

Einsatz der Protonen-MR-spektroskopischen Bildgebung zur Zielvolumenbestimmung in der Strahlentherapieplanung bei glialen Hirntumoren

Thomas Neff¹, Peter Bachert², Mattias Lichy³,
Heinz-Peter Schlemmer⁴ und Rolf Bendl¹

¹Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie,
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 69120 Heidelberg

²Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie, DKFZ

³Abteilung Radiologie, DKFZ

⁴Abteilung für Radiologische Diagnostik,
Universitätsklinikum Tübingen, 72076 Tübingen
Email: thomas.neff@dkfz-heidelberg.de

Zusammenfassung. Ergänzend zu CT- und MR-Bildern liefert die Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie (¹H-MRS) zusätzliche Informationen über Ausdehnung und Aktivität des Tumors für die Strahlentherapieplanung glialer Hirntumore. Durch den veränderten Stoffwechsel des Tumorgewebes, finden sich in diesen Regionen durch die MR-spektroskopische Bildgebung (¹H spectroscopic imaging – ¹H-SI) andere Metabolitenkonzentration als in gesundem Gewebe. Wegen intraindividuellere Unterschiede ist eine Quantifizierung der Tumorwahrscheinlichkeit allein aufgrund der Metabolitenkonzentrationen nicht möglich. Dieser Beitrag stellt drei implementierte Verfahren vor, die mittels einfacher Quotientenbildung, Regressionsanalyse und linearer Diskriminanzanalyse die Quantifizierung von Tumorwahrscheinlichkeiten aufgrund von spektroskopischen Informationen durchführen und damit die Lücke zwischen Forschung mit der ¹H-MRS und deren klinischen Routineeinsatz in der Strahlentherapie schließen.

1 Einleitung

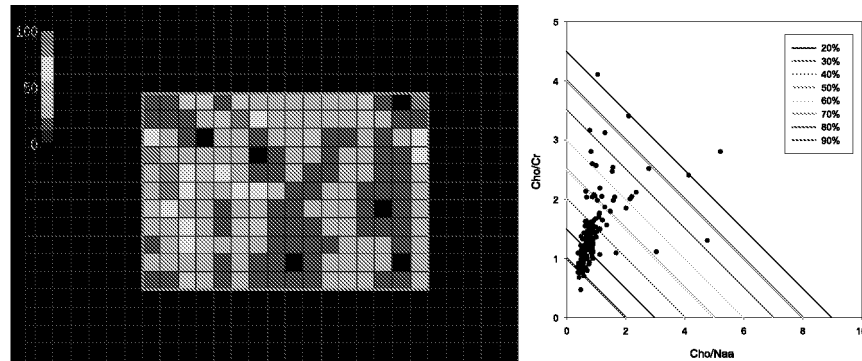
Bei der Therapie glialer Hirntumoren stellt die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung (FSRT) eine mittlerweile etablierte Therapieform dar, die durch eine genaue Adaption des Zielvolumens eine Erhöhung der lokalen Dosis bei gleichzeitiger Schonung der umliegenden Gewebe ermöglicht. Eine präzise Beschreibung des Zielvolumens durch Computertomographie (CT) und Magnetresonanz-Tomographie (MRT) ist aufgrund der Komplexität und Vieldeutigkeit der morphologischen Veränderungen oftmals unzureichend. Über morphologische Gewebeeigenschaften hinausgehende Informationen bezüglich der Tumorausdehnung geben die biologischen bildgebenden Verfahren, mit deren Hilfe Stoffwechselfvorgänge dargestellt werden können. Neben nuklearmedizinischen Modalitäten, die den Einsatz von radioaktiv markierten Tracern erfordern (PET,

