

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Genauigkeit der Brachytherapie-Applikatorrekonstruktion und
der MRT-basierten Bestrahlungsplanung im Rahmen der
MRT-gestützten interstitiellen ^{192}Ir -High-Dose-Rate-
Brachytherapie von Lebertumoren

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von	Benjamin Robin Eberhardt
aus	Stuttgart
Magdeburg	2016

Bibliografische Beschreibung

Eberhardt, Benjamin:

Genauigkeit der Brachytherapie-Applikatorrekonstruktion und der MRT-basierten Bestrahlungsplanung im Rahmen der MRT-gestützten interstitiellen ¹⁹²Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie von Lebertumoren.

- 2016. - 77 Blatt, 14 Abbildungen, 10 Tabellen

Kurzreferat

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Genauigkeit der Brachytherapie (BT)-Applikatorrekonstruktion und der MRT-basierten Bestrahlungsplanung im Rahmen der ¹⁹²Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie primärer und sekundärer Lebertumore. Die BT-Applikatoren wurden durch endoluminale Nitinoldrähte visualisiert. Die Rekonstruktionsgenauigkeit wurde in einem experimentellen Teil anhand Messungen an einem Plexiglasphantom untersucht. Die mittlere kombinierte Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren und der Referenzmarkierungen lag hierbei jeweils bei $1,6 \pm 0,5$ mm. Sie entsprach den Vorgaben der Arbeitsgruppe 56 der *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) [1]. Im klinischen Teil ergaben die Messungen anhand der MRT-Bilddaten von 45 Patienten in ≥ 72 % eine gute oder sehr gute Visualisierung der BT-Applikatoren. 16 der insgesamt 129 BT-Applikatoren (12 %) zeigten eine visuell nachweisbare Verschiebung zwischen den Akquisitionen der MRT- und der korrespondierenden CT-Bilddaten. Nach der Bildregistrierung ergab die Vektoranalyse eine mittlere Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren von $5,5 \pm 2,8$ mm in vivo. Der durchschnittliche globale Fehler der affinen Bildregistrierung lag bei $3,1 \pm 0,9$ mm. Die Analyse der axialen- und orthogonalen Verschiebekomponenten zeigte keine systematischen Rekonstruktionsfehler. In der MRT- und CT-Bestrahlungsplanungsgruppe konnte eine vergleichbare Genauigkeit der Bestrahlungsplanung gesehen werden ($6,9 \pm 3,3$ mm bzw. $6,4 \pm 3,3$ mm; $p = 0,62$). Beide Verschiebungen lagen in der Größenordnung des mittleren globalen Fehlers der affinen Bildregistrierung ($p \geq 0,69$).

Schlüsselwörter:

MRT-gestützte Intervention; Interstitielle ¹⁹²Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie; Lebertumore; MRT-basierte Bestrahlungsplanung; Rekonstruktionsgenauigkeit von Brachytherapie-Applikatoren; Bildregistrierung

Teilveröffentlichungen der Dissertation

Publikationen

1. Christian Wybranski, Benjamin Eberhardt, Katharina Fischbach, Frank Fischbach, Mathias Walke, Peter Hass, Friedrich-Wilhelm Röhl, Ortrud Kosiek, Mandy Kaiser, Maciej Pech, Lutz Lüdemann, Jens Ricke: Accuracy of applicator tip reconstruction in MRI-guided interstitial ¹⁹²Ir-high-dose-rate brachytherapy of liver tumors. Radiother. Oncol. 115: 72 – 77 (2015)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Maligne Lebertumore	1
1.1.1	Epidemiologie der primären Lebertumore	1
1.1.2	Epidemiologie der sekundären Lebertumore	2
1.2	Therapiemöglichkeiten der Lebertumore	3
1.2.1	Chirurgische Resektion	4
1.2.2	Radiofrequenzablation (RFA)	5
1.2.3	Interstitielle ¹⁹² Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie	6
1.2.4	MRT-gestützte interstitielle ¹⁹² Ir-High-Dose-Rate- Brachytherapie	7
1.3	Zielstellung	10
2	Material und Methoden	11
2.1	Phantommessung	11
2.1.1	Untersuchungsaufbau	11
2.1.2	Bildakquisition	12
2.1.3	Bildregistrierung und Auswertung	14
2.2	MRT-gestützte interstitielle ¹⁹² Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie	16
2.2.1	Patientenauswahl	16
2.2.2	Patientenkollektiv	16
2.2.3	Interventionelle Technik	17
2.2.4	CT-Akquisition	19
2.2.5	Bestrahlungsplanung und Bestrahlung	20
2.2.6	Nachsorge Bildgebung und Bestrahlungseffekt	22
2.2.7	Bildregistrierung	23
2.2.8	Untersuchung des Brachytherapie-Applikatorartefakts	24
2.2.9	Genauigkeit der Brachytherapie-Applikatorrekonstruktion	25
2.2.10	Genauigkeit der MRT- und CT-basierten Bestrahlungsplanung	27
2.3	Statistik	28
3	Ergebnisse	30
3.1	Phantommessung	30
3.2	MRT-gestützte interstitielle ¹⁹² Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie	32
3.2.1	Bestrahlungsplanung und Bestrahlung	32
3.2.2	Untersuchung der Bestrahlungseffekte	35
3.2.3	Bildregistrierung	36

3.2.4	Untersuchung des Brachytherapie-Applikatorartefakts	37
3.2.5	Genauigkeit der Brachytherapie-Applikatorrekonstruktion.....	38
3.2.6	Genauigkeit der MRT- und CT-basierten Bestrahlungsplanung	40
4	Diskussion	44
4.1	Phantommessung.....	44
4.2	MRT-gestützte interstitielle ¹⁹² Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie	46
4.2.1	Limitationen der Methodik.....	46
4.2.2	Untersuchung der Bestrahlungseffekte	47
4.2.3	Untersuchung des Brachytherapie-Applikatorartefakts	48
4.2.4	Genauigkeit der Brachytherapie-Applikatorrekonstruktion.....	49
4.2.5	Genauigkeit der MRT- und CT-basierten Bestrahlungsplanung	52
5	Zusammenfassung	53
6	Anhang	54
6.1	Literaturverzeichnis.....	54
6.2	Danksagung	63
6.3	Ehrenerklärung	64
6.4	Darstellung des Bildungsweges.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	Das Plexiglasphantom.....	12
Abbildung 2.2:	Offenes MRT (Panorama®, HFO; Philips Healthcare, Best, Niederlande).....	13
Abbildung 2.3:	MRT-Bilddaten des Plexiglasphantoms.	14
Abbildung 2.4:	Fusion der MRT- und CT-Bilddaten des Plexiglasphantoms.....	15
Abbildung 2.5:	MRT-gestützte Intervention.	19
Abbildung 2.6:	Anzahl der Patienten mit entsprechenden Tumorentitäten in den Bestrahlungsplanungsgruppen	20
Abbildung 2.7:	Bestrahlungsplanung mit Oncentra-MasterPlan®:	22
Abbildung 2.8:	Gd-EOB-DTPA-verstärkte Nachsorge-MRT-Bilddaten.....	23
Abbildung 2.9:	MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten.....	27
Abbildung 3.1:	Ergebnisse der Messungen am Plexiglasphantom.	31
Abbildung 3.2:	MRT-Bilddaten des Plexiglasphantoms in den verschiedenen Neigungswinkeln zum B0-Feld des MRT.....	32
Abbildung 3.3:	Ergebnis der affinen Registrierung der MRT-Bestrahlungsplanungs- und der CT-Bilddaten in Amira®.....	37
Abbildung 3.4:	Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in den einzelnen Lebersegmenten.....	40
Abbildung 3.5:	Ergebnis der Fusion der Nachsorge-MRT-Bilddaten und der Bestrahlungspläne.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Häufigkeit der Tumorentitäten beim Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit.....	17
Tabelle 2.2:	Vorthherapie und Anzahl der behandelten Patienten.....	17
Tabelle 2.3:	Bewertungsscore der Visualisierungsqualität der BT-Applikatorartefakte in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten.	25
Tabelle 3.1:	Ermittelte Patienten-, Interventions- und Bildgebungseigenschaften.....	34
Tabelle 3.2:	Parameter des Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) und Bestrahlungszeit.....	35
Tabelle 3.3:	Ermittelte Eigenschaften aus den Nachsorge-MRT-Bilddaten.....	36
Tabelle 3.4:	Untersuchung des BT-Applikatorartefakts in den klinischen Bilddaten..	38
Tabelle 3.5:	Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in den klinischen Bilddaten.	39
Tabelle 3.6:	Genauigkeit der MRT- und CT basierten Bestrahlungsplanung.	42
Tabelle 3.7:	Verschiebungen innerhalb der Bestrahlungsplanungsgruppen.	43

Abkürzungsverzeichnis

^{192}Ir	$^{192}\text{Iridium}$
3D	dreidimensional
BC	Mammakarzinom
Bq	Becquerel
CA	Karzinom
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CoCl_2	Cobalt-Chlorid-Komplex
CT	Computertomograf(ie)
CT-BP	CT-Bestrahlungsplanungsgruppe
CTV	Clinical Target Volume
CuSO_4	Kupfersulfat
D_{100}	minimal vorgeschriebene Bestrahlungsdosis für 100 % des CTV
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
F	French
FFE	Fast-Field-Echo-Sequenz
G	Gauge
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GTV	Gross Tumor Volume

Gy	Gray
Gy/ml	Gray pro Milliliter
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
Hz	Hertz
¹⁹² Ir-HDR-BT	¹⁹² Ir-High-Dose-Rate Brachytherapie
KG	Kilogramm Körpergewicht
kHz	Kilohertz
KRC	Kolorektales Karzinom
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/ml	Milligramm pro Milliliter
mmol/kg KG	Millimol pro Kilogramm Körpergewicht
mol/L	Mol pro Liter
MRP	Multidrug Resistance Protein
MRT	Magnetresonanztomograf(ie)
MRT-BP	MRT Bestrahlungsplanungsgruppe
ms	Millisekunden
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radio Induces Liver Disease
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
T	Tesla
T1w	T1-gewichtete

T2w	T2-gewichtet
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TE	Repetitionszeit in ms
THRIVE	T1w High Resolution Isotopic Volume Examination
TR	Echozeit in ms

1 Einleitung

1.1 Maligne Lebertumore

Die malignen Tumoren der Leber werden in primäre und sekundäre Lebertumoren unterteilt. Hierbei werden maligne Neoplasien, die von der Leber ausgehen, als primäre Lebertumoren bezeichnet. Die häufigsten primären Lebertumoren sind das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Mit 70–85 % bildet das HCC den größten Anteil an den primären Lebertumoren. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC ist die Leberzirrhose. Aus einer chronischen Hepatitis und einer Zirrhose der Leber entstehen 60–80 % dieser Karzinome [2]. Mit 10–20 % bildet das CCC hinter dem HCC den zweitgrößten Anteil an den primären Lebertumoren [2,3]. Zu den wichtigen Risikofaktoren für die Entwicklung eines CCC zählen in den westlichen Ländern u. a. entzündliche Erkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis und die Colitis Ulcerosa.

Lebermetastasen werden als sekundäre Lebertumoren bezeichnet. In der westlichen Welt überwiegen sie in ihrer Häufigkeit gegenüber den primären Lebertumoren [4]. Die Leber ist im Vergleich zu anderen Organen oft von der Metastasierung solider Tumoren betroffen [5]. Gut ein Drittel der Lebermetastasen geht von Adenokarzinomen aus. Hierunter steht das kolorektale Karzinom an erster Stelle. Von den extraintestinalen Tumoren zeigen Patienten mit Mamma- oder Bronchialkarzinomen am häufigsten eine Lebermetastasierung [4,5].

Lebertumoren stellen eine häufige und ernst zu nehmende Erkrankung dar. Dies soll im Folgenden anhand einiger epidemiologischer Daten veranschaulicht werden.

1.1.1 Epidemiologie der primären Lebertumore

Die primären Lebertumoren gehören mit weltweit über einer halben Millionen Neuerkrankungen pro Jahr zu den häufig auftretenden Tumorerkrankungen [6,7]. In der globalen Krebsstatistik der amerikanischen Krebsgesellschaft (*American Cancer Society*) wurden für das Jahr 2012 weltweit circa 782 500 neu diagnostizierte Lebertumorerkrankungen geschätzt. Die Inzidenz war in Zentral-, Nord- und Osteuropa mit am niedrigsten, jedoch ließ sich in manchen Teilen der westlichen Welt, hierunter zum Beispiel in Westeuropa und Nordamerika, in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der

Inzidenz verzeichnen [7]. Anhand der geschätzten über 745 500 Lebertumorassoziierten Todesfälle im Jahre 2012 wird die hohe Mortalität der Erkrankung deutlich. So stehen primäre Lebertumoren weltweit als Ursache tumorbezogener Todesfälle bei Männern hinter dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle [7].

Betrachtet man die Inzidenz des HCC genauer, zeigt sich, dass sich die Erkrankung in Europa und Nordamerika meist im Alter von 60 Jahren manifestiert. In Asien und Afrika sind die Patienten bei Erkrankung meist jünger [8]. Männer erkranken zwei- bis dreimal häufiger als Frauen [2]. In Deutschland wird die Inzidenz des HCC mit 5–10 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohnern und Jahr angegeben [9,10]. Die Mortalität des HCC ist bei Männern in Deutschland unter allen hepatobiliären Tumoren die höchste. Hierbei hat das HCC einen Anteil von 16 % an allen hepatobiliär bedingten Todesfällen. Bei Frauen wird die Mortalität als geringer angegeben [11]. Das CCC weist eine späte klinische Manifestation auf. Die Diagnose wird daher häufig erst in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium gestellt. Die 5-Jahres-Überlebensrate ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt dabei lediglich bei unter 5 % [12]. In Deutschland war der Anteil des CCC an allen hepatobiliär bedingten Todesfällen im Jahr 2008 zwischen den Geschlechtern relativ gleich verteilt und lag für Männer und Frauen bei 6 % bzw. 9 % [11].

1.1.2 Epidemiologie der sekundären Lebertumore

Im Folgenden soll die Epidemiologie der drei am häufigsten in die Leber metastasierenden Tumore, also des kolorektalen Karzinoms, des Mammakarzinoms und des Bronchialkarzinoms kurz dargestellt werden [4,5].

Für das kolorektale Karzinom wurden im Jahr 2012 1,4 Millionen Neuerkrankungen und 693 000 bedingte Todesfälle geschätzt. Es steht bei Männern an dritter und bei Frauen an zweiter Stelle der am häufigsten diagnostizierten Malignome [7]. Im Rahmen der hämatogenen Metastasierung des kolorektalen Karzinoms ist die Leber das Organ, welches am häufigsten von Metastasen betroffen ist [5]. Etwa 25 % der an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung Lebermetastasen auf [13,14]. Die Metastasierung der Leber ist hierbei ein wichtiger Prognosefaktor. Während die 5-Jahres-Überlebensrate eines früh diagnostizierten und auf die oberflächlichen Darmschichten begrenzten kolorektalen Karzinoms bei über 90 % liegt, sinkt sie bei vorhandener Fernmetastasierung auf unter 10 % [2].

Das Mammakarzinom stellt die am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung bei Frauen dar. Für das Jahr 2012 wurden weltweit knapp 1,7 Millionen Neuerkrankungen

geschätzt. Im Verhältnis zu allen bei Frauen erfassten Malignomen litten 25 % der neuerkrankten Tumorpatientinnen an einem Mammakarzinom und 15 % der tumorbedingten Todesfälle waren auf das Mammakarzinom zurückzuführen [7]. 5–10 % der Mammakarzinompatientinnen zeigen bereits bei Diagnosestellung Lebermetastasen [15]. Im Falle einer rezidivierenden Mammakarzinomerkrankung lässt sich bei bis zu 15 % der Patientinnen eine Lebermetastasierung nachweisen, wobei die Leber selten das einzige von Metastasen betroffene Organ ist [16,17]. Im Vergleich zu anderen Metastasierungsorten zeigen Patientinnen mit Lebermetastasen die kürzeste Überlebenszeit [18].

Das Bronchialkarzinom ist die am meisten diagnostizierte und am häufigsten zum Tode führende maligne Erkrankung des Mannes. Bei der Frau liegt das Bronchialkarzinom bei der geschätzten Inzidenz an dritter und bezüglich der Mortalität an zweiter Stelle. Insgesamt wurden für das Jahr 2012 weltweit 1,7 Millionen Neuerkrankungen und 521 900 tumorbedingte Todesfälle geschätzt [7]. Das Bronchialkarzinom wächst invasiv und metastasiert frühzeitig, wobei die Metastasierung u. a. in das Gehirn, die Leber, die Nebenniere und das Skelettsystem erfolgt [19]. Dabei weisen 15 % der Bronchialkarzinompatienten initial eine isolierte Metastasierung der Leber auf [20]. Ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Bronchialkarzinompatienten bei 10–15 %. Sie sinkt bei Patienten, deren initiale Symptome auf eine metastasierte Erkrankung hindeuteten, bis auf 0 % ab [19].

1.2 Therapiemöglichkeiten der Lebertumore

Die optimale therapeutische Versorgung von Patienten mit primären oder sekundären Lebertumoren kann nur durch eine interdisziplinäre Betreuung gewährleistet werden. Es besteht die Möglichkeit zum Einsatz chirurgischer Therapieansätze, der Chemotherapie, der Strahlentherapie sowie lokaler Therapieverfahren. Um einen Einblick in die therapeutischen Möglichkeiten zu geben, werden im Folgenden die chirurgische Resektion als kurative Standardtherapie, die Radiofrequenzablation (RFA) als lokales thermoablatives Therapieverfahren sowie die interstitielle ^{192}Ir -High-Dose-Rate-Brachytherapie (^{192}Ir -HDR-BT) als nicht thermisches, lokales Ablationsverfahren besprochen.

1.2.1 Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion primärer und sekundärer Lebertumoren wird als Erstes Therapieverfahren angestrebt, da sie die Möglichkeit der kompletten Entfernung des malignen Gewebes und damit prinzipiell zur Heilung der Patienten eröffnet [21]. Doch ist dieser kurative Therapieansatz aufgrund von Einschränkungen nicht bei allen Patienten durchführbar. Es muss die Möglichkeit der kompletten Resektion des Tumors inklusive eines Sicherheitsabstands gewährleistet sein, um einen tumorfreen Randschnitt zu erhalten. Dies ist beispielsweise bei fortgeschrittenem Tumorbefall und bei Beteiligung der Pfortader oder der Vena Cava nicht möglich. Zudem ist eine ausgeprägte extrahepatische Metastasierung als Kontraindikation der Leberresektion anzusehen. Letztendlich muss eine ausreichende postoperative Leberfunktion gewährleistet sein [21]. Die Mehrzahl der HCC-Patienten weist neben ihrer Tumorerkrankung eine Leberzirrhose auf, weshalb eine chirurgische Resektion bei ihnen nur eingeschränkt möglich ist [21–23]. So erhalten lediglich circa 30–40 % der HCC-Patienten in den westlichen Ländern eine kurative Therapie [22,24]. Nach der Diagnosestellung eines CCC ist weniger als ein Drittel der Patienten für eine kurative chirurgische Resektion geeignet [2,25–27].

Ein ähnliches Bild lässt sich für Patienten mit sekundären Lebertumoren zeichnen. Im Falle eines in die Leber metastasierten kolorektalen Karzinoms sind lediglich 10–15 % der Patienten der chirurgischen Therapie zugänglich [21]. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom können circa 20 % der Patientinnen leberreseziert werden, da meist simultan eine multiple extrahepatische Metastasierung besteht [28]. Im Hinblick auf die chirurgische Resektion von Lebermetastasen eines Bronchialkarzinoms sind nur wenige Fälle in der Literatur beschrieben [29,30].

Durch eine chirurgische Resektion kann bei HCC-Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 31 % und 56 % erreicht werden [31]. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach der chirurgischen Resektion eines intrahepatischen CCC liegt bei circa 31 % [32]. Die postoperative Prognose hängt von der Tumorfreiheit der Resektionsränder, der vaskulären Infiltration und der lymphogenen Metastasierung ab [27]. Nach Resektion von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms wird in der Literatur eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 25 % und 58 % angegeben [33]. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach der Resektion von Lebermetastasen eines Mammakarzinoms beträgt um 40 % [28].

