

3. Material und Methoden

3.1. Phantomaufbau

3.1.1. Modell des Hochkontrastphantoms

In einer Hochkontraststudie wurde der Einfluss des zur Bildrekonstruktion verwendeten Algorithmus auf die Präzision und Wiederholbarkeit der Volumenquantifizierung untersucht.

Als Phantome dienten massive Hochpräzisionspolyamidkugeln (KGM Kugelfabrik, Gebauer GmbH, 36041 Fulda), die ein handelsüblicher Teil von Sanitärarmaturen sind und teilweise im Modellbau verwendet werden. Nach Herstellerangaben sind die Kugeln bis 100°C formbeständig nach DIN 53461 und haben bei 20°C eine mittlere Dichte von 1,13g/cm³. Gegenüber Wasser, schwachen organischen Säuren und Laugen verhält sich das Material inert.

Tabelle 3: Dimensionen der Phantome in der Hochkontraststudie

Durchmesser (mm)	Radius (mm)	Volumen (cm ³)
4	2	0,034
6	3	0,113
8	4	0,268
10	5	0,523
12	6	0,905
15	7,5	1,767
20	10	4,189
30	15	14,137

Zur Untersuchung wurden die Polyamidkugeln zwischen zwei 30x60cm lange, übereinander gespannte Streifen Frischhaltefolie (Toppits®, Melitta Haushaltsprodukt GmbH, 32372 Minden) gelegt, die an den Seiten mit Verbandspflaster Leukofix (BSN Medical GmbH, 22771 Hamburg) straff und ohne Falten zu werfen auf den Untersuchungstisch gespannt waren. Die Dicke eines Streifens der Haushaltsfolie lag nach Herstellerangaben zwischen 0,2 und 0,4mm.

Es wurden jeweils zwei Phantome jeder Größe untersucht. Alle Phantome wurden ihrer Größe nach geordnet, unter die Frischhaltefolie gelegt und anschließend mit dem nachfolgend beschriebenen Protokoll untersucht. Zur Orientierung wurde der Versuchsaufbau photographisch

dokumentiert.

Die Bildrekonstruktion wurde unter Verwendung vier verschiedener Faltungskerne durchgeführt:

- eines Standardfaltungskernes, der bei allgemeinen Fragestellungen Anwendung findet,
- eines glättenden Faltungskernes, der in Niedrigkontrastsituationen wie bei der Beurteilung intraabdomineller Weichteilstrukturen angewendet wird,
- eines kantenbetonenden Faltungskernes, der in Hochkontrastsituationen etwa bei der Beurteilung des Lungenparenchyms genutzt wird,
- eines kantenbetonender Faltungskern, der in Hochkontrastsituationen bei der Beurteilung von knöchernen Strukturen eingesetzt wird.

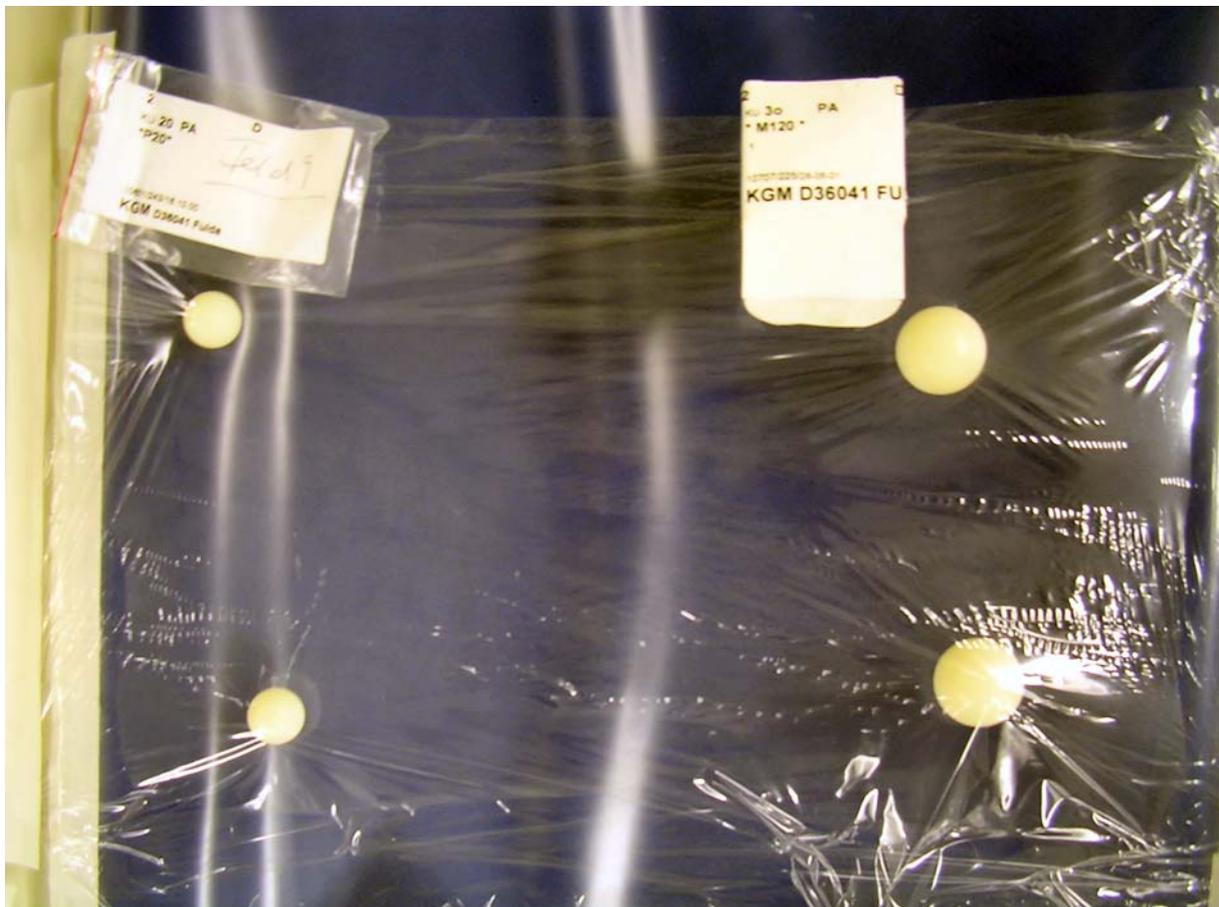


Abbildung 1: Versuchsanordnung des Hochkontrastphantoms;

Hochpräzisionspolyamidphantome mit Durchmessern von 20 (rechts) und 30mm (links)

