

Integration der T2*-Perfusionsmessung niedergradiger Gliome in die Strahlentherapieplanung

Anja Tropp¹, Frederik L. Giesel², Hartmut Dickhaus³,
Rolf Bendl¹ und Thomas Neff¹

¹Abteilung für Medizinische Physik,

Deutsches Krebsforschungszentrum, 69120 Heidelberg

²Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, 69120 Heidelberg

³Medizinische Informatik, Universität Heidelberg, 69120 Heidelberg

Email: a.tropp@dkfz.de

Zusammenfassung. Die Information über die Gewebevaskularisation eines Tumors kann in der Bestrahlungsplanung (BPL) eine entscheidende Rolle spielen, da die Perfusion des Tumors eng mit dessen Wachstumsverhalten und Neigung zur Metastasenbildung zusammenhängt. Die Auswertung von dynamischen T2*-gewichteter MR-Bildgebung bietet eine Möglichkeit, Kenntnisse über mikrozirkulatorische Prozesse innerhalb eines Tumorareals zu erhalten. Um diese Auswertung direkt in dem Workflow der BPL den Strahlentherapeuten zur Verfügung zu stellen, galt es das Verfahren in das BPL-System VIRTUOS des DKFZ zu integrieren. Es werden sowohl Auswertungsergebnisse eines gesunden Probanden gezeigt, die mit den Ergebnissen in der Literatur übereinstimmen, als auch Ergebnisse eines an einem Astrozytom II. Grades erkrankten Patienten.

1 Einleitung

Bei der BPL von Hirntumoren werden meist nur Informationen zur Charakterisierung des Tumors verwendet, die aufgrund der Morphologie des Gewebes in der Computer- (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelt wurden. Mit Hilfe der dynamischen T2*-gewichteten MR-Bildgebung ("dynamic-susceptibility-contrast-MRI", DSC-MRI) können Aussagen über mikrozirkulatorische Prozesse, wie zum Beispiel Durchfluss eines Kontrastmittels (KM) innerhalb der Tumorareale, in die BPL mit einfließen und zu einer biologisch adaptierten Zielvolumendefinition führen. Einsatzgebiet für die DSC-MRI sind hierbei niedergradige Gliome.

2 Stand der Forschung

Neben der statischen Bildgebung haben in den letzten Jahren, insbesondere bei Hirntumoren, immer mehr funktionelle Techniken zur Gewebecharakterisierung Einzug in die Diagnostik und in Verlaufskontrollen gehalten. Nachteil

statischer Verfahren ist, dass lediglich Aufschluß über Größe, Infiltration und Organverdrängung des Tumors gegeben werden kann. Funktionelle kontrastmittelunterstützte Verfahren, wie sie bereits in der Schlaganfallmedizin zur Standarddiagnostik gehören (siehe Weber et al [1]), ermöglichen hingegen eine Aussage über mikrozirkulatorische Prozesse anhand funktionsdiagnostischer Parameter, wie zum Beispiel Blutfluss („Cerebral Blood Flow“, CBF) und Blutvolumen („Cerebral Blood Volume“, CBV). Für die Diagnostik und den Verlaufskontrollen von niedergradigen Gliomen werden diese zusätzlichen Informationen seit einigen Jahren durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit einem Aminosäure-PET-Tracer sowie auch mit T1-/ T2*-MRT-Techniken ermittelt. Diese Verfahren fanden dennoch bisher keinen standardisierten Einsatz in der Routine der BPL.