Jedoch zeigt sich postoperativ eine relativ hohe Rate intrahepatischer Rezidive. So wurde bei 145 von 297 HCC-Patienten (49 %), die als kurativ behandelt eingeschätzt wurden, ein Rezidiv verzeichnet. Eine erneute Resektion war u. a. aufgrund der geringen hepatischen Reserve nur eingeschränkt möglich [34]. In einer Studie zeigten circa 62 %

der operierten CCC-Patienten ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Bei ebenfalls circa 62 % dieser Patienten mit einem Rezidiv ihres CCC war die Leber betroffen [26]. In einer weiteren Arbeit entwickelten geschätzte 60 % der Patienten nach der Resektion von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms in kurativer Absicht ein Rezidiv. Bei circa 30 % trat dieses isoliert in der Leber auf [35]. Nach der Resektion von Lebermetastasen eines Mammakarzinoms sind Rezidive im verbleibenden Lebergewebe mit circa 50 % ebenfalls häufig [36].

1.2.2 Radiofrequenzablation (RFA)

Da, wie im vorigen Abschnitt beschrieben, bei vielen Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren eine chirurgische Resektion nicht durchgeführt werden kann, wurden alternative Therapiekonzepte verfolgt. Aus der Idee der lokalen irreversiblen Zerstörung des malignen Gewebes entstanden dabei die perkutanen ablativen Therapieverfahren. Sie zeigen eine niedrigere Komplikationsrate als die chirurgische Resektion und sind gegebenenfalls mehrfach anwendbar, um Tumorrezidive zu behandeln [37]. Hierdurch werden die Therapiemöglichkeiten im Rahmen der palliativen Versorgung von Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren erweitert [38].

Im Folgenden wird die weit verbreitete RFA als Beispiel eines hyperthermen Ablationsverfahrens vorgestellt. Sie kann als perkutaner Ansatz oder in Kombination mit der chirurgischen Therapie intraoperativ eingesetzt werden [39]. Das Grundprinzip ist die lokale Erhitzung des Zielgewebes. Bereits die kurzzeitige Einwirkung von Temperaturen über 60 °C führt in den Zellen u. a. zur irreversiblen Schädigung der DNS, Inhibition der Proteinbiosynthese und Denaturierung zytoplasmatischer Proteine. Dies führt zum Zelltod und zur Zerstörung des Gewebes [40]. Im Rahmen der RFA wird die thermische Zerstörung des Zielgewebes durch den Einsatz eines hochfrequenten Wechselstroms erreicht. Hierzu erfolgt die Einbringung eines Wechselstroms mit Frequenzen von 350 bis 500 kHz meist monopolar über eine aktive Elektrode ins Zielgewebe. Daraus folgt eine Anregung der Ionen im Zielgewebe und die entstehende Reibungshitze breitet sich durch Konduktion im Gewebe aus [39]. Ab einer Temperatur von über 45 °C entsteht ein irreversibler Zellschaden. Bei diesen niedrigen Temperaturen ist die benötigte Einwirkzeit jedoch noch relativ lang. Hingegen wird eine nahezu sofortige Koagulation des Gewebes um die eingebrachte aktive Elektrode herum bei Temperaturen von 60 bis 100 °C erzielt. Der therapeutisch erfasste Bereich kann durch Erhöhung der angelegten Radiofrequenzenergie vergrößert werden. Jedoch führen Temperaturen von

100 bis 110 °C zu einer Karbonisierung und Vaporisierung des Gewebes, wodurch die Effektivität der Wärmeerzeugung und -leitung abnimmt [41].

1.2.2.1 Einschränkungen der hyperthermen Ablationsverfahren

Die Größe des zu abladierenden Tumors stellt für die thermischen Ablationsverfahren eine Limitation dar [37,39,40]. Die Hitze wird im Bereich um die eingebrachten Elektroden erzeugt und nimmt zur Peripherie hin ab. Eine Vergrößerung der Ablationszone kann durch den Einsatz mehrerer Ablationskatheter erreicht werden [40,42].

Um die komplette Zerstörung des malignen Zielgewebe zu erreichen, sollte dieses möglichst homogen einer zytotoxischen Temperatur ausgesetzt sein [39]. Dabei hängt der thermisch erzeugte Schaden von der erreichten Temperatur und der Dauer, die das Zielgewebe dieser Temperatur ausgesetzt ist, ab. Bei den hyperthermen Ablationsverfahren muss neben der erzeugten Hitze deren Verlust beachtet werden. Bedeutend ist hierbei der Hitzeverlust im Rahmen des so genannten *Heat-Sink-Effekts* durch Konvektion aufgrund des Blutflusses in benachbarten Gefäßen. In Tumorgeweben nahe größerer Blutgefäße sind daher kaum homogene zytotoxische Temperaturen erreichbar [41,43]. Somit ist die Zerstörung des malignen Gewebes dort nicht sicher gewährleistet.

Eine weitere Einschränkung der thermischen Verfahren besteht darin, dass die koagulatorische Wirkung der Hitze auch umliegende thermosensible Strukturen schädigt. So können Patienten mit Tumoren nahe der Hepatikusgabel nur eingeschränkt therapiert werden, da Gallengänge, anders als Blutgefäße, die Hitze nicht tolerieren. Der Einsatz der thermischen Ablation in der Nähe von Gallengängen kann zu Strikturen oder Fisteln dieser führen [37,40].

1.2.3 Interstitielle ¹⁹²Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie

Ein weiteres lokales Ablationsverfahren stellt die ¹⁹²Ir-HDR-BT dar. Im Rahmen der Brachytherapie wird die ionisierende Strahlung einer radioaktiven Quelle zur lokalen und irreversiblen Zerstörung des Zielgewebes genutzt. Es wird zwischen der intrakavitären Strahlentherapie, bei der die Strahlenquelle über Körpergänge oder präformierte Körperhöhlen in das Zielgebiet eingebracht wird, und der interstitiellen Strahlentherapie unterschieden. Bei Letzterer wird das Zielvolumen mittels einer Hohlnadel punktiert und die Strahlenquelle durch einen Katheter (Applikator) hindurch im Zielvolumen platziert. Durch den stetigen Dosisabfall mit zunehmendem Abstand zur Strahlenquelle, können bei

der Brachytherapie sehr hohe Strahlendosen innerhalb des Zielvolumens erreicht werden, ohne das umliegende gesunde Gewebe zu stark zu schädigen. So wird die Leberfunktion bei der ^{192}Ir -HDR-BT von Lebertumoren lediglich gering beeinflusst [44]. Die ^{192}Ir -Strahlenquelle wird mithilfe eines *Afterloading*-Systems (Nachlade-System) über den Brachytherapie (BT)-Applikator in das Zielvolumen eingebracht. Die hohen Strahlendosen im Zielvolumen ermöglichen das ein zeitige Vorgehen mit Bestrahlungszeiten von unter 40 Minuten [45].

Einschränkungen durch einen zu großen Tumordurchmesser oder eine zu enge Lagebeziehung des Zielvolumens zu den großen Lebervenen bzw. den Gallenwegen, wie sie im vorigen Abschnitt für die hyperthermen Ablationsverfahren beschrieben wurden, bestehen für die interstitielle Brachytherapie nicht [45,46]. So ist die Therapie von Tumoren sogar im Bereich des Leberhilums möglich [47]. Die ^{192}Ir -HDR-BT ist dank der genannten Vorteile einem erweiterten Patientenkollektiv zugänglich. Sie stellt auch eine sichere Therapieoption für Patienten mit einem Rezidiv nach chirurgischer Leberresektion dar [48].

In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die bildgesteuerte ^{192}Ir -HDR-BT bei nicht resezierbaren HCC oder hepatischen Metastasen des kolorektalen Karzinoms einen signifikant positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten hat [49,50].

1.2.4 MRT-gestützte interstitielle ^{192}Ir -High-Dose-Rate- Brachytherapie

Voraussetzungen für die Genauigkeit der ^{192}Ir -HDR-BT und damit für die Patientensicherheit sowie den Therapieerfolg des Verfahrens sind eine optimale Darstellung des Zielgewebes und die genaue Rekonstruktion der BT-Applikatoren in den Bestrahlungsplanungsbilddaten. Als Goldstandard kann hierbei die CT-gestützte ^{192}Ir -HDR-BT angesehen werden. Hier wird die Visualisierung des Zielgewebes und des BT-Applikators während der Intervention erreicht. Abschließend akquirierte kontrastmittelverstärkte CT-Bilddaten werden zur Bestrahlungsplanung herangezogen, sodass eine genaue Dosimetrie möglich ist [37]. Während der Intervention stehen dem Untersucher jedoch lediglich axiale CT Scans ohne Kontrastmittelverstärkung zur Verfügung [45,46]. Hierin ist die Abgrenzbarkeit der Lebermalignome jedoch nicht optimal [51]. Ein kontrastmittelverstärktes CT wird erst nach der Positionierung der BT-Applikatoren akquiriert. Aufgrund dieser Bilddaten ist es gelegentlich notwendig, die bereits platzierten Applikatoren zu repositionieren oder weitere Applikatoren einzubringen [52].

Die MRT bietet dagegen bereits während der Intervention die Möglichkeit der frei wählbaren Orientierung der Bildebenen. Zudem bietet sie einen hervorragenden Weichteilkontrast. Hierdurch wird die genaue Ziellansteuerung von Tumoren im Rahmen der ^{192}Ir -HDR-BT erleichtert [53–58]. Bei der ^{192}Ir -HDR-BT von Lebertumoren kann die Visualisierung der Läsionen durch den zusätzlichen Einsatz des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd-EOB-DTPA, Primovist®, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) noch verbessert und auch kleinere Läsionen noch exakter detektiert werden [59,60].

Gd-EOB-DTPA gehört zu den hepatobiliären MRT-Kontrastmitteln. Es ist leberzellspezifisch und reichert sich in gesundem Lebergewebe an, da es von physiologisch funktionsfähigen Hepatozyten über ihre organischen Anionentransporter (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP) aktiv aufgenommen wird. Nach intrazellulärem Transport erfolgt die biliäre Exkretion des Kontrastmittels über das *Multidrug-Resistance-Protein* (MRP). Aus dem Körperkreislauf findet zudem die renale Elimination statt [61–64]. Durch seine paramagnetischen Eigenschaften verkürzt Gd-EOB-DTPA die T1-Relaxationszeit. In entsprechend gewichteten MRT-Sequenzen resultiert hieraus ein Anstieg der Signalintensität des physiologisch funktionsfähigen Lebergewebes. Die Bilderfassung im Rahmen der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT erfolgt in der Spätphase, 20 Minuten nach der intravenösen Applikation von 0,025 mmol/kg KG Gd-EOB-DTPA. Nach dieser Zeitspanne ist das Kontrastmittel in den Hepatozyten bereits maximal angereichert. Durch die verminderte Retention von Gd-EOB-DTPA in Lebertumoren und im funktionsgestörten Lebergewebe nach der Strahlentherapie (Bestrahlungseffekte) zeigen diese Bereiche eine längere T1-Relaxationszeit als gesundes Lebergewebe. Sie stellen sich in den akquirierten T1-gewichteten (T1w) MRT-Bilddaten hypointens dar. Hierdurch wird ein hoher Leber-zu-Läsionen-Kontrast erzielt. Dieser verbessert die Detektion fokaler maligner Leberläsionen während der Intervention sowie der Bestrahlungsplanung und ermöglicht die Abgrenzung des Bestrahlungseffekts anhand des Bereichs funktionsgestörter Leberzellen in den Nachsorge MRT-Bilddaten [58,59,63–66].

Die zuvor genannten Vorteile machen die MRT als bildgebendes Verfahren im Rahmen der ^{192}Ir -HDR-BT von Lebertumoren äußerst interessant. Jedoch ist die Intervention der Leber in einem MRT mit Tunnelbauweise aufgrund des Platzmangels nur eingeschränkt möglich. Das offene MRT mit zwei getrennten Magnetspulen bietet dagegen genügend Platz für den Zugang des intervenierenden Arzt zum Patienten und schränkt den Arzt lediglich in vertikaler Richtung ein [60].

Ricke et al. führten die MRT-gestützte ^{192}Ir -HDR-BT primärer und sekundärer Lebertumoren an einem offenen MRT mit einer Feldstärke von 1,0 Tesla (T) unter Einsatz schneller Gd-EOB-DTPA-verstärkter Sequenzen durch. Die Steuerung des Eingriffs war aufgrund der schnellen Bildakquisition in nahezu Echtzeit möglich. Nach der Intervention erfolgt die Bestrahlungsplanung auf Basis abschließend akquirierter MRT-Bilddaten, die eine genaue Abgrenzung des Zielgewebes ermöglichen. Die Effektivität der MRT-Steuerung äußerte sich in einer lokalen Tumorkontrolle von 96 % nach 3 Monaten [58].

In der MRT lassen sich BT-Applikatoren jedoch selbst nicht visualisieren. Sie bestehen aus einem biokompatiblen Kunststoff, der selbst kein suffizientes Signal für Rekonstruktionszwecke liefert. Im Rahmen der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT beim Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit, wurden daher schwach paramagnetische Nitinoldrähte für die passive Visualisierung der BT-Applikatoren eingesetzt. Diese sind steril verfügbar und lassen sich aufgrund ihres geringen Durchmessers in die BT-Applikatoren einführen und nach der Bildakquisition wieder entfernen. Suszeptibilitätsunterschiede zwischen dem Nitinoldraht und dem umgebenden Gewebe führen zu lokalen Inhomogenitäten im statischen Magnetfeld des MRT. Hieraus resultieren Intra-Voxel-Dephasierungen sowie lokale Verzerrungen der räumlichen Geometrie des MRT-Bilds. Folglich entsteht ein Artefakt an der Grenze zwischen Applikator und Gewebe, welches als Suszeptibilitätsartefakt bezeichnet wird und sich als Signalauslöschung in den MRT-Bilddaten darstellt [67,68].

Die Effektivität und Sicherheit der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT ist jedoch neben der exakten Platzierung der BT-Applikatoren auch grundlegend von der Genauigkeit der BT-Applikatorrekonstruktion abhängig [69,70]. Bei der Rekonstruktion der BT-Applikatoren in den MRT-Bilddaten kann der eigentliche Kanal des Applikators, in den die Strahlenquelle eingebracht wird, innerhalb des Suszeptibilitätsartefakts nur geschätzt werden. Die Applikatorrekonstruktion wird durch sowohl systematische als auch zufällige Fehler eingeschränkt, wie es durch Tanderup et al. für die MRT-gestützte Brachytherapie von Zervix-Karzinomen beschrieben wurde. Systematische Rekonstruktionsfehler im Rahmen der Bestrahlungsplanung haben dabei globale Auswirkungen auf die Effektivität der Behandlung und die Sicherheit der Patienten. Sie könnten zu einer insuffizienten Dosisabdeckung des Zielvolumens oder einer zu hohen Strahlenexposition gesunden Gewebes bzw. angrenzender Risikoorgane führen [70].

1.3 Zielstellung

Durch die ^{192}Ir -HDR-BT werden die Therapieoptionen von Patienten mit nicht resezierbaren primären und sekundären Lebertumoren erweitert und eine parenchymschonende Behandlung der Tumoren ermöglicht. Der Einsatz der MRT zur Steuerung der BT-Applikator-Implantation ist durch die multiplanare Bildführung während der Intervention sowie die hervorragende Visualisierung der Zielläsion besonders vorteilhaft. Wie zuvor beschrieben, sind Effektivität und Sicherheit der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT u. a. grundlegend von der Genauigkeit der BT-Applikatorrekonstruktion abhängig [69,70].

Die vorliegende Arbeit beinhaltet sowohl einen experimentellen als auch einen klinischen Versuchsabschnitt. Im experimentellen Abschnitt wurde die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in vitro mittels eines Plexiglasphantoms untersucht. Im klinischen Versuchsabschnitt wurde untersucht, wie gut die BT-Applikatoren in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten nach MRT-gestützter interstitieller ^{192}Ir -HDR-BT chirurgisch nicht resezierbarer Lebertumoren visualisiert werden. Des Weiteren wurde untersucht, wie genau die Rekonstruktion der BT-Applikatoren in vivo ist und ob es Dislokationen der BT-Applikationen gab. Zudem wurde die Genauigkeit der MRT- und CT gestützten Bestrahlungsplanung in der klinischen Routine untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Phantommessung

2.1.1 Untersuchungsaufbau

Im experimentellen Teil wurde die Rekonstruktionsgenauigkeit von BT-Applikatoren in MRT-Bilddaten unter Zuhilfenahme eines Plexiglasphantoms untersucht (siehe Abbildung 2.1). Die Visualisierung der BT-Applikatoren wurde sowohl mittels Nitinoldrahts als auch durch ein Kontrastmittel durchgeführt. Die Messungen wurden in verschiedenen Winkeln zum statischen Magnetfeld (B_0 -Feld) des MRT durchgeführt. So konnte untersucht werden, ob sich die Orientierung der BT-Applikatoren zum B_0 -Feld des MRT auf die Visualisierung und die Rekonstruktionsgenauigkeit auswirkt.

Es wurden drei 6-French(F)-Angiografieschleusen (Terumo Europe, Eschborn, Deutschland) in einer Halteleiste mittig im Plexiglasphantom fixiert. Jeweils ein BT-Applikator (Länge: 350 mm; innerer und äußerer Durchmesser: 1,4 mm und 2,0 mm; Primed, Halberstadt, Deutschland) wurde in die Angiografieschleusen eingebracht. Zwei der BT-Applikatoren wurden bis an die distale Öffnung der Schleusen vorgeschoben. Der erste BT-Applikator wurde mit einem Nitinoldraht (Durchmesser: 0,035 Zoll \approx 0,89 mm; Länge: 40 cm) versehen, um ein Suszeptibilitätsartefakt in den MRT-Bilddaten zu induzieren. Dieser wurde aus einem kommerziell erhältlichen hydrophil beschichteten Angiografie-Führungsdraht (Terumo Europe, Eschborn, Deutschland) hergestellt. Der zweite BT-Applikator war mit einer 1%-Gadobutrol-Lösung (Gadovist®, BayerSchering, Berlin, Deutschland) gefüllt, um ein starkes Signal in T1w MRT-Bilddaten zu erzeugen. Ein dritter Applikator wurde mit einem Nitinoldraht versehen, jedoch lediglich bis zur Hälfte in die Angiografieschleuse eingeführt. Zum anderen Teil wurde die Schleuse mit einer 1%-Gadobutrol-Lösung gefüllt und an der Spitze mit einem Tropfen Cyanoacrylat verschlossen. So konnte das Kontrastmittel nicht herausströmen.

Zehn selbstklebende Referenzmarkierungen mit einer zentralen Aushöhlung von 1,27 mm im Durchmesser (Beekley Medical, Bristol, Connecticut, USA) wurden am Boden und an den Seitenwänden des Phantoms kaudal und lateral der Applikatorspitzen platziert. Eine Referenzmarkierung wurde zudem an der dorsalen Wand des Phantoms befestigt.

Nach Aufhängung der Angiografieschleusen und nach Platzierung der Marker wurde das Phantom mit einer Mischung aus 18 % Gelantine (240 Bloom; Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland), 75 % destilliertem Wasser und 7 % 0,5 mol/L Ferucarbotran (Resovist®, BayerSchering, Berlin, Deutschland) gefüllt, um dem Gewebe äquivalente T1- und T2-

Relaxationszeiten (500 ms bzw. 50 ms) zu erzielen. Das Phantom wurde in einer Aufhängung in vordefinierte Winkel (0° , 30° , 45° , 60° und 90°) geneigt. Es erfolgte jeweils die Akquisition von MRT- und CT-Bilddaten.



Abbildung 2.1: Das Plexiglasphantom. Linke Angiografieschleuse: zur Hälfte mit Nitinoldraht-bestücktem BT-Applikator versehen und zur anderen Hälfte mit 1-%-Gadovist®-Lösung gefüllt. Mittlere Schleuse: mit 1-%-Gadovist®-Lösung gefüllt. Rechte Schleuse: Mit Nitinoldraht-bestücktem BT-Applikator versehen.

2.1.2 Bildakquisition

Das Phantom wurde in den voreingestellten Winkeln (0° , 30° , 45° , 60° und 90°) an einem offenen MRT (Panorama®, HFO; Philips Healthcare, Best, Niederlande) mit einem 1,0-T-B0-Feld gescannt (siehe Abbildung 2.2). Zum Signalempfang wurde eine 8-Kanal-Körperspule genutzt. Es wurden T1w-hochaufgelöste isotopische Volumendatensätze des Phantoms in angepasst axialer, koronaler und sagittaler Schichtebenen akquiriert (*3D spoiled gradient echo T1w high resolution isotopic volume examination*; THRIVE). Diese Sequenz hat folgende Eigenschaften: TR/TE: 4,6/2,3 ms; Flip-Winkel: 12° ; Receiver-Bandbreite pro Pixel: 378,6 Hz; Voxelgröße¹: $2,0 \times 2,6 \times 5,0$ mm; rekonstruierte Voxelgröße $1,2 \times 1,2 \times 2,5$ mm; Akquisitionszeit: 16 s. Abbildung 2.3 exemplifiziert einige akquirierte MRT-Bilddaten des Phantoms. Zudem erfolgte die Bildakquisition des

¹ Ein Voxel als dreidimensionaler Bildpunkt.

