

## **Kapitel 2**

### **Motivation und Problemstellung**

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projektes angefertigt. Die medizinische Zielsetzung dieses Projektes war die Verbesserung der Bestrahlungstherapie von intraokularen Augentumoren. Thema dieser Dissertationsarbeit ist die Entwicklung eines neuen Bildverarbeitungsansatzes, der im Rahmen dieser verbesserten Strahlentherapie zur Anwendung kommen sollte. Für ein besseres Verständnis der Aufgabenstellungen an das Bildverarbeitungssystem soll in den folgenden Abschnitten zunächst die medizinische Aufgabenstellung erläutert werden.

#### **2.1 Therapie von intraokularen Tumoren**

Bei den intraokularen Tumoren sind die Retinoblastome (Tumore im Bereich der Retina) und die malignen Melanome der Uvea zu unterscheiden. In Deutschland treten derzeit pro Jahr 50 bis 70 Neuerkrankungen mit Retinoblastomen auf. Die Auftrittswahrscheinlichkeit der malignen Melanome der Uvea liegt bei 600-700 Neuerkrankungen pro Jahr. Maligne Melanome der Uvea treten im Unterschied zu den Retinoblastomen vielfach multipel metastasierend auf. Ausgangspunkt für das Forschungsvorhaben war die Behandlung der Retinoblastome. Diese Tumorart tritt in erster Linie bei Kindern auf, wobei erschwerend hinzukommt, daß in der Regel beide Augen von der Erkrankung betroffen sind. Das junge Alter der Patienten und die beidseitige Erkrankung schließen die Enukleation, das operative Entfernen des Augapfels, von vornherein aus, da gerade für Kinder der gänzliche Verlust des Augenlichts eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen würde. Daher wurden unterschiedliche Therapieansätze entwickelt, die ein Abtöten des Tumors durch eine hohe Strahlenbelastung anstreben, ohne dabei gesunde Gewebestrukturen, die essentiell für die Funktion des Auges sind, zu schädigen.

Für das Auge bedeuten diese Vorgaben, daß eine Bestrahlung der Papille (Eintrittsstelle des Sehnervs), der Macula (Stelle mit der größten Sehschärfe) und der Linse in jedem Fall vermieden werden müssen [Ley93]. Die Bestrahlung einer oder mehrerer dieser essentiellen Strukturen würde mit großer Wahrscheinlichkeit eine grundlegende Einschränkung der Sehfähigkeit oder den gänzlichen Verlust des Sehvermögens auf dem bestrahlten Auge zur Folge haben.

Bis vor wenigen Jahren war die primäre Enukleation des vom Tumor betroffenen Auges die am häufigsten angewandte Therapieform. Die Untersuchungen von ZIMMERMAN [Zim78] zum Metastasierungsrisiko nach einer Enukleation des Auges haben jedoch dazu geführt, daß bulbuserhaltende Therapieformen verstärkt in den Mittelpunkt des Interesses getreten sind. Die ursprüngliche These ZIMMERMAN's, daß eine verzögerte Enukleation die Prognose für den betroffenen Patienten verschlechtert, hat sich in weiteren Untersuchungen nicht bestätigt. Nach heutigem Kenntnisstand kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, daß der Versuch einer bulbuserhaltenden Therapie die tumorbezogene Mortalität nicht verschlechtert, selbst wenn dieser Versuch letztlich scheitert und das vom Tumor betroffene Auge entfernt werden muß [Aug89, Bor90, Bor92, Shi93a, Shie93b].

Die verschiedenen Ansätze zur Strahlentherapie können aufgrund der Parameter Strahlungsquelle und Zielorgan kategorisiert werden. Gängige Strahlungsquellen sind Röntgenstrahlen (Röntgentherapie), radioaktive Isotope, die in Form von Clips in der Nähe des Tumors operativ platziert werden (Brachytherapie) oder Teilchenstrahlen (z.B. Protonenstrahltherapie).

### **2.1.1 Röntgentherapie**

Erste Strahlentherapieansätze zur Behandlung von Augentumoren basierten auf der Nutzung von Röntgenstrahlen. Mit der bei fortgeschrittenen Tumoren heute überwiegend angewandten *'Megavolt-Technik'* nach SCHIPPER konnten, gegebenenfalls in der Kombination mit zusätzlichen lokalen Therapieformen, 93% der betroffenen Augen erhalten werden. Dabei wurde der Tumor in der Regel von der Seite durch den Schläfenknochen mit einer hochenergetischen Röntgendosis bestrahlt. Dieses Verfahren weist jedoch den grundlegenden Nachteil auf, daß die Röntgenstrahlen das Gewebe im gesamten Strahlenkanal gleichermaßen schädigten. Langzeitbeobachtungen an ehemaligen Retinoblastom-Kindern mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Jahren haben gezeigt, daß der Erfolg der perkutanen Strahlentherapie neben tolerierbaren Komplikationen wie einer Mittelgesichtshypoplasie mit einer erheblich erhöhten Rate an malignen nicht-okularen Zweittumoren *'erkauff'* wird. Retinoblastom-Patienten mit einer germinalen Mutation haben gegenüber der Normalbevölkerung ohnehin ein erheblich erhöhtes Risiko insbesondere an osteogenen Sarkomen (Knochenkrebs) zu erkranken. Dieses Risiko wird entsprechend den Untersuchungen von ENG [Eng93] durch die perkutane Strahlentherapie um den Faktor 6 erhöht, so daß bei ca. 30% dieser Patienten nach einer Nachbeobachtungszeit von 30 Jahren mit einem malignen Zweittumor im Strahlenfeld gerechnet werden muß. Da es sich bei den Patienten oft um Kinder handelt und eine effektive Behandlung des Knochentumors nicht möglich ist, stellt dieser unerwünschte Nebeneffekt ein schwerwiegendes Argument gegen die Röntgentherapie dar. Darüber hinaus waren die Möglichkeiten, die Dosisbelastungen auf das Zielvolumen zu beschränken so gering, daß oft auch die essentiellen Strukturen des Auges so stark geschädigt wurden, daß die Funktion des Auges nicht aufrecht erhalten werden konnte.

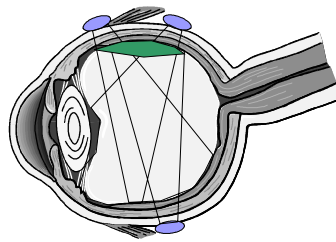
Aus diesen Gründen wurde in allen Zentren, die sich mit der Therapie des Retinoblastoms befaßten, begonnen, intensiv an therapeutischen Alternativen zu arbeiten, die eine vergleichbar hohe lokale Tumorkontrollrate erreichen. Als mögliche Alternative wurde bereits in diesen Jahren die Anwendung der Protonenstrahltherapie gesehen, da sich mit diesem Verfahren vor allem die Strahlendosis im Bereich der knöchernen Orbita erheblich reduzieren läßt [Cro92, Svi91]. Aufgrund der vergleichsweise großen Kosten für den Bau eines Teilchenbeschleunigers gingen jedoch viele Zentren zunächst zu der Anwendung der Brachytherapie über.

### **2.1.2 Brachytherapie**

Das derzeit mit Abstand häufigste bulbuserhaltende strahlentherapeutische Verfahren bei Augentumoren ist die Brachytherapie, bei der radioaktive Applikatoren, in der Regel Alpha-, in Ausnahmen Beta-Strahler, um den Tumorherd platziert werden [Bra93]. Die Applikatoren werden operativ so um dem Tumor eingefügt, daß der Strahlenfokus auf den Tumor gerichtet ist (siehe Abbildung 2.1). Durch die kontinuierliche Bestrahlung und die Bündelung der Strahlendosis innerhalb des Tumorumfanges wird ein Abtöten des Tumors innerhalb der Strahlungszeiten der Applikatoren angestrebt. Bei der Therapie von intraokularen Tumoren werden die radioaktiven Applikatoren (radioaktives Jod oder Ruthenium) auf der Bulbusoberfläche des erkrankten Auges aufgenäht.

Mit der Brachytherapie sind jedoch eine Reihe von Nachteilen verbunden. Die emittierten Strahlen weisen eine sehr begrenzte und unkontrolliert variierende Eindringtiefe auf. Dadurch kann die Dosisverteilung weder gleichmäßig auf den Tumor verteilt, noch im voraus festgestellt werden. Um die Bestrahlung des gesamten Tumorgewebes durch eine letale Dosis sicherzustellen, muß daher eine an die erwartete

Variabilität angepaßte zusätzliche Strahlendosis appliziert werden. Diese zusätzliche Dosis erhöht jedoch gleichzeitig die Gefahr, daß auch gesundes Gewebe durch eine letale Strahlendosis durchsetzt wird.



### **Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der Brachytherapie von Augentumoren**

Auf der Bulbusoberfläche werden radioaktive Clips aufgenäht, in der Regel Betastrahler, die den Tumor kontinuierlich bestrahlen.

Darüber hinaus läßt sich der Fokus und die Verteilung der Strahlenbelastung bei den Applikatoren nur schwer einschätzen. Aus diesem Grund muß zur Abdeckung des gesamten Zielvolumens eine räumliche Toleranz, die über das eigentliche Zielvolumen hinaus geht, mit einbezogen werden. Die Folge dieser Erweiterung des Zielvolumens kann gerade bei Tumoren, die nahe bei essentiellen Strukturen liegen, zu einer Bestrahlung und somit zu dem Verlust der Funktion dieser Nachbarstrukturen führen. Bei großen Tumoren sowie Tumoren des hinteren Augenpols in unmittelbarer Nachbarschaft zu radiosensitiven Strukturen wie dem Nervus opticus (Sehnerv) und der Macula sind deshalb die funktionellen Ergebnisse der Brachytherapie vielfach unbefriedigend [Kel93, Lom91].

