optimale Transformationsmatrix unbekannt. Als Annäherung an die unbekannt „wahre Transformationsmatrix“ dient die durch eine Goldstandard-Registrierung erhaltene Transformationsmatrix. Obwohl die Verwendung externer Referenzmarker als Goldstandard in der Literatur weit verbreitet ist [56, 62, 67, 68], gibt es inhärente Fehlerquellen:

1. *Präzision der Marker-Abbildung*: Dies betrifft vor allem die MRT, nur in geringem Ausmaß die Computertomographie. In der MRT können durch Verzerrungen des Magnetfelds in der Peripherie die Marker geometrisch falsch abgebildet werden [13, 71]. Für das Transmissions-PET ist die Marker-Abbildung durch die geringere Auflösung etwas erschwert. Daher wurde wie voranstehend beschrieben ein Punkt-zu-Linie Überlagerungsverfahren angewendet, um eine potentielle systematische Fehlerquelle auszuschließen.
2. *Präzision der Marker-Definition*: Für die CT wurde die Markerdefinition automatisch durch ein Schwellenwertverfahren bestimmt, für das Transmissions-PET wurde die Definition der Marker manuell durchgeführt. Dies beinhaltet eine geringe, aber mögliche intra- und inter-Observer Variabilität.
3. *Präzision der Marker-Überlagerung*: Die Genauigkeit der Marker-Überlagerung ist von der Genauigkeit des Fixationssystems abhängig. Das hier verwendete nicht invasive Fixationssystem durch eine thermoplastische Maske (BrainLAB™) wurde in verschiedenen Untersuchungen validiert, mit einem Abweichungsvektor von 1.5 mm [4, 55].

Daher ist der hier gemessene geometrische Fehler nicht nur Folge einer unterschiedlichen Registrierung sondern eine Kombination aus einem Registrierungsfehler und oben erwähnten Fehlerquellen.

4.3 Bewertung der Ergebnisse

Folgende Gesichtspunkte wurden bei der Validierung berücksichtigt:

1. Ist eine automatische CT/¹¹C-Methionin-PET-Fusion grundsätzlich möglich?
2. Wie hoch ist die Genauigkeit im Vergleich zu einer Marker-basierten Goldstandard-Fusion?
3. Wie robust ist die Methode bezüglich unterschiedlicher Ausgangsbedingungen vor der Fusion, d. h. wie wirken sich Unterschiede in der Kopflagerung bei beiden Bildakquisitionen auf die Bildfusion aus?

Die automatische Bildfusion CT/¹¹C-Methionin-PET war für alle Fälle möglich, nach visueller Evaluation zeigte sich jeweils ein Fusionsergebnis ohne ersichtlichen eindeutigen Fehler.

Die quantitativen Ergebnisse der Genauigkeitsprüfung zeigten eine mittlere Abweichung zwischen Goldstandard-Methode und Testmethode von 2.4 mm im untersuchten VOI. Damit lag die mittlere Abweichung deutlich unter der im PET erreichbaren Auflösung.

Wie bereits erwähnt, ist die hier gemessene geometrische Abweichung aber nicht nur Folge einer falschen Registrierung sondern eine Kombination aus einem Registrierungsfehler und bereits dargestellten Fehlerquellen.

Damit, und unter Berücksichtigung der räumlichen Auflösung des PET, die in axialer Richtung 4.3 mm und 4.2 mm in transaxialer Richtung beträgt, kann die mittlere Fusionsgenauigkeit von 2.4 mm innerhalb des getesteten VOI als akzeptabel angesehen werden.

Die Robustheit gibt einen Hinweis auf die Auswirkungen von Änderungen der initialen Bildausrichtung, beispielsweise durch Verkippungen, Rotation und Verschiebung, auf das Ergebnis der Fusion. Idealerweise sollte das Fusionsergebnis unabhängig von der initialen Ausrichtung der Datensätze für den Fusionsprozeß sein. In der Praxis gilt dies nur für die Goldstandard-Fusion, nicht für den automatischen Bildfusionsalgorithmus. Besonders für die multimodale Bildregistrierung ist die Robustheit eine wichtige Eigenschaft, da die Einbeziehung verschiedener Aufnahmetechniken eine identische Patientenpositionierung, das heißt, die initiale Ausrichtung der Datensätze mit denen der Algorithmus arbeiten muß, schwierig macht.

Gegenüber Veränderungen in der initialen Ausrichtung beider Datensätze zueinander vor Beginn der automatischen Fusion zeigte sich der Algorithmus im untersuchten Bereich als robust. Die mittleren Registrierungsunterschiede zwischen Fusionen unterschiedlicher Startposition waren <1 mm. Größere Veränderungen des initialen Registrierungszustandes, sei es als Translation oder Rotation, wurden nicht systematisch getestet, da sie in der Routine kaum vorkommen. Sollte dies doch einmal der Fall sein, ist dies leicht durch eine manuelle Vorfusion zu beheben. Jedoch war es in Vorversuchen möglich, eine erfolgreiche automatische Fusion durch extreme Veränderungen der initialen Ausgangsposition zu verhindern. Nicht

systematisch getestet wurden Kombinationen aus Translationen und Rotationen, wie sie in der Realität vorkommen. In Vorversuchen hatten sich keine größeren Abweichungen für kombinierte Veränderungen der Ausgangsposition ergeben, so daß auf Kombinationen zugunsten einer getrennten Betrachtung von Translationen und Rotationen verzichtet wurde.