Phantoms mit einem Multidetektor-CT (Aquilion® 16, Toshiba Medical Systems, Toshigi, Japan) in den voreingestellten Winkeln (0° bis 90°). Die Schichtdicke betrug hierbei 1 mm und die Pixelgröße 0,9 × 0,9 mm.



Abbildung 2.2: Offenes MRT (Panorama®, HFO; Philips Healthcare, Best, Niederlande).

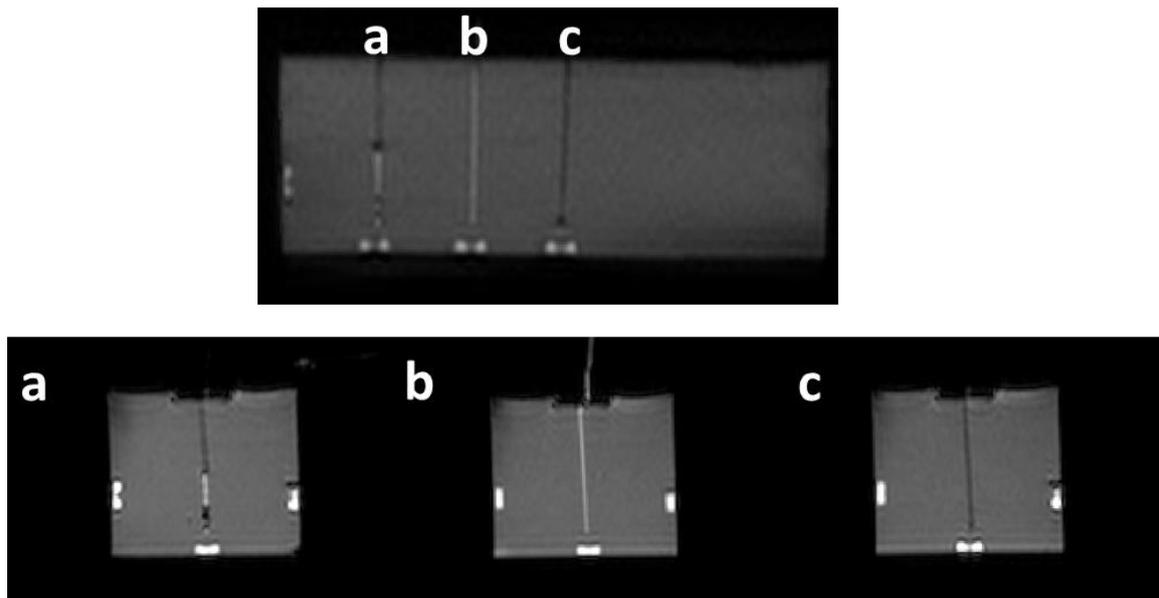


Abbildung 2.3: MRT-Bilddaten des Plexiglasphantoms. a) Angiografieschleuse zur Hälfte mit Nitinoldraht-bestücktem BT-Applikator versehen und zur anderen Hälfte mit 1-%-Gadovist®-Lösung gefüllt. b) BT-Applikator-Visualisierung durch Kontrastmittel (1-%-Gadovist®-Lösung). c) BT-Applikator-Visualisierung mittels Nitinoldrahts.

2.1.3 Bildregistrierung und Auswertung

Die multimodalen Bildregistrierungen und -auswertungen wurden mit der 3D-Visualisierungssoftware Amira® Version 5.3.2 (Visage Imaging, San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt. Diese Software ermöglicht die Voxel-basierte Bildregistrierung unter Einsatz der rigiden oder affinen Transformation der Bilddaten mit insgesamt 6 oder 12 Freiheitsgraden (Rotation; Translation; Skalierung; Scherung). Ziel der Bildoperationen ist es dabei, das Ähnlichkeitsmaß (*Similarity Measure*²) in Bezug auf die Graustufen der einzelnen Voxel zu maximieren. Das Ähnlichkeitsmaß der eingesetzten Registrierungsmethode basiert auf *Normalized Mutual Information* [71,72].

Im Rahmen der Phantommessung erfolgte die Registrierung der axialen MRT- und CT-Bilddaten des Plexiglasphantoms in den vordefinierten Neigungswinkeln. Hierfür wurde die in Amira® integrierte rigide Transformation eingesetzt. Die rigide Transformation ermöglichte die Annäherung der abgebildeten starren Objekte durch Translation³ und Rotation⁴ der Bilddaten mit jeweils drei Freiheitsgraden [71,73] (siehe Abbildung 2.4).

² Übereinstimmung zweier Bilddatensätze.

³ Gleichwertige Verschiebung der Voxel im Raum.

⁴ Einheitliche Drehung der Voxel um eine Rotationsachse.

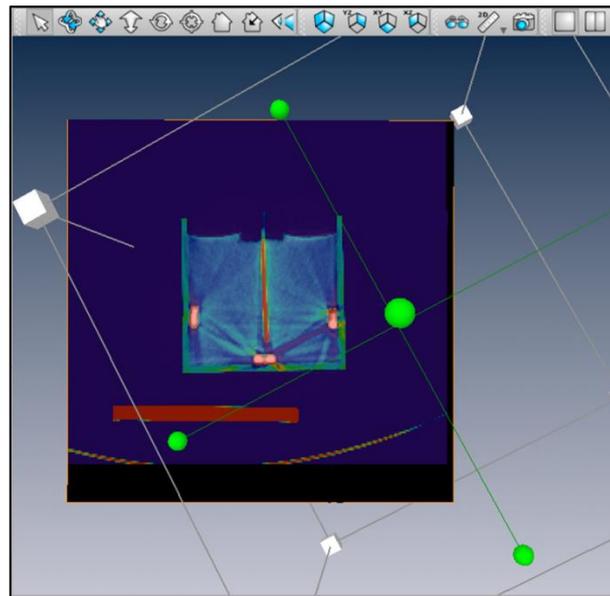


Abbildung 2.4: Fusion der MRT- und CT-Bilddaten des Plexiglasphantoms. Die Bildregistrierung wurde mittels Amira® durchgeführt, die CT-Bilddaten sind farbig auf die MRT-Bilddaten gelegt.

Die CT-Bilddaten des Plexiglasphantoms wurden als Goldstandard zur Analyse der Genauigkeit der Applikatorrekonstruktion herangezogen. Die BT-Applikatoren wurden durch jeweils 2 manuell eingezeichnete Rekonstruktionpunkte, einen an der Spitze und einen im Schaftbereich des BT-Applikators, in den MRT- und CT-Bilddaten rekonstruiert. Als Surrogat der Rekonstruktionsgenauigkeit wurde die vektorielle Verschiebung der Rekonstruktionpunkte zwischen den fusionierten MRT- und CT-Bilddaten gemessen. Der mittlere globale Fehler der Bildregistrierung wurde durch im Phantom platzierte Referenzmarkierungen erfasst.

Im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem INFINITT PACS® (Infinit Version 3.0.11.4; Infinit Healthcare, Seoul, Korea) wurde mittels des integrierten elektronischen Lineals die Breite der Applikatorartefakte in den MRT-Bilddaten gemessen. Zudem wurde die Korrelation zwischen Breite der Applikatorartefakte und Orientierung der BT-Applikatoren zum B0-Feld eruiert.

2.2 MRT-gestützte interstitielle ¹⁹²Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie

2.2.1 Patientenauswahl

In den klinischen Teil dieser Arbeit flossen die Bilddaten von 45 Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren ein. Die Patienten wurden zwischen Juli 2008 und November 2010 in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin und der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Magdeburg therapiert. Die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Durchführung der vorliegenden Studie liegt vor. Die Studie wurde in der Datenbank *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT)* gelistet (Studiennummer: 2011-003223-35).

Einschlusskriterien für die Durchführung der MRT-gestützten ¹⁹²Ir-HDR-BT war die histologisch gesicherte Diagnose eines primären oder sekundären Lebermalignoms oder eine diagnostisch aussagekräftige bildgebende Diagnostik nach den Kriterien der *European Association for the Study of the Liver (EASL-Kriterien)*. Alle Patienten wurden zuvor in einem interdisziplinären Tumorboard als inoperabel eingeschätzt oder lehnten eine mögliche Operation ab. Eine erhaltene Leberfunktion mit einem Bilirubin < 3 mg/dl und einem Quickwert > 50 % sowie Thrombozyten > 50 000/mm³, ein Karnofsky-Index von > 70 % und ein *Eastern Cooperative Oncology Group Index (ECOG-Index)* von 0 bis 2 waren für die Durchführung der ¹⁹²Ir-HDR-BT obligat.

2.2.2 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 20 Frauen (44 %) und 25 Männern (56 %) mit einem Durchschnittsalter von 63 ± 9 Jahren (Spanne: 42–84 Jahre). Im Ganzen wurden 112 Tumoren in 45 ¹⁹²Ir-HDR-Brachytherapiesitzungen behandelt. Dabei wurden bei 7 Patienten (15,6 %) insgesamt 18 HCC-Läsionen abladiert. Bei 22 Patienten (48,9 %) lagen 48 Metastasen eines kolorektalen Karzinoms und bei 9 Patienten (20 %) 26 Metastasen eines Mammakarzinoms vor. Bei jeweils einem Patienten war ein Nierenzellkarzinom, ein Bronchialkarzinom, ein gastrointestinaler Stromatumor (GIST) oder ein Leiomyosarkom das Primum der Lebermetastasen (zusammen 8,9 %). Insgesamt wurden bei diesen Patienten 12 Lebermetastasen behandelt. 3 Patienten (6,7 %) wiesen insgesamt 8 CCC-Läsionen auf (siehe Tabelle 2.1).

Tumorentitäten	HCC	Kolorektales-CA	Mamma-CA	Andere Tumore (CCC; Nierenzell-CA; Bro-CA; GIST; Leiomyosarkom)
Anzahl Patienten	7 (15,6 %)	22 (48,9 %)	9 (20 %)	7 (15,6 %)
Anzahl Läsionen	18 (16 %)	48 (42,9 %)	26 (23,2 %)	20 (17,9 %)

Tabelle 2.1: Häufigkeit der Tumorentitäten beim Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit.

Außer bei zwei Patienten wurden bei allen anderen Patienten vor Einschluss in diese Studie vorherige Therapien durchgeführt. Die Art der Vortherapie und die Anzahl der Patienten, die diese erhielten, sind in Tabelle 2.2 dargestellt.

Vortherapie	Keine	Chemo-/AK-Therapie	Chemo-/AK-Therapie und Operation	Chemo-/AK-Therapie und BT	Chemo-/AK-Therapie und Operation und BT	Chemo-/AK-Therapie und Operation und SIRT	BT	BT und Operation	SIRT/TACE
Anzahl Patienten	2 (4,4 %)	15 (33,3 %)	3 (6,7 %)	13 (28,9 %)	4 (8,9 %)	1 (2,2 %)	3 (6,7 %)	2 (4,4 %)	2 (4,4 %)

Tabelle 2.2: Vortherapie und Anzahl der behandelten Patienten (AK = Antikörpertherapie; Operation = Hemihepatektomie oder Lebersegmentresektion, BT = Brachytherapie, SIRT = Selektive interne Radiotherapie, TACE = Transarterielle Chemoembolisation).

2.2.3 Interventionelle Technik

Um den Kontrast zwischen Lebergewebe und Leberläsionen zu verstärken, erhielten die Patienten 20 Minuten vor der Intervention 0,025 mmol/kg KG des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA intravenös. Anhand präinterventionell akquirierter Gd-EOB-DTPA-verstärkter MRT-Bilddaten wurde die Positionierung der BT-Applikatoren geplant. Die Interventionen wurden an einem offenen MRT (Panorama®, HFO; Philips Healthcare, Best, Niederlande) mit einem 1,0-T-B0-Feld durchgeführt (siehe Abbildung 2.2). Der Signalempfang wurde durch eine flexible ringförmige Oberflächenspule mit einem Durchmesser von 21 cm ermöglicht. Diese wurde an der Körperoberfläche über der Leber platziert [58]. Bedingt durch das B0-Feld des MRT und den eingeschränkten Empfangsbereich der Oberflächenspule wurden 77

Zielläsionen (68,8 %) im rechten Leberlappen sowie im Segment IV über einen rechtslateralen perkutanen Zugang punktiert und mittels insgesamt 90 BT-Applikatoren (69,8 %) therapiert. 35 Zielläsionen (31,2 %) in den Segmenten II und III wurden über einen links lateralen perkutanen Zugang punktiert und mittels 39 BT-Applikatoren (30,2 %) behandelt. Abhängig von der Lokalisation der zu behandelnden Leberläsion, wurden die Patienten während der Intervention in Linksseiten- oder in Rückenlage gelagert. Die Bestimmungen der Punktionsstelle und des geplanten Punktionswegs erfolgten mittels der „Fingerzeige-Technik“. Bei dieser Technik werden zueinander orthogonale Bildebenen zwischen der Fingerspitze des intervenierenden Arzts an der Punktionsstelle und der zu therapierenden Leberläsion eingestellt, die somit den Zugangsweg der Punktionsnadel von der Haut zum Tumor anzeigen. Zur Markierung des Zugangswegs sowie zur Steuerung der Applikatorpositionierung wurde eine 3D-T1w-Fast-Field-Echo-Sequenz (FFE-Sequenz) mit spektraler Fettsignalunterdrückung verwendet (TR/TE: 10/6 ms; Anregungswinkel: 35°; Pixelgröße: 1,1 × 1,1 mm; Schichtdicke: 8 mm). Diese Sequenz hatte eine Akquisitionszeit von 1,1 s pro Bild. Nach Bestimmung des perkutanen Zugangswegs erfolgte die Punktion des Tumors mit einer 18-Gauge-MRT-tauglichen Punktionsnadel (Länge 150 mm; Invivo, Schwerin, Deutschland; siehe Abbildung 2.5). Der intervenierende Radiologe konnte die akquirierten Bilddaten in beliebiger Schnittrichtung auf einem vor Radiofrequenzen abgeschirmten LCD-Monitor (Philips Healthcare, Best, Niederlande) betrachten. Dieser war neben dem MRT-Scanner positioniert. Nach Platzierung der Punktionsnadel in der Zielläsion folgte deren Ersatz durch eine 6-F-Angiografieschleuse (Terumo Europe, Eschborn, Deutschland) in Seldinger-Technik, wofür der Patient aus dem Magnet heraus bewegt wurde. Durch Annähen der Schleuse an die Haut wurde diese befestigt, um eine Dislokation während des Transports und der Bestrahlung zu verhindern. In die gesicherte Angiografieschleuse wurde ein BT-Applikator (Primed, Halberstadt, Deutschland) eingeführt. Zur Bestrahlungsplanung wurde nun eine 3D-T1w-hochauflösende isotopische Volumendatensatz-Sequenz (THRIVE) in Atemanhaltetechnik und in transversaler Schichtführung akquiriert. Um die passive Visualisierung des BT-Applikators in der THRIVE-Bestrahlungsplanungssequenz zu ermöglichen, war dieser mit einem auf 40 cm gekürzten Nitinoldraht (Terumo Europe, Eschborn, Deutschland) versehen. Nach der Bilderakquisition wurde der Nitinoldraht wieder entfernt. Die entsprechende Position des BT-Applikators innerhalb der Angiografieschleuse wurde mit einem selbstklebenden Gewebeband markiert. Um eine Kontamination oder Dislokation der Angiografieschleuse mit dem enthaltenen BT-Applikator während des Transports zur CT- und Brachytherapieeinheit zu verhindern, erfolgte eine sterile Abdeckung am Patienten.

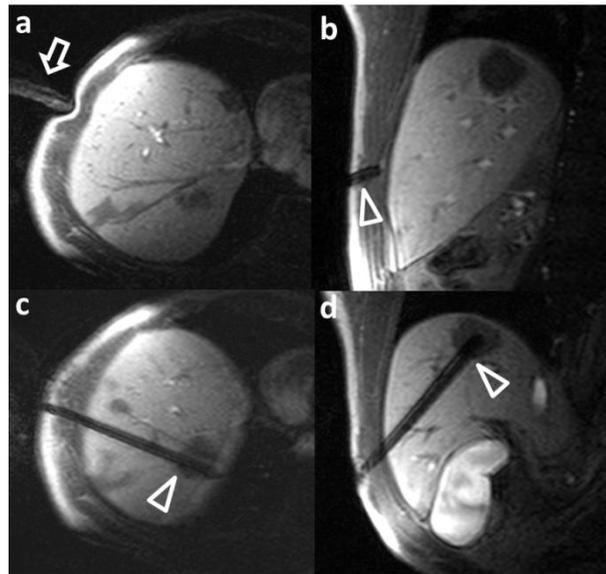


Abbildung 2.5: MRT-gestützte Intervention. a) Bestimmung der Punktionsstelle mittels „Fingerzeige-Technik“ (Pfeil markiert den Finger des intervenierenden Radiologen); b),c),d) nicht serielle Bilddaten der Punktion: Der Lebertumor ist als hypointense Läsion in der signalverstärkten Leber deutlich abgrenzbar. Eine 18-G-MRT-taugliche Punktionsschneidnadel (Pfeilspitzen) wird in die Läsion eingebracht [74].

2.2.4 CT-Akquisition

CT-Bilddaten wurden im Rahmen der Qualitätssicherung vor der endgültigen Bestrahlung akquiriert, um lagerungs- bzw. transportbedingte Verschiebungen der BT-Applikatoren zu identifizieren. Hierzu wurden nach der MRT-gestützten Implantation der BT-Applikatoren und unmittelbar vor der Bestrahlung kontrastmittelverstärkte Multidetektor-CT-Bilddaten (Aquilion® 16, Toshiba Medical Systems, Tshigi, Japan; Pixelgröße: 0,9 × 0,9 mm; Schichtdicke: 1 mm) der Leber akquiriert. Als Kontrastmittel wurde eine körperrgewichtsadaptierte Dosis von Iomeprol 612,4 mg/ml (Imeron® 300, Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) appliziert. Zur optimalen Darstellung der Tumoren wurde die Bilderfassung des HCC sowie hypervaskulärer Metastasen in der späten arteriellen Phase (40 s Verzögerung) und anderer Tumoren in der portalvenösen Phase (70 s Verzögerung) durchgeführt. Die Zeitspanne zwischen den Akquisitionen der MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten und der nachfolgenden CT-Bilddaten lag im Durchschnitt bei $20,3 \pm 12,2$ Minuten (8–65 Minuten).

2.2.5 Bestrahlungsplanung und Bestrahlung

Die Interventions-MRT- und nachfolgend erfassten CT-Bilddaten wurden zum Zweck der Bestrahlungsplanung auf das Bestrahlungsplanungssystem (Oncentra-MasterPlan®, Nucletron Version 4.1, Veenendaal, Niederlande) übertragen. Durch zwei erfahrene Radiotherapeuten erfolgte die Bestrahlungsplanung nicht randomisiert entweder auf Basis der MRT- oder auf Basis der CT-Bilddaten.

Die Bestrahlungsplanung wurde bei insgesamt 21 Patienten (46,7 %) auf Basis der Interventions-MRT-Bilddaten durchgeführt. Im Einzelnen waren dies 4 Patienten (19,1 %) mit HCC, 9 Patienten (42,9 %) mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, 5 Patienten (23,8 %) mit Mammakarzinom, 2 Patienten (9,5 %) mit CCC sowie ein Patient (4,8 %) mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom als Primum. Basierend auf den nachträglich erfassten CT-Bilddaten fand die Bestrahlungsplanung bei insgesamt 24 Patienten (53,3 %) statt. Von diesen Patienten zeigten 3 (12,5 %) ein HCC, 13 (54,2 %) ein metastasiertes kolorektales Karzinom, 4 (16,7 %) ein metastasiertes Mammakarzinom und jeweils ein Patient (4,2 %) ein CCC, ein Bronchialkarzinom, ein GIST oder ein Leiomyosarkom (siehe Abbildung 2.6).