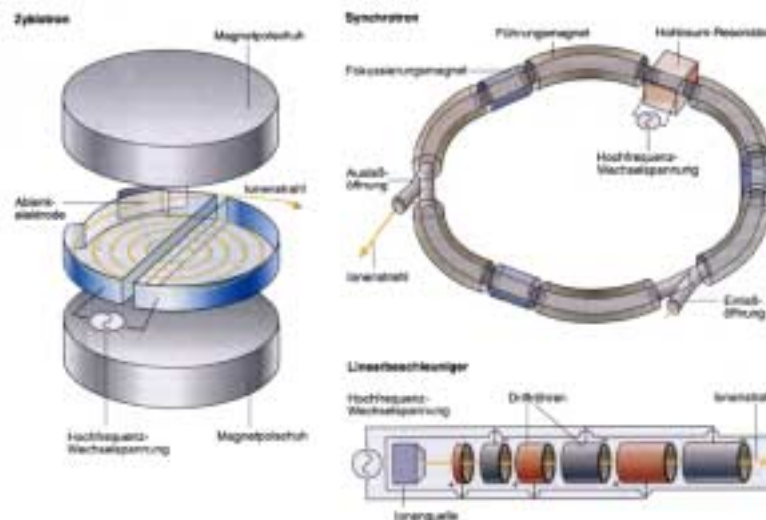
### **2.1.3 Protonenstrahltherapie**

Das erfolgreichste Verfahren zur Behandlung von intraokularen Tumoren basiert auf der Anwendung von Protonenstrahlen. Protonenstrahlen weisen gegenüber anderen Strahlenquellen die Vorteile auf, daß der strahlenphysikalisch erreichbare minimale Halbschatten deutlich geringer ist und die Ausnutzung des sogenannten Bragg-Peaks eine deutlich bessere Dosierung entlang der Strahlungsachse erlaubt [Goi83]. Diese Eigenschaften des Protonenstrahls gestatten es, das intraokulare Zielvolumen mit einer physikalisch erreichbaren axialen und lateralen Genauigkeit von 0.8-1.0 *mm* zu definieren, sofern eine entsprechende Stabilität des Protonenstrahls gegeben ist. Diese Möglichkeiten würden eine entscheidende therapeutische Verbesserung gegenüber anderen Therapieverfahren darstellen [Gra80, Gra84]. Die Ausnutzung der Dosierungsgenauigkeit ermöglicht eine drastische Reduzierung der ungewollten Bestrahlung von gesundem Gewebe bei einer gleichzeitigen Optimierung der Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens [Sch95]. Gerade im Bereich des Auges ist dies von großer Bedeutung, da hier Zielvolumen und Risikoorgane sehr dicht beieinander liegen [Eva93].

Seit Beginn der Protonenstrahltherapie intraokularer Tumoren am *Harvard Cyclotron* in Boston [Gra78] Ende der 70er Jahre bestehen intensive Bestrebungen, diese physikalisch erreichbare Genauigkeit in die klinische Anwendung am Patienten umzusetzen. Dabei hat sich die Protonenstrahltherapie bei vielen Therapietests als außerordentlich zuverlässig und effektiv erwiesen [Lin96].

Dringt Teilchenstrahlung durch Materie, geben die schnellen Teilchen während des Abbremsvorgangs ihre kinetische Energie an die Materie ab. Im Falle der Strahlentherapie ist die Materie das menschliche Gewebe und die therapeutische Wirkung wird erreicht, indem die abgegebene Energie zu einer Schädigung und damit zum Absterben der örtlichen Zellstrukturen führt. Die Wechselwirkung der Protonenstrahlung mit dem Gewebe unterscheidet sich deutlich von der der Photonenstrahlung. Protonen besitzen eine Masse, die ungefähr 2000 mal so groß ist wie die von Photonen. Die dadurch deutlich höhere Massenträgheit der Teilchen führt dazu, daß Zusammenstöße mit Elektronen oder anderen Teilchen zu keinen

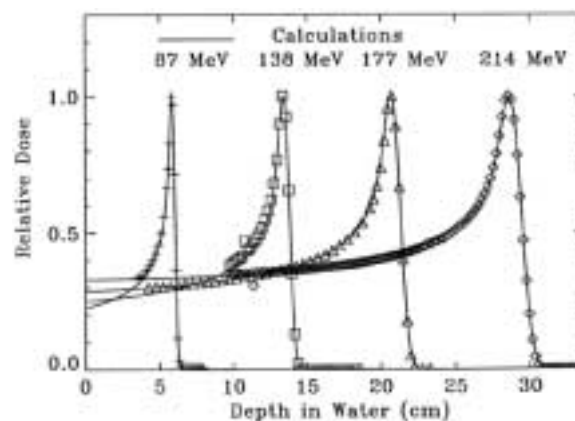
grundlegenden Veränderung des Energiezustandes oder der Bewegungsrichtung führen. Durch diesen Effekt kommt es zu einer sehr geringen Streuung der Protonenstrahlen, da die schnellen Protonen das Gewebe auf einer nahezu geraden Bahn durchdringen [Lin96].



**Abbildung 2.2: Schematische Darstellung von Zyklotron, Linearbeschleunigers und Synchrotron**

Protonenstrahlen können mit einem Zyklotron, einem Synchrotron oder einem Linearbeschleuniger erzeugt werden. Für medizinische Anwendungen ist die Verwendung eines Zyklotrons üblich [Lin96].

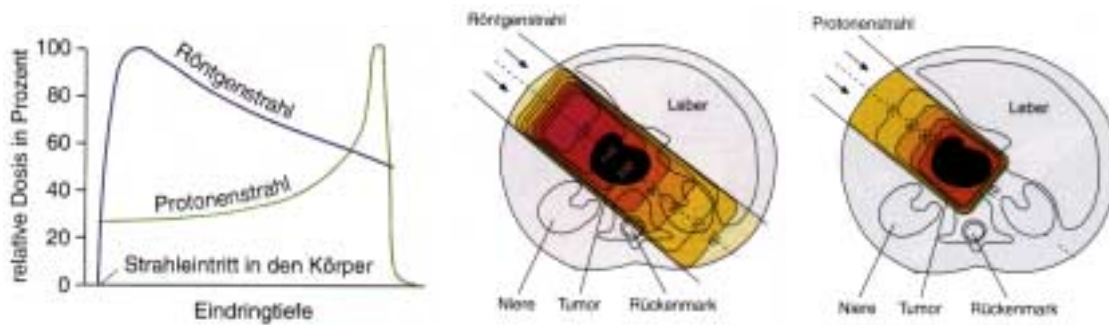
Darüber hinaus geben die Protonen bei großer Geschwindigkeit deutlich weniger Energie ab. Der Grund hierfür ist die Tatsache, daß bei großen Geschwindigkeiten Zusammenstöße deutlich seltener sind. Dies bewirkt, daß die Teilchen zunächst vergleichsweise wenig Energie an das durchdrungene Gewebe abgeben. Sind die Teilchen jedoch auf eine bestimmte Geschwindigkeit abgebremst worden, erhöht sich der Anteil der abgegebenen Energie pro Distanz. Die Folge ist das Ausbilden einer charakteristischen Absorptionskurve, die bei einer bestimmten Eindringtiefe ein deutliches Absorptionsmaximum erreicht, dem sogenannten Bragg-Peak. Bei welcher Tiefe dieses Absorptionsmaximum erreicht wird, hängt von der Anfangsgeschwindigkeit der Teilchen und somit von der angelegten Beschleunigungsspannung ab.



**Abbildung 2.3: Berechnete und gemessene Absorptionskurven von Protonenstrahlen in Wasser**

Die dargestellten Absorptionskurven zeigen die Ausprägung des Bragg-Peaks, der eine deutliche bessere Dosisverteilung in der Tumorthherapie erlaubt. Grafik entnommen aus [Sch93].

Photonen weisen ein anderes Absorptionsverhalten auf. Aufgrund der maximalen Photonendichte wird auf den ersten Zentimetern des durchdrungenen Gewebes sehr viel Energie absorbiert. Dabei werden vor allem die Photonen im unteren energetischen Bereich stärker absorbiert als im hochenergetischen. Diesen Prozeß nennt man das Aufhärten des Strahls. Mit zunehmender Durchdringungstiefe kommt es zu einer weitgehend kontinuierlichen und wenig abfallenden Verstrahlung. Der leichte Abfall der Dosisverteilung wird durch die sich verringernde Anzahl der durchdringenden Photonendichte bewirkt. Eine effektive Konzentration der Bestrahlungsenergie auf einen im Inneren gelegenen Tumor wie bei der Protonenstrahlung ist damit nicht möglich [Lin96].



**Abbildung 2.4: Veranschaulichung der strahlentherapeutischen Möglichkeiten von Protonenstrahlen**

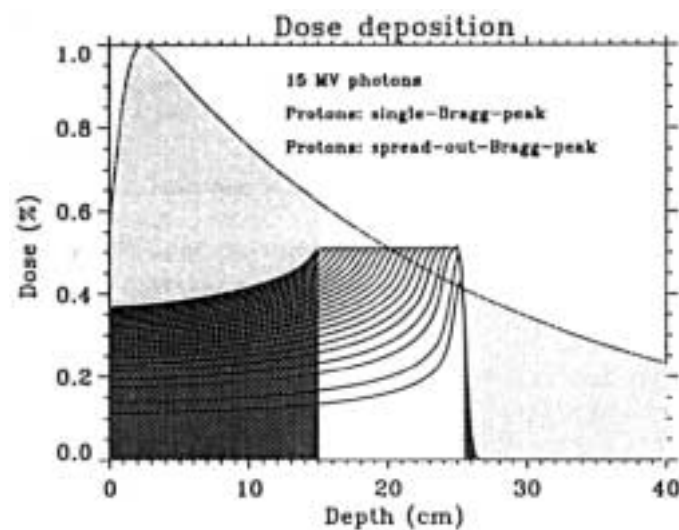
Links: Absorptionseigenschaften von Röntgen- (Photonen-) und Protonenstrahlen. Mitte und rechts: Strahlendosen bei einer beispielhaften Bestrahlung eines inneren Organs mit Röntgen- (Mitte) und Protonenstrahlen (rechts). Grafiken entnommen aus [Lin96].

Der Bragg-Peak tritt bei sämtlichen Teilchenstrahlungen auf. Theoretisch nimmt der Bragg-Peak-Effekt mit zunehmender Molekülgröße ebenfalls zu. Dabei tritt jedoch das Problem auf, daß sich mit zunehmender Teilchengröße die Effekte mit dem durchstrahlten Material verändern. So kommt es bei einem Beschuß mit Heliumkernen zu einem Aufspalten der Kerne bei der Interaktion mit der Masse, wodurch es zu einer erhöhten Streuung der Strahlungsenergie kommt. Darüber hinaus ist die Erzeugung schwerer Ionenstrahlung mittels Beschleunigern bei gleicher Geschwindigkeit deutlich aufwendiger. Ein weiterer Grund, warum eine erhöhte Strahlungspräzision durch schwerere Teilchen keinen besseren Therapieeffekt bewirkt, ist die Tatsache, daß die Auflösung der Bilddaten, die zur Therapieberechnung herangezogen werden, keine höher aufgelöste Objektdarstellung erlauben als die Strahlenpräzision bei der Protonenstrahltherapie. Weiterhin besitzen Heliumstrahlen den Nachteil, daß tatsächlich alle Zellen in dem bestrahlten Bereich zerstört werden. Bei Photonen und Protonen hängt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Zelle tatsächlich abgetötet wird, davon ab, in welcher Phase des Vermehrungszyklus sie sich gerade befindet, wie gut ihre Sauerstoffversorgung und ihr Gesamtzustand, wie beispielsweise das Alter, ist. Die Nutzung solcher Abhängigkeiten durch die Verwendung von Protonenstrahlen kann durchaus ein Vorteil gegenüber einer Strahlung mit Heliumkernen darstellen.