Die Ergebnisse zeigen eine leicht höhere Sensitivität bezüglich Rotationsänderungen als gegenüber Translationsänderungen. Insgesamt betrachtet ist der Einfluß von verschiedenen Ausgangszuständen in der Bildausrichtung innerhalb der getesteten Intervalle sehr klein ($\ll 1$ mm). Dies zeigt, daß der Algorithmus in der Lage ist mit verschiedenen Lagerungen des Patienten während der CT- und PET-Aufnahme zurecht zu kommen.

Die hohe Genauigkeit und Robustheit der automatischen Bildfusion-Methode bestätigt, daß die *mutual information* ein verlässliches und nützliches Optimierungskriterium für die Bildregistrierung darstellt. Außerdem konnte gezeigt werden daß dieser Algorithmus ein gutes Verfahren für die multimodale Bildregistrierung darstellt wie es in der Klinik gefordert wird.

Die visuelle Erfassung von Registrierungsfehlern ist ein notwendiger Schritt in der Qualitätsevaluation und stellt das traditionelle Verfahren dar das von Klinikern eingesetzt wird. Aber die visuelle Qualitätsevaluation hat ihre Limitationen wie von Wong u. a. [70] gezeigt wurde. Die dabei verwendeten PET-Datensätze waren FDG-PET-Aufnahmen die eine viel bessere Darstellung der Anatomie zeigen als dies für ^{11}C -Methionin-PET-Daten der Fall ist. Deshalb erscheint es sinnvoll anzunehmen, daß die Schwierigkeiten der visuellen Qualitätsevaluation noch deutlicher hervortreten sobald es sich um die Bildfusion von ^{11}C -Methionin-PET-Daten handelt. Einige anatomische Strukturen zeigen eine hohe Methionin-Aufnahme (beispielsweise Tränen- und Speicheldrüsen) und können als interne Landmarken verwendet werden. Außerdem kann die Schädelkante sowie innere und äußere Liquorräume zur Abschätzung der Genauigkeit der Bildfusion herangezogen werden. Dadurch kann die visuelle Bildanalyse durchaus dazu verwendet werden, schwerwiegende Fehler in der Bildregistrierung von CT- und PET-Daten zu erkennen und dies sollte deshalb vom Arzt vor der Markierung des Tumolvolumens überprüft werden.

In dieser Studie war in zwei Fällen eine Ungenauigkeit der Marker-basierten Fusionsmethode durch Bewegungen der Patienten deutlich sichtbar. Es ergab sich ein wahrnehmbarer Unterschied zwischen automatischem Fusionsergebnis und dem Ergebnis der Goldstandard-Fusion. Dieser Unterschied war das Ergebnis von Bewegungsartefakten während der PET-Aufnahme. Bei Verwendung der automatischen Bildfusion kann die PET-Untersuchung ohne Fixation des Kopfes durchgeführt werden und wird dadurch deutlich besser toleriert, besonders von älteren Patienten. In Anbetracht der hohen Zahl von gewünschten PET-Untersuchungen stellt die kürzere Untersuchungszeit ohne Kopffixierung und Stereotaxierahmen auch einen ökonomischen Vorteil dar.

4.4 Auswirkung der ^{11}C -Methionin-PET-Integration auf die stereotaktische Bestrahlungsplanung

Die hohe Affinität von Meningeomen und Gliomen für Methionin wurde bereits in früheren Studien [7, 22, 24, 26, 27, 31, 39, 45, 48, 49] beschrieben.

Eine vermehrte Methionin-Aufnahme spiegelt einen vermehrten Aminosäuretransport wider, nicht eine gesteigerte Proteinsynthese [28].

Dem gesteigerten Aminosäuretransport scheint dabei eine veränderte Membranzusammensetzung im Sinne einer vermehrten Expression von Aminosäurecarriersystemen zugrunde zu liegen. Für die menschliche Gliom-Zelllinie 86HG-39 zeigten beispielsweise Langen u. a. [35] eine Abhängigkeit des Aminosäuretransports von der Proliferationsrate und die Induktion des Aminosäuretransportsystems L in schnell proliferierenden Zellen.

Auch mit einer gesteigerten Angiogenese wurde eine vermehrte Methionin-Aufnahme in Gliomen in Korrelation gesehen [33].

Das Ziel der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie ist das Erzielen einer hohen Tumorkontrolle bei minimalen Risiko von Nebenwirkungen. Das zur Verfügung stellen einer exakten Definition der Tumorausdehnung ist ein wichtiger Schritt in der stereotaktischen Bestrahlungsplanung.

Bei Gliomen wird das GTV unter Berücksichtigung der kontrastmittelanreichernden Areale im CT und MRT ermittelt. MRT und CT sind oft für die Definition der Tumorausdehnung nicht ausreichend, im besonderen bei operativ vorbehandelten Patienten bei denen nicht zwischen residualem Tumorgewebe und postoperativen Veränderungen (Störungen der Blut-Hirn-Schranke und Ödemen) differenziert werden kann. Frühere Studien zeigten den Einfluß beider Untersuchungstechniken auf die Definition des Tumolvolumens [32]. Meningeome infiltrieren jedoch die Sellaregion, den Sinus cavernosus, das Tentorium, die Falx cerebri und Strukturen der Dura mater. In diesen Regionen, die ein Kontrastmittelverhalten ähnlich dem von Meningeomen selbst zeigen, ist es oft unmöglich alleine mit CT oder MRT das Ausmaß der Tumordinfiltration mit hoher Genauigkeit anzugeben. Schwierigkeiten in der Festlegung der Tumorausdehnung sind auch bekannt für die angrenzenden knöchernen Strukturen mit besonderen Gefahren bei Infiltration von Meningeomen in orbitale Strukturen, in die Schädelbasis oder in den Clivus. Bei Verwendung des ^{11}C -Methionin-PET können die Tumorgrenzen mit höherer Genauigkeit bestimmt werden und – in Folge davon – kritische Strukturen wie die Sehnerven, die Hypophyse, der Sinus cavernosus mit dem N. trochlearis, dem N. abducens, dem N. trigeminus, dem Hirnstamm, dem Hypothalamus von hohen Bestrahlungsdosen verschont werden.