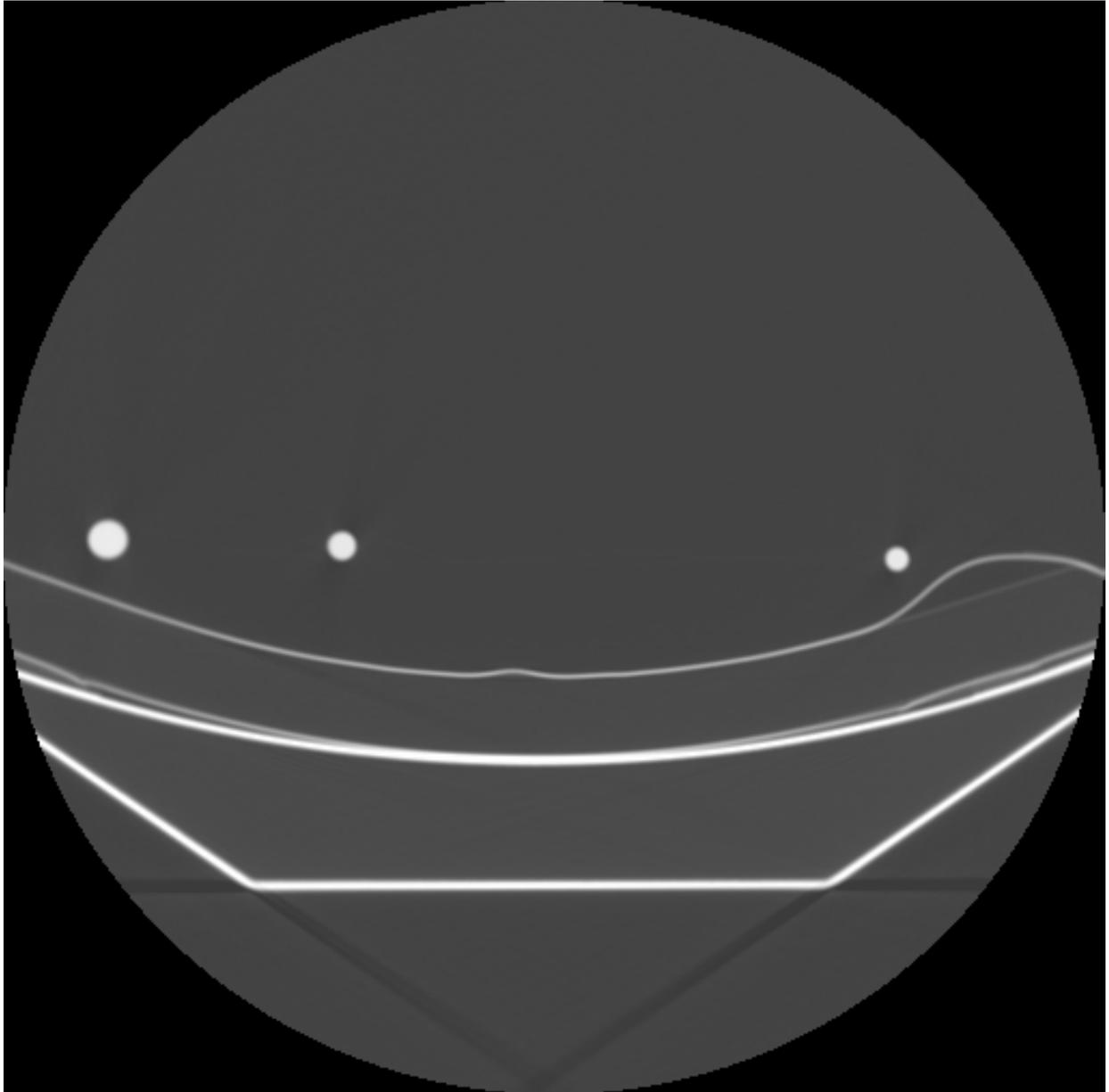


Abbildung 2: CT des Hochkontrastphantoms, Verwendung eines hochauflösenden Lungenrekonstruktionsalgorithmus, Diameter der Phantome von links nach rechts 15mm, 12mm, 10 mm.

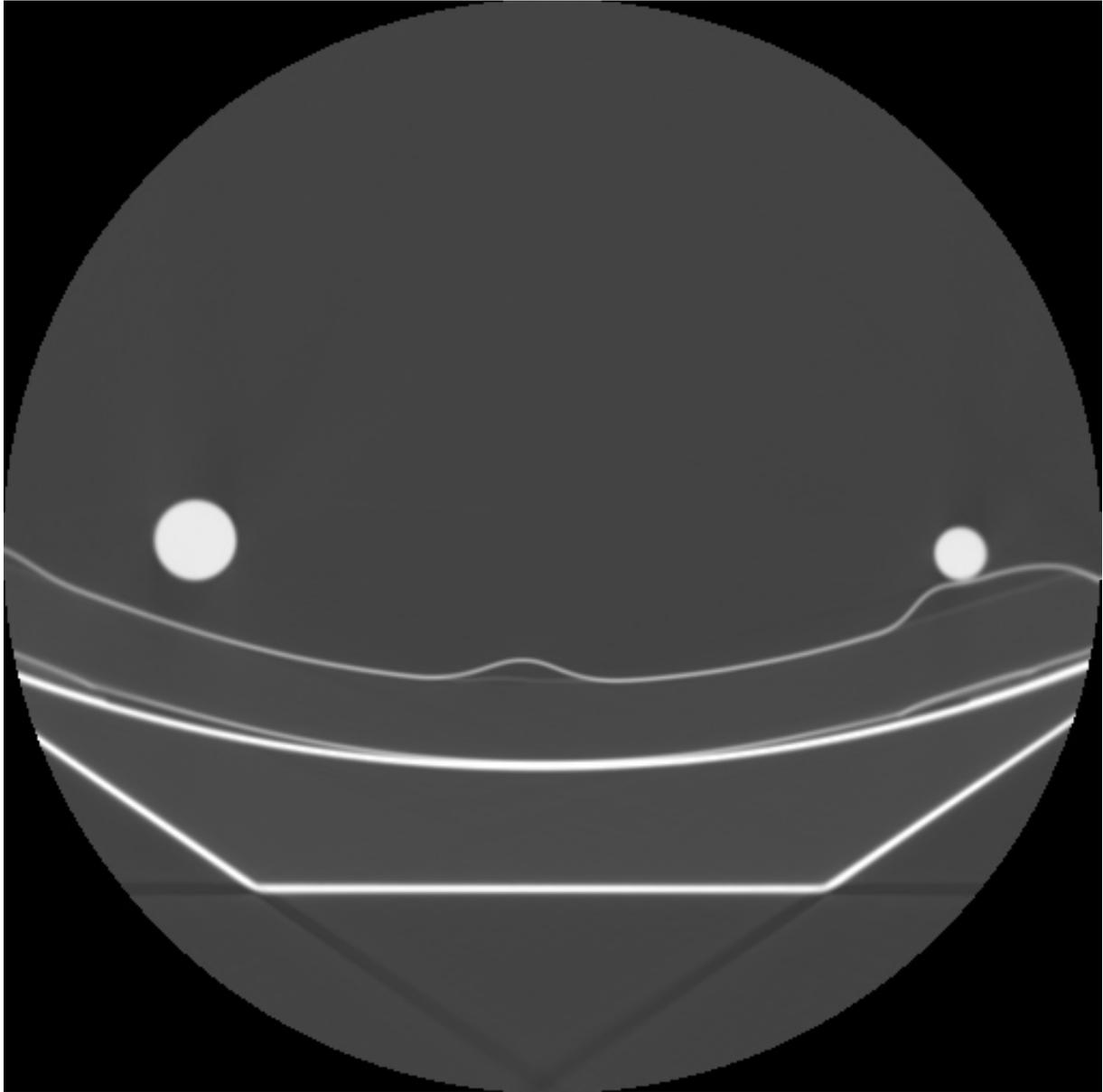


Abbildung 3: CT des Hochkontrastphantoms, Verwendung eines hochauflösenden Lungenrekonstruktionsalgorithmus, Diameter der Phantome von links nach rechts 30 und 20mm.

3.1.2. Modell des Niedrigkontrastphantoms

In einer Niedrigkontrastsituation wurde der Einfluss der Schichtdicke auf die Präzision und Wiederholbarkeit der Volumenquantifizierung untersucht.

Um eine an realistischen Dichteunterschieden orientierte Konzeption des Phantoms vornehmen zu können, wurden zunächst bei zehn der evaluierten Patienten die mittleren Dichteunterschiede zwischen Metastasen und dem umgebenden Leberparenchym einer portalvenösen Perfusionsphase ermittelt. Hierbei wurden in Übereinstimmung mit der Literatur für hypovaskularisierte Metastasen Werte von circa 80HE (Hounsfield-Einheiten) für die Metastase und circa 130HE für das umgebende Parenchym festgestellt (52,53).