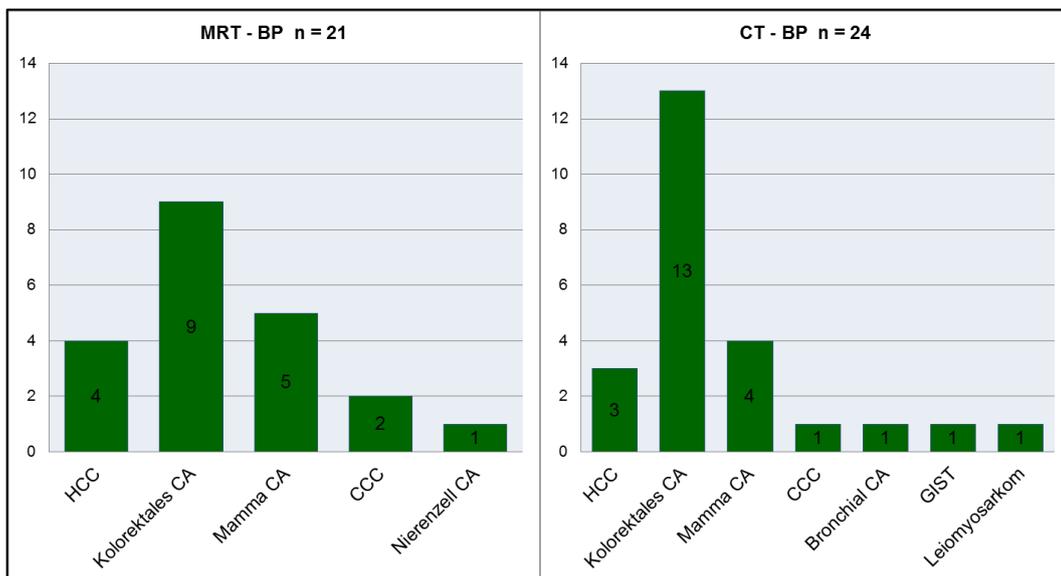


Abbildung 2.6: Anzahl der Patienten mit entsprechenden Tumorentitäten in den Bestrahlungsplanungsguppen (MRT-BP = MRT-Bestrahlungsplanungsguppe; CT-BP = CT-Bestrahlungsplanungsguppe).

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung wurde die Position der BT-Applikatoren in den Bestrahlungsplanungsbilddaten mittels zentral im Inneren der Applikatorartefakte platzierter Koordinaten (x, y, z) manuell rekonstruiert. Die zentrale Lokalisation der

Rekonstruktionskoordinaten im Artefakt wurde in der transversalen sowie in multiplanaren Rekonstruktionen der Bestrahlungsplanungsbilddaten überprüft. Unter Berücksichtigung der Risikoorgane konnte nach der Rekonstruktion der BT-Applikatoren sowie nach der Konturierung des Zielvolumens (CTV: *Clinical Target Volume*) die Dosimetrie entsprechend dem empfohlenem Algorithmus der *American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group 43* erfolgen [75]. Das CTV beinhaltete das makroskopische Tumolvolumen (GTV: *Gross Tumor Volume*) sowie einen Sicherheitsrand von 5 mm, um nicht sichtbare Mikroläsionen zu erfassen. Im Rahmen der Dosimetrie wurde die Aufenthaltszeit der Strahlenquelle im CTV angepasst, um eine möglichst homogene Dosisverteilung an der Oberfläche des CTV zu generieren. Dosisinhomogenitäten im Inneren des Zielvolumens wurden als unvermeidlich hingenommen. Die vorgeschriebene minimale Zieldosis an der Oberfläche des CTV betrug für das HCC, das CCC und für Metastasen von Mamma- und Plattenepithelkarzinomen 15 Gray (Gy). Für Metastasen des kolorektalen Karzinoms sowie für Metastasen aller anderen Tumoren lag sie bei 20 Gy. Die maximale Strahlenexposition des Magens, Duodenums und Kolons wurde auf 15 Gy/ml beschränkt. Für das Rückenmark galt eine maximale Strahlenexposition von 8 Gy/ml. Außerdem war pro Therapiesitzung eine Dosisexposition von ≥ 5 Gy für maximal 66 % des Lebervolumens zulässig, um einem bestrahlungsinduzierten Leberversagen (*Radiation Induced Liver Disease, RILD*) vorzubeugen. Am Ende der Bestrahlungsplanung erfolgte die Visualisierung und Beurteilung des Bestrahlungsplans in Form von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) und 3D-Dosisverteilungen (siehe Abbildung 2.7). Das Einhalten aller genannten Vorgaben wurde gegebenenfalls durch nachträgliche Anpassungen der Aufenthaltszeit der Strahlenquellen im CTV gewährleistet.

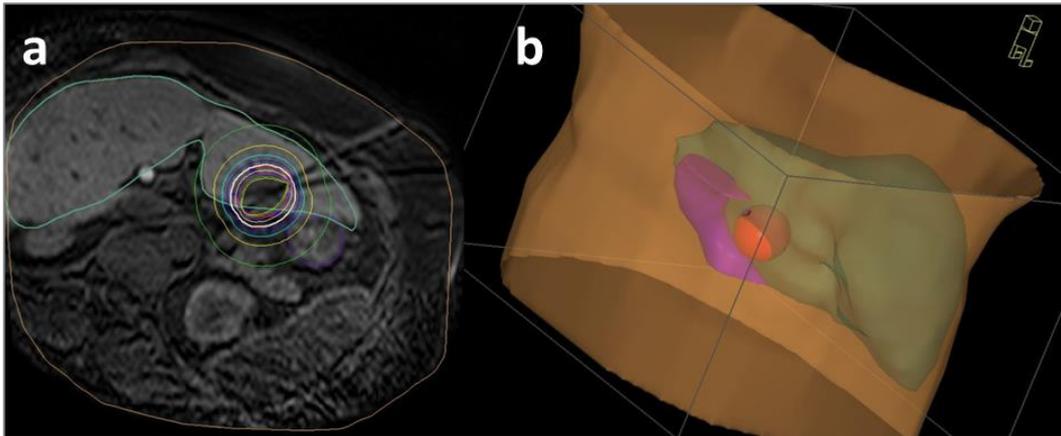


Abbildung 2.7: Bestrahlungsplanung mit Oncentra-MasterPlan®: a) axiale MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten mit farbig dargestellten Isodosen; b) 3D-Rekonstruktion der 30-Gy-Isodose (orange) in der Leber (grün), als Risikoorgan ist ein Teil des Magens (lila) dargestellt (Ansicht von rechts posterolateral).

Es folgte die Übertragung des erstellten Bestrahlungsplans an das *HDR-Afterloading-System* (microSelectron Digital V3, Nucletron, Veenendaal, Niederlande). Als Strahlenquelle wurde eine $^{192}\text{Iridium}$ -Quelle von $3,7 \times 10^9$ Becquerel (Bq) mit einem Durchmesser von 1 mm genutzt. Das *Afterloading-System* führte die Strahlenquelle durch die BT-Applikatoren an die jeweiligen Aufenthaltspunkte. Die dort tatsächlich eingehaltene Aufenthaltszeit ergab sich durch Anpassung der errechneten Verweildauer aus dem Bestrahlungsplan an die aktuelle Aktivität der Strahlenquelle.

Nach durchgeführter Strahlentherapie wurden die Angiografieschleusen samt BT-Applikatoren entfernt und die Punktionskanäle mit Fibrinkleber verschlossen.

2.2.6 Nachsorge Bildgebung und Bestrahlungseffekt

Für 37 der insgesamt 45 Patienten waren Nachsorge-MRT-Bilddaten verfügbar. Drei Patienten erhielten keine Gd-EOB-DTPA-verstärkte Nachsorge-MRT-Bildgebung. Bei 5 Patienten wurde zwar eine entsprechende Bildgebung durchgeführt, doch wäre eine getrennte Beurteilung der Bestrahlungseffekte nicht möglich gewesen, denn drei dieser Patienten unterzogen sich zuvor einer erneuten ^{192}Ir -HDR-BT und zwei Patienten mit multifokaler Erkrankung zeigten konfluierende Bestrahlungseffekte.

Die Nachsorge-MRT-Bilddaten wurden durchschnittlich 86 ± 38 Tage (29–203 Tage) nach der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT mit einem geschlossenen 1,5-T-MRT (Gyrosan, Intera, Philips Healthcare, Best, Niederlande) akquiriert. Das MRT-Protokoll enthielt hierbei eine Gd-EOB-DTPA-verstärkte THRIVE-Sequenz (TR/TE: 4,1/2,0 ms; Anregungswinkel: 10° ;

Pixelgröße: 2 × 2 mm; Schichtdicke: 3 mm). Die MRT-Sequenzen wurden 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe in der hepatobiliären Phase akquiriert. In den kontrastmittelverstärkten MRT-Bilddaten zeigten funktionsgestörte Hepatozyten eine verminderte Kontrastmittelretention. Sie waren somit als hypointenser Saum um den bestrahlten Tumor abgrenzbar. Im Gegensatz dazu stellte sich intaktes Lebergewebe aufgrund der Kontrastmittelretention hyperintens dar (siehe Abbildung 2.8). Der Bereich der dargestellten funktionsgestörten Leberzellen diente als Surrogat für den Bestrahlungseffekt und wurde von einem Radiologen mit langjähriger MRT-Erfahrung segmentiert [64–66].



Abbildung 2.8: Gd-EOB-DTPA-verstärkte Nachsorge-MRT-Bilddaten. Abgebildet sind beispielhaft drei nicht serielle Bildebenen eines Patienten. Die Pfeile markieren den klar abgrenzbaren hypointensen Bereich (funktionsgestörte Hepatozyten) im Umfeld um die bestrahlten Tumoren, der als Bestrahlungseffekt bezeichnet wird.

2.2.7 Bildregistrierung

Wie bereits im Abschnitt 2.1.3 zur Bildregistrierung und Auswertung der Bilddaten des Plexiglasphantoms beschrieben wurden alle multimodalen Bildregistrierungen und -auswertungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit der 3D-Visualisierungssoftware Amira® Version 5.3.2 (Visage Imaging, San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt. Zu registrierende Bilddaten in diesem Abschnitt der Studie waren die MRT-Bestrahlungsplanungs- und die nachfolgend erfassten CT-Bilddaten sowie die Nachsorge-MRT-Bilddaten.

Vor der Registrierung erfolgte in jedem Bilddatensatz eine manuelle Segmentierung der Leber. Die Registrierung erfolgte mit den segmentierten Leberbilddaten, was die Genauigkeit der Methodik erhöhte [76]. Zuerst wurde eine grobe Überlagerung der Bilddaten mittels einer in Amira® integrierten rigiden Transformation durchgeführt. So erfolgte die Anpassung der Hauptachsen der zu registrierenden Bilddaten. Im zweiten

Schritt kam eine ebenfalls in Amira® integrierte semiautomatische Voxel-basierte affine Registrierungsmethode zum Einsatz. Die Positionen der Voxel wurden im Rahmen der durchgeführten affinen Transformation durch vier geometrische Operationen mit insgesamt 12 Freiheitsgraden aneinander angepasst. Hierzu zählten neben der bereits beschriebenen Translation und Rotation die Dehnung oder Stauchung des Bildobjekts (Skalierung) und die nicht einheitliche Verschiebung der Voxel in den Achsenrichtungen (Scherung) [73]. Das Ähnlichkeitsmaß in Bezug auf die Graustufen der einzelnen Voxel und basierend auf *Normalized Mutual Information* wurde hierdurch maximiert. Die beschriebene Transformation wurde durch die Software so lange automatisch durchgeführt, bis ein Maximum an Ähnlichkeit erreicht war [71,72].

Um die Genauigkeit der eingesetzten Bildregistrierung zu quantifizieren, wurden intrahepatische anatomische Landmarken erfasst [51,66,77]. In Amira® wurden dazu in den drei zu registrierenden Bilddatensätzen von 15 Patienten insgesamt 169 Landmarken, beispielsweise an Gefäßaufzweigungen, prominenten Gallengängen oder gegebenenfalls an metallischen Operationsclips eingezeichnet. Zwischen den entsprechenden Koordinaten wurden Verschiebevektoren gebildet und die Abweichungen der Landmarkenkoordinaten mittels des Betrags der Verschiebevektoren in mm erfasst.

2.2.8 Untersuchung des Brachytherapie-Applikatorartefakts

Die BT-Applikatorartefakte in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten wurden quantitativ und qualitativ untersucht. Alle Untersuchungen der Applikatorartefakte wurden hierbei im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem INFINITT PACS® durchgeführt.

Im Rahmen der quantitativen Untersuchung wurde der Durchmesser der BT-Applikatorartefakte in den axialen Schnittebenen der MRT-Bilddaten gemessen. Hierzu wurde das in INFINITT PACS® integrierte elektronische Lineal genutzt. Zudem wurde die Orientierung der eingebrachten BT-Applikatoren zum vertikalen B0-Feld des MRT mit einem elektronischen Zirkel in Grad erfasst. So konnte eine mögliche Korrelation der Durchmesser der BT-Applikatorartefakte mit deren Orientierung zum B0-Feld analysiert werden.

Im Rahmen der qualitativen Untersuchung wurde die Abgrenzbarkeit der BT-Applikatorartefakte in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten retrospektiv anhand einer Likert-Skala bewertet. Ein Radiotherapeut und ein interventioneller Radiologe führten die Einschätzung der Visualisierungsqualität unabhängig voneinander durch. Hierbei erhielten Artefakte mit scharfer Abgrenzung zum umliegenden Lebergewebe und klar erkennbarer Position ihrer Spitze 5 Punkte, wohingegen Artefakte mit mangelnder Abgrenzung und

schwer erkennbarer Spitze mit 1 Punkt bewertet wurden. 2 bis 4 Punkte erhielten Artefakte, die zwischen den beiden beschriebenen Extremen einzuordnen waren (siehe Tabelle 2.3).

Punkte	1	2	3	4	5
BT- Applikator Abgrenzbar keit	Artefakt sehr schlecht abgrenzbar	Artefakt schlecht abgrenzbar	Artefakt ausreichend abgrenzbar	Artefakt gut abgrenzbar	Artefakt sehr gut abgrenzbar

Tabelle 2.3: Bewertungsscore der Visualisierungsqualität der BT-Applikatorartefakte in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten.

Aus den qualitativen Bewertungen der BT-Applikatorvisualisierung wurde die Interobserver-Korrelation der beiden Fachleute ermittelt und analysiert. Weiterhin wurde eine mögliche Korrelation der Durchmesser der BT-Applikatorartefakte mit den Bewertungen der Applikatorvisualisierung untersucht.

2.2.9 Genauigkeit der Brachytherapie-Applikatorrekonstruktion

Zur Beurteilung der BT-Applikatorrekonstruktion in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten wurden die BT-Applikatoren analog zum experimentellen Versuchsabschnitt jeweils durch 2 Rekonstruktionpunkte in den MRT- und CT-Bilddaten beschrieben. Als Surrogat der Rekonstruktionsgenauigkeit wurde die vektorielle Verschiebung der Rekonstruktionpunkte in den fusionierten MRT- und CT-Bilddaten berechnet [78]. Offensichtlich dislozierte BT-Applikatoren wurden ebenfalls erfasst.

Zunächst wurden jeweils zwei einheitliche Koordinaten (x, y, z) in den korrespondierenden MRT-Bestrahlungsplanungs- und CT-Bilddaten jedes Patienten definiert. Dies wurde im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem INFINITT PACS® durchgeführt. Die Rekonstruktionpunkte wurden durch einen Radiologen und einen Radiotherapeuten im Konsens bestimmt. Die erste Koordinate (\vec{A}_{MRI} bzw. \vec{A}_{CT}) wurde an der Spitze und die zweite Koordinate (\vec{B}) im intrahepatischen Teil des Applikatorschafts platziert. Wie im Rahmen des Bestrahlungsplanungsprozesses, wurden die Koordinaten im Zentrum des Artefakts eingezeichnet. Die Koordinaten wurden in das Bildbearbeitungsmodul von Amira® übertragen. Basierend auf den Koordinaten \vec{A} und \vec{B} konnte die zentrale Achse jedes BT-Applikators durch einen Richtungsvektor im kartesischen Koordinatensystem

beschrieben werden. Dieser Vektor hatte die Orientierung der Punktionsrichtung. Durch Normierung des Richtungsvektors ($\vec{e} = \vec{B} - \vec{A} / (|\vec{B} - \vec{A}|)$) wurde der Einheitsvektor \vec{e} mit dem Betrag von 1 und der Orientierung der Punktionsrichtung gebildet. Als Surrogat der Rekonstruktionsgenauigkeit wurde ein Verschiebevektor \vec{S} zwischen den Positionen der BT-Applikatorspitzen in den fusionierten MRT- und CT-Bilddaten errechnet ($\vec{S} = \vec{A}_{MRI} - \vec{A}_{CT}$). Das Koordinatensystem der jeweiligen Bestrahlungsplanungsbilddaten wurde als Basis definiert.

Um die Richtung der ermittelten Verschiebung zu bestimmen, wurde \vec{S} in eine axiale- und eine orthogonale Komponente in Bezug zum Einheitsvektor \vec{e} zerlegt. Hierfür wurde das Skalarprodukt S_{axial} errechnet ($S_{axial} = \vec{e} \cdot \vec{S}$). Dieses gibt die Verschiebung der eingezeichneten Positionen der BT-Applikatorspitzen in Punktionsrichtung und in Millimetern an (siehe Abbildung 2.9). Da hierbei Verschiebungen in positiver und negativer axialer Richtung vorkamen, wurde der absolute Betrag der axialen Verschiebung bestimmt ($|S_{axial}| = |\vec{e} \cdot \vec{S}|$).

Das Vektorprodukt ($S_{ortho} = |\vec{e} \times \vec{S}|$) und dessen Betrag wurden ermittelt, um die Verschiebung der eingezeichneten Positionen der BT-Applikatorspitzen orthogonal zur Punktionsrichtung und in Millimetern zu erfassen (siehe Abbildung 2.9). Anhand der Relation der axialen und der orthogonalen Verschiebekomponente zur gesamten Verschiebung der BT-Applikatorspitzen ($\frac{|S_{axial}|}{|\vec{S}|}; \frac{S_{ortho}}{|\vec{S}|}; (0 \leq x \leq 1)$) konnte die Prädominanz einer Verschiebekomponente beurteilt werden. Die Prädominanz der axialen Verschiebekomponente wurde hierbei als Surrogat für systematische Rekonstruktionsfehler der BT-Applikatoren definiert. Die orthogonale Verschiebekomponente beschreibt den lokalen Fehler der Bildregistrierung aufgrund lokaler Organdeformierungen.

Weiterhin wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Genauigkeit der BT-Applikatorrekonstruktion untersucht. Durch einen Radiologen wurde hierzu das entsprechende Lebersegment zur Position jeder BT-Applikatorspitze erfasst. So konnte der Einfluss lokaler Leberdeformierungen auf die Rekonstruktionsgenauigkeit untersucht werden. Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen der erfassten Verschiebung der BT-Applikatorspitzen und der Orientierung der BT-Applikatoren zum B0-Feld des MRT analysiert. Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Visualisierungsqualität der BT-Applikatorartefakte in den MRT-Bilddaten untersucht. Letztendlich wurde eine mögliche Korrelation der Verschiebung der BT-Applikatorspitzen mit der Zeitspanne zwischen den Akquisitionen der MRT- und CT-Bilddaten überprüft.

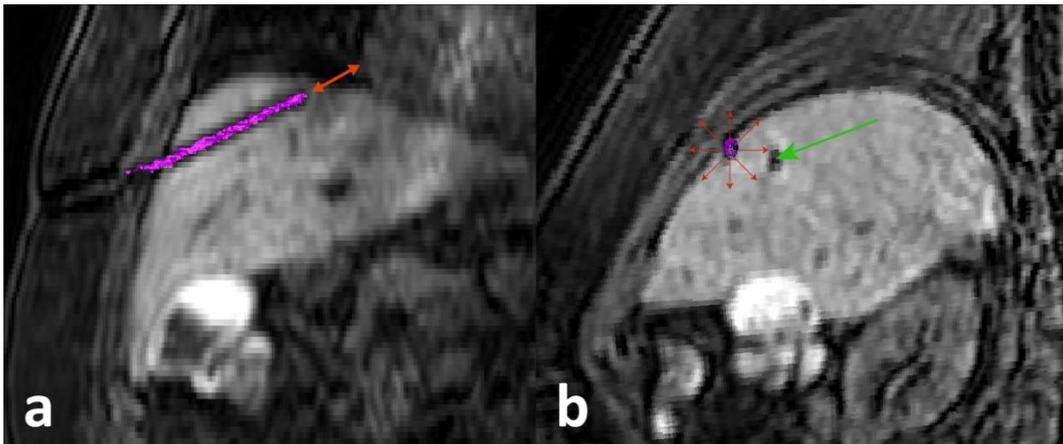


Abbildung 2.9: MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten. Das Artefakt eines BT-Applikators ist violett dargestellt. In a) ist die axiale Verschiebung S_{axial} schematisch als roter Pfeil dargestellt. In b) ist die orthogonale Verschiebung anhand roter Pfeile schematisch dargestellt. Der grüne Pfeil markiert einen zweiten BT-Applikator [74].