Neben ^{11}C -Methionin gibt es noch weitere Marker des Aminosäuretransports wie IMT oder FET. Die Verteilung dieser Tracer im normalen Hirngewebe sowie im Tumorgewebe

gleicht der von Methionin. Bereits in früheren Studien der Arbeitsgruppe wurde der Einfluß des IMT-SPECT auf die Bestrahlungsplanung von Patienten mit Hirngliomen untersucht [16, 20, 21, 36]. IMT hat eine hohe Spezifität für Tumorgewebe und kann das Zielvolumen der Bestrahlungsplanung deutlich beeinflussen. Da der Metabolismus von IMT und Methionin in Hirngliomen derselbe ist und da die Tumorausdehnung definiert über IMT-SPECT und ^{11}C -Methionin-PET vergleichbar ist [64], dürfen die Resultate dieser IMT-SPECT-Studie für ^{11}C -Methionin-PET extrapoliert werden. Die PET-Untersuchung hat den Vorteil der höheren Auflösung und ist viel geeigneter zur Integration in stereotaktische Bestrahlungssysteme. Der getestete automatische CT/PET-Bildfusionsalgorithmus erlaubt die Integration dieser Untersuchungstechniken in Dosis-Eskalations-Studien von Hirngliomen mittels einer stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie. In Studien wurde gezeigt, daß FET die selben Aufnahmecharakteristik in Hirntumoren zeigt wie Methionin [65]. Der Vorteil des Aminosäureanalogons FET ist die Möglichkeit der Radiomarkierung mit ^{18}F . ^{18}F hat eine mehr als fünfmal längere physikalische Halbwertszeit als ^{11}C und kann dadurch auch an PET-Zentren ohne eigenes Zyklotron verteilt werden.

Die Auflösung des PET von circa 3-4 mm und die Möglichkeit eines mittleren Registrierungsfehlers von 2.4 mm muß bei der Planung des Zielvolumens berücksichtigt werden. In Anbetracht der Ergebnisse dieser Studie empfiehlt sich ein Sicherheitsrand von etwa 3 mm. Dieser Sicherheitssaum erschwert sicherlich die Integration der PET-Bildgebung in die Bestrahlungsplanung einer Radiochirurgie. Daher ist das Haupteinsatzgebiet der Integration der PET-Bildgebung die Therapieplanung der stereotaktisch fraktionierten Bestrahlung.

Zusammengefaßt hat die Studie gezeigt, daß die automatische Bildfusion basierend auf dem Kriterium der *mutual information* eine schnelle, genaue und robuste Möglichkeit darstellt, ^{11}C -Methionin-PET- und CT-Datensätze zu registrieren. Die mittlere Abweichung der automatischen Bildfusion zur Goldstandard-Methode war kleiner als die Voxelgröße der PET-Bildgebung. Die Genauigkeit des Fusionsalgorithmus ist damit für den klinischen Gebrauch in der Stereotaxie ausreichend und der Registrierungsgenauigkeit, die in Studien anderer Verfahren ermittelt wurde, überlegen oder ebenbürtig.

Die PET-Bildgebung ohne Kopffixierung stellt eine geringere Patientenbelastung dar, wird von den Patienten bei weitem besser vertragen und ist in der klinischen Praxis deutlich einfacher durchzuführen. Dies spricht für die Anwendung der automatischen Bildfusion und gegen eine Anwendung der Goldstandard-Fusionsmethode in der Routine.

Erste klinische Erfahrungen zeigten, daß die ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung die Definition des Zielvolumens zur stereotaktisch fraktionierten Bestrahlung von Meningeomen und Gliomen verbessern kann. Der Einfluß der ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung auf die Bestrahlungsplanung wird in weiteren Studien noch eingehender untersucht werden.

Es ist zu erwarten, daß die in neuerer Zeit aufkommenden kombinierten PET/CT-Scanner die Bildfusion teilweise ersetzen werden und ein Optimum an Registrierungsgenauigkeit bieten. Dennoch wird die Methode der Software-gestützten retrospektiven Bildfusion weiterhin von Vorteil sein, da nur durch ein retrospektives Verfahren eine größtmögliche Flexibilität im Hinblick auf Zeitpunkt, Ort und Art der Bildakquisition möglich ist. Auch für

4 Diskussion

die Integration der MRT in die Bestrahlungsplanung steht auf absehbare Zeit noch kein kombiniertes Bildakquisitionssystem zur Verfügung.

Es ist zu erwarten, daß die Technik der automatischen Bildregistrierung sowie neue PET/CT-Scanner die Integration funktioneller Bilddaten in die Bestrahlungsplanung deutlich vereinfachen werden und damit die Definition des Zielvolumens auf der Basis maximaler Information möglich sein wird.

5 Zusammenfassung

In vorliegender Studie wurde die Möglichkeit der Bildfusion zur Integration der L-[¹¹C-methyl]-Methionin-Positronenemissionstomographie in die stereotaktische Bestrahlungsplanung von Hirntumoren untersucht und die Genauigkeit des Fusionsergebnisses an realen Datensätzen validiert.