Die Strahlungsverteilung wird durch die Geschwindigkeit, mit der die Teilchen beschleunigt werden, bestimmt. Unabhängig von der Geschwindigkeit ist das grundsätzliche Absorptionsprofil der Protonenstrahlen. Es läßt sich durch einen axial starken Dosenanstieg beschreiben, der unmittelbar durch einen abrupten Abfall (Bragg-Peak) gefolgt wird. Während die Absorption von Röntgenstrahlen exponentiell mit der Durchdringungsdistanz abfällt, kann mittels des Bragg-Peaks ein definierter Punkt im dreidimensionalen Raum mit der größten Strahlungsintensität belegt werden. Ein vorgegebenes Volumen in einem Körper kann mit einer weitgehend einheitlichen Strahlendosis belegt werden, indem durch eine Folge von aufeinanderfolgenden Protonenstrahlen mit unterschiedlicher Schußenergie (Spread-out-Bragg-Peak) an-

gewandt wird (siehe Abbildung 2.5). Durch dieses Verfahren kann die Bestrahlungsbelastung außerhalb des Zielvolumens je nach Anwendung um den Faktor drei reduziert werden [Sch93]. In der Ebene kann die Strahlungsverteilung als Gauß-Kurve beschrieben werden. Die Halbwertsbreite  $\sigma$  nimmt mit zunehmender Eindringtiefe leicht zu.

Zur Optimierung der Strahlendosen beginnt die Bestrahlungstherapie mittels Protonenstrahlen bei den hintersten Punkten des Tumors. Auf diese Art kann die Bestrahlungsbelastung des davor liegenden Gewebes mit eingeplant werden. Durch Ablenkmagnete kann der Protonenstrahl so umgelenkt werden, daß die Tumorstrukturen punktweise bestrahlt werden. Dies kann wie bei einem Fernseher waagrecht und senkrecht umgesetzt werden [Lin96].



**Abbildung 2.5: Absorptionskurven eines einfachen und eines Spread-out-Peaks von Protonenstrahlen**

Vergleich der Absorption von 15 MeV Photonen, einem 200 MeV Protonenstrahl (einfacher Bragg-Peak) und einem 200 MeV Spread-out-Bragg-Peak (SOBP), gemessen über der Eindringdistanz in Wasser. Grafik entnommen aus [Sch93].

Um mit der Protonenstrahltherapie beliebige Tumoren behandeln zu können, wäre eine Maximalreichweite von 40 Zentimetern aus klinischer Sicht notwendig. Um 95% der Patienten behandeln zu können, wäre eine Reichweite von 32 cm nötig. Damit diese Vorgaben einschließlich der Streuverluste im Strahlführungssystem und an der Luft erfüllt werden können, müssen die Protonen mit einer Spannung von 250 MeV beschleunigt werden. Weltweit existieren bisher nur eine geringe Anzahl von Beschleunigern, die diese Anforderungen erfüllen. Die Anwendung der Protonenstrahltherapie erscheint nichtsdestoweniger eine medizinisch und wirtschaftlich sinnvolle Therapieform darzustellen. Eine offizielle Schätzung der Protonenstrahltherapie besagt, daß bei den Gesamtkosten einer Therapie von 6000 Dollar die Strahlentherapie ungefähr 300 Dollar kostet. Größter Kostenpunkt bei der Strahlentherapie stellt die Definition des Zielvolumens dar [Lin96]. Um also die Protonenstrahltherapie zu einer finanzierbaren Therapieform zu machen, ist nicht der Beschleuniger, sondern die Bildverarbeitung der wichtigste Ansatzpunkt.

Erster Arbeitsschritt bei dieser Bildverarbeitung ist die genaue Rekonstruktion eines Bestrahlungsmodells des Patientenauges, des Tumors, der oben erwähnten essentiellen Strukturen und des umgebenden Schädels [Dow91, Dut87]. Auf der Basis des Bestrahlungsmodells kann eine Bestrahlungssimulation durchgeführt werden, bei der präoperativ Dosisverteilungen in Abhängigkeit von einer Sequenz von Bestrahlungsschritten mittels eines Bestrahlungssimulationsprogramms getestet werden. Die Bestrahlungssimulationen werden in ihren Strahlenquellenausrichtungen und -dosenverteilungen optimiert und in dem

Bestrahlungsplan festgehalten. Im letzten Schritt wird zur Bestrahlungsdurchführung der Bestrahlungsplan auf den Patienten angewandt. Dabei werden Patient und Strahlenquelle entsprechend dem Bestrahlungsplan in kalibrierte Positionen gebracht und die berechneten Dosen appliziert (siehe Abbildung 2.6).



**Abbildung 2.6: Bestrahlungseinrichtung am Paul-Scherrer Institut in der Schweiz**

Aufgrund der aufwendigen Erzeugung und Lenkung von Protonenstrahlen sind Therapieeinrichtungen wie die des Paul-Scherrer Instituts in Villigen (Schweiz) mit einem beträchtlichen finanziellen Aufwand verbunden [Lin96].

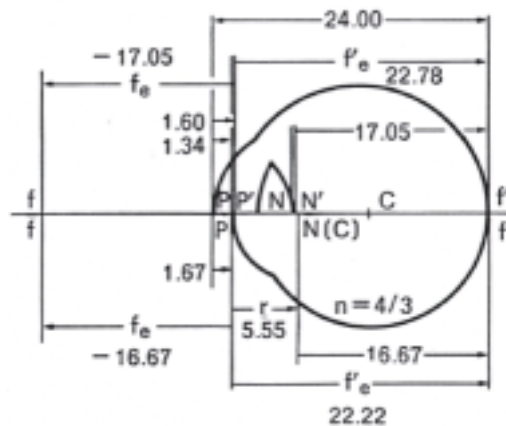
Die Zielvolumendefinition besteht aus der Rekonstruktion der Patientenanatomie und der Bestrahlungsplanung. Die genaue Rekonstruktion der Gewebestrukturen ist eine unverzichtbare Grundlage für die Bestrahlungstherapie. Die Absorption der Strahlen durch Materie hängt maßgeblich von der Dichte des durchdrungenen Materials ab. Unterschiedliche Anatomien und Strahlengänge führen dazu, daß die Absorptionskurven von Fall zu Fall und von Strahlendosis zu Strahlendosis unterschiedlich sind. Diese individuellen Absorptionskurven bringen ebenso individuelle Dosisverteilungen innerhalb des durchstrahlten Gewebes mit sich.

Um sicherzustellen, daß eine letale Strahlendosis innerhalb des Tumorgewebes appliziert wird, während essentielle Strukturen so weit wie möglich von der Strahlenbelastung ausgespart bleiben, ist eine genaue Kenntnis der Anatomie des zu behandelnden Patienten in Form eines dreidimensionalen Bestrahlungsmodells notwendig. Die Auswertung der heute existierenden Medien in der Bild Diagnostik wie Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) stellen die Grundvoraussetzung für die Konstruktion des Bestrahlungsmodells mit der erforderlichen Präzision dar.

#### **2.1.4 Das aktuelle Verfahren zur Bestrahlungsplanung von Augentumoren**

Voraussetzung für die Ausnutzung der großen Dosierungspräzision der Teilchenstrahlung ist die Durchführung einer Bestrahlungsplanung, die ähnlich wie Protonenstrahlen eine Präzision im Millimeterbereich aufweist. Die Arbeitsgruppe am *Harvard Cyclotron* hat eine Simulationssoftware namens EYEPLAN entwickelt, mit der die Bestrahlungsplanung von Augentumoren durchgeführt werden kann. Sämtliche Zentren, die Protonenstrahltherapien von Augentumoren durchführen, wenden derzeit EYEPLAN an [Lin96]. Die Software rekonstruiert das Auge des Patienten, indem das Gullstrandsche Augenmodell (siehe Abbildung 2.7) durch die Angabe einiger Distanzen, wie zum Beispiel die Länge des Bulbus, an den Patienten angepaßt wird. Die für die Konfiguration des Augenmodells notwendigen Distanzen werden in Röntgenauf-

nahmen anhand eines Zentimetermaßes abgemessen. Form und Position des Tumors werden ungefähr rekonstruiert, indem operativ aufgebrachte episklerale Clips aus Tantal auf der Röntgenaufnahme ausgemessen und die Distanzen wiederum in die Software übernommen werden.



**Abbildung 2.7: Schematische Darstellung des Gullstrandschen Normalauges**

Das Gullstrandsche Normalauge dient als Grundlage für die Rekonstruktion des Auges durch Eyeplan. Grafik entnommen aus [Mic85].

Dieses Programm hat aus heutiger Sicht Nachteile, die die Ausnutzung der strahlenphysikalischen Vorteile der Protonentherapie erheblich einschränken. Zu diesen Nachteilen gehört der völlige Verzicht auf dreidimensionale bildgebende Verfahren wie hochauflösende Magnetresonanztomographie und Computertomographie, die zum Zeitpunkt der Entwicklung dieses Programms noch nicht zur Verfügung standen und die heute selbstverständlicher Bestandteil einer Bestrahlungsplanungssoftware sein sollten. Aufgrund der festen Parametrisierungs- und Rekonstruktionsprozedur ist ein nachträgliches Einbinden dieser Informationsquellen nicht möglich. Weitere Nachteile bestehen in der Annahme, daß das zu behandelnde Auge sphärisch ist, was insbesondere bei hoch-myopen Augen mit verlängerter Achsenlänge zu gravierenden Fehlern bei der Rekonstruktion der Patientenanatomie führt.