2.2.10 Genauigkeit der MRT- und CT-basierten Bestrahlungsplanung

Wie bereits in Abschnitt 2.2.5 beschrieben wurde die Bestrahlungsplanung nicht randomisiert entweder anhand der MRT- (21 Patienten) oder der CT-Bilddaten (24 Patienten) vorgenommen. Hieraus ergaben sich die beiden Vergleichsgruppen zur Untersuchung der Genauigkeit der Bestrahlungsplanung in der klinischen Routine.

Zunächst erfolgten Registrierung und Fusion der Bestrahlungsplanungsbilddaten und somit der Bestrahlungspläne mit den Nachsorge-MRT-Bilddaten. Die Bestrahlungseffekte wurden in den jeweiligen Nachsorge-MRT-Bilddaten durch einen erfahrenen Radiologen mit der 3D-Visualisierungssoftware Amira® segmentiert. Nachfolgend wurden die Volumina und die Schwerpunkte der Bestrahlungseffekte erfasst. Stellvertretend für die geplante Dosisverteilung wurde diejenige Isodosenoberfläche aus dem Bestrahlungsplan bestimmt, die das Volumen des Bestrahlungseffekts genau umfasste (zugelassene Abweichung zwischen beiden Volumina $-1\% \leq x \leq +1\%$). Sie wird nachfolgend als Effekt-Isodose bezeichnet und gibt die Schwellwertdosis an. Die Schwerpunkte der Effekt-Isodosen wurden ebenfalls erfasst.

Zur Beurteilung der Bestrahlungsplanungsgenauigkeit wurde der Verschiebevektor $\overrightarrow{S_{Best}}$ zwischen dem Schwerpunkt der Effekt-Isodose ($\overrightarrow{A_{Iso}}$) und dem Schwerpunkt des Bestrahlungseffekts ($\overrightarrow{A_{Eff}}$) in den fusionierten Bilddaten ermittelt ($\overrightarrow{S_{Best}} = \overrightarrow{A_{Iso}} - \overrightarrow{A_{Eff}}$). Um zu eruieren, ob es sich um systematische Verschiebungen handelt, wurde $\overrightarrow{S_{Best}}$ in Relation zu den eingebrachten BT-Applikatoren gesetzt und in eine axiale- und eine

orthogonale Verschiebekomponente zerlegt. Die BT-Applikatoren wurden durch den Einheitsvektor \vec{e} (siehe Abschnitt 2.2.9) beschrieben. Die axiale Verschiebekomponente (S_{axial}) ergab sich aus dem Skalarprodukt von \vec{S}_{Best} und \vec{e} ($S_{axial} = \vec{e} \cdot \vec{S}_{Best}$). Da Verschiebungen in positiver und negativer axialer Richtung vorkamen, wurde der absolute Betrag der axialen Verschiebung bestimmt ($|S_{axial}| = |\vec{e} \cdot \vec{S}_{Best}|$). Die orthogonale Verschiebekomponente (S_{ortho}) wurde durch Berechnung des Vektorprodukts und dessen Betrags ermittelt ($S_{ortho} = |\vec{e} \times \vec{S}_{Best}|$). Um die Prädominanz einer Verschiebekomponente zu beurteilen, wurde die Relation der axialen sowie der orthogonalen Verschiebekomponente zur Gesamtverschiebung der Schwerpunkte bestimmt ($\frac{|S_{axial}|}{|\vec{S}_{Best}|}; \frac{S_{ortho}}{|\vec{S}_{Best}|}; (0 \leq x \leq 1)$).

Um Messfehler durch sich kreuzende BT-Applikatoren auszuschließen, wurden zur Beurteilung der Bestrahlungsplanungsgenauigkeit lediglich Bestrahlungseffekte einbezogen, die durch einzelne oder durch etwa parallel positionierte BT-Applikatoren induziert wurden. Sobald der betrachtete Bestrahlungseffekt durch mehr als einen BT-Applikator induziert wurde, wurde ein gemittelter Einheitsvektor berechnet. Die oben beschriebenen Berechnungen wurden dann analog mit diesem gemittelten Einheitsvektor durchgeführt.

2.3 Statistik

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit dem Softwarepaket SAS Version 9.2 (Statistical Analysis Systems, SAS Incorporated, Cary, North Carolina, USA). Die Mittelwerte und deren Standardabweichungen wurden ermittelt. Die BT-Applikatoren und die Bestrahlungseffekte wurden in der statistischen Analyse als unabhängige Versuche bewertet.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurde die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren und der Referenzmarkierungen in jedem Neigungswinkel des Plexiglasphantoms mittels des Zwei-Stichproben-t-Tests mit Satterthwaite-Approximierung der Freiheitsgrade verglichen. Der Zusammenhang zwischen dem Neigungswinkel des Phantoms zum B0-Feld des MRT und der Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren wurde mittels einer Varianzanalyse untersucht. Das Verhältnis des Durchmessers der Applikatorartefakte zum Neigungswinkel des Phantoms wurde mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen evaluiert.

Im klinischen Teil der Arbeit wurde die Verteilung von Patientencharakteristika, von Tumor- und Applikatoreigenschaften, und von Bestrahlungsparametern in der MRT- und CT-Bestrahlungsplanungsgruppe mit dem exakten Test von Fisher untersucht. Die statistische Analyse stetiger Merkmale erfolgte mit dem t-Test (Welch-Test). Die Genauigkeit der affinen Bildregistrierung wurde statistisch mit dem Ein-Stichproben-t-Test untersucht und dabei der Mittelwert der Landmarkenverschiebung jedes Patienten als Basis genommen.

Die Interobserver-Korrelation im Rahmen der Beurteilung der Visualisierungsqualität der BT-Applikatorartefakte in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten wurde unter Anwendung des gewichteten Kappa-Koeffizienten nach Cohen getestet ($\kappa \leq 0,40$: schwache Übereinstimmung, $0,41 \leq \kappa \leq 0,75$: gute Übereinstimmung, $\kappa \geq 0,76$: hervorragende Übereinstimmung; mit Cicchetti-Allison-Wichtung). Mittels des Symmetrietests nach Bowker wurden systematische Abweichungen in den Beurteilungen der Visualisierungsqualität evaluiert.

Die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten wurde einzeln für jeden Applikator untersucht. Die Analysen zur Genauigkeit der Bestrahlungsplanung erfolgten Bestrahlungseffektbezogen. Die Rekonstruktionsgenauigkeit und die Genauigkeit der Bestrahlungsplanung wurden jeweils mit dem Paardifferenzen-t-Test analysiert. Zusammenhänge stetiger Merkmale wurden durch den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten r ausgedrückt.

Alle statistischen Analysen wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0,05$ festgelegt. Ergänzend werden die berechneten kritischen Wahrscheinlichkeiten p angegeben. Es erfolgte keine α -Adjustierung, weshalb die Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit als explorative Analysen angesehen werden müssen.

Die statistische Auswertung erfolgte in freundlicher Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

3 Ergebnisse

3.1 Phantommessung

Um die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in vitro zu analysieren, wurden neben den Positionen der 3 Rekonstruktionspunkte der BT-Applikatoren die Positionen von 10 Referenzmarkierungen in den registrierten MRT- und CT-Bilddaten des Plexiglasphantoms und in den jeweiligen Neigungswinkeln zum B0-Feld (0°, 30°, 45°, 60°, 90°) erfasst. Insgesamt ergab dies 15 Rekonstruktionspunktkombinationen der BT-Applikatoren und 50 Kombinationen aus den Referenzmarkierungen. In Abbildung 3.1 wird die gemessene Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren und der Referenzmarkierungen in den registrierten MRT- und CT-Bilddaten dargestellt. Für die BT-Applikatoren betrug sie in allen Neigungswinkeln des Plexiglasphantoms $\leq 1,9 \pm 0,7$ mm (0,8–2,5 mm). Der globale Fehler der Bildregistrierung, gemessen an der Rekonstruktionsgenauigkeit der Referenzmarkierungen, betrug $\leq 1,7 \pm 0,5$ mm (0,7–2,6 mm). Die mittlere kombinierte Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren und der Referenzmarkierungen lag jeweils bei $1,6 \pm 0,5$ mm (0,8–2,6 mm; $p = 0,97$). Es zeigten sich in keinem Neigungswinkel des Plexiglasphantoms statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren und dem globalen Fehler der Bildregistrierung ($p \geq 0,54$).

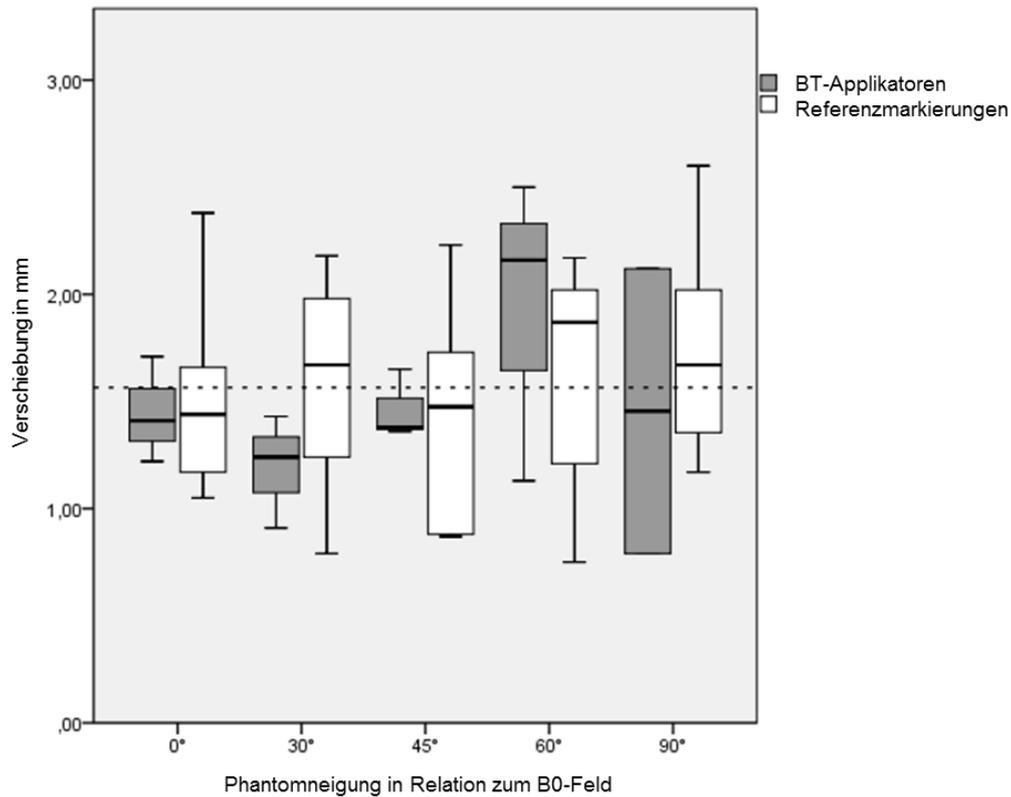


Abbildung 3.1: Ergebnisse der Messungen am Plexiglasphantom. Das Boxplot zeigt die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren und der Referenzmarkierungen in den untersuchten Neigungswinkeln des Plexiglasphantoms zum B0-Feld des MRT (modifiziert nach [74]).

Die genauere Analyse der BT-Applikatorartefakte in den MRT-Bilddaten ergab, dass die Breite der Suszeptibilitätsartefakte, die durch den Nitinoldraht erzeugt worden waren, schrittweise von 3,1 mm bei einem Neigungswinkel von 0° bis auf 4,4 mm bei einem Neigungswinkel von 90° zum B0-Feld anstieg ($p < 0,001$). Die Breite des hyperintensiven Signals des durch das Kontrastmittel visualisierten BT-Applikators blieb in allen Neigungswinkeln konstant bei 4,1 mm (siehe Abbildung 3.2). Die mittlere Breite der Suszeptibilitätsartefakte und der durch Kontrastmittel erzeugten Signalverstärkungen betrug in den rekonstruierten orthogonalen Bildebenen $8,5 \pm 0,1$ mm (8,4–8,6 mm) bzw. $8,4 \pm 0,1$ mm (8,3–8,5 mm). Die Breite der Suszeptibilitätsartefakte war in den rekonstruierten orthogonalen Bilddaten unabhängig vom Neigungswinkel des Plexiglasphantoms zum B0-Feld ($p \geq 0,53$).

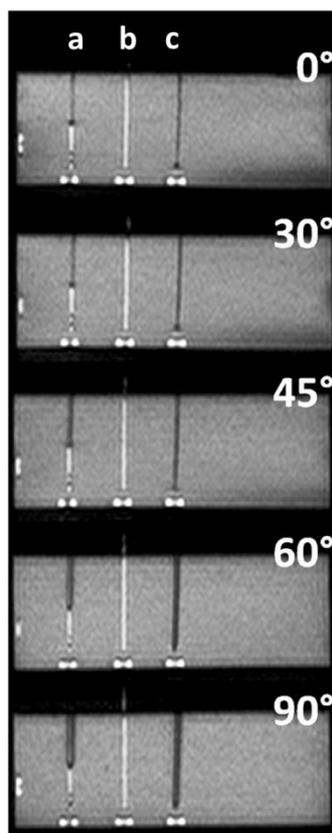


Abbildung 3.2: MRT-Bilddaten des Plexiglasphantoms in den verschiedenen Neigungswinkeln zum B0-Feld des MRT. a) Angiografieschleuse zur Hälfte mit Nitinoldraht bestücktem BT-Applikator versehen und zur anderen Hälfte mit 1%-Gadovist®-Lösung gefüllt. b) BT-Applikator mit 1%-Gadovist®-Lösung gefüllt. c) BT-Applikator-Visualisierung mittels Nitinoldrahts. Zu erkennen ist der Zusammenhang zwischen der Breite des Suszeptibilitätsartefakts und dem Neigungswinkel des Phantoms zum B0-Feld (siehe BT-Applikator c). Die Breite des durch das Kontrastmittel visualisierten BT-Applikators bleibt konstant (siehe BT-Applikator b) [74].

3.2 MRT-gestützte interstitielle ^{192}Ir -High-Dose-Rate-Brachytherapie

3.2.1 Bestrahlungsplanung und Bestrahlung

Die Analyse zur Bestrahlungsplanung und Bestrahlung beim untersuchten Patientenkollektiv ergab, dass die insgesamt 112 Lebertumoren mittels 129 BT-Applikatoren therapiert wurden, im Mittel $2,9 \pm 1,5$ (1–7) BT-Applikatoren pro Patient. Die Gesamtdauer der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT, gemessen an der Zeit zwischen Akquisition der ersten MRT-Übersichtsbilder und der abschließenden MRT-Bestrahlungsplanungssequenz, lag bei $64,5 \pm 24,1$ Minuten (28–137 Minuten). Die eigentliche Punktionszeit, also die Zeitspanne zwischen Akquisition der ersten

Interventions- und der Bestrahlungsplanungssequenz, lag bei $46,9 \pm 23,1$ Minuten (3–117 Minuten). Die MRT-Bestrahlungsplanungsgruppe setzte sich aus 9 Frauen und 12 Männern zusammen. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 52 Leberläsionen therapiert. Bei 11 Frauen und 13 Männern wurde die Bestrahlungsplanung anhand der CT-Bilddaten vorgenommen, einschließlich aller Patienten mit offensichtlicher Verschiebung der BT-Applikatoren zwischen den Akquisitionen der MRT- und der CT-Bilddaten. Sie bildeten die CT-Bestrahlungsplanungsgruppe. Bei ihnen wurden insgesamt 60 Leberläsionen therapiert.

Obwohl die Bestrahlungsplanung nicht randomisiert entweder auf Basis der MRT- oder auf Basis der CT-Bilddaten durchgeführt worden war, konnte kein signifikanter Verteilungsunterschied der Geschlechter auf die Bestrahlungsplanungsgruppen nachgewiesen werden ($p = 0,84$). Zwischen den Bestrahlungsplanungsgruppen ergab sich weiterhin keine signifikante Differenz hinsichtlich der Tumorentitäten ($p = 0,89$), der Anzahl behandelter Läsionen ($p = 0,48$) und des durchschnittlichen Tumordurchmesser ($p = 0,35$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Interventions- und Bildgebungseigenschaften erfasst werden, wozu die Lokalisation des perkutanen Zugangs der implantierten BT-Applikatoren rechts- oder linkslateral und ihre Visualisierungsqualität in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten zählen ($p \geq 0,53$; siehe Tabelle 3.1). Die Größe des CTV, die minimal vorgeschriebene Bestrahlungsdosis für 100 % des CTV (D_{100}) und die mittlere Bestrahlungszeit zeigten ebenfalls keine signifikanten Abweichungen zwischen den Bestrahlungsplanungsgruppen ($p \geq 0,43$; siehe Tabelle 3.2). So zeigten die Vergleichsgruppen zur Analyse der Genauigkeit der Bestrahlungsplanung eine homogene Verteilung der genannten klinisch relevanten Merkmale.

	Gesamt	MRT-BP	CT-BP	p-Wert
Tumorentität (patientenbasiert)	HCC: n = 7 KRC: n = 22 BC: n = 9 Andere: n = 7	HCC: n = 4 KRC: n = 9 BC: n = 5 Andere: n = 3	HCC: n = 3 KRC: n = 13 BC: n = 4 Andere: n = 4	p = 0,89
Anzahl behandelter Läsionen	n = 112 2,2 ± 1,4	n = 52 2,1 ± 1,1	n = 60 2,3 ± 1,4	p = 0,48
Tumordurchmesser (cm)	2,0 ± 1,1 (0,4–5,8)	2,1 ± 1,2 (0,6–5,1)	1,9 ± 1,1 (0,4–5,8)	p = 0,35
Perkutaner Zugang der implantierten Applikatoren	r: n = 77 l: n = 35	r: n = 36 l: n = 16	r: n = 41 l: n = 19	p = 0,85
Bewertungsscore der Applikatorvisualisierung	4,0 ± 0,9 (2–5)	4,0 ± 1,0 (2–5)	4,1 ± 0,9 (2–5)	p = 0,53

Tabelle 3.1: Ermittelte Patienten-, Interventions- und Bildgebungseigenschaften insgesamt (Gesamt), deren Verteilung auf die MRT- (MRT-BP) und CT-Bestrahlungsplanungsgruppe (CT-BP) sowie die Ergebnisse der statistischen Verteilungsanalyse der Merkmale zwischen den Bestrahlungsplanungsgruppen (KRC: Kolorektales Karzinom, BC: Mammakarzinom, Andere: CCC, GIST, Leiomyosarkom, Nierenzell- und Bronchialkarzinom; r = rechtslateraler perkutaner Zugang, l = linkslateraler perkutaner Zugang).

	Gesamt	MRT-BP	CT-BP	p-Wert
CTV (cm³)	11,4 ± 14,2 (0,3–78,6)	11,3 ± 14,3 (0,9–62,2)	11,4 ± 14,2 (0,3–78,6)	p = 0,99
D₁₀₀ (Gy)	19,0 ± 3,9 (5,4–30,1)	19,1 ± 4,0 (5,4–30,1)	18,9 ± 3,9 (8,8–27,6)	p = 0,83
Bestrahlungszeit (min)	24,0 ± 9,6 (4,9–53,5)	24,8 ± 12,2 (10,2–53,5)	23,4 ± 6,9 (4,9–33,6)	p = 0,43

Tabelle 3.2: Parameter des Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) und Bestrahlungszeit insgesamt (Gesamt) sowie in der MRT- (MRT-BP) und CT-Bestrahlungsplanungsgruppe (CT-BP). Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Merkmale zwischen den Bestrahlungsplanungsgruppen (D₁₀₀ = minimal vorgeschriebene Bestrahlungsdosis für 100 % des CTV).

3.2.2 Untersuchung der Bestrahlungseffekte

In den Nachsorge-MRT-Bilddaten konnte der klinische Effekt der Brachytherapie in Form des Bestrahlungseffekts erfasst werden. Die Gruppe mit auswertbaren Nachsorge-MRT-Bilddaten umfasste 37 Patienten. Sie setzte sich aus 16 der 21 Patienten (76 %), deren Bestrahlung anhand der MRT-Bilddaten geplant worden war, und 21 der 24 Patienten (88 %), deren Bestrahlungsplan auf den nachträglich erfassten CT-Bilddaten basiert hatte, zusammen. In den Nachsorge-MRT-Bilddaten der MRT-Bestrahlungsplanungsgruppe waren 22 und in den Nachsorge-MRT-Bilddaten der CT-Bestrahlungsplanungsgruppe 26 Bestrahlungseffekte abgrenzbar. Das mittlere Volumen der Bestrahlungseffekte betrug insgesamt $68,6 \pm 66,9 \text{ cm}^3$ (4,4–309,2 cm³). Die mittlere Schwellwertdosis, die sich aus den Effekt-Isodosen ergab, lag bei $18,0 \pm 6,1 \text{ Gy}$ (8,2–39,0 Gy).