Durch die stereotaktischen Bestrahlungsplanung ist eine physikalisch sehr genau definierte Dosisapplikation möglich. Für eine exakt dem Tumor angepasste Bestrahlung ist die Definition des Zielvolumens daher der entscheidende Faktor. Durch die Bildfusion multimodaler Bildgebungsmodalitäten wie CT, MRT und PET kann die Zielvolumendefinition erheblich verbessert werden. Insbesondere der Integration funktioneller Bildgebungsmethoden kommt immer größere Bedeutung zu, gleichzeitig kann aber die Durchführung der Bildfusion durch den geringeren anatomischen Detailreichtum erschwert sein.

Verschiedene Methoden der Bildfusion wurden diskutiert. Ein voxelbasiertes Verfahren zur Bildfusion wurde im klinischen Einsatz für die Bestrahlungsplanung stereotaktisch zu bestrahlender Hirntumoren getestet: Für die Bildfusion von CT-Daten mit ¹¹C-Methionin-PET-Daten wurde ein auf dem Ähnlichkeitsmaß der *mutual information* basierender Algorithmus der BrainLAB AG zur retrospektiven automatischen Bildfusion verwendet. Das Fusionsergebnis wurde anhand zwölf realer multimodaler Datensätze validiert. Dabei handelte es sich um die Bildgebung (jeweils CT, MRT und ¹¹C-Methionin-PET) von Patienten, die sich einer stereotaktisch fraktionierten Bestrahlung bei verschiedenen Hirntumorentitäten unterzogen.

Es zeigte sich, daß die Fusion von CT- und ¹¹C-Methionin-PET-Datensätzen durch die getestete Software für alle untersuchten Datensätze möglich war. Die Fusionsergebnisse waren subjektiv als gut zu beurteilen.

Um die Güte der Bildfusion auch objektiv quantifizieren zu können wurde ein Goldstandard für die Bildfusion entwickelt. Dabei handelte es sich um eine prospektive Bildfusionsmethode über feste Referenzpunkte. Der Vergleich von Goldstandard und Testmethode erlaubte die Quantifizierung von Genauigkeit und Robustheit der Fusionsergebnisse.

Der dreidimensionale Vektor, der die Abweichung zwischen Goldstandard-Fusion und automatischer Fusion angibt und somit den Fusionsfehler repräsentiert, lag mit 2.4 mm im Bereich der Voxelgröße der PET-Bildgebung.

Die Robustheit des Verfahrens, die die Empfindlichkeit des Algorithmus gegenüber verschiedenen Startbedingungen vor der Fusion widerspiegelt, wurde durch die mittlere Abweichung

5 Zusammenfassung

der Fusionsergebnisse nach Veränderung der Ausgangspositionen vor Fusion gemessen und lag in allen Fällen unter 1.0 mm.

Die Genauigkeit und Robustheit der Fusion war gemessen an der im PET erreichbaren Voxelgröße als hoch anzusehen. Die Methode erscheint damit geeignet zur Verwendung in der Planung einer stereotaktisch fraktionierten Bestrahlung.

Der Einfluß der Integration der ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung auf die Definition des Zielvolumens wurden für alle untersuchten Patienten dargestellt. Dabei ergab sich durch das ^{11}C -Methionin-PET für Meningeome in 66% der Fälle ein Informationsgewinn und damit eine verbesserte Definition des GTV. Für high grade-Gliome zeigte sich eine verbesserte Abgrenzung zwischen unspezifischen postoperativen Veränderungen und vitalem Residualtumorgewebe.

Der untersuchte Algorithmus erwies sich damit als effiziente und im Vergleich zu anderen Verfahren für die klinische Routine geeignetste Methode zur Integration der funktionellen ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung in die Bestrahlungsplanung. Die Definition des Zielvolumens und damit die Qualität der Bestrahlungsplanung stereotaktisch fraktionierter Bestrahlungsschemata wird durch die Integration der ^{11}C -Methionin-PET-Bildgebung verbessert.

Literaturverzeichnis

- [1] Alexander, E., Kooy, H.M., van Herk, M., Schwartz, M., Barnes, P.D., Tarbell, N., Mulkern, R.V., Holupka, E.J., Loeffler, J.S.
Magnetic resonance image-directed stereotactic neurosurgery: use of image fusion with computerized tomography to enhance spatial accuracy [see comments].
J. Neurosurg. 83 (1995) 271–276
- [2] Alheit, H., Dornfeld, S., Dawel, M., Alheit, M., Henzel, B., Steckler, K., Blank, H., Geyer, P.
Patient position reproducibility in fractionated stereotactically guided conformal radiotherapy using the BrainLab mask system.
Strahlenther. Onkol. 177 (2001) 264–268
- [3] Ardekani, B.A., Braun, M., Hutton, B.F., Kanno, I., Iida, H.
A fully automatic multimodality image registration algorithm.
J. Comput. Assist. Tomogr. 19 (1995) 615–623
- [4] Auer, F., Grosu, A.L., Schill, S., Stärk, S., Molls, M.
Accuracy of patients localization with modified mask fixation in stereotactic fractionated radiotherapy of brain tumors.
Strahlenther. Onkol. 177 (2001) 80
- [5] Bartenstein, P., Weiller, C.
Hirn-SPECT in der Neurologie: Eine kritische Übersicht.
Der Nuklearmediziner 4 (1994) 299–308
- [6] Baumert, B.G., Lutterbach, J., Bernays, R., Davis, J.B., Heppner, F.L.
Fractionated stereotactic radiotherapy boost after post-operative radiotherapy in patients with high-grade gliomas.
Radiother. Oncol. 67 (2003) 183–190
- [7] Bergstrom, M., Collins, V.P., Ehrin, E., Ericson, K., Eriksson, L., Greitz, T., Halldin, C., von Holst, H., Langstrom, B., Lilja, A.
Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga]EDTA, [11C]glucose, and [11C]methionine.
J. Comput. Assist. Tomogr. 7 (1983) 1062–1066