Aktuelle Untersuchungen über die Geometrie des Auges haben gezeigt, daß die Anatomie gerade bei Kurz- oder Weitsichtigen deutlich vom Gullstrandschen Augenmodell abweicht [Bon97]. Darüber hinaus berücksichtigt die Tumorlokalisierung mittels Marker nicht die Protrusion des Tumors (das Hereinragen des Tumors in das Innere des Bulbus). Diese Vereinfachungen bei der Rekonstruktion der Patientenanatomie führen zu beträchtlichen Fehlern im Bestrahlungsmodell, was sich in letzter Konsequenz auf die Qualität des Bestrahlungsplans auswirkt. Durch ein ungenaues Bestrahlungsmodell gehen gerade jene Genauigkeitsvorteile der Protonentherapie verloren, die eine Tumorbeseitigung ohne Gefährdung des Sehvermögens ermöglichen könnten [Bon97].

Bildgebende Verfahren haben in der Diagnose und der räumlichen Darstellung intraokularer Tumoren in den letzten Jahren entscheidende Fortschritte gemacht. Dies trifft insbesondere für die hochauflösende Magnetresonanztomographie zu [Ren94]. Die jetzigen Untersuchungsverfahren lassen ein örtliches Auflösungsvermögen von bis zu  $0.25 \text{ mm}$  zu, so daß radiosensible intraokulare Strukturen wie insbesondere die Papille auf dem Bildmaterial lokalisiert und vom intraokularen Tumor abgegrenzt werden können. Es liegt somit nahe, die Möglichkeiten der Strahlentherapie von Augentumoren an die deutlich verbesserten Möglichkeiten der Diagnostik anzupassen.



## **2.2 Rahmenbedingungen des Projektes**

Um die gesetzten Ziele zu erreichen, wurde die Forderung aufgestellt, eine Bestrahlungsplanung und – durchführung umzusetzen, die eine Präzision von ungefähr einem Millimeter aufweist. Im Detail bedeutet dies, daß zunächst durch die Auswertung von entsprechend genauem Bildmaterial ein millimetergenaues Bestrahlungsmodell vom Patienten bestimmt werden muß. Darauf aufbauend ist eine Software zu entwickeln, die eine Simulation der Absorption der Protonenstrahlen im Gewebe simuliert und das Ermitteln einer optimalen Bestrahlungssequenz erlaubt. Ein optimaler Bestrahlungsplan ist dann gefunden, wenn das Zielvolumen mit dem Tumor vollständig von einer letalen Strahlendosis durchsetzt ist, während das umgebende Gewebe und vor allem essentielle Strukturen wie Papille, Macula und Linse so weit wie möglich von der Strahlenbelastung ausgespart bleiben. Als Drittes ist noch ein strahlentherapeutischer Arbeitsplatz so einzurichten, daß der Bestrahlungsplan präzise am Patienten umgesetzt werden kann.

Die finanziellen Mittel zur Umsetzung eines solchen verbesserten Therapiesystems für intraokulare Tumoren wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft aufgebracht. Dabei unterteilte sich das Gesamtforschungsvorhaben in drei thematisch abgegrenzte und miteinander kooperierende Projekte, die jeweils von unterschiedlichen Instituten realisiert wurden.

Die Bildverarbeitung bis zur Erzeugung eines Bestrahlungsmodells wurde durch das Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin übernommen. Diese Forschungsarbeit stellt den Rahmen für die vorliegende Promotionsarbeit dar.

Die Entwicklung einer Bestrahlungsplanungssoftware wurde durch das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg übernommen. Dabei setzten die Entwicklungsarbeiten auf der bereits etablierten Bestrahlungssoftware VOXELPLAN auf. Den dritten Projektteil, das Bereitstellen einer Bestrahlungseinrichtung und Durchführen der Bestrahlungen, wurde durch das Hahn-Meitner-Institut in Berlin umgesetzt. Dabei konnte der bereits am Institut existierende Protonenbeschleuniger erweitert und für medizinische Anwendungen zugelassen werden.

## **2.3 Das Bildmaterial**

Um die verbesserten Möglichkeiten aktueller diagnostischer Bildgebungsverfahren für die Strahlentherapie von Augentumoren einschätzen und damit die Aufgabenstellungen für diese Promotionsarbeit abschätzen zu können, wird in den nächsten Abschnitten zunächst das zur Verfügung stehende Bildmaterial erläutert. Da die Auswahl und die Eigenschaften des Bildmaterials die Konzeption der Bildverarbeitung maßgeblich beeinflussen, werden die folgenden Aspekte des Bildmaterials untersucht:

- Welche Informationen stellt das Bildmaterial dar?
- Wie zuverlässig sind die dargestellten Informationen?

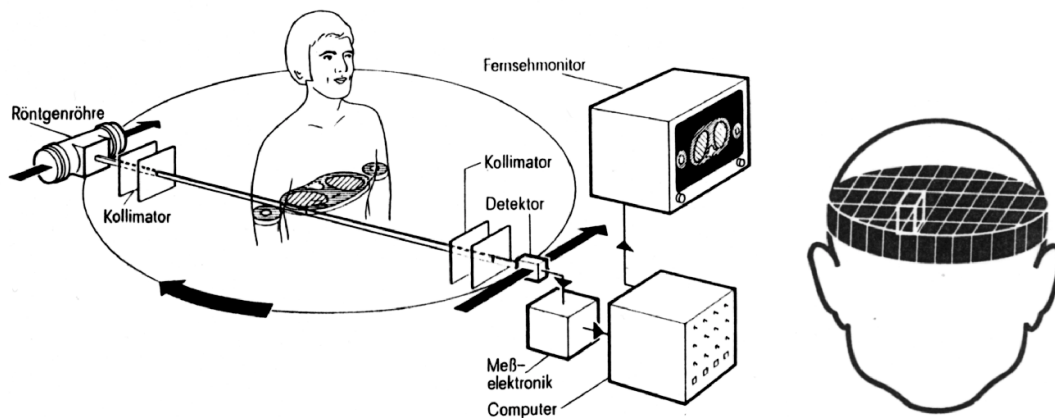
Durch die Beantwortung der ersten Frage muß sichergestellt werden, daß das Bildmaterial die relevanten Organe so darzustellen vermag, daß eine Abgrenzung der relevanten Gewebestrukturen möglich ist. Bei der zweiten Frage muß untersucht werden, inwieweit die Auswertung des Bildmaterials tatsächlich für die Rekonstruktion des Augenmodells sinnvoll ist. Würde sich herausstellen, daß das Bildmaterial nicht rekonstruierbare Verzerrungen oder Verfälschungen von mehreren Millimetern aufweist, würden die Forderungen nach einem millimetergenauen Bestrahlungsmodell nicht erfüllt werden. Die Nutzung der Vorteile der Protonentherapie wäre dadurch deutlich eingeschränkt.

Aus diesem Grund werden in den nachfolgenden Abschnitten die in der Ophthalmologie zur Verfügung stehenden Bildmodi in ihrem Bildgewinnungsprozeß und mit ihren bildgebenden Eigenschaften

untersucht. Auf der Basis dieser Informationen läßt sich feststellen, ob die Auswertung des jeweiligen Bildmaterials für die Strahlentherapie sinnvoll ist.

### 2.3.1 CT-Daten

Computertomographie (CT) ist ein auf Röntgenstrahlen basierendes dreidimensionales bildgebendes Verfahren, das in erster Linie für die medizinische Diagnostik genutzt wird. Eine Röntgenkanone bewegt sich dabei in einer Kreis- oder Spiralebene um das Objekt, den Patienten, und ermittelt im Abstand von wenigen Winkelgraden das Absorptionsprofil dieses Objektes (siehe Abbildung 2.8). Aus den verschiedenen Projektionen einer Schicht wird anschließend unter Verwendung eines Rückprojektionsverfahrens eine zweidimensionale Absorptionsmatrix, die CT-Schicht, berechnet. Die Bilderzeugung der Computertomographie basiert darauf, daß die Röntgenstrahlen von unterschiedlich dichtem Gewebe auch verschieden stark absorbiert werden. Die Grauwerte der CT-Daten entsprechen direkt der Anzahl der im Gewebe absorbierten Photonen.



**Abbildung 2.8: Grundsätzlicher Aufbau eines Computertomographen**

Links: Apparativer Aufbau eines Computertomographen. Rechts: Bei der Berechnung der Bildmatrix aus den Daten des Computertomographen werden die Eigenschaften für einzelne Volumina (den Voxeln) innerhalb einer dreidimensionalen Matrix (CT-Schicht) berechnet. Grafiken entnommen aus [Kre88].

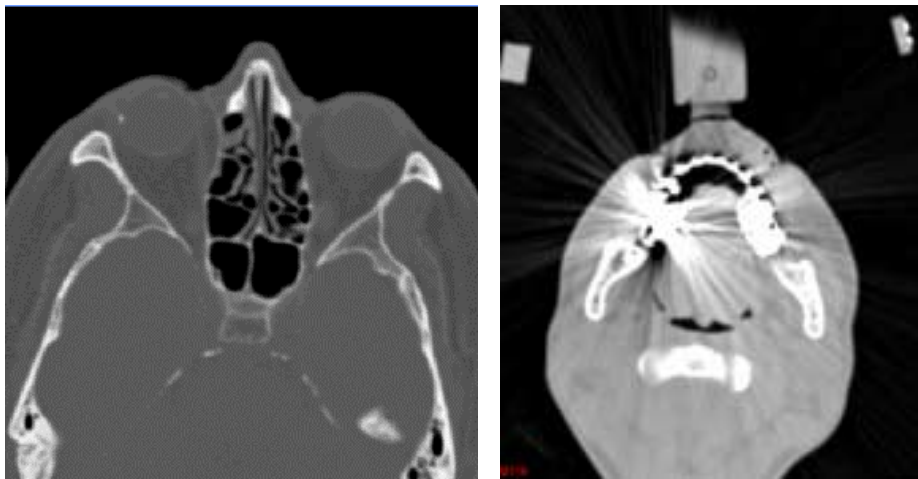
Indem aneinander liegende Absorptionsmatrizen desselben Patienten in einer dreidimensionalen Bildmatrix zusammengefaßt werden, kann die individuelle Anatomie der Versuchsperson in einem vorgegebenen Volumen untersucht werden. Die Verwendung von Röntgenstrahlen bei diesem Bildgebungsprozeß und das Rekonstruktionsverfahren bedingen die charakteristischen Eigenschaften von Computertomographieaufnahmen (CT-Aufnahmen).