Wie in Tabelle 3.3 ersichtlich wurde zwischen der MRT- und CT-Bestrahlungsplanungsgruppe weder eine signifikante Differenz der Bestrahlungseffektvolumina noch der Schwellwertdosen beobachtet ($p \geq 0,51$).

	Gesamt	MRT-BP	CT-BP	p-Wert
Patienten mit Nachsorge-MRT	n = 37	n = 16	n = 21	p = 0,44
Bestrahlungseffekte	n = 48	n = 22	n = 26	p = 0,52
Bestrahlungseffektvolumina (cm³)	68,6 ± 66,9 (4,4–309,2)	67,6 ± 75,6 (4,4–309,2)	69,4 ± 60,0 (5,9–232,8)	p = 0,93
Einschließende Isodose (Gy)	18,0 ± 6,1 (8,2–39,0)	18,7 ± 6,9 (10,8–39,0)	17,5 ± 5,4 (8,2–34,0)	p = 0,51

Tabelle 3.3: Ermittelte Eigenschaften aus den Nachsorge-MRT-Bilddaten insgesamt (Gesamt), sowie in der MRT- (MRT-BP) und CT-Bestrahlungsplanungsgruppe (CT-BP). Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Merkmale zwischen den Bestrahlungsplanungsgruppen.

3.2.3 Bildregistrierung

In Abbildung 3.3 wird das Ergebnis der durchgeführten affinen Registrierung der MRT-Bestrahlungsplanungs- und der nachträglich erfassten CT-Bilddaten exemplarisch dargestellt. Hinsichtlich der Registrierungsgenauigkeit ergab sich hierbei aus 56 Landmarkenkombinationen ein mittlerer Fehler der Bildregistrierung von $3,1 \pm 0,9$ mm (1,7–5,0 mm). Der mittlere Fehler der Registrierung der MRT-Bestrahlungsplanungs- und der Nachsorge-MRT-Bilddaten wurde ebenfalls durch 56 Landmarkenkombinationen erfasst und lag im Mittel bei $6,5 \pm 2,5$ mm (3,6–11,7 mm). Zwischen den CT-Bilddaten und den Nachsorge-MRT-Bilddaten lag der Fehler der Bildregistrierung bei $6,5 \pm 2,4$ mm (3,4–9,5 mm). Er wurde durch 57 Landmarkenkombinationen erfasst.

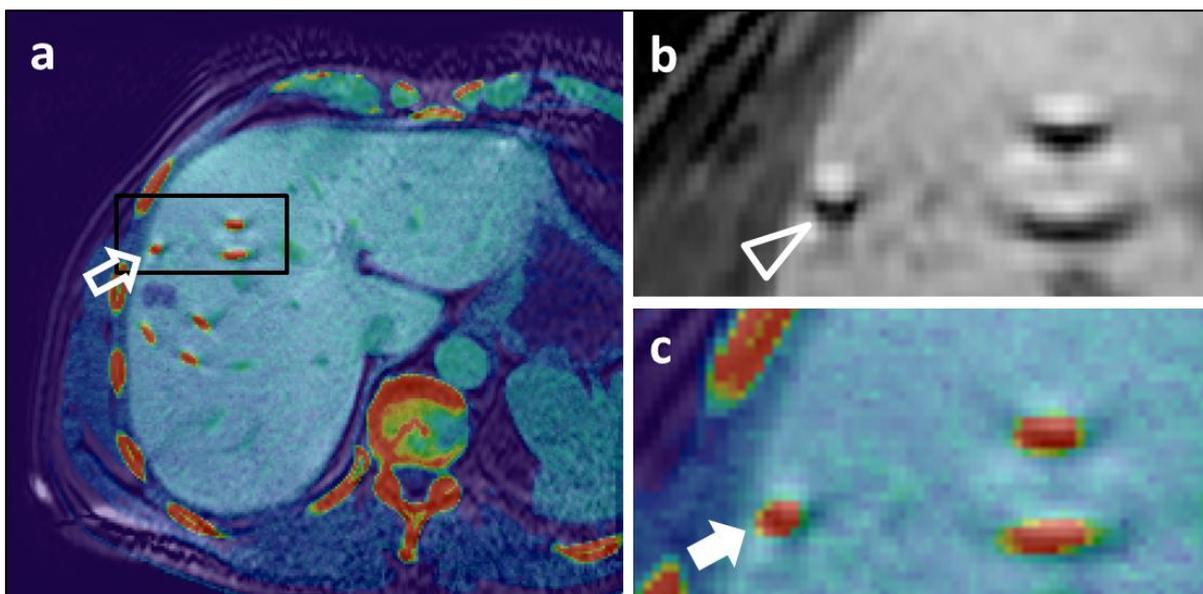


Abbildung 3.3: Ergebnis der affinen Registrierung der MRT-Bestrahlungsplanungs- und der CT-Bilddaten in Amira®. Die fusionierten CT-Bilddaten wurden farbig über die MRT-Bilddaten gelegt. a) Es sind 6 BT-Applikatoren in ihrem Verlauf sichtbar (Pfeil: exemplarische Markierung eines BT-Applikators), sie steuern Zielläsionen in den Lebersegmenten IV, V, VII und VIII an. b) Vergrößerung des in a) markierten Bereichs (schwarzer Rahmen) in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten. Mit der Pfeilspitze ist eines der drei hypointens dargestellten Applikatorartefakte markiert. c) Vergrößerung des in a) markierten Bereichs (schwarzer Rahmen) im fusionierten Bild. Mit dem ausgefüllten Pfeil wird einer der drei im CT-Datensatz rot-gelb-grün dargestellten BT-Applikatoren markiert. Die Applikatoren in den CT-Bilddaten korrespondieren nahezu exakt mit den hypointens dargestellten Applikatorartefakten der MRT-Bilddaten.

3.2.4 Untersuchung des Brachytherapie-Applikatorartefakts

Die Messungen im Rahmen der quantitativen Untersuchung der BT-Applikatorartefakte in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten ergaben einen mittleren Durchmesser der BT-Applikatorartefakte von $3,0 \pm 0,6$ mm (1,7–4,2 mm). Die durchschnittliche Orientierung der BT-Applikatoren zum B0-Feld des MRT betrug $63,1 \pm 19,3^\circ$ (9–90°). Lediglich 30 der 129 BT-Applikatoren (23,3 %) wiesen eine Orientierung von $\leq 45^\circ$ zum vertikalen B0-Feld auf. Für 6 BT-Applikatoren (4,7 %) musste ein Winkel von $\leq 25^\circ$ gewählt werden, um die sichere Ansteuerung der Zielläsion zu gewährleisten. Der Durchmesser der BT-Applikatorartefakte korrelierte positiv mit deren Winkel zum B0-Feld ($r = 0,74$; $p < 0,01$; siehe Tabelle 3.4). Die breitesten BT-Applikatorartefakte zeigten sich bei einer Orientierung von 90° zum B0-Feld des MRT.

Die Ergebnisse der qualitativen Bewertung der BT-Applikatorvisualisierung in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten werden ebenfalls in Tabelle 3.4 dargestellt. Der Bewertungsscore des Radiotherapeuten und des interventionellen Radiologen war für 77

BT-Applikatoren (60 %) identisch, was zu einer guten Interobserver-Korrelation mit einem Kappa-Koeffizienten von $\kappa = 0,56$ führte. Bei der unterschiedlichen Bewertung der BT-Applikatorartefakte durch die beiden Fachleute kam es in keinem Fall zu einer Differenz von mehr als einem Bewertungspunkt. Der interventionelle Radiologe bewertete die Visualisierung von 43 BT-Applikatoren (33 %) besser als der Radiotherapeut, während die Bewertung des Radiotherapeuten lediglich in 9 Fällen (7 %) besser ausfiel. So ließ sich eine signifikante Asymmetrie in der Bewertung erfassen ($p < 0,001$). Mit $r = 0,42$ für den Radiotherapeuten ($p < 0,01$) und $r = 0,52$ für den interventionellen Radiologen ($p < 0,01$) korrelierten die Bewertungsscores beider Fachleute schwach positiv mit dem Durchmesser des BT-Applikatorartefakts.

Insgesamt lässt sich anhand der beschriebenen Ergebnisse beim Patientenkollektiv dieser Arbeit von einer guten bis sehr guten Visualisierung der BT-Applikatoren in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten sprechen.

Winkel zum B0-Feld (°)	Durchmesser (mm)	Korrelations-p-Wert	Bewertungsscore Radiotherapeut	Bewertungsscore interv. Radiologe	Kappa-Koeffizient
63,1 ± 19,3 (9–90)	3,0 ± 0,6 (1,7–4,2)	r = 0,74 p < 0,01	4,0 ± 0,9 (72 % ≥ 4)	4,3 ± 0,8 (83 % ≥ 4)	$\kappa = 0,56$

Tabelle 3.4: Untersuchung des BT-Applikatorartefakts in den klinischen Bilddaten. Linker Tabellenteil: Orientierung der BT-Applikatoren zum B0-Feld des MRT; Durchmesser des BT-Applikatorartefakts in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten sowie Ergebnis der Korrelationsanalyse der genannten Parameter. Rechter Tabellenteil: durchschnittlicher Bewertungsscore der BT-Applikatorvisualisierung in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten sowie Interobserver-Korrelation zwischen Radiotherapeut und interventionellem Radiologen, ausgedrückt als Kappa-Koeffizient κ .

3.2.5 Genauigkeit der Brachytherapie-Applikatorrekonstruktion

16 der insgesamt 129 BT-Applikatoren (12 %) zeigten eine visuell nachweisbare Verschiebung zwischen den Akquisitionen der MRT- und der CT-Bilddaten. Zehn dieser 16 BT-Applikatoren waren in Richtung der Kathetereinstichstelle verschoben, sechs BT-Applikatoren waren in Punktionsrichtung vorgeschoben. Die gemessene Verschiebung der BT-Applikatorspitzen in den MRT- und CT-Bilddaten betrug in diesen Fällen > 8 mm. In allen Fällen wurde die Dislokation vor der Bestrahlung bemerkt und die Bestrahlungsplanung auf Basis der CT-Bilddaten durchgeführt.

Die Ergebnisse der Messungen zur Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in den klinischen Bilddaten werden in Tabelle 3.5 dargestellt. Diese wurden an der verbleibenden 113 BT-Applikatoren erhoben. Die mittlere Rekonstruktionsgenauigkeit ($|\vec{S}|$) lag bei $5,5 \pm 2,8$ mm (0–18 mm). Es zeigten sich keine systematischen Rekonstruktionsfehler, was aus dem Vergleich der axialen- und orthogonalen Verschiebekomponente und der Verschiebekomponenten in Bezug zur Gesamtverschiebung ersichtlich wird ($p \geq 0,16$). So konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen dem absoluten Betrag des axialen Verschiebeanteils ($|S_{axial}|$) und dem orthogonalen Verschiebeanteil (S_{ortho}) erfasst werden ($p = 0,16$). Die Größenverhältnisse des axialen Verschiebeanteils zur Gesamtverschiebung ($|S_{axial}|/|\vec{S}|$) und des orthogonalen Verschiebeanteils zur Gesamtverschiebung ($S_{ortho}/|\vec{S}|$) zeigten identische Werte ($p = 0,96$). Dies weist darauf hin, dass es keine bevorzugte Richtung des Rekonstruktionsfehlers der BT-Applikatoren in den klinischen Bilddaten gab.

	$ \vec{S} $	S_{axial}	$ S_{axial} $	S_{ortho}	$ S_{axial} / \vec{S} $	$S_{ortho}/ \vec{S} $
Verschiebung in (mm)	$5,5 \pm 2,8$ (0,0–18,0)	$0,1 \pm 4,3$ (–9,4–3,8)	$3,5 \pm 2,5$ (0,0–13,8)	$3,8 \pm 2,4$ (0,0–12,2)	$0,61 \pm 0,28$ (0,0–1,0)	$0,64 \pm 0,26$ (0,0–1,0)
p-Werte			$p = 0,16$		$p = 0,96$	

Tabelle 3.5: Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in den klinischen Bilddaten. Die BT-Applikatoren mit eindeutiger Dislokation ($n = 16$) sind von der Analyse ausgeschlossen. Die mittlere Rekonstruktionsgenauigkeit ($|\vec{S}|$) sowie die axiale ($S_{axial}, |S_{axial}|$) und orthogonale (S_{ortho}) Verschiebekomponenten sind aufgeführt. ($|S_{axial}|/|\vec{S}|$) und ($S_{ortho}/|\vec{S}|$) beschreiben das Verhältnis der Verschiebekomponenten zur Gesamtverschiebung. Ergebnisse der statistischen Analyse der Verschiebekomponenten und der Verhältnisse der Verschiebekomponenten untereinander.

Die Untersuchung zum Einfluss lokaler Leberdeformierungen auf die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren ergab in den relativ verformbaren anterioren und apikalen Lebersegmenten II (im Mittel $6,4 \pm 2,7$ mm), IV und VII die größten Verschiebungen. Hier wurden in extremen Fällen Verschiebungen bis zu 18 mm erfasst. Die geringsten Verschiebungen zeigten sich im Lebersegment V ($4,4 \pm 1,3$ mm; $p = 0,03$; siehe Abbildung 3.4)

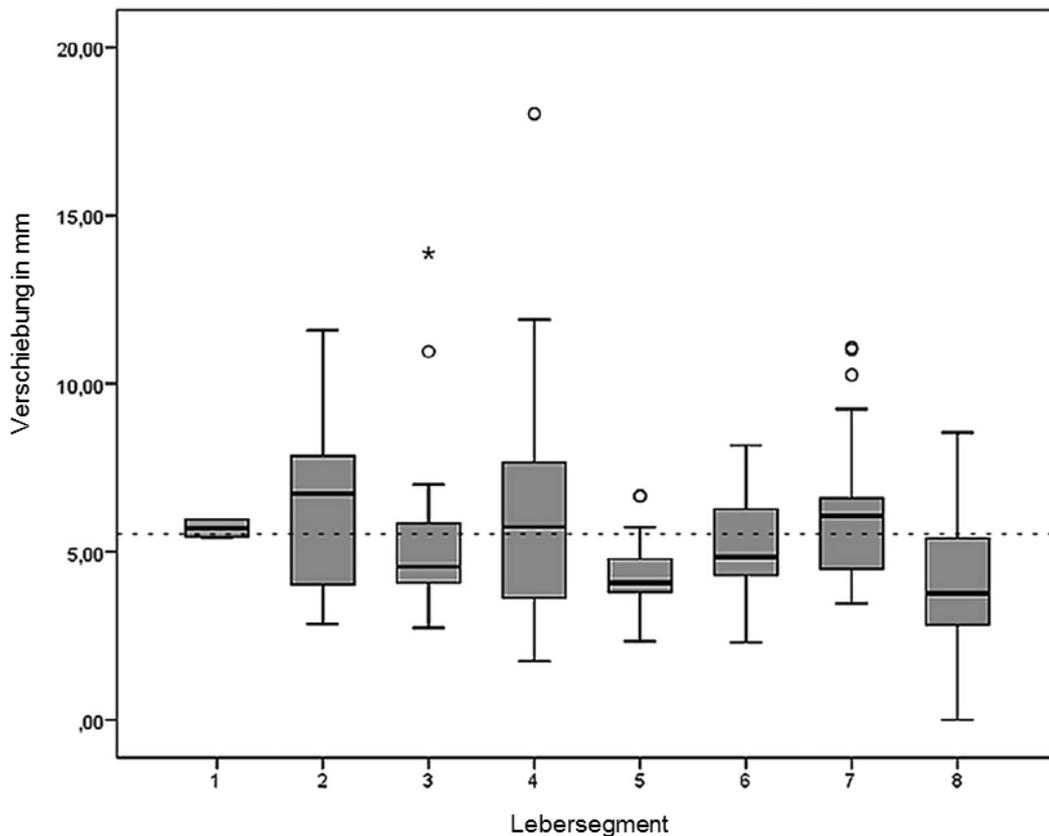


Abbildung 3.4: Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in den einzelnen Lebersegmenten [74].

Die Analyse weiterer Einflussfaktoren auf die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Rekonstruktionsgenauigkeit und der Orientierung der BT-Applikatoren zum B0-Feld des MRT ($r < 0,01$; $p \geq 0,95$). Es konnte weiterhin keine signifikante Korrelation zwischen der Rekonstruktionsgenauigkeit und dem qualitativen Bewertungsscore der Applikatorvisualisierung erfasst werden ($r < 0,01$; $p \geq 0,98$). Sie korrelierte ebenfalls nicht mit der Zeitspanne zwischen der Akquisition der MRT-Bestrahlungsplanungs- und der nachträglichen Akquisition der CT-Bilddaten ($r = 0,04$; $p > 0,68$).

3.2.6 Genauigkeit der MRT- und CT-basierten Bestrahlungsplanung

Das Ergebnis der Fusion der Bestrahlungspläne mit den Nachsorge-MRT-Bilddaten wird in Abbildung 3.5 exemplarisch dargestellt.

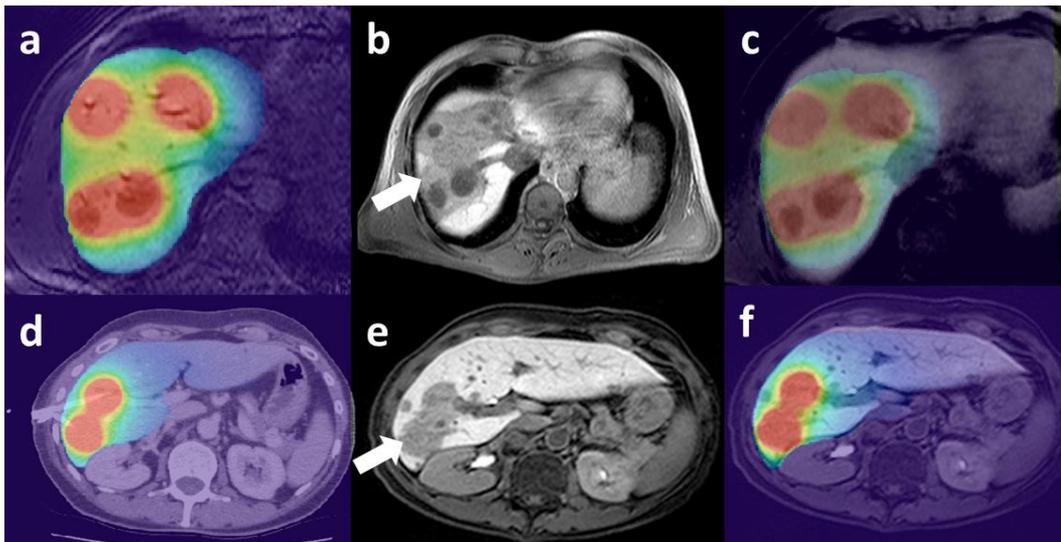


Abbildung 3.5: Ergebnis der Fusion der Nachsorge-MRT-Bilddaten und der Bestrahlungspläne am Beispiel eines Pateinten aus der MRT-Bestrahlungsplanungsgruppe (a, b, c) und aus der CT-Bestrahlungsplanungsgruppe (d, e, f). a)/d) Jeweilige Bestrahlungsplanungsbilddaten mit Bestrahlungsplan (Isodosen farbige dargestellt). b)/e) Gd-EOB-DTPA-verstärkte Nachsorge-MRT-Bilddaten mit deutlich sichtbaren Bestrahlungseffekten (Pfeile). c)/f) Ergebnis der Fusion der Bestrahlungspläne (Isodosen farbige dargestellt) mit den Nachsorge-MRT-Bilddaten.

Die durchschnittliche Verschiebung ($|\overrightarrow{S_{Best}}|$) zwischen den Zentrumskoordinaten der Effekt-Isodose im Bestrahlungsplan und den Zentrumskoordinaten des Bestrahlungseffekts in den Nachsorge-MRT-Bilddaten lag in der MRT-Bestrahlungsplanungsgruppe bei $6,9 \pm 3,3$ mm (2,0–14,5 mm; siehe Tabelle 3.6) und war vergleichbar mit dem mittleren Fehler der Bildregistrierung zwischen den Bestrahlungsplanungs- und den Nachsorge-MRT-Bilddaten ($p = 0,69$). Dieser Registrierungsfehler wurde durch 56 Landmarkenkombinationen erfasst und lag bei $6,5 \pm 2,5$ mm (3,6–11,7 mm). Die durchschnittliche Verschiebung ($|\overrightarrow{S_{Best}}|$) zwischen den Zentrumskoordinaten der Effekt-Isodose und den Zentrumskoordinaten des Bestrahlungseffekts lag in der CT-Bestrahlungsplanungsgruppe bei $6,4 \pm 3,3$ mm (3,0–16,2 mm; siehe Tabelle 3.6). Sie war ebenfalls vergleichbar mit dem mittleren Fehler der Bildregistrierung der CT- und der Nachsorge-MRT-Bilddaten ($p = 0,69$). Dieser lag bei $6,5 \pm 2,4$ mm (3,4–9,5 mm) und wurde durch 57 Landmarkenkombinationen erfasst. Der Vergleich der durchschnittlichen Verschiebungen ($|\overrightarrow{S_{Best}}|$), sowie der axialen Verschiebekomponenten ($S_{axial}; |S_{axial}|$) ergab zwischen der MRT- und der CT-Bestrahlungsplanungsgruppe keine signifikanten Differenzen ($p \geq 0,43$). Dies weist auf eine ausreichend gute Genauigkeit der MRT-basierten Bestrahlungsplanung in der klinischen Routine hin. Der Vergleich der orthogonalen Verschiebekomponenten zeigte

jedoch eine Differenz mit der Tendenz zur statistischen Signifikanz ($p = 0,09$; siehe Tabelle 3.6).