- [8] Brix, G., Zaers, J., Adam, L.E., Bellemann, M.E., Ostertag, H., Trojan, H., Haberkorn, U., Doll, J., Oberdorfer, F., Lorenz, W.J.
Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol.
National Electrical Manufacturers Association.
J. Nucl. Med. 38 (1997) 1614–1623
- [9] Cho, K.H., Hall, W.A., Lo, S.S., Dusenbery, K.E.
Stereotactic radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy boost for patients with glioblastoma multiforme.
Technol. Cancer Res. Treat. 3 (2004) 41–49
- [10] Collignon, A., Maes, F., Delaere, D., Vandermeulen, D., Suetens, P., Marchal, G.
Automated multimodality image registration using information theory.
In: „Information Processing in Medical Images“ Bizais, Y. (Hrsg.) .
Kluwer, Ile de Berder, Jun 1995 (IPMI 95), 263–274
- [11] van den Elsen, P.A., Pol, E.J.D., Viergever, M.A.
Medical image matching-a review with classification.
IEEE Eng. Med. Biol. Mag. 12 (1993) 26–39
- [12] Fitzpatrick, J.M., West, J.B., C. R. Maurer, J.
Predicting error in rigid-body point-based registration.
IEEE Trans. Med. Imaging 17 (1998) 694–702
- [13] Fransson, A., Andreo, P., Potter, R.
Aspects of MR image distortions in radiotherapy treatment planning.
Strahlenther. Onkol. 177 (2001) 59–73
- [14] Fuss, M., Debus, J., Lohr, F., Huber, P., Rhein, B., Engenhardt-Cabillic, R., Wannemacher, M.
Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48 (2000) 1381–1387
- [15] Ganz, J.C.:
Gamma knife surgery. 2. Auflage
Springer-Verlag, Wien-New York, 1997
- [16] Grosu, A.L., Feldmann, H., Dick, S., Dzewas, B., Nieder, C., Gumprecht, H., Frank, A., Schwaiger, M., Molls, M., Weber, W.A.
Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 54 (2002) 842–854
- [17] Grosu, A.L., Feldmann, H.J., Stärk, S., Pinsker, M., Nieder, C., Kneschaurek, P., Lumenta, C., Molls, M.
[Stereotactic radiation therapy with a modified linear accelerator in patients with brain metastases].
Nervenarzt 72 (2001) 770–781

- [18] Grosu, A.L., Lachner, R., Wiedenmann, N., Stark, S., Thamm, R., Kneschaurek, P., Schwaiger, M., Molls, M., Weber, W.A.
Validation of a method for automatic image fusion (BrainLAB System) of CT data and ¹¹C-methionine-PET data for stereotactic radiotherapy using a LINAC: first clinical experience.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 56 (2003) 1450–1463
- [19] Grosu, A.L., Stärk, S., Feldmann, H.J., Kneschaurek, P., Leonardi, M., Lumenta, C., Molls, M.
[Stereotactic convergence irradiation with linear accelerator. Imaging, technique and clinical indications].
Röntgenpraxis 51 (1998) 9–15
- [20] Grosu, A.L., Weber, W., Feldmann, H.J.
PET and SPECT in Three-Dimensional Treatment Planning of Brain Gliomas.
In: „Three-Dimensional Radiation Treatment. Technological Innovations and Clinical Results“ Bd. 34, Feldmann, H.J., Kneschaurek, P., Molls, M. (Hrsg.) .
Karger, 2000, 97–105
- [21] Grosu, A.L., Weber, W., Feldmann, H.J., Wuttke, B., Bartenstein, P., Gross, M.W., Lumenta, C., Schwaiger, M., Molls, M.
First experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine spect in the 3-D radiation treatment planning of brain gliomas.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47 (2000) 517–526
- [22] Gudjonsson, O., Blomquist, E., Lilja, A., Ericson, H., Bergstrom, M., Nyberg, G.
Evaluation of the effect of high-energy proton irradiation treatment on meningiomas by means of ¹¹C-L-methionine PET.
Eur. J. Nucl. Med. 27 (2000) 1793–1799
- [23] Handels, H.:
Medizinische Bildverarbeitung.
B. G. Teubner, Stuttgart-Leipzig, 2000 (Leitfäden der Informatik)
- [24] Hatazawa, J., Ishiwata, K., Itoh, M., Kameyama, M., Kubota, K., Ido, T., Matsuzawa, T., Yoshimoto, T., Watanuki, S., Seo, S.
Quantitative evaluation of L-[methyl-¹¹C] methionine uptake in tumor using positron emission tomography.
J. Nucl. Med. 30 (1989) 1809–1813
- [25] Hemler, P.F., Sumanaweera, T.S., van den Elsen, P.A., Napel, S., Adler, J.
A versatile system for multimodality image fusion.
J. Image. Guid. Surg. 1 (1995) 35–45
- [26] Herholz, K., Holzer, T., Bauer, B., Schroder, R., Voges, J., Ernestus, R.I., Mendoza, G., Weber-Luxenburger, G., Lottgen, J., Thiel, A., Wienhard, K., Heiss, W.D.
¹¹C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas.
Neurology 50 (1998) 1316–1322