3 Wesentlicher Fortschritt durch den Beitrag

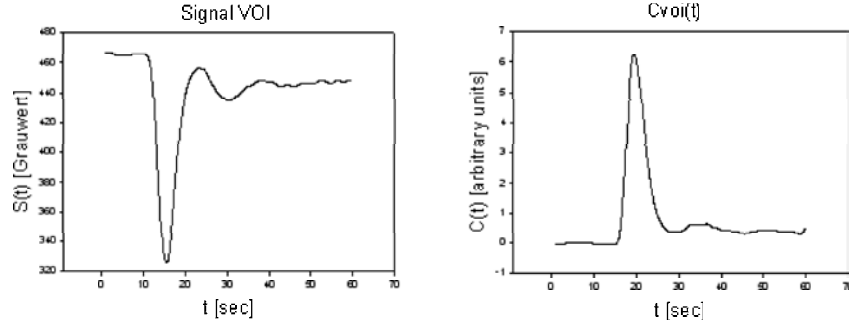
Bislang wurde die DSC-MRI nur für diagnostische Zwecke verwendet (siehe Sorensen und Reimer [2]). Es wird jedoch diskutiert, innerhalb des Tumors Gebiete mit unterschiedlicher Vaskularisation mit unterschiedlicher Dosis zu bestrahlen (Dose Painting). Hierfür ist es notwendig diese funktionsdiagnostischen Parameter während der BPL zur Verfügung zu stellen. Dadurch können funktionelle Tumor-Heterogenitäten visualisiert werden. Diese zusätzlichen Informationen können dann in die Beschreibung der gewünschten Dosisverteilung einfließen. Im Gegensatz zur PET und SPECT verläuft die DSC-MRI hierbei ohne Strahlenbelastung für den Patienten. Zudem ist die MRT in ihrer Verfügbarkeit dem PET weit voraus und kostengünstiger.

Durch die Integration dieser Auswertungsmethodik direkt in das BPL-System VIRTUOS besteht die Möglichkeit, die funktionsdiagnostischen Parameter innerhalb des BPL-Workflows zu berechnen und in Form von Farbkarten den morphologischen Bildern zu überlagern. Diese Fusionierung geschieht hierbei ohne zeitaufwendige Importierung von Ergebnissen externer Software und ermöglicht so dem Strahlentherapeuten eine gleichzeitige Bewertung von funktionellen und morphologischen Gesichtspunkten, was zu einer biologisch adaptierten Zielvolumendefinition bei der BPL führen kann. Zusätzlich ist es auch möglich, diese Parameterkarten mit Bildern anderer Modalitäten zu vergleichen und so weiteren Aufschluss über Spezifität und Sensitivität der Verfahren zu gewinnen.

4 Methoden

Das Verfahren der DSC-MRI beruht auf einer Verkürzung der charakteristischen Zerfallszeit $T2^*$, die durch Magnetfeldinhomogenitäten zwischen Gefäßvolumen und umliegenden Gewebe hervorgerufen wird, wenn ein paramagnetisches KM (z.B. Gd-DTPA) durch Gewebe strömt. Mit Hilfe einer Serie von $T2^*$ -gewichteten Gradientenecho-Bildern kann dieser Suszeptibilitätseffekt als Signalabfall über die Zeit gemessen werden. Um hierfür eine ausreichend zeitliche Auflösung zu gewährleisten, werden üblicherweise zur Untersuchungen des Gehirns

Abb. 1. Links: Signal-Zeit-Verlauf einer ROI. Rechts: der zugehörige mittels Formel 1 umgerechnete Konzentration-Zeit-Verlauf.



echoplanare Bildgebungstechniken (EPI), die eine Zeitaufösung im Sekundenbereich erreichen, verwendet (siehe Weber et al [1]). Rechnet man die gewonnenen Signal-Zeit-Kurven (Abb. 1 links) mittels der Formel (1) (siehe Østergard et al [3]) in Konzentration-Zeit-Kurven um (Abb. 1 rechts), so lassen sich aus der Messung der KM-Konzentration am Ausgang eines Organs $C_{voi}(t)$ und bekannter Menge des KM am Eingang $C_a(t)$ (AIF, Arterial Input Function) des Organs sich CBV, CBF (siehe Formel (3)) und die mittlere Transitzeit MTT („Mean Transit Time“) dieses Organs berechnen. Die Perfusion im Gehirn wird am besten durch den CBF-Wert charakterisiert. Daher wurde der Fokus im folgenden auf die Berechnung dieses Parameters gelegt.