Verschiebung (mm)	$ \overrightarrow{S_{Best}} $	S_{axial}	$ S_{axial} $	S_{ortho}
MRT-BP	$6,9 \pm 3,3$ (2,0–14,5)	$-0,5 \pm 4,3$ (-7,2–10,2)	$3,4 \pm 2,6$ (0,1–10,2)	$5,5 \pm 2,8$ (1,6–10,6)
CT-BP	$6,4 \pm 3,3$ (3,0–16,2)	$-2,4 \pm 5,0$ (-15,5–5,8)	$4,1 \pm 3,6$ (0,1–15,5)	$4,3 \pm 1,8$ (1,8–8,1)
p-Werte	$p = 0,62$	$p = 0,16$	$p = 0,43$	$p = 0,09$

Tabelle 3.6: Genauigkeit der MRT- und CT basierten Bestrahlungsplanung. Verschiebung ($|\overrightarrow{S_{Best}}|$) zwischen den Zentrumskoordinaten der Effekt-Isodose im Bestrahlungsplan und des Bestrahlungseffekts in den Nachsorge-MRT-Bilddaten. Axiale- (S_{axial} , $|S_{axial}|$) und orthogonale Verschiebekomponente (S_{ortho}) in Bezug zur Punktionsrichtung der BT-Applikatoren. Ergebnisse der statistischen Analyse der Bestrahlungsplanungsgenauigkeit zwischen der MRT- (MRT-BP) und der CT-Bestrahlungsplanungsgruppe (CT-BP).

In der MRT-Bestrahlungsplanungsgruppe übertraf das Ausmaß der orthogonalen Verschiebung (S_{ortho}) zwischen Effekt-Isodose und Bestrahlungseffekt in Bezug zur Punktionsrichtung der eingebrachten BT-Applikatoren das Ausmaß der axialen Verschiebung ($|S_{axial}|$) um circa 2 mm ($p = 0,08$; siehe Tabelle 3.7). Ebenso übertraf das Verhältnis des orthogonalen Verschiebeanteils ($S_{ortho}/|\overrightarrow{S_{Best}}|$) das des axialen Verschiebeanteils zur Gesamtverschiebung ($|S_{axial}|/|\overrightarrow{S_{Best}}|$) signifikant mit einem p-Wert von 0,003 (siehe Tabelle 3.7). Diese Ergebnisse weisen auf eine eingeschränkte Genauigkeit der MRT-basierten Bestrahlungsplanung in orthogonaler Richtung hin.

In der CT-Bestrahlungsplanungsgruppe wichen das Ausmaß der orthogonalen (S_{ortho}) und der axialen Verschiebungen ($|S_{axial}|$) sowie das Verhältnis beider Verschiebeanteile zur Gesamtverschiebung ($|S_{axial}|/|\overrightarrow{S_{Best}}|$, $S_{ortho}/|\overrightarrow{S_{Best}}|$) nicht signifikant voneinander ab ($p \geq 0,18$; siehe Tabelle 3.7).

Verschiebung (mm)	$ S_{axial} $	S_{ortho}	p-Wert	$ S_{axial} / \overrightarrow{S_{Best}} $	$S_{ortho}/ \overrightarrow{S_{Best}} $	p-Wert
MRT-BP	3,4 ± 2,6 (0,1–10,2)	5,5 ± 2,8 (1,6–10,6)	p = 0,08	0,49 ± 0,26 (0,04–0,92)	0,80 ± 0,18 (0,32–1,0)	p = 0,003
CT-BP	4,1 ± 3,6 (0,1–15,5)	4,3 ± 1,8 (1,8–8,1)	p = 0,83	0,59 ± 0,27 (0,04–0,93)	0,71 ± 0,19 (0,37–1,0)	p = 0,18

Tabelle 3.7: Verschiebungen innerhalb der Bestrahlungsplanungsgruppen. Verschiebekomponenten ($|S_{axial}|$; S_{ortho}) zwischen den Zentrumskoordinaten der Effekt-Isodose im Bestrahlungsplan und des Bestrahlungseffekts in den Nachsorge-MRT-Bilddaten sowie deren Verhältnisse zur Gesamtverschiebung ($|S_{axial}|/|\overrightarrow{S_{Best}}|$; $S_{ortho}/|\overrightarrow{S_{Best}}|$). Ergebnisse der statistischen Analysen der Verschiebekomponenten innerhalb der Bestrahlungsplanungsgruppen (MRT-BP: MRT-Bestrahlungsplanungsgruppe; CT-BP: CT-Bestrahlungsplanungsgruppe).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Visualisierungseigenschaften von BT-Applikatoren und deren direkte Rekonstruktion in MRT-Bilddaten anhand von Messungen an einem Plexiglasphantom *in vitro* sowie in MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten, die im Rahmen der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT von primären und sekundären Lebertumoren erfasst worden waren, *in vivo* analysiert. Hierbei wurde die passive Visualisierung der BT-Applikatoren mittels paramagnetischer Nitinoldrähte untersucht, welche vor der Bildakquisition in die Applikatoren eingeführt worden waren. Die BT-Applikatoren bestehen selbst aus Plastik und liefern in der MRT kein suffizientes Signal für Rekonstruktionszwecke. In der Literatur werden weitere Methoden zur Visualisierung von BT-Applikatoren in T1w- und T2w-MRT-Bilddaten beschrieben. So wurden Attrappen der BT-Applikatoren beispielsweise mit Kupfersulfat (CuSO_4), Kochsalzlösung, Glycerin, Cobaltchlorid-Komplex (CoCl_2), flüssigem Vitamin E, Fischöl oder Agarose-Gel gefüllt [79–82]. Im Rahmen der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT primärer und sekundärer Lebertumoren, die in dieser Arbeit untersucht wurde, wurden keine T1w-signalverstärkenden Visualisierungsmethoden der BT-Applikatoren angewandt. Die durch die Nitinoldrähte induzierten Suszeptibilitätsartefakte erschienen in den MRT-Bilddaten als Signalauslöschungen und konnten klar vom kontrastierten, T1w-signalverstärkten Lebergewebe abgegrenzt werden. Die Nitinoldrähte konnten aus kommerziell erhältlichen hydrophilen Angiografie-Führungsdrähten hergestellt und nach der Bildakquisition einfach aus den BT-Applikatoren entfernt werden. So wurde das Risiko von Applikator-dislokationen, die beim Einführen und Entfernen größerer Visualisierungshilfen entstehen könnten, minimiert.

4.1 Phantommessung

Im experimentellen Teil der Arbeit ergaben die Messungen am Plexiglasphantom eine mittlere Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren, die als innerhalb der methodischen Limitation der Bildregistrierung und als innerhalb der Flächenauflösung der MRT-Bilddaten ($1,2 \times 1,2 \text{ mm}$) liegend angesehen werden kann. Die erfasste Rekonstruktionsgenauigkeit entspricht ebenfalls der Positionierungsgenauigkeit für BT-Applikatoren von $\pm 2,0 \text{ mm}$, die im Arbeitsgruppenbericht 56 der *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) vorgegeben wird [1]. Die Ergebnisse der Messungen am Plexiglasphantom sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen Messungen zur Rekonstruktionsgenauigkeit anhand fusionierter MRT- und CT-Bilddaten

durchführt wurden. Bei der Untersuchung MRT-tauglicher Attrappen zur Visualisierung gynäkologischer BT-Applikatoren erfassten Schindel et al. im Rahmen der Registrierung mit korrespondierenden CT-Bilddaten Rekonstruktionsgenauigkeiten von $\leq 1,95 \pm 0,11$ mm in isotropen T1w-Bilddaten (Schichtdicke 1,0 mm) und $\leq 2,66 \pm 1,11$ mm in T2w-Bilddaten (Schichtdicke 3,0 mm) [82]. Petit et al. zeigten eine mittlere Rekonstruktionsgenauigkeit von 0,7 mm für intrauterine Applikatoren aus Titan in nahezu isotropen MRT-Bilddaten mit einer Schichtdicke von 1,6 mm [83]. Haack et al. beobachteten eine mittlere Verschiebung von 0,6 mm und 2,4 mm zwischen rekonstruierten gynäkologischen Applikatoren in T1w- und T2w-MRT-Bilddaten (Schichtdicke 3,0 bzw. 4,0 mm) [79]. Die Breite der BT-Applikatorartefakte und damit die Rekonstruktionsgenauigkeit waren hauptsächlich von der Voxelgröße in den MRT-Sequenzen abhängig [79,82–84]. Erst an zweiter Stelle war das Material der verwendeten BT-Applikatoren oder der Typ der für die Visualisierung der BT-Applikatoren verwendeten MRT-tauglichen Attrappen für die Breite der BT-Applikatorartefakte ausschlaggebend [82].

Bei den Messungen am Plexiglasphantom wurde ein Zusammenhang zwischen der Breite der Suszeptibilitätsartefakte und der Orientierung der BT-Applikatoren zum B0-Feld des MRT nachgewiesen (siehe Abbildung 3.2 im Ergebnissteil). In der Literatur wird dieser Zusammenhang auch für andere paramagnetische Instrumente bzw. Osteosynthesematerialien, wie z. B. Biopsienadeln oder chirurgische Instrumente, beschrieben [85–89]. Durch eine kurze Echozeit, eine hohe Receiver-Bandbreite pro Pixel und eine hohe Flächenauflösung der MRT-Sequenzen wurde ein mittlerer Artefaktdurchmesser in den Bildebenen erreicht, der ähnlich dem physikalischen Durchmesser der BT-Applikatoren war. Dadurch wurde das Risiko systematischer Rekonstruktionsfehler in den Bildebenen begrenzt [79]. Dank unselektiven Präpulsen im Rahmen der THRIVE-Sequenz erzeugte der Nitinoldraht keine signifikanten Verschiebungen in Richtung des Phasenkodiergradienten, welcher zur Schichtwahl herangezogen wurde [68]. Jedoch waren die Artefakte in den rekonstruierten orthogonalen Bildebenen aufgrund der MRT-Schichtdicke von 5 mm und trotz der dünnen rekonstruierten Schichtdicke von 2,5 mm relativ breit. Dies lässt sich auf Partialvolumeneffekte zurückführen. Artefakte durch Partialvolumeneffekte entstehen durch intermediäre Signale an Grenzflächen zwischen hypointensen und hyperintensiven Strukturen, da die Grenzflächen innerhalb einzelner Voxel liegen. In diesen Voxeln erfolgt die Mittelung der Signalintensität [67]. Um eine schnelle Bildakquisition zu ermöglichen, wurden die breiten Suszeptibilitätsartefakte in den orthogonalen Bildebenen jedoch in Kauf genommen.

4.2 MRT-gestützte interstitielle ¹⁹²Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie

Im klinischen Teil wurden die Visualisierung, Dislokationen und die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in den MRT-Bilddaten von Patienten, die einer MRT-gestützten ¹⁹²Ir-HDR-BT ihrer nicht resezierbaren primären und sekundären Lebertumoren unterzogen wurden, untersucht. Die MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten wurden mit nachträglich erfassten CT-Bilddaten fusioniert und somit die geometrische Genauigkeit der CT-Bilddaten als Referenzbildgebung genutzt. Weiterhin wurde die Genauigkeit der Bestrahlungsplanung auf Basis von MRT- und CT-Bilddaten in der klinischen Routine analysiert.

4.2.1 Limitationen der Methodik

Die hauptsächliche Limitation der eingesetzten Methodik liegt in der Genauigkeit der Bildregistrierung. Durch die Registrierung der Bildmodalitäten MRT und CT wurden die vergleichenden Untersuchungen zwischen den Bilddatensätzen ermöglicht. Da die Leber ein elastisches Organ ist und sich ihre intraabdominelle Position beispielsweise während des Atemzyklus verändert, stellt die Registrierung von Leberbilddaten hohe Anforderungen an die Registrierungsmethode. In der vorliegenden Arbeit wurde daher eine auf Voxelähnlichkeiten basierende Registrierungsmethode eingesetzt. Die voxelbasierte Registrierungsmethode ist der oberflächenbasierenden Registrierungsmethode bei der Registrierung von Leberbilddaten überlegen [90]. Der eingesetzte Algorithmus erleichterte den Ausgleich ganzer Organdehformationen und wurde von mehreren Arbeitsgruppen als genau und robust für die Leberregistrierung beschrieben [76,90,91]. Eine Beschränkung der affinen Registrierung auf die zuvor segmentierte Leber erfolgte, um Registrierungsfehler durch extrahepatische Strukturen zu minimieren [76].

Der Fehler der Bildregistrierung wurde im Rahmen dieser Arbeit durch intrahepatische Landmarken erfasst, wie es beispielsweise von Brock et al. und Voroney et al. beschrieben wurde [51,77]. Hierzu markierte ein erfahrener Radiologe 3 bis 4 Landmarken an Gefäßaufzweigungen, prominenten Gallengängen oder Operationsclips in den korrespondierenden Bilddaten. Der hierdurch erfasste Fehler der Bildregistrierung lag in zentralen Teilen der Leber bei circa 3–6 mm. Carrillo et al. erzielten im Rahmen der Registrierung von MRT-Bilddaten der Leber beispielsweise eine Registrierungsgenauigkeit von circa 3 mm [91]. So wurde in dieser Arbeit eine mit der

Literatur vergleichbare Genauigkeit der Bildregistrierung von Leberbilddaten erreicht [76,91]. Dennoch ist davon auszugehen, dass durch die eingesetzte Bildregistrierung lokale Leberdeformierungen, speziell der relativ deformierbaren anterioren und apikalen Lebersegmente, nicht suffizient ausgeglichen werden konnten.

Weiterhin ist anzumerken, dass die Messungen zur Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren im Konsens durch einen Radiotherapeuten und einen interventionellen Radiologen durchgeführt wurden. Ein Medizinphysiker war nicht beteiligt. Allerdings waren der Radiotherapeut und der interventionelle Radiologe bereits in der klinischen Routine im Rahmen der Rekonstruktion von BT-Applikatoren beteiligt und platzierten die Rekonstruktionspunkte nach einem standardisierten Vorgehen. Es ist zudem zu beachten, dass Interobserver-Ungenauigkeiten nicht erfasst wurden und gegebenenfalls zum beschriebenen Rekonstruktionsfehler der BT-Applikatoren hinzugerechnet werden müssen.

In der vorliegenden Arbeit liegt eine mögliche Einschränkung bei der Betrachtung der Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren darin, dass lediglich die Verschiebung der BT-Applikatorspitze zur Messung der Rekonstruktionsgenauigkeit des ganzen BT-Applikators erfasst wurde. Dies scheint ein vertretbarer Ansatz zu sein, da die BT-Applikatoren starr sind. Exakter wäre jedoch die Messung der Rekonstruktionsgenauigkeit auf Basis aller Positionen der Strahlenquelle im BT-Applikator, um die Stabilität des BT-Applikators im Ganzen zu betrachten.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass die Aufteilung der Patienten in die MRT- bzw. CT-Bestrahlungsplanungsgruppe nicht randomisiert erfolgte. Daher wurde eine statistische Analyse der Verteilung für die ^{192}Ir -HDR-BT klinisch relevanter Merkmale auf die Bestrahlungsplanungsgruppen durchgeführt. So konnte eine Gleichverteilung erfasster Patientenmerkmale, wie Geschlecht oder Tumorentität, sowie erfasster Merkmale der Intervention, wie Lokalisation des perkutanen Zugangswegs oder Abgrenzbarkeit der BT-Applikatoren, in den Bestrahlungsplanungsgruppen gesichert werden.

4.2.2 Untersuchung der Bestrahlungseffekte

In den Nachsorge-MRT-Bilddaten wurden die Bestrahlungseffekte als Grundlage der Messungen zur Bestrahlungsplanungsgenauigkeit untersucht. Hierbei wurde auch die Schwellwertdosis erfasst, also jene Strahlendosis, die eine Schädigung des Lebergewebes und damit dessen Funktionsverlust bewirkt. Die mittlere Schwellwertdosis betrug insgesamt $18,0 \pm 6,1$ Gy. Die Schwellwertdosis von 18 Gy ist unter

Einschränkungen mit ermittelten Schwellwertdosen aus anderen Studien vergleichbar [64–66]. Dort wurden beispielsweise mittlere Schwellwertdosen von circa 16 Gy nach 12 Wochen gemessen [66]. In den zitierten Studien wurden die Nachsorge-MRT-Bilddaten u. a. nach 42 und nach 84 Tagen akquiriert, während die Nachsorge-MRT-Bilddaten in der vorliegenden Arbeit mit einer großen zeitlichen Streuung im Mittel nach 86 Tagen erfasst wurden. Im Zeitraum nach der ^{192}Ir -HDR-BT bleibt die Größenausdehnung des Bestrahlungseffekts nicht konstant, was sich durch die Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes erklären lässt [64,65]. Hierdurch variieren die Schwellwertdosen je nach Erfassungszeitpunkt. In der Literatur wird weiterhin ein Zusammenhang zwischen der Schwellwertdosis und der Größe der bestrahlten Läsion beschrieben. Für kleinere Volumina ergeben sich dabei höhere Schwellwertdosen [66]. Die Schwellwertdosis wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht für verschieden große Volumina einzeln, sondern insgesamt ermittelt.

4.2.3 Untersuchung des Brachytherapie-Applikatorartefakts

Die Analyse aller BT-Applikatorartefakte in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten der Patientenpopulation dieser Arbeit ergab einen mittleren Artefaktdurchmesser von 3,0 mm. Dies entspricht ungefähr dem wahren physikalischen Durchmesser der BT-Applikatoren und konnte durch die bereits in Unterkapitel 4.1 beschriebenen Eigenschaften, also eine kurze Echozeit, eine hohe Receiver-Bandbreite pro Pixel und eine hohe Flächenauflösung der MRT-Sequenzen, erzielt werden. Wie im Rahmen der Phantommessung konnte in den klinischen Bilddaten ebenfalls eine Abhängigkeit zwischen der Orientierung der BT-Applikatoren zum B0-Feld des MRT und der Breite der BT-Applikatorartefakte in den Bestrahlungsplanungsbilddaten nachgewiesen werden. Der maximale Durchmesser der BT-Applikatorartefakte zeigte sich bei einem Winkel von 90° zwischen BT-Applikator und B0-Feld. Artefakte paramagnetischer Materialien zeigen je nach Orientierung zum B0-Feld in den MRT-Bilddaten Unterschiede in ihrer Ausprägung [85–89]. Lewin et al. untersuchten die Artefakte von Biopsienadeln in MRT-Bilddaten und beschrieben, dass eine parallele Ausrichtung der Biopsienadel zum B0-Feld des MRT zwar zu einem schmaleren Artefakt führte, jedoch kam es hierbei zur Abnahme der Genauigkeit, mit der die Position der Biopsienadelspitze bestimmt werden konnte. Dies war besonders in Spin-Echo-Sequenzen ausgeprägt [89].

Der Zusammenhang zwischen der Orientierung der BT-Applikatoren im B0-Feld des MRT und der Breite der Applikatorartefakte in den Bestrahlungsplanungsbilddaten hatte einen Einfluss auf die qualitative Bewertung der Applikatorvisualisierung durch den

Radiotherapeuten und den interventionellen Radiologen. Beide Fachleute bewerteten Applikatorartefakte mit einem größeren Durchmesser besser als schmalere Artefakte. Insgesamt wurde die Visualisierung der BT-Applikatoren von ihnen in $\geq 72\%$ der Fälle als gut oder optimal bewertet. Es zeigte sich eine gute Interobserver-Korrelation der qualitativen Bewertungen. Jedoch wurde eine signifikante Asymmetrie in den Bewertungen des Radiotherapeuten und des interventionellen Radiologen nachgewiesen. Obwohl diese im Rahmen der 5-Punkte-Skala in keinem Fall mit mehr als einem Punkt voneinander abwichen, vergab der interventionelle Radiologe in 33 % der Fälle bessere Bewertungen als der Radiotherapeut. Dies könnte durch die größere Erfahrung und Sicherheit des interventionellen Radiologen beim Umgang mit Artefakten in MRT-Bilddaten erklärt werden und betont die Notwendigkeit einer engen Kommunikation zwischen den Fachleuten, um optimale Ergebnisse hinsichtlich der Patientensicherheit und der Tumorkontrolle zu erzielen.