- [27] Inoue, T., Kim, E.E., Wong, F.C., Yang, D.J., Bassa, P., Wong, W.H., Korkmaz, M., Tansey, W., Hicks, K., Podoloff, D.A.
Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine PET in detection of malignant tumors.
J. Nucl. Med. 37 (1996) 1472–1476
- [28] Ishiwata, K., Kubota, K., Murakami, M., Kubota, R., Sasaki, T., Ishii, S., Senda, M.
Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo?
J. Nucl. Med. 34 (1993) 1936–1943
- [29] Jannin, P., Fitzpatrick, J.M., Hawkes, D.J., Pennec, X., Shahidi, R., Vannier, M.W.
Validation of medical image processing in image-guided therapy.
IEEE Trans. Med. Imaging 21 (2002) 1445–1449
- [30] Julow, J., Major, T., Emri, M., Valalik, I., Sagi, S., Mangel, L., Nemeth, G., Tron, L., Varallyay, G., Solymosi, D., Havel, J., Kiss, T.
The application of image fusion in stereotactic brachytherapy of brain tumours.
Acta Neurochir. (Wien) 142 (2000) 1253–1258
- [31] Kaschten, B., Stevenaert, A., Sadzot, B., Deprez, M., Degueldre, C., Fiore, G.D., Luxen, A., Reznik, M.
Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine.
J. Nucl. Med. 39 (1998) 778–785
- [32] Khoo, V.S., Adams, E.J., Saran, F., Bedford, J.L., Perks, J.R., Warrington, A.P., Brada, M.
A Comparison of clinical target volumes determined by CT and MRI for the radiotherapy planning of base of skull meningiomas.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 46 (2000) 1309–1317
- [33] Kracht, L.W., Friese, M., Herholz, K., Schroeder, R., Bauer, B., Jacobs, A., Heiss, W.D.
Methyl-[11C]-l-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma.
Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 30 (2003) 868–873
- [34] Kuwert, T., Woesler, B., Morgenroth, C., Lerch, H., Schafers, M., Palkovic, S., Matheja, P., Brandau, W., Wassmann, H., Schober, O.
Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123-alpha-methyl tyrosine.
J. Nucl. Med. 39 (1998) 23–27
- [35] Langen, K.J., Muhlensiepen, H., Holschbach, M., Hautzel, H., Jansen, P., Coenen, H.H.
Transport mechanisms of 3-[123I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with [3H]methyl-L-methionine.
J. Nucl. Med. 41 (2000) 1250–1255

- [36] Langen, K.J., Ziemons, K., Kiwit, J.C., Herzog, H., Kuwert, T., Bock, W.J., Stocklin, G., Feinendegen, L.E., Muller-Gartner, H.W.
3-[¹²³I]iodo-alpha-methyltyrosine and [methyl-¹¹C]-L-methionine uptake in cerebral gliomas: a comparative study using SPECT and PET.
J. Nucl. Med. 38 (1997) 517–522
- [37] Lee, S.W., Choi, E.K., Park, H.J., Ahn, S.D., Kim, J.H., Kim, K.J., Yoon, S.M., Kim, Y.S., Yi, B.Y.
Stereotactic body frame based fractionated radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumors in the lung.
Lung Cancer 40 (2003) 309–315
- [38] Levenberg, K.
A method for the solution of certain non-linear problems in least squares.
Quarterly Applied Mathematics 2 (1944) 164–168
- [39] Lilja, A., Bergstrom, K., Hartvig, P., Spannare, B., Halldin, C., Lundqvist, H., Langstrom, B.
Dynamic study of supratentorial gliomas with L-methyl-¹¹C-methionine and positron emission tomography.
Am. J. Neuroradiol. 6 (1985) 505–514
- [40] Maintz, J.B.:
Retrospective registration of tomographic brain images, Universiteit Utrecht / Thesis of Josephus Bernard Antoine Maintz, Thesis/Dissertation, 1996
- [41] Marquardt, D.W.
An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters.
SIAM J. Appl. Math. 11 (1963) 431–441
- [42] Meyer, C.R., Boes, J.L., Kim, B., Bland, P.H., Zasadny, K.R., Kison, P.V., Koral, K., Frey, K.A., Wahl, R.L.
Demonstration of accuracy and clinical versatility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thin-plate spline warped geometric deformations.
Med. Image. Anal. 1 (1997) 195–206
- [43] Mitsumori, M., Shrieve, D.C., E. Alexander, I., Kaiser, U.B., Richardson, G.E., Black, P.M., Loeffler, J.S.
Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 42 (1998) 573–580
- [44] Miyawaki, L., Dowd, C., Wara, W., Goldsmith, B., Albright, N., Gutin, P., Halbach, V., Hieshima, G., Higashida, R., Lulu, B., Pitts, L., Schell, M., Smith, V., Weaver, K., Wilson, C., Larson, D.
Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for