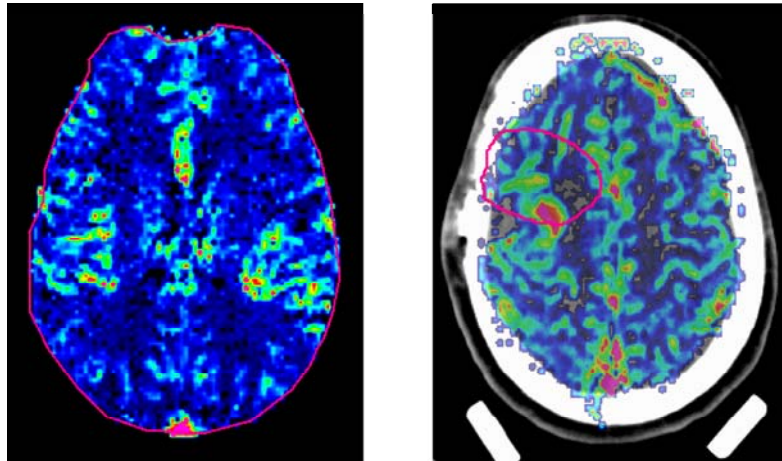
$$C(t) \propto \Delta R_2(t) = -\log\left(\frac{S(t)}{S(0)}\right) / TE \quad (1)$$

$$C(t_j) = \int_0^{t_j} C_a(\tau) \cdot R(t - \tau) d\tau \quad (2)$$

$$CBF = \max(R(t)) \quad (3)$$

Durch die in Formel (1) beschriebene Umrechnung von Signal- in Konzentration-Zeit-Kurven (Signal-Zeit-Verlauf $S(t)$, Baseline $S(0)$, Echo Time TE) lassen sich $C_a(t)$ und $C_{voi}(t)$ berechnen. Die AIF wird aus einem der Blutversorgungsgefäße des Gehirns, z.B. die Aorta cerebri media (ACM), berechnet. Hierfür wird eine ROI („Region of interest“) auf die ACM gelegt und der über alle Bildpunkte gemittelte Signal-Zeit-Verlauf dieser ROI in einen Konzentration-Zeit-Verlauf umgerechnet. Um den Blutfluss zu bestimmen muss erst die für seine Quantifizierung wichtigste Größe, die Residuenfunktion $R(t)$, berechnet werden. Die Residuenfunktion beschreibt die Menge an Kontrastmittel, die sich zum Zeitpunkt t noch im Gewebe befindet. Um auf $R(t)$ zu kommen muss die Gleichung (2) mittels Singulärwertzerlegung (Entfaltung von $C_a(t)$ und $C_{voi}(t)$) nach $R(t)$

Abb. 2. Links: CBF-Parameterkarte eines gesunden Probanden. Rechts: CT-Planungsdatensatz überlagert mit CBF-Parameterkarte eines mit einem Astrozytom II. Grades erkrankten Patienten. Die rote Linie markiert das Zielvolumen. Erhöhte CBF-Werte werden rot dargestellt, Gebiete mit geringer Perfusion blau bis schwarz.



aufgelöst werden (siehe Østergard et al [4]). Das Maximum der Residuenfunktion ergibt den Blutfluss in der VOI („Volume of interest“) (siehe Formel 3).

Diese Berechnungen lassen sich für jeden Bildpunkt einer akquirierten Schicht aus dem Konzentration-Zeit-Verlauf eines Kontrastmittels bestimmen. Die Ergebnisse können als quantitative Maße genutzt und können in Form von Farbkarten mittels Registrierung mit dem CT-Planungsdatensatz mit Hilfe eines Mutual-Information-Matchers den morphologischen Bildern überlagert werden (siehe Abb. 2 rechts).