Mit dem Ziel, realistische Kontrastverhältnisse in der Versuchsanordnung zu erzielen, verwandten wir den folgenden beschriebenen Versuchsaufbau: Ein in einer Wanne aus einem Wasser-Kontrastmittelgemisch befindlicher Schwamm sollte im Modell dem Leberparenchym entsprechen, die Hochpräzisionsphantome sollten die Metastasen repräsentieren.

Die in der Hochkontrastsituation evaluierten Phantome wurden in vier randomisierten Gruppen in einem feinporigen Polyvinylchloridschwamm (Otto Bock HealthCare GmbH, 37 115 Duderstadt, Germany) untersucht.

Tabelle 4 : Gruppen der Phantome in der Niedrigkontraststudie

Diameter (mm)	Volumen (cm ³)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
8	0,268	/	1	1	/
10	0,523	1	/	1	/
12	0,905	1	/	/	1
15	1,767	/	1	/	1
20	4,189	1	/	/	1
30	14,137	/	1	1	/

Im Schwamm befanden sich Vertiefungen, in welche die Phantome gelegt wurden. Anschließend wurden diese mit Teilen des Schwammmaterials verschlossen. Um eine möglichst luftfreie und homogene Kontrastsituation im Schwamm zu erreichen, wurde dieser bereits einige Stunden vor der Untersuchung in der Wanne mit dem Gemisch aus Wasser und Kontrastmittel gelagert.

In der Kunststoffwanne befanden sich 6l eines Gemisches von Wasser und nichtionischem Kontrastmittel (370mg Iod pro ml, Ultravist 370®; Schering, Berlin, Germany) im Verhältnis 1:20. Das Mischungsverhältnis von Wasser und Kontrastmittel war empirisch in Voruntersuchungen an einer Verdünnungsreihe ermittelt worden.

Wir untersuchten die Kugelgruppen mehrfach und verwendeten für die Evaluation die Untersuchungen der jeweiligen Kugelgruppe, bei der der subjektive Bildeindruck der realen Kontrastsituation von Lebermetastasen am ehesten entsprach.



Abbildung 4: Materialien des Niedrigkontrastphantoms: Polyamidschwamm und Kunststoffwanne

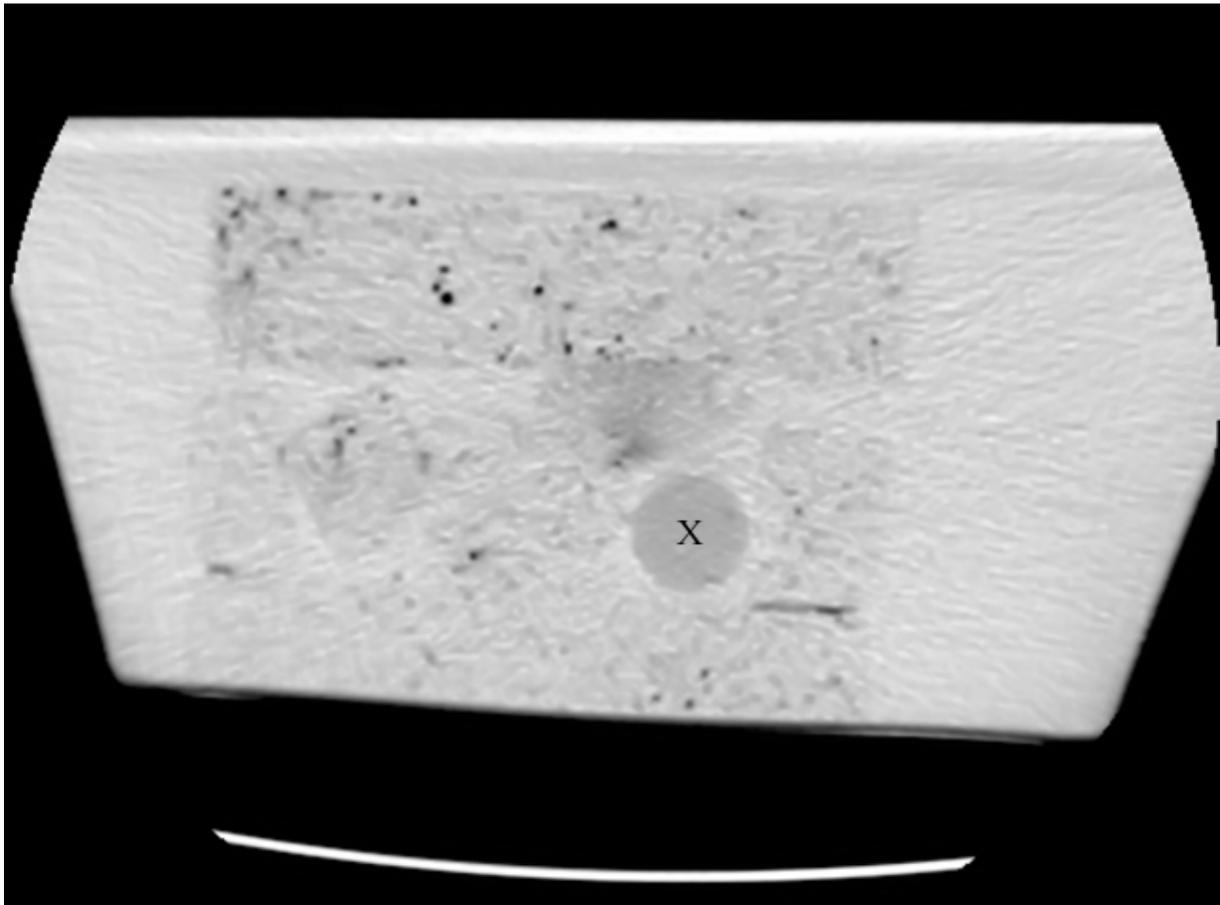


Abbildung 5: Niedrigkontrastphantom in der CT,

x: Hochpräzisionsphantom (Durchmesser: 30mm) implementiert in den Polyamidschwamm, der sich in einer Wanne mit einem Wasser – Kontrastmittel – Gemisch befindet.

3.2. Patientenkollektiv

Ziel der retrospektiven Patientenstudie war zunächst ein Vergleich der verschiedenen Verfahren hinsichtlich ihrer Wiederholbarkeit bei der Volumenbestimmung von Lebermetastasen. Hierzu wurden bei insgesamt 50 Patienten mit gastrointestinalen Primärmalignomen die Volumina von 120 Lebermetastasen quantifiziert. Jede Volumenbestimmung wurde dreimal mit den in der Phantomstudie angewendeten Segmentationsverfahren durchgeführt. In Anlehnung an die RECIST-Leitlinie wurde der maximale Diameter der Metastasen ebenfalls dreimal in Folge bestimmt und aus diesem unter Annahme einer kugelförmigen Gestalt das Metastasenvolumen ermittelt. 30 Patienten dieses Kollektivs wurden während einer systemischen Chemotherapie im Verlauf beobachtet.

Die Patientenuntersuchungen wurden zwischen dem April 2004 und August 2005 in der Klinik für Strahlenheilkunde der Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum durchgeführt. Unter den 50 Patienten befanden sich 24 Männer und 23 Frauen. Das Patientenalter betrug zwischen 34 und 71 Jahren, der Median lag bei 61 Jahren. Als Primärtumor hatten 23 Patienten ein Adenokarzinom des Pankreas, 21 kolorektale Adenokarzinome, 3 Magenkarzinome und 3 neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes.

Pro Patient wurden zwischen zwei und drei Lebermetastasen evaluiert, die gut abgrenzbar vom umgebenden Parenchym waren. Um eine sichere visuelle Abgrenzbarkeit der Metastasen, wie diese nach den RECIST-Kriterien gefordert wird, zu ermöglichen, sollten die Läsionen nicht in unmittelbarer Nähe großer Gefäße, der Gallenwege oder der Leberoberfläche lokalisiert sein.