Die Grauwertintensitätswerte der Bildpunkte beschreiben, wie stark das betrachtete Voxel (vergleiche Abbildung 2.8 rechts) Röntgenstrahlen absorbiert. Im Folgenden sollen Eigenschaften von Computertomographiebildern aufgelistet werden, die für die computergestützte Verarbeitung von Relevanz sind:

- Knochenstrukturen werden hell dargestellt und grenzen sich deutlich von den Weichgewebestrukturen ab, da ihre Massendichte und damit der Absorptionskoeffizient höher ist (vergleiche Abbildung 2.9 links).
- Luft wird schwarz dargestellt, da die Röntgenstrahlen aufgrund der geringen Dichte nahezu keine Wechselwirkungen mit Gasen eingehen.
- Weichgewebestrukturen weisen Grauwertintensitäten im mittleren Bereich auf, da sie mehr Strahlen als Luft, aber deutlich weniger als Knochen absorbieren. Die Absorptionseigenschaften unter-

einander unterscheiden sich nur geringfügig. Eine eindeutig Abgrenzung der verschiedenen Weichgewebestrukturen ist daher nicht immer möglich (siehe Abbildung 2.9, links).

- Pathologische Gewebeeränderungen wie Tumoren oder Schlaganfälle spielen sich vor allem auf zellulärer Ebene im Weichgewebe ab. Solche Prozesse sind auf CT-Aufnahmen nur schlecht oder gar nicht zu erkennen.
- Röntgenstrahlen weisen beim Durchdringen von menschlichem Gewebe eine geringe Streuung auf. Aus diesem Grund besitzen CT-Schnittbilder eine hohe räumliche Darstellungskorrektheit. Das bedeutet, daß Objekte ortstreu dargestellt werden.
- Die Verwendung von Röntgenstrahlen bei der Computertomographie bringt den Nachteil einer beträchtlichen Strahlenbelastung für den Patienten mit sich.
- Fremdkörper mit deutlich höheren Absorptionseigenschaften wie beispielsweise Zahnfüllungen, Schrauben oder Stahlplatten führen zu starken Artefakten, den sogenannten Metallartefakten, die die Bilddarstellung in einem weitem Umfeld beeinträchtigen (vergleiche Abbildung 2.9, rechts).
- Durch die vorgegebene Rotationsbewegung der Röntgenkanone können CT-Schnitte nur rechtwinklig zur Rotationsachse orientiert sein.



**Abbildung 2.9: Beispielhafte CT-Schnittbilder**

Links: Eine typische Aufnahme des Schädel in der Höhe der Augen. Rechts: Eine Aufnahme im Bereich des Kiefers. Ausgeprägte strahlenförmige Metallartefakte, verursacht durch Zahnfüllungen, überlagern das Bild.

Die CT-Aufnahmen stellen eine unverzichtbare Grundlage für die Durchführung einer Bestrahlungstherapie dar, da anhand der Grauwerte die Absorptionseigenschaften der verschiedenen anatomischen Strukturen rekonstruiert werden können. Diese Informationen sind für die Bestrahlungssimulation erforderlich, um anhand der lokalen Absorptionseigenschaften die Absorptionsprofile der therapeutischen Strahlensequenz berechnen und damit präoperativ simulieren zu können. Diese Simulationen der Strahlenabsorption erst erlauben die Optimierung der Bestrahlungssequenz, bevor sie am Patienten appliziert wird.

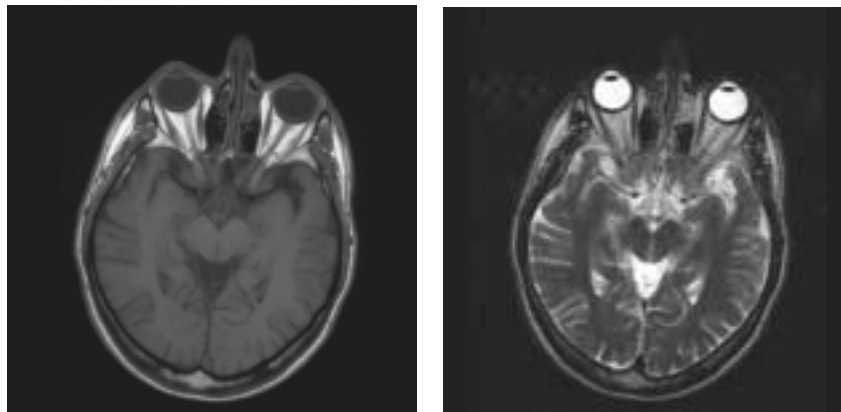
### 2.3.2 MRT-Daten

Bei der Bilderzeugung mittels Kernspintomographie wird die Tatsache ausgenutzt, daß jedes Molekül durch die Prozeptionsbewegung des Atomkerns ein Elementarmagnet darstellt. Da jedes Molekül in Abhängigkeit von der Masse des Atomkerns individuelle magnetische Eigenschaften hat, können unter-

schiedliche Moleküle anhand der magnetischen Eigenschaften unterschieden werden. Die verschiedenen Gewebearten wiederum unterscheiden sich in ihren Molekülzusammensetzungen und deren Konzentrationen innerhalb der Zelle.

Um die Protonendichte (Moleküldichte) und somit die Gewebezusammensetzung zu messen und einem dreidimensionalen Volumenelement zuzuordnen, wird um den Versuchskörper ein starkes Magnetfeld angelegt. Dadurch richten sich die Elementarmagneten des Versuchskörpers aus. Durch ein rechtwinklig dazu ausgerichteten Magnetstoß werden nun diese ausgerichteten Elementarmagneten aus ihrer Ruhelage gebracht, woraufhin sie innerhalb einer bestimmten Zeit wieder in den ausgerichteten Zustand zurückschwingen. Bei diesem Zurückschwingen geben sie kleine Energiequanten ab. Indem die Anzahl dieser abgegebenen Energiequanten gemessen wird, kann die Protonendichte innerhalb des angeregten Volumens bestimmt werden. Durch Verwendung von Feldgradienten in x- und y-Richtung können Anregung und Energieabgabe auf einzelne Volumenelemente beschränkt werden, für die die Protonendichte dann separat bestimmt wird.

Indem diese Meßprozedur für viele kleine Volumina (Voxel) durchgeführt wird, können ähnlich wie bei CT-Aufnahmen dreidimensionale Bildmatrizen berechnet werden. Für eine detaillierte Beschreibung des Bildgewinnungsprozesses und der jeweiligen Bildeigenschaften sei auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen.



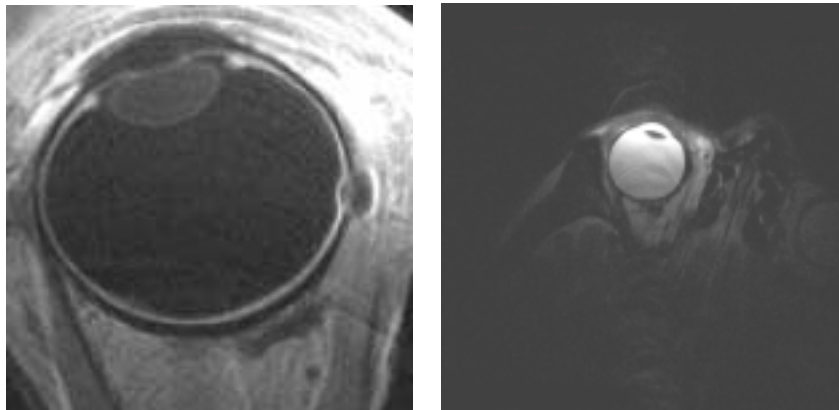
**Abbildung 2.10: Beispielhafte MRT-Schnittbilder des Schädels in der Höhe der Augen**

Links: Bei der T1-gewichteten Aufnahme werden die Bulbi, die flüssigkeitsgefüllten Ventrikel und die graue Gehirnsubstanz dunkel dargestellt. Rechts: Bei der T2-gewichteten Aufnahme werden die gleichen Strukturen hell dargestellt.

Im folgenden werden einige grundsätzliche Bildeigenschaften der Kernspintomographie beschrieben, die für einen Großteil der Aufnahmesequenzen gültig sind. Aufgrund der häufigen Verwendung werden vor allem die T1- und die T2-Aufnahmesequenzen (siehe Abbildung 2.10 und Abbildung 2.11) berücksichtigt. Diese Auflistung der Eigenschaften fokussiert vor allem jene Aspekte, die für die Konzeption der Bildverarbeitungsalgorithmen von Relevanz sind:

- Die Protonendichte schwankt zwischen den einzelnen Weichgewebestrukturen deutlich stärker als die Absorptionseigenschaften gegenüber Röntgenstrahlen. Damit ist der Grauwertunterschied zwischen diesen Weichgewebestrukturen ebenfalls stärker als bei CT-Aufnahmen.
- Knochen enthält nur sehr wenig Wasser, das den Großteil der meßbaren Protonen ausmacht. Damit ist die vom Knochen ausgehende Signalintensität gering und wird im Bildmaterial dunkel bis schwarz dargestellt.

- Pathologische Gewebeveränderungen wie Tumoren und Schlaganfälle verändern das Gewebe auf zellulärer Ebene, wodurch sich die Protonendichten verändern. Dadurch lassen sich beispielsweise Tumoren je nach Aufnahmesequenz mehr oder weniger gut vom gesunden Gewebe abgrenzen.
- Durch die Veränderung der Anregungsimpulse, der Echo- und Repetitionszeiten lassen sich die bildgebenden Eigenschaften der Kernspintomographie deutlich variieren. Dadurch kann gezielt nach spezifischen Krankheitsbildern gesucht werden, indem die bildgebenden Eigenschaften so gewählt werden, daß der Kontrast des pathologischen Bereiches zum physiologischen optimiert wird.
- Durch die gleichzeitige Verwendung von Kernspinbildern mit unterschiedlichen Aufnahmeparametern ist eine nahezu eindeutige Identifizierung und Abgrenzung der dargestellten Weichgewebestrukturen möglich. So können beispielsweise im Bereich des Auges durch die Kombination von T1- und T2-Bildern Tumorstrukturen sehr deutlich von flüssigkeitsgefüllten Netzhautablösungen unterschieden werden.
- Ein schwerwiegender Nachteil der Kernspinaufnahmen sind jedoch die nie auszuschließenden Verzerrungen des Bildmaterials, die aus den Feldinhomogenitäten während der Aufnahme resultieren. Dadurch kommt es zu Metallartefakten aber auch zum Chemical Shift. Der Chemical Shift ist ein Artefakt, bei dem Kanten dargestellt werden, die es in Wirklichkeit nicht gibt.
- Auch bei gleichbleibenden Pulssequenzen treten sowohl zwischen verschiedenen Datensätzen aber auch innerhalb eines Datensatzes Veränderungen der Bildeigenschaften auf. Dadurch können Bildverarbeitungsalgorithmen nicht gezielt an die Grauwerteigenschaften eines Bildes angepaßt werden.
- Im Unterschied zu der Computertomographie können mit der Kernspintomographie beliebig orientierte Schnittebenen berechnet werden.