5 Ergebnisse

Das linke Bild in Abbildung 2 zeigt die CBF-Parameterkarte eines gesunden 25-jährigen Patienten. Die Ergebnisse der CBF-Berechnung ergeben für die graue Hirnsubstanz: 63 ml/min/100 g Gewebe und für die weisse Hirnsubstanz: 21 ml/min/100 g Gewebe. Diese Werte stimmen mit den Werten der Literatur über ein (siehe Rempp et al [5]). Aus der Information des Blutflusses ist zu erkennen, dass beide Hemisphaeren (hier nur eine Akquisitionsschicht) die gleiche Vaskularisation aufweisen und somit keine Hinweise auf pathologischen Veränderungen im Hirngewebe vorliegen. Das rechte Bild in Abbildung 2 zeigt den Fall eines Patienten mit einem Astrozytom II. Grades. Die rote Linie markiert das vom Strahlentherapeuten definierte Zielvolumen, das auf Basis der morphologischen Bilder definiert wurde. Diese Definition wurde ohne Wissen über die Tumervaskularisation durchgeführt. Die Überlagerung der Ergebnisse der Perfusionsmessung mit dem CT-Planungsdatensatz zeigt, dass eine Erweiterung des Zielvolumens in Richtung erhöhter Perfusion sinnvoll wäre.

6 Diskussion

Der vorgestellte modell-unabhängige nichtparametrische Ansatz zur Berechnung der Residuenfunktion wurde mittels Singulärwertzerlegung durchgeführt (siehe Østergard et al [3]). In der Literatur sind aber auch andere Ansätze zur Lösung des Gleichungssystems in Formel (2) zu finden. Parametrische modellbasierte Methoden wären hier die Kurvenanpassung mittels Gamma-Fitting (siehe Rempp et al [5]) und Berechnung von pharmakokinetischen Modellen (siehe Kiselev [6]). Parametrische Verfahren haben sich allerdings in der Vergangenheit als unbrauchbar erwiesen (siehe Weber et al [1]).

Mit der Integration der T2*-Perfusionstechnik für niedergradige Gliome in die BPL galt es eine optimierte Entscheidungsunterstützung für die Definition des Zielvolumens zu gewährleisten. Aus der Identifizierung hochperfundierter Areale im morphologischen Zielvolumen kann potentiell eine Dosiserhöhung in den betroffenen Teilbereichen erfolgen, da diese eine erhöhte Tumoraktivität kennzeichnen. Mit dem vorgestellten Ansatz wurde die Grundlage geschaffen, entsprechende Forschungsarbeiten durchzuführen, welche den Einfluss von Zusatzinformation über die Perfusion des Gewebes in der Strahlentherapie untersuchen. Damit besteht die Möglichkeit, die Einsatzfähigkeit des Auswertungsverfahrens in der Strahlentherapie mit Hilfe von weiterführenden Studien auf Spezifität und Sensitivität zu testen und mit anderen bildgebenden Verfahren und Auswertungsmodalitäten zu vergleichen. Somit wurde ein wichtiges Bindeglied zwischen diagnostischer Forschung und therapeutischer Anwendung realisiert.

Literaturverzeichnis

1. Weber MA, Risse F, Giesel FL, Schad LR, Kauczor HU, Essig M. Perfusionsmessung mit der T2*-Kontrastmitteldynamik in der Neuroonkologie Physikalische Grundlagen und klinische Anwendungen. Radiologe 2004;.
2. Sorensen GA, Reimer P. Cerebral MR perfusion imaging - principles and current applications. Thieme Verlag; 2000.
3. Østergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR. High Resolution Measurement of Cerebral Blood Flow using Intravascular Tracer Bolus Passages. Part II: Experimental Comparison and Preliminary Results. Magn Reson Med 1996;36:726–736.
4. Østergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High Resolution Measurement of Cerebral Blood Flow using Intravascular Tracer Bolus Passages. Part I: Mathematical Approach and Statistical Analysis. Magn Reson Med 1996;36:715–725.
5. Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Gückel F, Lorenz WJ. Quantification of Regional Cerebral Blood Flow and Volume with Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MR Imaging. Radiology 1994;193:637–641.
6. Kiselev VG. On the Theoretical Basis of Perfusion Measurements by Dynamic Susceptibility Contrast MRI. Magn Reson Med 2001;46:1113–1122.