Mit jedem Segmentationsverfahren wurden das Volumen sowie der maximale Durchmesser einer Metastase dreimal in Folge quantifiziert. Die Reihenfolge der Anwendung dieser Vorgehensweisen war dabei zufällig.

In einer Verlaufsbeobachtung wurden 30 Patienten, die in dieser Zeit eine systemische Polychemotherapie erhielten in einem Abstand von 4 Wochen bis 10 Monaten nach der Erstuntersuchung (Median: 3,5 Monate) untersucht. Unter ihnen befanden sich 20 Männer und 10 Frauen (15: Adenokarzinom des Pankreas, 13: kolorektales Adenokarzinom, 2: Magenkarzinom). Das Patientenalter bei der Verlaufbeobachtung lag zwischen 38 und 79 Jahren, der Median bei 62 Jahren.

Wir klassifizierten das Ergebnis der Verlaufsbeobachtung nach den RECIST – Kriterien anhand des längsten axialen Diameters und nach volumetrischen Kriterien für jedes Segmentationsverfahren separat (5). Die volumetrischen Kriterien sind im Anhang in der aktuellen Auflage der RECIST – Leitlinie publiziert und bereits in einer Reihe von Studien zur Verlaufsbeobachtung angewendet worden (5, 10, 17). Der mathematische Zusammenhang zwischen Durchmesser und Volumen ist unter Annahme der geometrischen Gestalt einer Kugel abgeleitet.

Tabelle 5: Vergleich von RECIST und volumetrischen Kriterien, (5)

	RECIST	Volumetrische Kriterien
Komplette Remission	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen
Partielle Remission	≥ 30% Abnahme der Summe der Diameter	≥ 65% Abnahme des Tumolvolumens
Konstanter Zustand	weder Pro- noch Regression	weder Pro- noch Regression
Progression	≥ 20% Zunahme der Summe der Diameter	≥ 40% Zunahme des Tumolvolumens

3.3. CT–Untersuchungen

3.3.1. Grundlagen der Computertomographie

Die Funktionsweise der Computertomographie besteht darin, die räumliche Verteilung physikalischer Eigenschaften eines Objektes aus unterschiedlichen Richtungen zu messen und daraus überlagerungsfreie Bilder zu generieren. Ein Röntgenstrahl tastet dabei ein Objekt aus verschiedenen Richtungen ab, während durch Detektoren die resultierende Änderung der Strahlungsintensität erfasst wird. Die Schwächung der Röntgenstrahlung ist von Faktoren wie dem gewebespezifischen linearen Schwächungskoeffizienten und der Gewebedicke abhängig.

$$I(d) = I_0 e^{-\mu d}$$

$I(d)$ = Strahlenintensität hinter der durchstrahlten Materie

I_0 = Strahlenintensität vor der zu durchstrahlenden Materie

e = Basis der natürlichen Logarithmen

μ = Linearer Schwächungskoeffizient

d = Dicke der durchstrahlten Materie

Die Anordnung aus Röntgenröhre und Detektoren wird zur linearen Abtastungen sukzessiv um einen definierten Winkel gedreht, bis auf diese Weise eine vollständige 360° Rotation um das Untersuchungsobjekt erfolgt ist. Der Untersuchungstisch wird nach der erfolgten Abtastung eines Körperabschnittes um eine definierte Strecke fortbewegt. Aus der für jede Richtung

gemessenen Änderung der Intensität der Röntgenstrahlung wird durch mathematische Berechnung (inverse Radontransformation) die lokale Schwächung der Röntgenstrahlung an jedem Punkt in der untersuchten Schicht rekonstruiert.

Zur Erstellung eines CT-Bildes müssen die erfassten Intensitätsprofile durch Skalierung und Kalibrierung in die so genannten CT-Werte übertragen werden. Als Standardverfahren zur Bildberechnung kommen Rückprojektionsalgorithmen unter Verwendung definierter Faltungskerne zur Anwendung. Auf der nach dem Erfinder der Computertomographie benannten Hounsfieldskala werden die errechneten relativen Schwächungskoeffizienten der untersuchten Objekte in Hounsfieldeinheiten (HE) dargestellt. Nach G.N. Hounsfield ist der CT – Wert wie folgt definiert:

$$\text{CT – Wert} = \mu - \mu (\text{Wasser}) / \mu (\text{Wasser}) \times 1000 \text{ HE}$$

μ = Linearer Schwächungskoeffizient

μ (Wasser) = Linearer Schwächungskoeffizient von Wasser

Die CT–Werte der einzelnen Bildpunkte werden einer Matrix zugeordnet und entsprechen der in den zugehörigen Voxeln erfolgten Absorption. Jedem Voxel kann ein CT–Wert zugeordnet werden, der gemittelt als Pixel auf dem Monitor dargestellt wird. Den CT–Werten werden bei der graphischen Darstellung Grauwerte zugeordnet. Da das menschliche Auge je nach Betrachtungsbedingungen lediglich 60-80 Graustufen diskriminieren kann, benutzt man eine Fenstertechnik. Hierbei wird ein vom Betrachter definierter Bereich von CT–Werten der gesamten Grauskala zugeordnet. Dies führt zu einer Kontrastanhebung, die umso stärker ist je geringer die Weite des Fensters gewählt wird. Das Zentrum des Fensters wird dem mittleren CT–Wert der interessierenden Strukturen annähernd gewählt, um einen hohen Kontrast zwischen diesen zu erzeugen. Durch Anwendung der Fenstertechnik ist möglich, Strukturen mit ähnlichen CT – Werten zu diskriminieren.

3.3.2. Prinzipien und Möglichkeiten der MS-CT

1989 wurde auf dem Jahrestreffen der Radiological Society of North America über die Einführung einer neuen Aufnahmemodalität, der Spiral – Computertomographie berichtet. Die technische Voraussetzungen der Spiral–CT waren mit der Einführung der Schleifringtechnologie zur kontinuierlichen Spannungszuführung und einer hochleistungsfähigen, dauerrotierenden Röntgenröhre geschaffen worden.

Während in der konventionellen CT das Objekt in der Zeit einer zirkulären Datenakquisition selbst nicht bewegt wird und die Aufnahmegeometrie exakt planar ist, wird in der Spiral-Computertomographie bei einer kontinuierlichen Röhrenrotation das Objekt mit einer definierten Geschwindigkeit durch die Scanebene bewegt.