**Abbildung 2.11: Beispielhafte MRT-Schnittbilder des Auges**

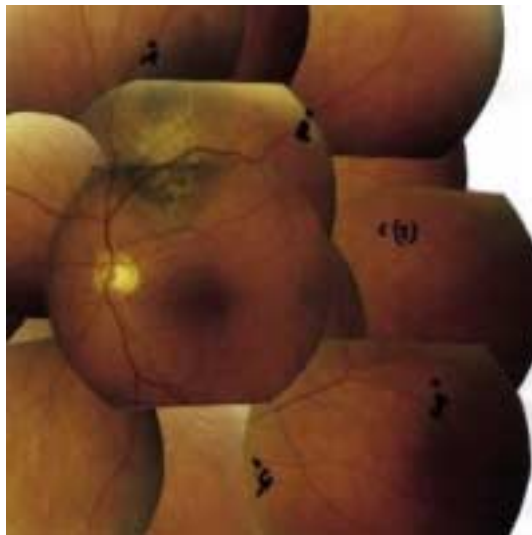
Links: In der T1-gewichteten Aufnahme wird der Bulbus dunkel dargestellt. Durch Feldinhomogenitäten wird der rechts auf der Sklera aufgenähte Marker deutlich größer dargestellt, als er tatsächlich ist (Metallartefakt). Der dunkle Zwischenraum zwischen Sklera und Fettgewebe unterhalb des Bulbus ist nicht tatsächlich vorhanden, sondern wird durch den Chemical Shift erzeugt. Rechts: Bei der T2-gewichteten Aufnahme sind deutlich stärkere Bewegungsartefakte festzustellen, die vertikal die Kontur des Auges reproduzieren. Der Bulbus wird hell dargestellt. Die übrigen Strukturen sind dunkel, da hier die Protonendichte deutlich niedriger ist. Die Auflösung von T2-Aufnahmen sind oft geringer als die bei T1-Aufnahmen, da die Aufnahmezeitung aufgrund der verlängerten Echozeiten deutlich länger sind.

Die Kernspintomographie befindet sich immer noch in einem dynamischen Prozeß der Weiterentwicklung. Kontinuierlich werden neue Aufnahmesequenzen und Aufnahmeverfahren mit anderen bildge-

benden Eigenschaften entwickelt. Die hochauflösende Kernspintomographie konnte bereits so stark verbessert werden, daß durch die Computertomographie keine vergleichbare Auflösung bei akzeptabler Strahlenbelastung erreicht werden kann. Dieser Aspekt gewinnt gerade für die Strahlentherapie von Augentumoren eine besondere Bedeutung, da trotz der geringen Ausmaße des Auges sämtliche anatomische Strukturen, wie Bulbus, Linse, Macula, Kornea und Marker, problemlos erkannt werden können (siehe Abbildung 2.11 links).

### 2.3.3 Fundusaufnahmen

Ein in der Ophthalmologie sehr übliches Bildmedium stellt die Fundusfotografie dar. Fundusaufnahmen sind Photographien vom Augenhintergrund, in denen die Netzhaut dargestellt wird. Üblicherweise werden mehrere Photographien mit unterschiedlichen Einfallswinkeln angefertigt und zu einem sogenannten Funduskomposit zusammengestellt. Aufgrund der in den Photographien leicht zu bestimmenden Aderverläufe können die Aufnahmen unterschiedlicher Perspektive puzzelartig zusammengesetzt werden. Abbildung 2.12 zeigt beispielhaft ein solches Komposit. Eine besondere Bedeutung gewinnen diese Aufnahmen, wenn der Tumor sehr nah bei der Papille liegt, da diese Photographien gerade in diesem Bereich eine von den anderen Bildmedien nicht zu übertreffende hohe Auflösung und Präzision aufweisen. Das Bestimmen des Abstandes vom Tumor zur Papille und zur Macula ist von außerordentlicher Bedeutung, wenn diese Strukturen von der Bestrahlung ausgespart bleiben sollen.



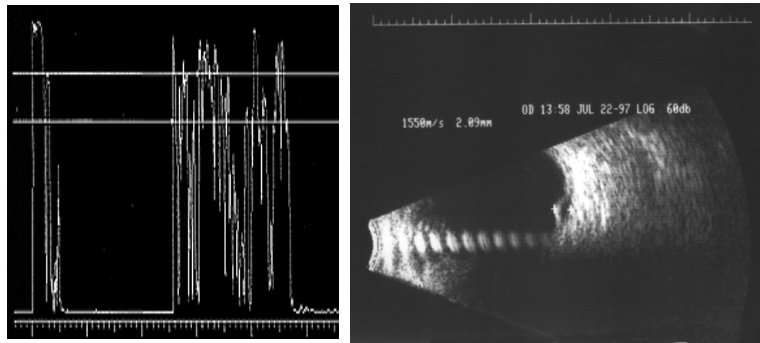
#### Abbildung 2.12: Ein beispielhaftes Funduskomposit

Das Funduskomposit wird aus einer Vielzahl von einzelnen Fundusaufnahmen zusammengesetzt. Als Orientierungshilfe dienen bei diesem „Puzzlespiel“ die Aderverläufe. Der dunkle Punkt im Zentrum ist die Macula. Der gelbe Punkt links daneben ist die Papille. Der inhomogene braun-gelbe Bereich oberhalb Papille und Macula ist der Tumor.

Im Vergleich zu den CT- und MRT-Daten stellt die quantitative Auswertung der Fundusaufnahmen ein erhebliches Problem dar. Die Fundusaufnahmen werden durch eine Vielzahl von Faktoren verzerrt. Einerseits stellen die Fotografien eine Projektion einer gekrümmten Oberfläche auf eine ebene Oberfläche dar. Die verschiedenen in der Kartographie üblichen Darstellungsweisen der Erdoberfläche veranschaulichen, daß solch eine Projektion auf eine Ebene nur mit Verzerrungseffekten vorgenommen werden können. Darüber hinaus wird der Strahlengang bei der Photographie durch das Linsensystem der Kamera und des Auges verzerrt. Keiner dieser Einflüsse kann mathematisch bereinigt werden. Sollten die Informationen ausgewertet werden, so sind proprietäre Verfahren anzuwenden, um die zweidimensionalen Daten in den dreidimensionalen Raum der Patientenanatomie zurück zu projizieren.

### 2.3.4 Ultraschalldaten

Ein preiswertes und oft für die Einschätzung der Ausmaße des Auges angewandtes Bildmedium ist die Ultraschalltiefenmessung. Dabei handelt es sich entweder um eindimensionale Ultraschallaufnahmen im Amplitudenmodus (A-Modus) oder zweidimensionale Aufnahmen im Brightness-Modus (B-Modus) (siehe Abbildung 2.13, links und rechts). Die vorrangige Funktion dieses Bildmediums besteht in dem Bestimmen der Abstände zwischen den einzelnen anatomischen Strukturen entlang der Transducer-Achse.



**Abbildung 2.13: Beispielhafte Ultraschalldaten**

Links: Eindimensionale Ultraschallaufnahme des Auges im A-Modus. Rechts: Zweidimensionale Aufnahme des Auges im B-Modus.

### 2.3.5 Bewertung des Bildmaterials

Die gängigste Auswertung des beschriebenen Bildmaterials besteht in dem Betrachten der Daten durch den behandelnden Arzt oder einen Radiologen. Dabei können einfache pathologische Gewebeveränderungen wie Tumoren oder Blutungen dadurch ausgemacht werden, daß die dargestellten Konturen oder Organe in Form oder Darstellung von der üblichen Erscheinungsform der menschlichen Anatomie abweichen. Bei dieser einfachen Betrachtung können qualitative Aussagen über die mögliche Existenz und den Charakter einer Krankheit getroffen werden. Ausmaße und Lage des Krankheitsherdes, Therapiemöglichkeiten und -aussichten können abgeschätzt und auf der Basis dieser Informationen Entscheidungen für die weiteren Vorgehensweisen zur Therapie oder weiterführenden Diagnostik ergriffen werden. Eine quantitative Auswertung und Nutzung der Bilddaten zur Rekonstruktion des Bestrahlungsmodells erlaubt diese Auswertungsform jedoch nicht.

Die Dreidimensionalität der menschlichen Anatomie erschwert das Erfassen räumlich ausgeprägter Organe oder Krankheitsherde anhand von zweidimensionalen Schnittbildern. Für die Bestrahlungssimulation ist darüber hinaus die Konstruktion eines Bestrahlungsmodells auf der Basis der Bilddaten unverzichtbar. Bestrahlungsmodell, CT-Daten und die physikalischen und geometrischen Eigenschaften der Strahlenquelle müssen im Rahmen der Bestrahlungssimulation gleichzeitig ausgewertet werden, um geeignete Einstrahlungswinkel und -dosen für den Bestrahlungsplan berechnen zu können.

Tatsächlich kommen die Vorteile der CT- und MRT-Daten erst durch die Nutzung der computergestützten Bildverarbeitung voll zum Tragen. Mit keinem anderem Medium können die dreidimensionalen Informationen in den Bilddaten ohne Verluste oder Einschränkungen dargestellt und weiterverarbeitet werden. Der Vorteil der Strahlentherapie besteht vor allem in der Möglichkeit, einen nicht-invasiven Eingriff vorzunehmen, bei der das Gewebe innerhalb eines vorgegebenen Volumens zielgerichtet abgetötet wird, während das umgebende Gewebe weitgehend verschont bleibt. Im Unterschied zu einem chirurgischen Eingriff besteht nicht die Gefahr einer Verschleppung von Tumorzellen durch den Eingriff. Vor-

aussetzung für den Einsatz der nicht-invasiven Strahlentherapie ist jedoch, daß die genaue dreidimensionale Anatomie des Patienten bekannt ist. Eine präzise Rekonstruktion dieser Anatomie ermöglichen derzeit nur CT- und MRT-Aufnahmen.

Die Fundusaufnahmen bieten nur begrenzt quantitativ zuverlässige Daten. Die Bilddaten werden durch den Linsenapparat der Kamera, Kornea, Linse und durch die Projektion der gewölbten Netzhaut auf die Fotoebene verzerrt. Diese Verzerrungen können nicht zuverlässig zurück gerechnet werden. Darüber hinaus kann die Skalierung der Photographien nur durch die Größe der Papille, der Eintrittsstelle des Sehnervs (im Durchmesser ca. 1,2 Millimeter breit) abgeschätzt werden. Es kann daher nur schwer eingeschätzt werden, inwieweit das Einbeziehen der Fundusaufnahmen einen tatsächlichen Präzisionszugewinn gegenüber der Nutzung von CT- und MRT-Daten darstellen würde. Eine Beschreibung des im Rahmen des Projektes entwickelten Verfahrens zur Korrelation von Fundusaufnahmen mit den CT- und MRT-Daten findet sich in [Eit99].