SPECT), etabliert sich gerade mit der Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie (^1H -MRS) ein Verfahren, das in der Lage ist, ohne Einsatz radioaktiver Tracer verschiedene Aspekte des Stoffwechsels im Untersuchungsgebiet abzubilden. Die ^1H -MRS nutzt die Tatsache, dass die Wasserstoffprotonen der einzelnen chemischen Verbindungen durch die Molekülbindung ein leicht zueinander verschiedenes lokales Magnetfeld besitzen und somit in einem MR-Experiment mit unterschiedlicher, wenngleich nur minimal differierender Resonanzfrequenz, antworten – „chemical shift“ genannt. Aus jedem untersuchten Voxel gewinnt man so ein Spektrum, das Rückschlüsse auf die vorhandenen Stoffwechselprodukte (Metaboliten) zulässt. Im Gehirn misst man vor allem die Resonanzen der Choline (Cho), (Phospho-) Creatin (Cr) und N-Acetyl-Aspartat (NAA) [1]. Die gewonnenen zwei- oder dreidimensionalen Datensätze haben eine Ortsauflösung von ca. 1cm^3 . Die aufgezeichnete Signalintensität ist dabei etwa proportional zur Konzentration der Metaboliten. Tumoren haben durch ihren vom Normalgewebe abweichenden Stoffwechsel auch andere Metabolitenkonzentrationen. Die Zuordnung eines Voxels zu Normal- bzw. Tumorgewebe durch das alleinige Heranziehen der Signalintensitäten eines Metaboliten ist allerdings nicht möglich. Dieser Beitrag beschreibt die Implementierung von unterschiedlichen Verfahren der Quantifizierung MR-spektroskopischer Informationen, um die Möglichkeiten der morphologischen Bildgebung bei der Definition des Zielvolumens zu erweitern und damit die Lücke zwischen Anwendung der MRS in der Forschung und therapeutischem Routineeinsatz zu schließen.

2 Material und Methoden

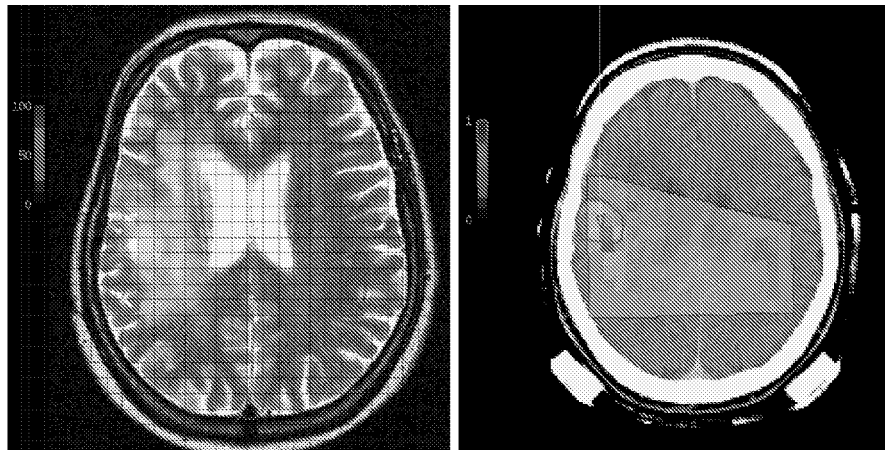
Im Rahmen dieser Arbeit werden implementierte Methoden vorgestellt, die es ermöglichen die spektroskopischen Informationen durch Quantifizierung dem Strahlentherapeuten zugänglich zu machen. Die Auswertung von MR-Spektroskopie-Daten ist noch sehr experimentell. Die Daten benötigen nach der Aufzeichnung eine eingehende Bearbeitung, um die Spektren zu gewinnen. Die Auswertung der Signale erfolgt mit speziellen Programmen wie *SITools* [2], dem von der EU geförderten Projekt *MRUI* oder einem Modul von Siemens *Syngo*. Die spektroskopischen Datensätze ($32 \times 32 \times 1$ Voxel), die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, wurden mit einem 1,5-T Tomographen (Magnetom Vision; Siemens, Erlangen) aufgezeichnet und die Rohdaten wurden von einem Radiologen mit *SITools* ausgewertet. Ein implementierter Ansatz zur Berechnung der Tumorwahrscheinlichkeit war die Bildung der normierten Metaboliten-Intensitätsverhältnisse $\text{Cho}/(\text{Cho}+\text{NAA})$ (siehe Abb. 1(d)), welche einen Wertebereich zwischen 0 und 1 haben. In Tumor-Voxeln ist der NAA-Level oftmals nahe 0, dadurch haben die Verhältnisse Cho/NAA einen sehr großen Wertebereich, was einen Vergleich erschwert. Ein zweiter Ansatz, der auf einer Idee von McKnight et al. beruht [3], nimmt eine automatische Trennung der Voxel in normale Voxel und „Tumorvoxel“ vor. Dazu wird eine Regressionsanalyse des Metaboliten-Intensitätsverhältnisses Cho/NAA unter der Annahme durchgeführt, dass die Residuen der Verhältnisse zur Regressionsgeraden normalver-

Abb. 1. Darstellung der implementierten Verfahren mit den Metaboliten-Intensitätsverhältnissen von Patient 6 (nähere Erläuterungen siehe Text).