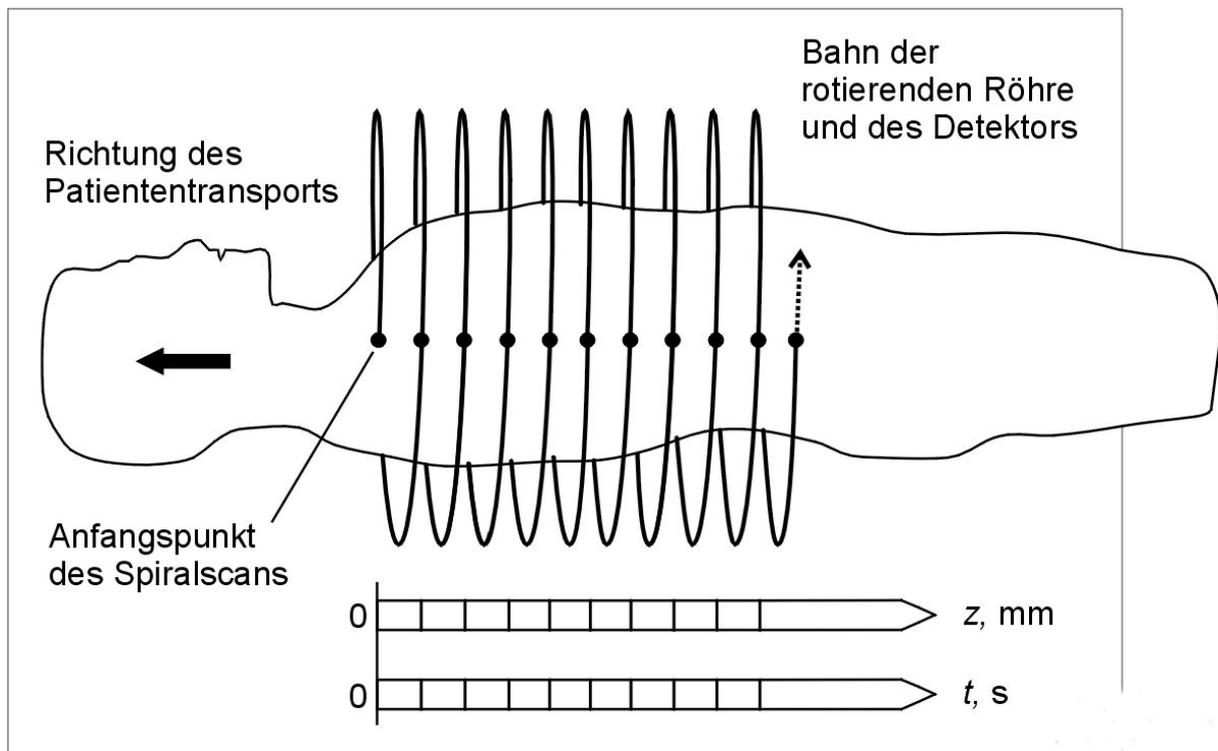


Abbildung 6: Funktionsprinzip der Spiralcomputertomographie

Für die Spiral-CT muss als zusätzlicher Parameter das Verhältnis von Tischvorschub zur Schichtkollimierung ($M \times S$), gewählt werden. Dieses Verhältnis wird als Pitch bezeichnet.

$$p = d / M \times S$$

p : Pitch (dimensionslos)

d : Tischvorschub (mm / s)

M : Anzahl der simultan erfassten Schichten (s^{-1})

S : Schichtdicke (mm)

Die eigentliche Bildrekonstruktion erfolgt analog zur konventionellen CT unter Verwendung von Rückprojektionen und Faltungskernen. Allerdings wird dieser ein Verarbeitungsschritt, die so genannte z -Interpolation, vorausgeschaltet. Die unveränderten Rohdaten der Spiral-CT können

ohne diesen Schritt nicht für eine artefaktfreie Bildberechnung verwendet werden. Durch Anwendung der z-Interpolation soll für jede Bildposition aus den Spiraldaten unter Verwendung von Interpolationssalgorithmen ein planarer Volumendatensatz rekonstruiert werden.

Mit der Einführung von Mehrzeilendetektorsystemen 1998 in die klinische Routine hat die Spiraltechnologie eine entscheidende Weiterentwicklung erfahren. Die Mehrzeilen-Spiralcomputertomographie ermöglicht durch die simultane Akquisition mehrerer Schichten eine lückenlose Volumendatenakquisition, die eine schnelle Untersuchung längerer Körperabschnitte ermöglicht. Im Vergleich zur Einzelschicht-Computertomographie entstehen keine durch unterschiedliche Atemlagen bedingten Lücken in der Abtastung. Die simultane Akquisition mehrerer Schichten durch Mehrzeilendetektoren bietet die Möglichkeit bei einer hohen Aufnahmegeschwindigkeit gleichzeitig eine geringe Schichtdicke und damit verbunden eine hohe räumliche Auflösung zu erreichen. Die durch den applizierten Kontrastmittelbolus dargestellte Perfusionsschichtdicke einzelner Gewebe kann mit dieser Untersuchungstechnik dargestellt werden. Ein weiterer Vorteil der Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie besteht darin, dass eine direkte Kopplung zwischen Scanposition und Bildposition, wie diese bei der Einzeilen-Computertomographie besteht, nicht gegeben ist. Bildpositionen und Rekonstruktionsinkrement können frei gewählt werden. Durch die Rekonstruktion überlappender Schichten können auf diese Weise Partialvolumeneffekte minimiert werden.

Der Einsatz von Mehrzeilendetektoren mit Rotationszeiten im Subsekundenbereich (0,5–0,8 s) ermöglicht es, den gesamten Oberbauch während einer Atemstillstandsphase in Submillimeterschichtdicken zu untersuchen.

3.3.3. Untersuchungsprotokolle

Alle Untersuchungen wurden mit einem 16-Zeilen-CT-Scanner (GE LightSpeed 16 pro, GE Medical Systems, Milwaukee, U.S.A.) durchgeführt.

Für die Untersuchung der Phantome in der Hochkontrastsituation wurde das im Folgenden beschriebene Protokoll angewendet.

Dem Erstellen einer digitalen Übersichtsradiographie der Phantomanordnung folgte eine Schichtbildakquisition mit einer Kollimation von 1,25x16mm. Das Scan Field of View hatte einen Durchmesser von 512mm. Die Röhrenrotationszeit betrug 0,7s bei einer Röhrenspannung von 120kV, einer Röhrenstromstärke von 350mA und einer Tischgeschwindigkeit von 27,5mm pro Röhrenrotation. Der Pitch betrug 0,5. Die Bildrekonstruktion wurde mit vier für unterschiedliche klinische Fragestellungen optimierten Faltungskernen durchgeführt.

In der Niedrigkontraststudie wurde bei der Untersuchung der Phantomanordnung nach dem folgenden Protokoll vorgegangen. Dem Erstellen einer digitalen Übersichtsradiographie der Phantomanordnung folgte eine Schichtbildakquisition mit einer Kollimation von 0,625x16mm. Das Scan Field of View hatte einen Durchmesser von 512mm. Die Untersuchungsparameter waren: Röhrenrotationszeit 0,7s bei einer Röhrenspannung von 120kV, einer Röhrenstromstärke von 320mA und einer Tischgeschwindigkeit von 13,75mm pro Röhrenrotation. Der Pitch betrug 0,9. Für die Rekonstruktion wurde ein glättender Faltungskern verwendet.

Für die Evaluation verwendeten wir rekonstruierte, nicht überlappende Schichten von 0,625mm, 1,25mm, 2,5mm und 3,75mm Dicke.

Für Untersuchung der Patienten wurde ein in der klinischen Routine im Rahmen des Tumorstaging etabliertes, drei Phasen umfassendes Untersuchungsprotokoll des Abdomens verwandt.

Dem Erstellen einer digitalen Übersichtsradiographie von den Zwerchfellkuppeln bis zum Trochanter major folgte nach bolusartiger, maschinenassistierter, intravenöser Applikation von 100ml nichtionischen Kontrastmittel (370mg Iod proml, Ultravist 370®; Schering, Berlin, Germany) in eine kubitale Vene mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4,0ml/s die Akquisition einer drei Phasen umfassenden Spiral – CT der Leber in kraniokaudaler Richtung.

Die arteriellen und portalvenösen Perfusionsphase wurden mit einer Startverzögerung von 18 bzw. 40s nach Kontrastmittelapplikation aufgenommen. Die Kollimation betrug 1,25x16mm bei einer Rotationszeit von 0,7s, einer Röhrenspannung 120mV, einer Röhrenstromstärke von 350mA und einer Tischgeschwindigkeit von 13,75mm pro Röhrenrotation. Die zentralvenöse Perfusionsphase wurde 80s nach Kontrastmittelapplikation mit einer Kollimation von 3,75x16 mm akquiriert. Die Röhrenrotationszeit betrug hierbei 0,5s, die Röhrenspannung 120kV, die Röhrenstromstärke 280mA und die Tischgeschwindigkeit 35,0mm pro Röhrenrotation.

Die Rekonstruktion erfolgte unter Verwendung eines glättenden Faltungskernes der routinemäßig bei der Rekonstruktion abdomineller CT-Datensätze verwendet wird. Bei der z-Interpolation wurde ein linearer 180° Algorithmus angewendet.