Ein Problem der Ultraschalltiefenmessungen stellt das Fehlen einer genormten Bildakquisition dar. Da der Transducer freihändig an die Kornea des Patienten gehalten wird, ist der Einfallswinkel, mit dem die Messungen vorgenommen werden, variabel. Testaufnahmen haben gezeigt, daß bereits leichte Änderungen in der Haltung des Transducers zu starken Veränderungen des Bildes und der gemessenen Distanzen führten. Ob dieses Bildmaterial für die Rekonstruktion eines präzisen Bestrahlungsmodells sinnvoll herangezogen werden kann erscheint daher fraglich.

### 2.3.6 Kombination unterschiedlicher Bilddaten

Bei der Therapieplanung ist es von großer Bedeutung, daß für den gesamten Einflußbereich des zu bestrahlenden Gewebes eine genaue Beschreibung der enthaltenen Strukturen zur Verfügung steht. Kernspinbilder bieten eine gute Grauwertauflösung von Weichteilgewebestrukturen, wie beispielsweise Bulbus, Linse, Sehnerv und Tumor. Dadurch können die Organe deutlich voneinander abgegrenzt werden.

<b>Bildmodus</b>	<b>Eigenschaften und Nutzungszweck</b>	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
CT	Notwendig für Bestrahlungsplanung, da die Grauwerte lokale Strahlungsabsorptionseigenschaften darstellen	Hohe Darstellungskorrektheit, gute Darstellung der knöchernen Strukturen	Geringer Grauwertkontrast bei Weichgewebestrukturen
MRT	Gute Identifikation der Weichgewebestrukturen wie Bulbus, Linse, Sehnerv und Tumor	Gute Grauwertauflösung bei den Weichgewebestrukturen des Auges	Lokale Verzerrungen durch Feldinhomogenitäten oder Marker
Fundusfotografie	Fotografie des Augenhintergrunds	Präzise Repräsentation der Netzhaut, wichtigster Parameter ist die Distanz zwischen dem Tumor und den essentiellen Strukturen des Auges (Macula und Papille)	Komplexe Repräsentation: Die Fotografien sind die zweidimensionale Projektion einer dreidimensionalen, gekrümmten Oberfläche
Ultraschalltiefenmessung	Rekonstruktion der Distanzen zwischen der Kornea, Linse und Augenhintergrund entlang der Transducer-Achse	Präzise Distanzmessung entlang des Transducers	Komplexe eindimensionale oder zweidimensionale Repräsentation der Daten, die nur schwer mit anderen Daten korreliert werden können

**Tabelle 2-1: Eigenschaften verschiedener Bildmodi für die Bestrahlungsplanung von Augentumoren**



Jedoch kommt es aufgrund von Feldinhomogenitäten immer wieder zu Bildverzerrungen (pincushion distortion), die bei der Strahlentherapie zu Rekonstruktionsfehlern führen können. CT-Bilder weisen hingegen eine große räumliche Darstellungskorrektheit auf und bilden die für die Bestrahlungssimulation wichtigen Absorptionseigenschaften ab. Die in der Ophthalmologie üblichen Fundusaufnahmen ermöglichen eine präzise Bestimmung des Abstands von Tumor und Papille. Ultraschallaufnahmen ermöglichen eine einfache Bestimmung der Bulbus-Länge.

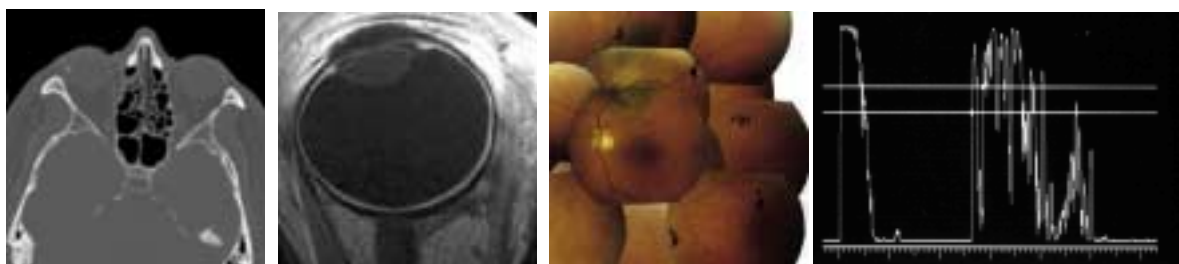
Eine Kombination all dieser unterschiedlichen Informationsquellen und Bildmodi liegt aufgrund ihrer synergetischen Informationsinhalte nahe, da sich die jeweiligen Vor- und Nachteile bei geeigneter Kombination gegenseitig ergänzen, beziehungsweise kompensieren lassen (vergleiche Tabelle 2-1). Um eine gleichzeitige Auswertung der unterschiedlichen Daten vorzunehmen, müssen sie inhaltlich miteinander korreliert werden. Anschließend können die Informationen in einem gemeinsamen Augenmodell zusammengefaßt werden.

## 2.4 Bildverarbeitung für die Strahlentherapie von Augentumoren

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den Bildverarbeitungsalgorithmen, die angewandt werden müssen, um ein Bestrahlungsmodell des Patienten abzuleiten. Dieses Modell soll dabei den bereits erwähnten Präzisionsanforderungen der Protonenstrahltherapie entsprechen. Es wäre nicht sinnvoll, ein Bestrahlungsmodell zu bestimmen, das eine Präzision von mehreren Millimetern aufweist, da sich dadurch die Bestrahlungstoleranzen in einem ähnlichen Rahmen befinden würden. Da jedoch bereits die Macula einen Durchmesser von lediglich 1,2 Millimetern aufweist und sich Tumoren unter Umständen sehr nah bei der Macula befinden, kann ein Toleranzbereich von einigen Millimetern bereits das Bestrahlen der Macula und somit den Verlust der Sehfähigkeit mit sich bringen.

### 2.4.1 Bildmaterial für die Strahlentherapie

Bevor das Konzept für einen Bildverarbeitungsalgorithmus entworfen werden kann, muß entschieden werden, welche Bildmodi für die Rekonstruktion des Augenmodells herangezogen werden sollen. Prinzipiell stehen die in Abschnitt 2.3 detailliert beschriebenen Bildmodi CT, MRT, Funduskomposit und Ultraschalltiefenmessung zur Verfügung.



**Abbildung 2.14: Vier Bildmodi, die in der Ophthalmologie regelmäßig genutzt werden**

Links: CT-Daten. Zweite von links: MRT-Daten. Zweite von rechts: Fundusfotografien. Rechts: Ultraschalltiefenmessungen.

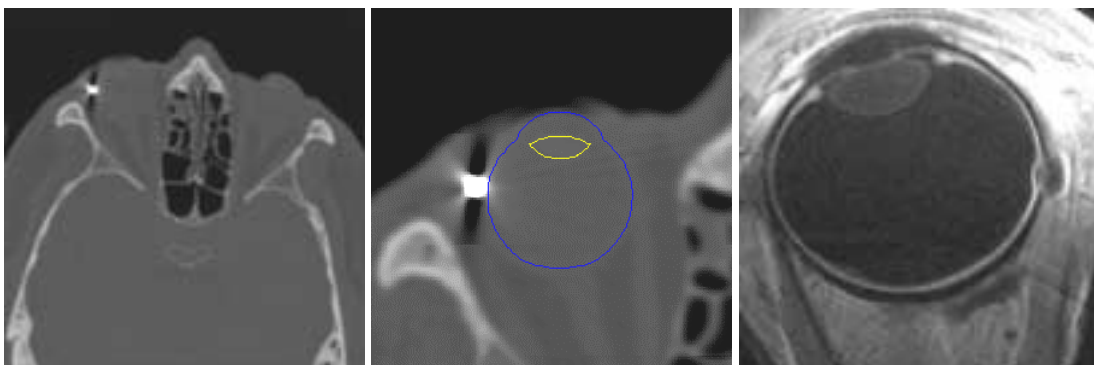
Aufgrund der guten Auflösung und der ausgeprägten Grauwertunterschiede zwischen den relevanten Weichteilgewebestrukturen wie Bulbus, Linse, Sehnerv und Tumor stellen die T1-MRT-Aufnahmen die wichtigste Informationsquelle für die Rekonstruktion des Auges dar. Die Segmentierung dieser Datensätze ist daher als die Hauptaufgabe für den Bildverarbeitungsalgorithmus anzusehen.

Die CT-Aufnahmen stellen mit der Ortstreue und der Darstellung der lokalen Absorptionskoeffizienten eine durchaus wichtige Informationsquelle dar. Doch bestehen bei den Kooperationspartnern bereits

die Bestrebungen, die CT-Daten nicht mehr notwendigerweise einzubeziehen, da sich die lokalen Verzerrungen der MRT-Aufnahmen als vernachlässigbar gering herausstellten. Anlaß für das Außerachtlassen der CT-Aufnahmen waren die sehr ausgeprägten Metallartefakte der Tantal-Clips, die eine Auswertung der Absorptionskoeffizienten für die Bestrahlungssimulation deutlich behinderten. Um die Absorptionskoeffizienten im Bestrahlungsmodell auch ohne die CT-Daten berücksichtigen zu können, werden derzeit testweise Verfahren zu Approximation angewandt, bei der pauschal Werte für Knochen und Weichgewebestrukturen angenommen werden. Die Erfahrungen mit der Strahlentherapie müssen zeigen, ob das Vernachlässigen der CT-Aufnahmen auch langfristig akzeptabel ist oder ob eine präzise lokale Beschreibung der Absorptionskoeffizienten unverzichtbar ist. Für den Bildverarbeitungsalgorithmus stellt demnach die Segmentierung der CT-Daten lediglich ein sekundäres Ziel dar, wenngleich gerade für zukünftige Anwendungen der entwickelten Bildverarbeitungsalgorithmen die Anwendbarkeit auch auf diese Daten von Bedeutung ist.