(a) Darstellung nach Schlemmer

(b) Raster nach Schlemmer



(c) McKnight auf T2-MR-Bild

(d) Cho/(Cho+NAA) mit VOI

teilt und die Tumorvoxel Residuen am oberen Ende dieser Normalverteilung haben (da Cho im Tumor erhöht und NAA stark erniedrigt ist, ergeben sich dadurch sehr große Verhältnisse). Das Kriterium zur Trennung in normale und „Tumorvoxel“ ist der z-Score: $(Residuum - \mu)/\sigma$. Ein Voxel gilt ab einem z-Score von 2,0 als tumorverdächtig (grün eingefärbt) und ab 3,0 als besonders tumorverdächtig (orange eingefärbt) (siehe Abb. 1(c)). Der dritte Ansatz geht auf ein Verfahren von Schlemmer et al. zurück und berechnet die Tumourwahrscheinlichkeit der untersuchten Voxel [4]. Dabei wurde mit den Verhältnissen Cho/Cr und Cho/NAA bei 54 Patienten mit nachgewiesenem Tumor (Biopsie) oder tumorfreiem Gehirngewebe eine lineare Diskriminanzanalyse durchgeführt. Dadurch konnten Trennlinien ermittelt werden, die die Tumourwahrscheinlichkeit eines Voxels auf Grund der berechneten Intensitätsverhältnisse angeben. Mit die-

Tabelle 1. Vergleich der Größe tumorverdächtiger Areale mit der Größe der VOI im zugehörigen CT-Datensatz (Anzahl der verdächtigen Voxel jeweils in Klammern)

Patient	Diagnose	VOI-Größe	McKnight	Schlemmer
1	Astrocytom Grad 2	8919,4 mm ²	387,6 mm ² (9)	2584,0 mm ² (60)
2	Astrocytom Grad 4	680,5 mm ²	86,1 mm ² (2)	904,4 mm ² (21)
3	Astrocytom Grad 2	2375,8 mm ²	215,3 mm ² (5)	1593,5 mm ² (37)
4	Astrocytom Grad 2	4277,8 mm ²	344,5 mm ² (8)	2368,7 mm ² (55)
5	Astrocytom Grad 2	3546,7 mm ²	258,4 mm ² (6)	947,5 mm ² (22)
6	Astrocytom Grad 2	438,5 mm ²	301,5 mm ² (7)	1162,8 mm ² (27)
7	Astrocytom Grad 2	4232,9 mm ²	344,5 mm ² (8)	1378,1 mm ² (32)
8	Astrocytom Grad 2	6446,0 mm ²	258,4 mm ² (6)	1507,3 mm ² (35)

sem Raster können die Voxel weiterer Patienten klassifiziert werden, indem die Verhältnisse aus diesen Voxeln in Beziehung zu den Trennungslinien der Tumorzunehmung gesetzt werden (siehe Abb. 1 (b)). So wird für jedes Voxel die Tumorzunehmung bestimmt und die Voxel werden je nach Tumorzunehmung eingefärbt. Ein Voxel wird als tumorverdächtig angesehen, wenn die Tumorzunehmung mindestens 50% beträgt (siehe Farbskala in Abb. 1 (a)). Üblicherweise werden morphologische und spektroskopische Datensätze innerhalb einer Untersuchung aufgenommen. Die Positionierung spektroskopischer Bilder im Fall der Überlagerung mit morphologischen MR-Bildern kann dadurch einfach über die Positionsparameter in den beiden Datensätzen erreicht werden. Bei der Überlagerung mit CT-Bildern (die die Grundlage der Planerstellung und Dosis-Simulation in der Strahlentherapie sind) wird das zugehörige morphologische MR-Bild mittels Mutual-Information-Algorithmus rigide registriert und die als Ergebnis dieser Registrierung vorliegende Transformation auf das spektroskopische Bild angewandt. Rotationen zwischen CT- und MR-Datensätzen führen zu schief liegenden Schichten im spektroskopischen Datensatz und bei transversalem Schichtbild zu angeschnittenen Schichten (siehe Abb. 1(d)).