- large AVMS.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 44 (1999) 1089–1106
- [45] Mosskin, M., Ericson, K., Hindmarsh, T., von Holst, H., Collins, V.P., Bergstrom, M., Eriksson, L., Johnstrom, P.
Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference.
Acta Radiol. 30 (1989) 225–232
- [46] Ney, R.W. (Hrsg.):
ICRU Report. Bd. 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission of Radiation Units and Measurements, 1993
- [47] Nuutinen, J., Sonninen, P., Lehtikoinen, P., Sutinen, E., Valavaara, R., Eronen, E., Norrgard, S., Kulmala, J., Teras, M., Minn, H.
Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [(11)C]methionine PET in patients with low-grade astrocytoma.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48 (2000) 43–52
- [48] Nyberg, G., Bergstrom, M., Enblad, P., Lilja, A., Muhr, C., Langstrom, B.
PET-methionine of skull base neuromas and meningiomas.
Acta Otolaryngol. 117 (1997) 482–489
- [49] Ogawa, T., Shishido, F., Kanno, I., Inugami, A., Fujita, H., Murakami, M., Shimosegawa, E., Ito, H., Hatazawa, J., Okudera, T.
Cerebral glioma: evaluation with methionine PET.
Radiology 186 (1993) 45–53
- [50] Plathow, C., Schulz-Ertner, D., Thilman, C., Zuna, I., Lichy, M., Weber, M.A., Schlemmer, H.P., Wannemacher, M., Debus, J.
Fractionated stereotactic radiotherapy in low-grade astrocytomas: long-term outcome and prognostic factors.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57 (2003) 996–1003
- [51] Roche, A., Mandalin, G., Pennec, X., Ayache, N.:
Multimodal Image Registration by Maximization of the Correlation Ratio. Institut national de recherche en informatique et en automatique (INRIA). Rapport de recherche N° 3378. Août 1998. ISSN 0249-6399.
- [52] Schlegel, W., Grosu, A.L.
Stereotaktische Strahlentherapie.
In: „Radioonkologie“ Bd. 1, Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.) . W. Zuckschwerdt Verlag, München-Wien-New York, 2003, 42–54
- [53] Schmitz, F., Plenevaux, A., Fiore, G.D., Lemaire, C., Comar, D., Luxen, A.
Fast Routine Production of L-[11C-Methyl]methionine with Al₂O₃/KF.
Applied Radiation and Isotopes 46 (1995) 893–897

- [54] Schubert, K., Wenz, F., Krempien, R., Schramm, O., Sroka-Perez, G., Schraube, P., Wannemacher, M.
Einsatzmöglichkeiten eines offenen Magnetresonanztomographen in der Therapiesimulation und dreidimensionalen Bestrahlungsplanung.
Strahlenther. Onkol. 175 (1999) 225–231
- [55] Stärk, S., Grosu, A.L., Molls, M., Kneschaurek, P.
Maskentechnik der Firma BrainLAB. Nicht-invasive Fixierung bei stereotaktischen Strahlentherapien.
Biomed. Tech. (Berl.) 42 Suppl (1997) 352–353
- [56] Studholme, C., Hill, D.L., Hawkes, D.J.
Automated 3-D registration of MR and CT images of the head.
Med. Image Anal. 1 (1996) 163–175
- [57] Thevenaz, P., Unser, M.:
A Pyramid Approach to Sub-Pixel Image Fusion Based on Mutual Information.
In: „Proc. IEEE International Conference on Image Processing“ Bd. 1, , Sep 1996, 265–268
- [58] Timmerman, R., Papiez, L., McGarry, R., Likes, L., DesRosiers, C., Frost, S., Williams, M.
Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer.
Chest 124 (2003) 1946–1955
- [59] Timmerman, R., Papiez, L., Suntharalingam, M.
Extracranial stereotactic radiation delivery: expansion of technology beyond the brain.
Technol. Cancer Res. Treat. 2 (2003) 153–160
- [60] Tonn, J.C., Kreth, F.W.:
Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. 2. Auflage.
W. Zuckschwerdt, München; Wien; New York, 2004 (Manual: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge)
- [61] Tovi, M., Lilja, A., Bergstrom, M., Ericsson, A., Bergstrom, K., Hartman, M.
Delineation of gliomas with magnetic resonance imaging using Gd-DTPA in comparison with computed tomography and positron emission tomography.
Acta Radiol. 31 (1990) 417–429
- [62] Turkington, T.G., Hoffman, J.M., Jaszczak, R.J., MacFall, J.R., Harris, C.C., Kilts, C.D., Pelizzari, C.A., Coleman, R.E.
Accuracy of surface fit registration for PET and MR brain images using full and incomplete brain surfaces.
J. Comput. Assist. Tomogr. 19 (1995) 117–124

- [63] Viola, P., Wells, I.:
Alignment by Maximization of Mutual Information.
In: „Proc. International Conference on Computer Vision“ , 1995, 16–23
- [64] Weber, W.A., Dick, S., Reidl, G., Dzewas, B., Busch, R., Feldmann, H.J., Molls, M., Lumenta, C.B., Schwaiger, M., Grosu, A.L.
Correlation between postoperative 3-[(123)I]iodo-L-alpha-methyltyrosine uptake and survival in patients with gliomas.
J. Nucl. Med. 42 (2001) 1144–1150
- [65] Weber, W.A., Wester, H.J., Grosu, A.L., Herz, M., Dzewas, B., Feldmann, H.J., Molls, M., Stocklin, G., Schwaiger, M.
O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study.
Eur. J. Nucl. Med. 27 (2000) 542–549
- [66] Wells, W.M., Viola, P., Atsumi, H., Nakajima, S., Kikinis, R.
Multi-modal volume registration by Maximization of Mutual Information.
Med. Image Anal. 1 (1996) 35–51
- [67] West, J., Fitzpatrick, J.M., Wang, M.Y., Dawant, B.M., C. R. Maurer, J., Kessler, R.M., Maciunas, R.J.
Retrospective intermodality registration techniques for images of the head: surface-based versus volume-based.
IEEE Trans. Med. Imaging 18 (1999) 144–150
- [68] West, J., Fitzpatrick, J.M., Wang, M.Y., Dawant, B.M., C. R. Maurer, J., Kessler, R.M., Maciunas, R.J., Barillot, C., Lemoine, D., Collignon, A., Maes, F., Suetens, P., Vandermeulen, D., van den Elsen, P.A., Napel, S., Sumanaweera, T.S., Harkness, B., Hemler, P.F., Hill, D.L., Hawkes, D.J., Studholme, C., Maintz, J.B., Viergever, M.A., Malandain, G., Woods, R.P.
Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques.
J. Comput. Assist. Tomogr. 21 (1997) 554–566
- [69] Willner, J., Flentje, M., Bratengeier, K.
CT simulation in stereotactic brain radiotherapy—analysis of isocenter reproducibility with mask fixation.
Radiother. Oncol. 45 (1997) 83–88
- [70] Wong, J.C., Studholme, C., Hawkes, D.J., Maisey, M.N.
Evaluation of the limits of visual detection of image misregistration in a brain fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-MRI study.
Eur. J. Nucl. Med. 24 (1997) 642–650
- [71] Woods, R.P., Mazziotta, J.C., Cherry, S.R.
MRI-PET registration with automated algorithm.
J. Comput. Assist. Tomogr. 17 (1993) 536–546