Die Auswertung des Funduskomposits scheint aufgrund der unkalkulierbaren Verzerrungen nicht für die Rekonstruktion des Bestrahlungsmodells in Frage zu kommen. Darüber hinaus fehlen verlässliche Landmarken, um die Bilddaten mit den Kernspindaten zu registrieren. Selbst wenn die Distanz zwischen Papilla und Tumor recht gut in dem Bildmaterial dargestellt wird, kann bei dem Projizieren der Informationen in das Bestrahlungsmodell die Verlässlichkeit der projizierten Daten nur schwer abgeschätzt werden. Da auf der anderen Seite der Bildcharakter der Fundusaufnahmen grundsätzlich vom dem der MRT- und CT-Daten abweicht, würde für die Auswertung dieser Daten die Entwicklung proprietärer Algorithmen notwendig werden. Der hierfür erforderliche Entwicklungsaufwand erscheint nicht durch eine entsprechende Verbesserung des Bestrahlungsmodells gerechtfertigt zu sein. Aus diesem Grund bleiben die Fundusaufnahmen bei dem Entwurf des Bildverarbeitungsansatzes unberücksichtigt.

Ähnlich verhält es sich mit der Auswertung der Ultraschallaufnahmen. Die Präzision der Distanzmessungen der Ultraschallaufnahmen ist als zweifelhaft anzusehen, da es sich bei Tests gezeigt hat, daß leichte Veränderungen bei der Haltung des Transducers zu deutlichen Veränderungen der Distanzmessungen führten. Auf der anderen Seite besteht nicht die Möglichkeit, kalibrierte Messungen durch eine definierte Ausrichtung des Transducers durchzuführen. Die Auswertung der Daten würde andererseits die Entwicklung spezifischer Algorithmen verlangen. Beide Aspekte zusammen, legen nahe, die Ultraschallaufnahmen bei dem Entwurf des Bildverarbeitungsansatzes nicht mit einzubeziehen.



**Abbildung 2.15: Darstellung von Tantal-Clips in CT- und MRT-Daten**

Um während der Bestrahlungsdurchführung eine absolute Positionierung des Auges vornehmen zu können, werden Tantal-Clips auf die Bulbusoberfläche aufgenäht. Diese Clips verursachen in den jeweiligen Bildmedien charakteristische Artefakte, sowohl in den CT-Daten (links) als auch in den MRT-Daten (rechts). In den CT-Daten erzeugen die Clips Metallartefakte (Mitte). In MRT-Daten verzerren die Clips das Magnetfeld, so daß sie im Bild deutlich größer erscheinen, als sie tatsächlich sind. Darüber hinaus scheint der Clip die Sklera nach innen zu drücken. Dies stimmt nicht mit der Realität überein und ist lediglich ein Artefakt.

Für den Entwurf der modellbasierten Bildverarbeitung sollen dementsprechend primär die T1-MRT-Aufnahmen, sekundär CT-Aufnahmen und T2-gewichtete MRT-Aufnahmen zugrunde gelegt werden. Ergänzend zu den Erläuterungen in Abschnitt 2.3 sollen bei der Entwicklung der Algorithmen die Artefakte in beiden Bildmodi erwähnt werden, die durch die auf den Bulbus aufgenähten Marker verursacht werden. Die Marker bleiben als Möglichkeit zur Kalibrierung der Bestrahlungsdurchführung eine wichtige Orientierungsgrundlage. Der Bildverarbeitungsansatz sollte daher die spezielle Problematik, die mit den Markern verbunden ist, berücksichtigen.

Erhöhte Anforderungen an die Qualität und Präzision der Bestrahlungsmodelle erhöhen ihrerseits den Arbeitsaufwand der Bildverarbeitung. Ein Beispiel aus der Vergangenheit stellt der Übergang von der zweidimensionalen zur dreidimensionalen Bestrahlungsplanung dar. Begründet wurde dieser Übergang mit der Tatsache, daß bei Tests mit zweidimensionalen Therapieplanungen bis zu 75% der Tumoren lokal unterdosiert waren. Bei Planungsverfahren, die in drei Dimensionen durchgeführt wurden, konnte dieses Problem eliminiert werden [Bec93]. Diese Verbesserung der Bestrahlungsplanung durch die Erweiterung auf die dritte Dimension brachte aber gleichzeitig eine deutliche Ausweitung des Arbeitsaufwandes mit sich.

Noch umfassender ist die Zunahme des Arbeitsaufwandes, wenn Datensätze unterschiedlicher Bildquellen und Charakteristiken gleichzeitig ausgewertet werden sollen, um die Informationen unterschiedlicher Datensätze miteinander zu kombinieren. Neben der separaten Auswertung jedes Datensatzes müssen dann zusätzlich Verfahren zur Registrierung der Daten entwickelt werden.

Um eine zukünftige Anwendung des neuen Bildverarbeitungsansatzes zu unterstützen, sollte die aktuelle Tendenz zur dreidimensionalen Nutzung von Bilddaten aufgenommen und so weit wie möglich eingebunden werden. Außerdem sollte die Möglichkeit zur Kombination von unterschiedlichen Datensätzen und Bildmodi bei einem geringem zusätzlichen Arbeitsaufwand gegeben sein.

#### **2.4.2 Problemstellung der Bildverarbeitung**

Die Präzisionsanforderung an das Bestrahlungsmodell stellt zwei grundlegende Probleme für die Realisation der Bildverarbeitung dar. Einerseits ist das Erreichen einer millimetergenauen Segmentierung selbst bei dem aktuellen Bildmaterial sehr schwierig und kann derzeit nur durch manuelle Segmentierung unter Aufbringung eines beträchtlichen Arbeitsaufwands erreicht werden. Andererseits bringen diese Genauigkeitsanforderungen so umfangreiches Bildmaterial mit sich, daß gleichzeitig der quantitative Arbeitsaufwand zur Auswertung stark ansteigt. Es wäre nicht ausreichend, das Auge aus zwei bis vier Bildschichten zu rekonstruieren, da bei einem solch groben Bildmaterial auch die Rekonstruktion nur sehr grob sein kann. Die Auflösungen der bildgebenden Verfahren müssen daher so weit wie möglich erhöht werden. Gegebenenfalls müssen mehrere Datensätze gleichzeitig für die Rekonstruktion herangezogen werden, falls eine ausreichende Auflösung aufgrund der Beschränkungen, denen die bildgebenden Verfahren immer noch unterliegen, nicht möglich sein sollte.

Die Verwendung eines präzisen Bestrahlungsmodells, das die Ausnutzung der hohen Dosierungspräzision der Protonenstrahlen möglich macht, würde eine deutliche Verbesserung gegenüber der aktuellen Bestrahlungstherapie von Augentumoren darstellen. Im Umkehrschluß muß festgestellt werden, daß der deutlich größere Aufwand für eine solche Protonenstrahltherapie erst dann sinnvoll wird, wenn dadurch die ungewollte Bestrahlung essentieller Organe effektiv vermieden werden kann.

Der im Rahmen dieser Dissertation entwickelte Ansatz zur Bildauswertung soll die Präzision des Bestrahlungsmodells optimieren, ohne dabei auf der anderen Seite die klinische Anwendbarkeit durch einen zu großen Arbeits- und Kostenaufwand zu opfern. Diese Anforderung führt direkt zu der Hauptproblematik, die in dieser Arbeit behandelt werden soll: die aufwendigen Bildverarbeitungsschritte zur Gewin-

nung des Augenmodells können nur dann in der klinischen Routine zur Anwendung kommen, wenn die Arbeitsschritte weitgehend automatisiert werden. Der interaktive Arbeitsaufwand und die damit verbundenen Kosten für die Bestrahlungsplanung dürfen nicht erhöht, sondern müssen bei den aktuellen Kürzungen im Gesundheitsbereich eher reduziert werden. Andernfalls wäre die praktische Anwendbarkeit der entwickelten Algorithmen grundsätzlich in Frage gestellt.

## **2.5 Aufgabenstellung für die vorliegende Arbeit**

Die in dieser Arbeit behandelte Aufgabenstellung besteht in der Bestimmung eines Bestrahlungsmodells, auf dem die Bestrahlungsplanung und -durchführung aufsetzen können. Hierzu soll ein Bildverarbeitungsverfahren entwickelt werden, das die Rekonstruktion des Bestrahlungsmodells unter Verwendung der in Abschnitt 2.3 beschriebenen Bilddaten vornimmt. Hierzu müssen die Bilddaten segmentiert, interpoliert und miteinander registriert werden.

Aufgrund der bereits in den vorangegangenen Abschnitten erwähnten Rahmenbedingungen für die Strahlentherapie von Augentumoren und die Bildverarbeitung im klinischen Umfeld, sollen für die Umsetzung des Bildverarbeitungsansatzes die folgenden Zielsetzungen definiert werden:

- Der Bildverarbeitungsansatz soll einen geringen interaktiven Arbeitsaufwand benötigen.
- Die erreichte Ergebnisqualität soll so hoch sein, daß nur wenig oder keine Nachbearbeitung der Bildverarbeitungsergebnisse notwendig ist.
- Der Algorithmus soll an unterschiedliche Organe und Bildmodi angepaßt werden können. Es ist in der medizinischen Praxis nicht praktikabel und nicht wirtschaftlich akzeptabel, für jede medizinische Aufgabenstellung einen eigenen Algorithmus zu entwickeln. Vor allem in Hinsicht auf Wartung und Weiterentwicklung von Algorithmen ist es wichtig, daß Entwicklungskapazitäten auf die Optimierung einer Software konzentriert werden können, anstatt immer wieder Neuentwicklungen anzugehen. Eine besondere Bedeutung gewinnt diese Vorgehensweise in der Medizin, wo eine Zulassung durch das Medizinproduktegesetz (MPG) für bereits existierende Software deutlich einfacher ist, als eine Neuzulassung.
- Der Bildverarbeitungsansatz soll in seiner Konzeption dreidimensional ausgerichtet sein, um eventuelle Fehler im Bildmaterial durch Artefakte kompensieren und die aktuellen diagnostischen und therapeutischen Weiterentwicklungen berücksichtigen zu können.
- Die entwickelte Software muß eine hohe Benutzerfreundlichkeit aufweisen, damit sie sich im klinischen Umfeld etablieren kann. Große Teile des medizinischen Personals verfügen über einen geringen Erfahrungshorizont bezüglich der Nutzung eines Rechners. In Kombination mit dem straffen Zeitplan im klinischen Alltag ist es wichtig, daß keine aufwendigen Schulungen notwendig sind, um die Software nutzen zu können. Wird diese Forderung nicht erfüllt, ist damit zu rechnen, daß ein routinemäßiger Einsatz der entwickelten Techniken nicht eintreten wird.