3.3.4. Isotrope Voxel

Das grundlegende Prinzip der Computertomographie besteht in der Transformation der in den Detektor einfallenden Röntgenquanten in elektrische Signale, die analog–digital gewandelt und elektronisch verstärkt zur Bildberechnung genutzt werden. Die gemessenen Intensitätsprofile sind durch die Winkelgrade in der Transversalebene (x, y–Ebene) und durch die Schichtdicke in

der Höhe (z-Richtung) eines dreidimensionalen Koordinatensystems definiert. Aus den Intensitätsprofilen wird für jedes Volumenelement (Voxel) der Untersuchungsschicht nach Anwendung eines Algorithmus zur gefilterten Rückprojektion ein Schwächungswert berechnet, der dem entsprechenden Bildpunkt einer Matrix zugeordnet wird. Die Gestalt eines Voxels entspricht der geometrischen Figur eines Quaders, unter besonderen Bedingungen der eines Würfels. Die Kantenlängen der Voxel werden durch die Matrixgröße, den dargestellten Bildausschnitt (Field of view) und die Schichtdicke determiniert.

Von besonderem Interesse für die diagnostische Aussagekraft der Computertomographie ist die Auflösung entlang der z-Ebene, die durch die Einführung der Mehrzeilen-Technik entscheidend verbessert werden konnte. Die Verwendung von Mehrzeilen-Detektorsystemen mit einer höchsten Auflösung von 0,3-0,6mm entlang der z-Achse erlaubt die Akquisition von Datensätzen mit Voxeln, die nahezu gleichlange Kanten aufweisen und der geometrischen Gestalt eines Würfels entsprechen. Der Vorteil von Datensätzen aus isotropen Voxeln besteht darin, dass diese aus jeder beliebigen Raumrichtung betrachtet werden können, ohne dass ein Verlust an örtlicher Auflösung resultiert. Sie können ohne einen Informationsverlust zur Rekonstruktion entlang frei wählbarer, klinisch relevanter Ebenen genutzt werden.

3.3.5 Rekonstruktionsalgorithmen

Bevor die aufgezeichneten Intensitätsprofile als CT-Wert zur Darstellung kommen, durchlaufen sie eine Reihe von Verarbeitungsschritten. Der Bildrekonstruktion liegt das Prinzip der gefilterten Rückprojektion zugrunde. Demzufolge wird jeder Röntgenstrahl, der durch einen Bildausschnitt verläuft, für die Rekonstruktion herangezogen. Der für jeden Strahl ermittelte Schwächungswert wird auf jeden Bildpunkt, den der Strahl in der Bildebene durchquert, addiert. Dieses Vorgehen führt zunächst zu einer ungefilterten Rückprojektion, aus der ein kantenunscharfes Bild resultiert. Um diese Unschärfe zu korrigieren, werden mehrere Strahlen zu einer Projektion zusammengefasst und das entstehende Schwächungsprofil einer Filterung durch einen mathematischen Algorithmus unterworfen.

Durch die Wahl des Rekonstruktionsalgorithmus besteht die Möglichkeit, die Detailerkennbarkeit von Objekten, in Abhängigkeit von der Kontrastsituation in der sie sich befinden, zu beeinflussen. Der Rekonstruktionsalgorithmus bestimmt dabei das Verhältnis von Ortsauflösung zu Bildrauschen. Das Bildrauschen limitiert die Kontrastauflösung, d. h. die Möglichkeit Objekte mit einem minimalen Kontrast diskriminieren zu können. Eine hohe Kontrastauflösung ist insbesondere in einer Niedrigkontrastsituation, wie in parenchymatösen

Abdominalorganen von Bedeutung. Eine hohe Ortsauflösung ist dagegen für die Charakterisierung feinsten morphologischer Veränderungen in einer Hochkontrastumgebung wie im Lungenparenchym und im Knochen relevant. Hochauflösende Faltungskerne verbessern zwar die Ortsauflösung, erhöhen jedoch gleichzeitig das Bildrauschen. Glättende Faltungskerne verringern nicht nur das Bildrauschen, sondern auch die Ortsauflösung. Um den Anforderungen bei der Bearbeitung klinischer Fragestellungen nachzukommen, werden in der Praxis eine Reihe von speziell adaptierten Rekonstruktionsalgorithmen eingesetzt.

In der Hochkontrastphantomstudie wurde die Bildrekonstruktion mit vier Algorithmen vorgenommen: einem Standardalgorithmus, einem glättenden Rekonstruktionsalgorithmus sowie zwei kantenbetonenden Algorithmen, von denen einer routinemäßig bei der Beurteilung des Lungenparenchyms, der andere bei der Evaluation des Skelettsystems verwendet wird.

3.4 Methoden der Volumenquantifizierung

Bei der Bestimmung eines in der Computertomographie erfassten Volumens sind verschiedene Vorgehensweisen theoretisch denkbar. Der visuelle Eindruck des Untersuchers kann durch automatisierte, auf Algorithmen basierende Verfahren unterstützt werden. Der Automatisierungsgrad und der Einfluß des Untersuchers auf das Volumetrieergebnis charakterisieren dabei ein Segmentationsverfahren. Bei der Auswertung der Phantomstudie und der Evaluation der Patienten wurden drei in ihren methodischen Ansätzen unterschiedliche Segmentationsverfahren verwendet. Die Verfahren waren nicht explizit für die Volumetrie von Tumoren vorgesehen, sondern konnten in gleichem Maße zur Quantifizierung anderer Volumina genutzt werden. Vor der Volumenquantifizierung einer Läsion wurde diese zunächst in axialen Schichten insgesamt betrachtet. Im Anschluss erfolgte nacheinander die Quantifizierung durch jedes der Verfahren, wobei die Reihenfolge ihrer Anwendung zufällig war.

Nach der Segmentation wurde eine dreidimensionale Rekonstruktion der Läsion erstellt und anhand dieser das Volumen quantifiziert. Jede Volumenquantifizierung wurde zur Bestimmung der Wiederholbarkeit sowohl bei der Evaluation der Phantomstudie als auch bei der Patientenstudie dreimal nacheinander mit einem Verfahren durchgeführt.

Alle Untersuchungen wurden an einer GE Advantage Workstation (Version 3.1, GE Medical Systems, Milwaukee, U.S.A.) durchgeführt.

3.4.1 Vorgehen nach RECIST

Aus dem maximalen Durchmesser wurde in der Phantomstudie und bei der Untersuchung des Patientenkollektives das Volumen mit der nachfolgenden Formel bestimmt:

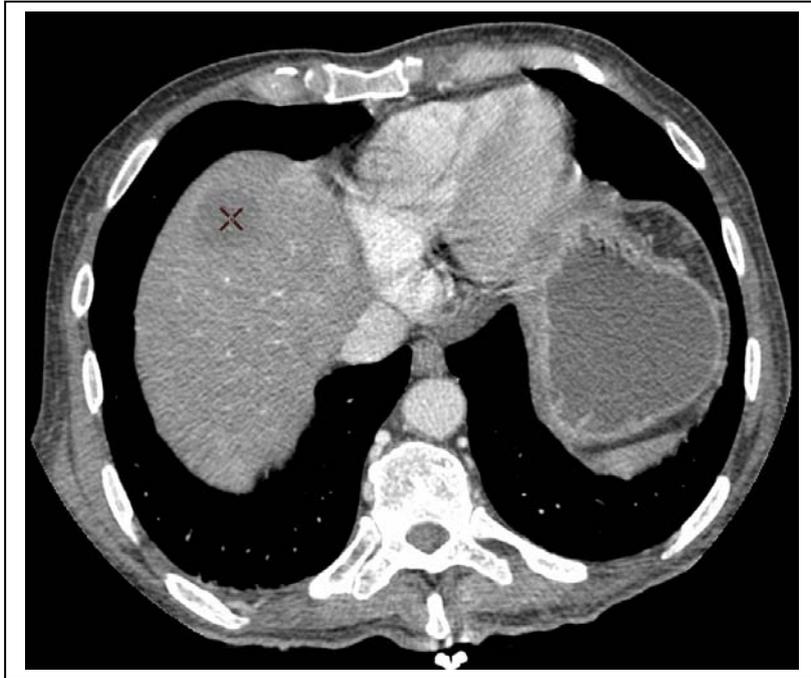
$$V = \frac{4}{3} \pi r^3$$

V: Volumen

r: Radius

3.4.2 Saatpixelbasierte Methode

Zur Volumenquantifizierung wurde ein semiautomatisches Segmentationsverfahren angewendet, das unter Verwendung eines intrinsischen Schwellenwertes das Volumen ermittelt. Durch Setzen eines Saatpixels in das Zentrum einer Läsion wird dabei vom Untersucher eine Region definierter Dichte ausgewählt. Anschließend werden algorithmengestützt benachbarte Regionen ähnlicher Dichte markiert und zu der Läsion subsumiert. Der Untersucher kann die durch das Verfahren bestimmte Ausdehnung einer Läsion mit dem Bildeindruck abgleichen und manuell Änderungen des Segmentationsprozesses vornehmen. Durch erneutes Setzen eines Saatpixels im Falle einer unzureichend zusammenhängenden Verbindung, der innerhalb der Schwellengrenzen liegenden Dichteareale sowie durch Ausschließen nicht zum Objekt gehörender Areale, ist es dem Anwender möglich, das automatische Segmentationsergebnis manuell zu modifizieren. Insbesondere bei hohen Dichteunterschieden erlaubt diese Vorgehensweise eine exakte Bestimmung der Objektgrenzen unter Verwendung eines vergleichsweise geringen Zeitaufwandes.



A.



B.



Abbildung 7: Volumenbestimmung durch die saatpixelbasierten Methode

A: Initiales Platzieren des Saatpixels im Zentrum der Metastase(X)

B: Segmentation der Metastase durch Integration der Areale gleicher Dichte

3.4.3 Schichtsegmentierung

Ausgehend von der axialen Schicht mit dem maximalen Diameter werden sequentiell Schicht für Schicht die Objektkonturen einer Läsion durch den Untersucher, manuell durch die Mausfunktion gesteuert, bestimmt. Im Anschluss an die vollständige manuelle Segmentation wird unter Berücksichtigung der Schichtdicke das Volumen ermittelt. Bei dieser sequentiellen Schichtsegmentierung ist die Bestimmung der Objektkonturen ausschließlich vom visuellen Eindruck des Untersuchers anhängig.

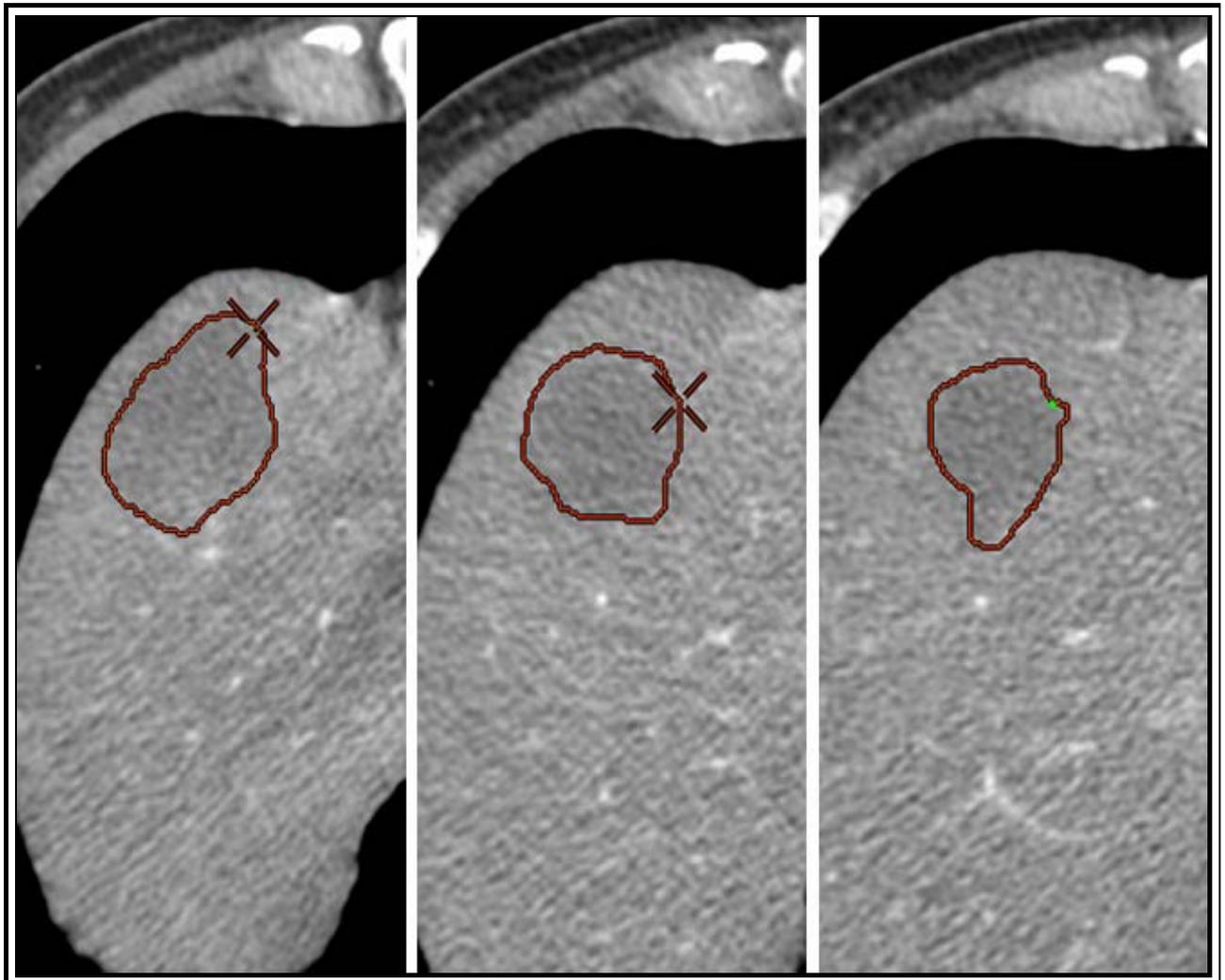
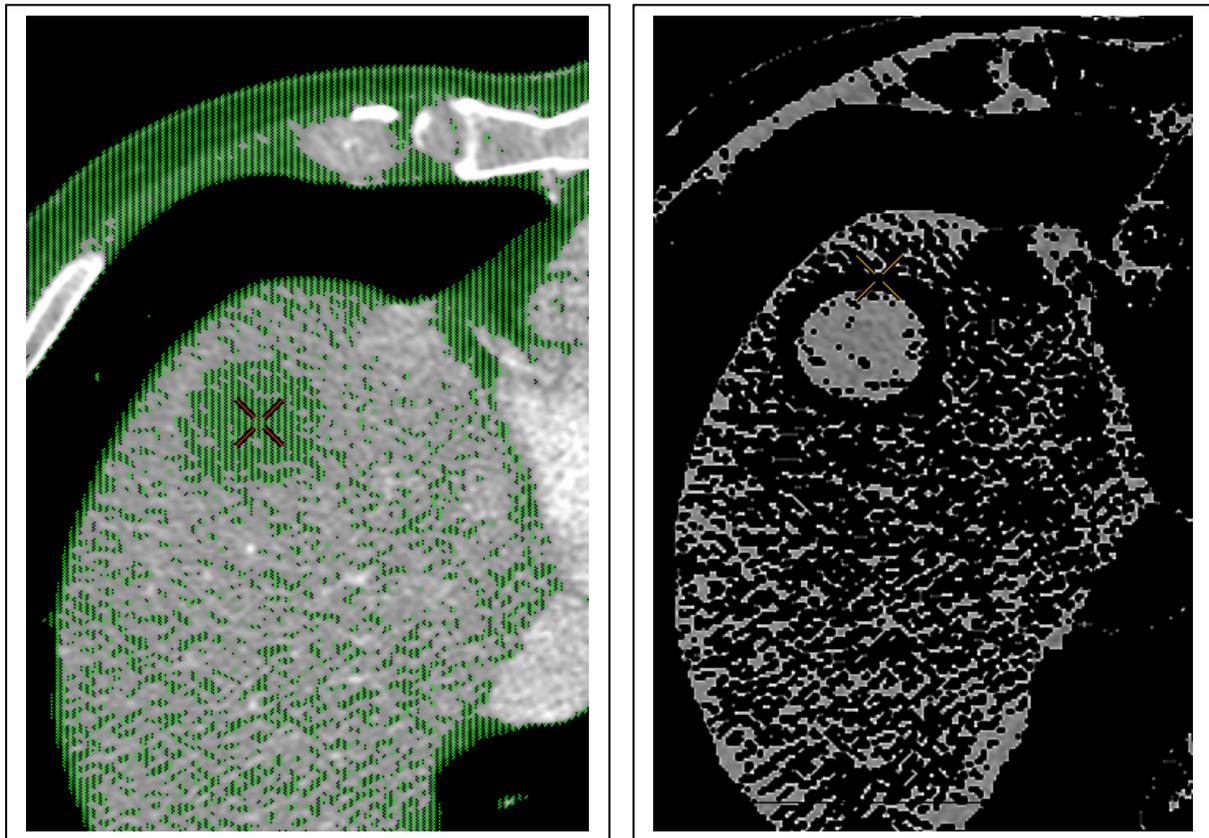