- [72] Wulf, J., Hadinger, U., Oppitz, U., Thiele, W., Ness-Dourdoumas, R., Flentje, M.
Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver.
Strahlenther. Onkol. 177 (2001) 645–655
- [73] Zabel, A., Milker-Zabel, S., Thilmann, C., Zuna, I., Rhein, B., Wannemacher, M.,
Debus, J.
Treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by
stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors.
Lung Cancer 37 (2002) 87–94
- [74] Zamorano, L., Saenz, A., Matter, A., Buciu, R., Gaspar, L., Fontanesi, J., Garzon, A.,
Diaz, F.
Radiosurgical treatment of meningiomas.
Stereotact. Funct. Neurosurg. 69 (1997) 156–161

Tabellenverzeichnis

2.1	Patientendaten	17
2.2	Bildeigenschaften der verschiedenen Modalitäten	22
3.1	Genauigkeit der Bildfusion	36
3.2	Robustheit der Bildfusion	39
3.3	Einfluß der ^{11}C -Methionin-PET-Untersuchung auf die GTV-Definition . .	46

Abbildungsverzeichnis

1.1	Zielvolumina nach ICRU 50 [46]	3
1.2	Meningeom im Kleinhirnbrückenwinkel	8
1.3	Transformationsklassen	11
1.4	Rotationsmatrix R und Translationsvektor \vec{T}	11
2.1	Stereotaxierahmen mit Markern im CT-Scanner	20
2.2	L-[^{11}C -methyl]-Methionin-Synthese	21
2.3	Patient mit angelegtem Stereotaxierahmen im PET-Scanner	22
2.4	<i>mutual information</i> als Funktion zweier Verschiebungen	26
2.5	Typischer Fall: Marker im CT und PET	28
2.6	Marker im Transmissions-PET	28
2.7	Point to Line Matching-Verfahren	29
2.8	Orientierung des VOI im Datensatz sowie die Achsen des Bildes	31
2.9	Transformation des Punktes P auf P' und P''	32
3.1	Fehlerhistogramme der Patienten 01 bis 06	37
3.1	Fehlerhistogramme der Patienten 07 bis 12	38
3.2	Robustheit: Translation	40
3.2	41
3.3	Robustheit: Rotation	42
3.3	43
3.4	Meningeom im Kleinhirnbrückenwinkel	44
3.5	Patient 04: Meningeom	45
3.6	Patient 10: Meningeom	45
4.1	Dreidimensionaler Fehler $\Delta x, \Delta y, \Delta z < \Delta x + \Delta y + \Delta z$	51

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
CTV	<i>clinical target volume</i>
GTV	<i>gross tumor volume</i>
GTV(CT/MRT)	GTV definiert durch CT- und MRT-Bildgebung
GTV(PET)	GTV definiert durch PET-Bildgebung
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
LINAC	Linearbeschleuniger
¹¹C-Methionin-PET	L-[¹¹ C-methyl]-Methionin-PET
MRT	Magnetresonanztomographie
NEMA	National Electrical Manufacturers Association
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	<i>planning target volume</i>
SPECT	single photon emission computed tomography
VOI	volume of interest
IMT	¹²³ I- α -methyl-Tyrosin
FET	O-(2-[¹⁸ F]fluoroethyl)-L-Tyrosin
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
SFS	stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie
FDG	¹⁸ F-Fluordeoxyglucose
FRE	„Fiducial Registration Error“
TRE	„Target Registration Error“

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med M. Molls, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, möchte ich herzlichst für die Ermöglichung dieser Arbeit danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med A. L. Grosu, Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar. Als Betreuerin und Mentorin der Arbeit möchte ich Ihr für die Überlassung des Themas, für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und für die exzellente und kontinuierliche Betreuung danken, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Bei Herrn Dr. R. Lachner, BrainLAB AG, möchte ich mich herzlichst für die zur Verfügung gestellte Software, die konstruktiven Diskussionen und die professionelle Unterstützung bedanken.

Frau Dipl. Physikerin S. Stärk danke ich für viele wertvolle Ratschläge, insbesondere für Ihre stete Unterstützung in allen physikalischen und technischen Fragen.

Bei Herrn PD Dr. med. W. Weber, sowie allen beteiligten Mitarbeitern des Instituts für Nuklearmedizin, möchte ich mich ausdrücklich für die Hilfe in allen nuklearmedizinischen Fragen und die gute Zusammenarbeit bedanken, die diese Arbeit erst ermöglicht hat.

Allen beteiligten MTAs ein ausdrückliches Dankeschön.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und Norman.