3 Ergebnisse

Die hier vorgestellten Ansätze zur Quantifizierung der Tumorzunehmung wurden mit Daten (CT, MR, ¹H-MRS) von 8 Patienten validiert. Es wurde die Lage von tumorverdächtigen Gebieten, die durch die Quantifizierungsmethoden identifiziert wurden, mit dem Teil des *Volume of interest* (VOI) des Zielvolumens aus dem Bestrahlungsplan-CT verglichen, der die gleiche Schichtlage wie die spektroskopische Schicht hat. Die vom Strahlentherapeuten eingezeichnete VOI enthält neben dem sichtbaren Tumorgewebe einen Sicherheitsabstand, der nicht sichtbare Tumorausläufer, Positionierungsfehler und Lageveränderungen der Organe berücksichtigt. Durch den Vergleich der VOI mit tumorverdächtigen Arealen konnte überprüft werden, in wie weit sich die VOI und tumorverdächtiges Gebiet entsprechen. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Datensätze wurde auf einen quantitativen Vergleich der Regionen

beider Modalitäten und die Berechnung der Größe von überlappenden Gebieten verzichtet (durch die unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte von MR und CT ist von einer Veränderung der Anatomie aufgrund von Tumorstadium oder Reaktion auf Strahlentherapie auszugehen). Lediglich die absoluten Größen wurden untersucht, um einen Eindruck von den Größenverhältnissen zu bekommen (siehe Tabelle 1). Die Methode nach McKnight et al. liefert die kleinsten tumorverdächtigen Areale und kann damit als strengstes Kriterium angesehen werden. Die Methode nach Schlemmer et al. liefert größere tumorverdächtige Areale, die jedoch im Normalfall kleiner sind als die eingezeichnete VOI. Beim normierten Verhältnis Cho/(Cho+NAA) fehlt noch die medizinische Validierung ab welchem Verhältnis man von tumorverdächtigem Gebiet sprechen kann. Auf eine genauere Untersuchung wurde deshalb verzichtet.

4 Diskussion und Ausblick

Die Abgrenzung des Zielvolumens ist der schwierigste Teil der Strahlentherapieplanung. In CT-Aufnahmen ist oft überhaupt kein Tumorgewebe sichtbar und auch morphologische MR-Bilder zeigen den Tumor oft nicht vollständig bzw. liefern keine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Tumor und weiteren pathologischen Veränderungen wie Nekrosen, Operationsnarben, etc. Die ^1H -MRS liefert diese Informationen - wenn auch mit geringerer räumlicher Auflösung - und damit die Möglichkeit, aktives Tumorgewebe identifizieren zu können. Mit den implementierten Verfahren können diese Informationen in den klinischen Workflow der Bestrahlungsplanung integriert werden, d.h. MR-spektroskopische Informationen in die Definition des Zielvolumens einfließen zu lassen, was aufgrund des experimentellen Charakters der Modalität und der Auswertemöglichkeiten bisher nicht möglich war. Welche Auswirkungen die spektroskopischen Informationen auf die Definition der VOI tatsächlich haben, ob zum Beispiel besonders tumorverdächtige Areale einen Dosis-Boost erhalten sollten, ist noch nicht abschließend geklärt. Ein allgemeiner Kritikpunkt an der ^1H -MRS ist die grobe Auflösung. Durch neue MR-Scanner mit größeren Feldstärken ist in Zukunft mit einer Verbesserung der räumlichen Auflösung zu rechnen.

Literaturverzeichnis

1. Nelson SJ, Vigneron DB, Dillon WP: Serial evaluation of patients with brain tumors using volume MRI and 3D ^1H MRSI. *NMR Biomed* 12:123–138, 1999.
2. Soher BJ, Young K, Govindaraju V, Maudsley AA: Automated Spectral Analysis III: Application to in Vivo Proton MR Spectroscopy and Spectroscopic Imaging. *Magn Reson Med* 40:822–831, 1998.
3. McKnight TR, Noworolski SM, Vigneron DB, et al.: An Automated Technique for the Quantitative Assessment of 3D-MRSI Data from Patients with Glioma. *J Magn Reson Imaging* 13:167–177, 2001.
4. Schlemmer HP, Bachert P, Herfarth KK, et al.: Proton MR Spectroscopic Evaluation of Suspicious Brain Lesions After Stereotactic Radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1316–1324, 2001.