Abbildung 8: Volumenquantifizierung durch Schichtsegmentierung; sequentielles Einzeichnen der Metastasenkontur in kraniokaudaler Richtung von links nach rechts

3.4.4 Schwellenwertbasierte Methode

Zunächst werden bei dieser Methode empirisch vom Anwender zwei Schwellenwerte gewählt, die es ermöglichen eine Läsion gegenüber ihrer Umgebung möglichst exakt abzugrenzen. Nach der Anwendung der Schwellenwerte kommen ausschließlich Strukturen, deren Dichtewerte zwischen diesen beiden Werten liegen, zur Darstellung. Um zwischen der Läsion und Strukturen, deren Dichte zwar zwischen den Schwellenwerten liegt, die jedoch nicht Bestandteil der Läsion sind, zu differenzieren, werden durch den Untersucher anschließend die äußeren Grenzen der Läsion zusätzlich manuell festgelegt. Im Anschluss hieran erfolgt die Volumenbestimmung. Anteile der Läsion, deren Dichtewerte nicht innerhalb der gewählten Schwellenwerte liegen, können retrospektiv nicht durch den Untersucher als Teil der Läsion hinzugefügt werden.



A.

B.

Abbildung 9: Volumenbestimmung durch die schwellenwertbasierte Methode,

A: Manuelles Einstellen der Schwellenwerte; Strukturen deren Dichte sich zwischen den Schwellenwerten befindet sind grün hinterlegt. B: Anwendung der Schwellenwerte und manuelle Bestimmung der äußeren Kontur einer Läsion.

3.5 Statistische Auswertungen

Bei der Auswertung der Phantomstudie wurde der mittlere prozentuale Fehler als Ausdruck für die Präzision der Volumenbestimmung quantifiziert. Der mittlere absolute Fehler war definiert als die prozentuale Abweichung des Betrages der Differenz zwischen dem ermittelten und dem realen Volumen vom realen Volumen der Phantome.

Mittlerer Fehler der Volumenbestimmung [%] :

$$\mathbf{| \text{reales Phantomvolumen} - \text{ermitteltes Phantomvolumen} | / \text{reales Phantomvolumen} / 100}$$

Die Volumendifferenzen wurden darüber hinaus graphisch mit dem realen Phantomvolumen verglichen.

Das Verhältnis der Differenz zwischen dem ermittelten und dem realen Phantomvolumen wurde in der Hoch- und Niedrigkontraststudie in einer zweifaktoriellen ANOVA (analysis of variance) für mehrfache Messungen untersucht. Hierbei wurden der Einfluss der Methode der Volumenquantifizierung sowie in der Hochkontrastsituation der Einfluss des Rekonstruktionsalgorithmus und in der Niedrigkontrastsituation der Einfluss der Schichtdicke auf das Ergebnis der Volumenquantifizierung betrachtet.

Das Signifikanzniveau wurde ermittelt, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde.

Es sollte sowohl jeder Faktor separat, als auch die Wechselwirkungen beider Faktoren untersucht werden. Die Nullhypothese lautete, dass beide Faktoren zusammen, bzw. jeder Faktor einzeln Einfluss auf das Ergebnis der Volumendifferenz haben.

Die Reproduzierbarkeit der Volumenquantifizierungen wurde in Anlehnung an das Konzept von Bland und Altman evaluiert. Als Ausdruck für die Reproduzierbarkeit, der mit einem Messverfahren erhobenen Werte, sieht diese Form der Analyse den Vergleich der Differenzen mehrfacher Messungen mit dem Mittelwert bei der Bestimmung eines Parameters vor. Differenzen und Mittelwerte wurde nach den folgenden Formeln ermittelt:

Differenz der Messungen (1,2,3):

$$\mathbf{([1. \text{ Messung} - 2. \text{ Messung}] + [2. \text{ Messung} - 3. \text{ Messung}] + [1. \text{ Messung} - 3. \text{ Messung}]) / 3}$$

Mittelwert der Messungen (1,2,3):

$$\mathbf{[1. \text{ Messung} + 2. \text{ Messung} + 3. \text{ Messung}] / 3}$$

In der Phantomstudie wurden die durchschnittlichen prozentualen Abweichungen der Beträge der Differenzen der Einzelmessungen vom Mittelwert als Ausdruck für die Reproduzierbarkeit quantifiziert.

In einer Bland–Altman–Darstellung erfolgte ergänzend in der Hochkontrastsituation der Vergleich der Reproduzierbarkeiten zwischen einem kantenbetonenden Lungenfaltungskern und einem Weichteilfaltungskernes sowie in der Niedrigkontrastsituation zwischen einer Schichtdicke von 0,625mm und 3,6mm.

Zur Quantifizierung der Reproduzierbarkeit, der mit den verschiedenen Verfahren bestimmten Metastasenvolumina des Patientenkollektives, wurde eine erweiterte Bland-Altman-Analyse durchgeführt. Diese sieht bei annähernder Normalverteilung der Daten die Darstellung der Standardabweichung für jede Methode vor. Für die jeweiligen Verfahren wurde die einfache Standardabweichung (lines of agreement) bestimmt. Die in der Patientenstudie bestimmten Volumina der Metastasen wurden in einer einfaktoriellen ANOVA hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den Segmentationsverfahren untersucht.

Die Unterschiede bei Klassifikation des Krankheitsverlaufs bei einer Beurteilung durch eine Metastasenvolumetrie und durch das Vorgehen nach RECIST wurden in einem McNemar – Test analysiert. Das Signifikanzniveau sollte bestimmt werden, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant angesehen wurde. Die Nullhypothese lautete: Das Ergebnis der Verlaufbeurteilung unterscheidet sich zwischen den Methoden nicht.