4.2.4 Genauigkeit der Brachytherapie-Applikatorrekonstruktion

Rekonstruktionsfehler der BT-Applikatoren im Rahmen der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT von Lebertumoren stellen eine mögliche Quelle für Ungenauigkeiten bei der Positionsbestimmung der BT-Applikatoren in den Bestrahlungsplanungsbilddaten dar. Die Genauigkeit der BT-Applikatorrekonstruktion ist für eine sichere Durchführung der ^{192}Ir -HDR-BT obligatorisch [69]. Systematische Rekonstruktionsfehler können zu Fehlern bei der Bestrahlungsplanung führen und die Patientensicherheit gefährden, da die Bestrahlungsplanung auf einer falschen Position der Strahlenquelle basieren würde.

In der Zeit zwischen den Bildakquisitionen wurde bei 10 der 129 BT-Applikatoren eine Retraktion beobachtet. Da die Angiografieschleusen zur Verankerung fest mit der Haut vernäht wurden, scheint es möglich, dass die Spitzen von BT-Applikatoren, die die Angiografieschleusen überragten, durch das Lebergewebe zurückgedrückt wurden. Da das Ausmaß der BT-Applikatorverschiebung nicht mit der Zeitspanne zwischen den Bildakquisitionen korrelierte, waren die Verschiebungen vermutlich das Ergebnis aus einzelnen groben Bewegungen während des Transports oder aus tiefen Atemmanövern der Patienten. In weiteren sechs Fällen war vermutlich eine nicht korrekte Positionierung der Nitinoldrähte im Inneren der BT-Applikatoren für deren scheinbaren Vorschub in den CT-Bilddaten verantwortlich. Alle beschriebenen offensichtlichen Verschiebungen wurden vor der Strahlentherapie entdeckt und die Bestrahlungsplanung auf Basis der CT-Bilddaten durchgeführt.

Anhand der verbleibenden 113 BT-Applikatoren, die keine offensichtliche Verschiebung zeigten, wurde in vivo ein mittlerer Rekonstruktionsfehler von $5,5 \pm 2,8$ mm erfasst. Die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren in den klinischen Bilddaten scheint daher auf den ersten Blick eingeschränkt zu sein. Jedoch beinhaltet der gemessene Rekonstruktionsfehler den globalen Fehler der eingesetzten Bildregistrierung. Dieser betrug für Landmarken in zentralen Teilen der Leber $3,1 \pm 0,9$ mm. Zudem muss ein lokaler Rekonstruktionsfehler aufgrund von Leberparenchymverformungen hinzugerechnet werden. Um die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren trotz dieser Einflussfaktoren genauer zu bewerten, wurden die Verschiebevektoren mathematisch in ihre axiale- und orthogonale Komponente zerlegt. Das Überwiegen der axialen Verschiebekomponente wurde als Surrogat für systematische Rekonstruktionsfehler, beispielsweise durch das nicht korrekte Einbringen der Nitinoldrähite, definiert. So konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine systematische Über- oder Unterschätzung der BT-Applikatorspitzenpositionen im Hinblick auf deren zentrale Achsen gefunden werden. Das Ausmaß der orthogonalen Verschiebekomponente zur Gesamtverschiebung, welches als Surrogat der Bildregistrierungsgenauigkeit aufgrund lokaler Organdeformierungen diente, zeigte identische Werte wie die axiale Verschiebekomponente zur Gesamtverschiebung ($p = 0,98$). Zusammenfassend konnten innerhalb der Nachweisgrenzen der eingesetzten Testmethode keine systematischen Rekonstruktionsfehler der BT-Applikatoren in vivo gefunden werden.

Die Genauigkeit der BT-Applikatorrekonstruktion in den klinischen Bilddaten kam trotz derselben Bildparameter und der guten Visualisierung der BT-Applikatoren nicht an die Rekonstruktionsgenauigkeit aus der Phantommessung heran (siehe Abschnitt 3.1 im Ergebnisteil). Für diese Differenz könnten zufällige Rekonstruktionsfehler ursächlich sein, die beispielsweise durch Partialvolumenartefakte aufgrund der schrägen Punktionswege der BT-Applikatoren in der Leber und der relativ breiten Applikatorartefakte in den rekonstruierten koronaren und sagittalen Bildebenen entstanden sind. Die Nähe der BT-Applikatoren zu nicht oder weniger signalverstärkten Strukturen wie Venen, fokalen Fibrosen oder den Tumoren könnte ebenfalls zur Entstehung zufälliger Rekonstruktionsfehler beigetragen haben. Es konnte ein Einfluss lokaler Leberdeformierungen auf die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren bzw. den Fehler der Bildregistrierung erfasst werden. So wurden die größten Verschiebungen der BT-Applikatoren in den relativ deformierbaren anterioren und apikalen Lebersegmenten II, IV und VII gemessen. Die Ergebnisse sind durch die eingesetzte Bildregistrierung zu erklären, die in diesen Bereichen der Leber an ihre Grenzen stieß. Lokale

Leberdeformierungen konnten dabei nicht suffizient ausgeglichen werden, was zur Messung größerer Verschiebungen führte. Der Rekonstruktionsfehler der BT-Applikatoren korrelierte nicht mit der Abgrenzbarkeit der Applikatorartefakte in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten oder der Orientierung der BT-Applikatoren zum B0-Feld des MRT. Ein Großteil der Applikatorartefakte war jedoch mindestens gut abgrenzbar, was die Bewertung der Applikatorvisualisierung durch die Fachleute zeigte. Möglicherweise hätten schlechter abgrenzbare Applikatorartefakte zu größeren Rekonstruktionsfehlern und damit zu einer Korrelation geführt.

Die in dieser Arbeit gemessene Verschiebung der BT-Applikatoren zwischen den Akquisitionen der MRT- und der CT-Bilddaten war kein zeitabhängiger Prozess, wie es bei der fraktionierten HDR-BT von Zervix- oder Prostatakarzinomen beobachtet wurde [92–98]. Hierbei wurden mittlere Verschiebungen zwischen den einzelnen Therapiefraktion von 2 mm bis 11,5 mm gemessen [95,98,99]. Jedoch lag die Zeitspanne zwischen den einzelnen Strahlentherapiefraktionen und somit zwischen den Akquisitionen der untersuchten Bilddaten im Bereich von Stunden bis Tagen. Im Gegensatz dazu lag das zeitliche Intervall zwischen der Akquisition der Interventions-MRT- und der nachfolgenden Erfassung der CT-Bilddaten in der vorliegenden Arbeit im Minutenbereich ($20,3 \pm 12,2$ Minuten).

Aufgrund von Unterschieden in der Testmethode und der Anatomie sind Vergleiche der klinischen Daten aus der vorliegenden Arbeit mit Ergebnissen anderer Studien nur eingeschränkt möglich. Mehrere Studien untersuchten die Rekonstruktionsgenauigkeit gynäkologischer BT-Applikatoren in MRT-Bilddaten von Patientinnen mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen [79,83,94,100]. Dolezel et al. setzten hierzu eine landmarkenbasierte Fusion der MRT- und CT-Bilddaten von 7 Patientinnen mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen ein. In den geplanten 42 BT-Anwendungen wurde eine mittlere Verschiebung der Applikatoren von $\leq 2,5$ mm für jeden Teil der Applikatoren erfasst [101]. Weitere Studien untersuchten Interobserver-Abweichungen im Rahmen der Rekonstruktion gynäkologischer Applikatoren in klinischen MRT-Bilddaten, die insgesamt bei $\leq 2,0$ mm lagen [79,83,94,100]. Schwierigkeiten bei der Definierung der BT-Applikatorspitzen aufgrund von Partialvolumeneffekten, eine Abhängigkeit der Positionierungsungenauigkeit von der Schichtdicke und der Orientierung der Bildebenen der Bestrahlungsplanungsbilddaten sowie eine Verschiebung der Applikatorartefakte in Richtung der Frequenzkodierung wurden beobachtet [94,100]. Tanderup et al. untersuchten den Einfluss systematischer und zufälliger Rekonstruktionsfehler der BT-Applikatoren in MRT-Bilddaten auf die Bestrahlungsplanung lokal fortgeschrittener Zervixkarzinome anhand eines numerischen Modells. Hierbei zeigte sich, dass durch die

Vermeidung systematischer Rekonstruktionsfehler bei über 90 % der Patientenpopulation eine Abweichung von unter 10 % in den DVH-Parametern erreicht werden kann [70].

4.2.5 Genauigkeit der MRT- und CT-basierten Bestrahlungsplanung

Die gemessenen Verschiebungen zwischen der Effekt-Isodose im Bestrahlungsplan und dem Bestrahlungseffekt von 6,9 mm beim MRT-basierten und 6,4 mm beim CT-basierten Verfahren sind in der vorliegenden Arbeit durch die eingesetzte Methodik erklärbar. Es handelt sich dabei um Verschiebungen in der Größe des mittleren Fehlers der Bildregistrierung von 6,5 mm ($p = 0,69$). Die MRT- und die CT-basierte Bestrahlungsplanung zeigten somit eine vergleichbare und ausreichende Genauigkeit in der klinischen Routine.

Während die axiale und die orthogonale Verschiebekomponente zwischen der Effekt-Isodose und dem Bestrahlungseffekt in der CT-Bestrahlungsplanungsgruppe vergleichbar waren, übertraf die orthogonale Verschiebekomponente die axiale Komponente in der MRT-Bestrahlungsplanungsgruppe statistisch signifikant um circa 2 mm. Im Vergleich zur CT-Bestrahlungsplanungsgruppe zeigte die orthogonale Verschiebekomponente in der MRT-Bestrahlungsplanungsgruppe zudem eine Differenz mit der Tendenz zur statistischen Signifikanz ($p = 0,09$). Dies kann als Resultat der akquirierten Schichtdicken von 5,0 mm in den MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten gesehen werden. In den rekonstruierten koronaren MRT-Bildebenen resultierten hieraus vergleichsweise breite BT-Applikatorartefakte – trotz einer rekonstruierten Schichtdicke von 2,5 mm.

Als Fazit konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei guter bis optimaler Visualisierung der BT-Applikatoren in den MRT-Bestrahlungsplanungsdaten eine ausreichend gute Genauigkeit der MRT-basierten Bestrahlungsplanung in der klinischen Routine gezeigt werden. Verschiebungen der BT-Applikatoren beim Umlagern und Transport der Patienten können klinisch relevant werden und sollten vor finaler Bestrahlungsplanung ausgeschlossen werden.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der frei wählbaren Orientierung der Bildebenen und des hervorragenden Weichteilkontrasts ist die MRT zur Intervention und Bestrahlungsplanung im Rahmen der interstitiellen ^{192}Ir -HDR-BT von Lebertumoren besonders vorteilhaft. Effektivität und Sicherheit der MRT-gestützten ^{192}Ir -HDR-BT sind grundlegend von der Genauigkeit der BT-Applikatorrekonstruktion abhängig. In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Genauigkeit der BT-Applikatorrekonstruktion und der MRT-basierten Bestrahlungsplanung im Rahmen der ^{192}Ir -HDR-BT von Lebertumoren untersucht. Die BT-Applikatoren wurden in den MRT-Bilddaten passiv mittels endoluminaler Nitinoldrähte visualisiert. Als Surrogat der Rekonstruktionsgenauigkeit wurde die vektorielle Verschiebung der Rekonstruktionspunkte zwischen fusionierten MRT- und CT-Bilddaten gemessen. Im experimentellen Teil wurde die Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren anhand eines Plexiglasphantoms *in vitro* analysiert. Die mittlere Rekonstruktionsgenauigkeit der BT-Applikatoren betrug $\leq 1,9 \pm 0,7$ mm. Der globale Fehler der Bildregistrierung betrug $\leq 1,7 \pm 0,5$ mm. Die mittlere kombinierte Rekonstruktionsgenauigkeit lag jeweils bei $1,6 \pm 0,5$ mm ($p = 0,97$) und entsprach den Vorgaben der Arbeitsgruppe 56 der *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) [1]. Im klinischen Teil wurden die Visualisierung, Dislokationen und die Rekonstruktion von BT-Applikatoren in MRT-Bestrahlungsplanungsbilddaten untersucht. CT-Bilddaten wurden zur Qualitätssicherung akquiriert. In den MRT-Bilddaten der einbezogenen 45 Patienten zeigte sich in ≥ 72 % eine gute oder sehr gute Visualisierung der BT-Applikatoren. 16 der insgesamt 129 BT-Applikatoren (12 %) zeigten eine visuell nachweisbare Verschiebung zwischen den Akquisitionen der MRT- und der CT-Bilddaten. Anhand der verbleibenden 113 BT-Applikatoren konnte in den fusionierten MRT- und CT-Bilddaten eine mittlere Rekonstruktionsgenauigkeit von $5,5 \pm 2,8$ mm *in vivo* gemessen werden. Diese schließt den durchschnittlichen globalen Fehler der affinen Bildregistrierung von $3,1 \pm 0,9$ mm ein. Es konnten keine systematischen Rekonstruktionsfehler gesehen werden, was aus der Analyse der axialen und orthogonalen Verschiebekomponenten hervorgeht. Zuletzt wurde die Genauigkeit der Bestrahlungsplanung auf Basis von MRT- oder CT-Bilddaten in der klinischen Routine analysiert. Hierzu wurde die Position der geplanten Dosisverteilung im Bestrahlungsplan mit der des Bestrahlungseffekts in Nachsorge-MRT-Bilddaten verglichen. Es zeigte sich in der MRT- und CT-Bestrahlungsplanungsgruppe eine vergleichbare Bestrahlungsplanungsgenauigkeit mit $6,9 \pm 3,3$ mm bzw. $6,4 \pm 3,3$ mm ($p = 0,62$). Beide Verschiebungen lagen in der Größenordnung des mittleren globalen Fehlers der affinen Bildregistrierung ($p \geq 0,69$).

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- [1] Nath R., Anderson L.L., Meli J.A., Olch A.J., Stitt J.A., Williamson J.F.: Code of practice for brachytherapy physics. Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56. American Association of Physicists in Medicine. Med. Phys. 24. 1557–1598 (1997).
- [2] Blanke C.D.: Gastrointestinal Oncology A Practical Guide. pp. 225–377. Springer. Berlin. Heidelberg. New York. 2011.
- [3] Altaee M.Y., Johnson P.J., Farrant J.M., Williams R.: Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. Cancer. 68. 2051–2055 (1991).
- [4] Birth M.: Lebermetastasen. p. 18. UNI-MED-Verl. Bremen, London, Boston, Mass. 2007.
- [5] Hess K.R., Varadhachary G.R., Taylor S.H., Wei W., Raber M.N., Lenzi R., Abbruzzese J.L.: Metastatic patterns in adenocarcinoma. Cancer. 106. 1624–1633 (2006).
- [6] Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cleries R.: Primary liver cancer. Worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 127. S5–S16 (2004).
- [7] Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A.: Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J. Clin. 65. 87–108 (2015).
- [8] Parikh S., Hyman D.: Hepatocellular cancer. A guide for the internist. Am. J. Med. 120. 194–202 (2007).
- [9] Gomaa A.I., Khan S.A., Toledano M.B., Waked I., Taylor-Robinson S.D.: Hepatocellular carcinoma. Epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J. Gastroenterol. 14. 4300–4308 (2008).
- [10] Venook A.P., Papandreou C., Furuse J., de Guevara, L. L.: The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma. a global and regional perspective. Oncologist. 15 Suppl 4. 5–13 (2010).
- [11] Hahn T. von, Ciesek S., Wegener G., Plentz R.R., Weismuller T.J., Wedemeyer H., Manns M.P., Greten T.F., Malek N.P.: Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. Scand. J. Gastroenterol. 46. 1092–1098 (2011).
- [12] Shaib Y., El-Serag H.B.: The epidemiology of cholangiocarcinoma. Semin. Liver Dis. 24. 115–125 (2004).
- [13] Bengmark S., Hafstrom L.: The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. Cancer. 23. 198–202 (1969).

-
- [14] Blumgart L.H., Allison D.J.: Resection and embolization in the management of secondary hepatic tumors. *World J. Surg.* 6. 32–45 (1982).
- [15] Vauthey J.-N.: *Liver Metastases*. pp. 149–154. Springer. London. 2010.
- [16] Kamby C., Dirksen H., Vejborg I., Daugaard S., Guldhammer B., Rossing N., Mouridsen H.T.: Incidence and methodologic aspects of the occurrence of liver metastases in recurrent breast cancer. *Cancer*. 59. 1524–1529 (1987).
- [17] Diaz R., Santaballa A., Munarriz B., Calderero V.: Hepatic resection in breast cancer metastases. Should it be considered standard treatment? *Breast*. 13. 254–258 (2004).
- [18] Tampellini M., Berruti A., Gerbino A., Buniva T., Torta M., Gorzegno G., Faggiuolo R., Cannone R., Farris A., Destefanis M., Moro G., Deltetto F., Dogliotti L.: Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *Br. J. Cancer*. 75. 698–702 (1997).
- [19] Beckles M.A., Spiro S.G., Colice G.L., Rudd R.M.: Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 123. 97S–104S (2003).
- [20] Abeloff M.D., Armitage J.O., Niederhuber J.E., Kastan M.B., McKenna W.G.: *Abeloff's clinical oncology*. pp. 885–886. Churchill Livingstone. Elsevier. Philadelphia. 2008.
- [21] Kooby D.A., Jarnagin W.R.: Surgical management of hepatic malignancy. *Cancer Invest.* 22. 283–303 (2004).
- [22] Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J.: Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 362. 1907–1917 (2003).
- [23] Helmberger T., Dogan S., Straub G., Schrader A., Jungst C., Reiser M., Wagnershauser T., Jakobs T., Hoffmann R.T., Lohe F., Graeb C., Rau H.G., Schauer R., Jauch K.W., Caselmann W.H., Goke B., Jungst D.: Liver resection or combined chemoembolization and radiofrequency ablation improve survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestion*. 75. 104–112 (2007).
- [24] Bruix J., Llovet J.M.: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 35. 519–524 (2002).
- [25] Shaib Y.H., Davila J.A., Henderson L., McGlynn K.A., El-Serag H.B.: Endoscopic and surgical therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma in the united states. A population-based study. *J. Clin. Gastroenterol.* 41. 911–917 (2007).
- [26] Endo I., Gonen M., Yopp A.C., Dalal K.M., Zhou Q., Klimstra D., D'Angelica M., Dematteo R.P., Fong Y., Schwartz L., Kemeny N., O'Reilly E., Abou-Alfa G.K., Shimada H., Blumgart L.H., Jarnagin W.R.: Intrahepatic cholangiocarcinoma. Rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann. Surg.* 248. 84–96 (2008).

- [27] Khan S.A., Davidson B.R., Goldin R.D., Heaton N., Karani J., Pereira S.P., Rosenberg W.M., Tait P., Taylor-Robinson S.D., Thillainayagam A.V., Thomas H.C., Wasan H., British Society of Gastroenterology: Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. An update. *Gut*. 61. 1657–1669 (2012).
- [28] Thelen A., Benckert C., Jonas S., Lopez-Hanninen E., Sehoul J., Neumann U., Rudolph B., Neuhaus P.: Liver resection for metastases from breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 97. 25–29 (2008).
- [29] Di Carlo I., Grasso G., Patane D., Russello D., Latteri F.: Liver metastases from lung cancer. Is surgical resection justified? *Ann. Thorac. Surg.* 76. 291–293 (2003).
- [30] Ercolani G., Ravaioli M., Grazi G.L., Cescon M., Varotti G., Del Gaudio M., Vetrone G., Zanello M., Principe A., Pinna A.D.: The role of liver resections for metastases from lung carcinoma. *HPB (Oxford)*. 8. 114–115 (2006).
- [31] McCormack L., Petrowsky H., Clavien P.A.: Surgical therapy of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 17. 497–503 (2005).
- [32] Cho S.Y., Park S.J., Kim S.H., Han S.S., Kim Y.K., Lee K.W., Lee S.A., Hong E.K., Lee W.J., Woo S.M.: Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *Ann. Surg. Oncol.* 17. 1823–1830 (2010).
- [33] Shimada H., Tanaka K., Endou I., Ichikawa Y.: Treatment for colorectal liver metastases. A review. *Langenbecks Arch. Surg.* 394. 973–983 (2009).
- [34] Umeda Y., Matsuda H., Sadamori H., Matsukawa H., Yagi T., Fujiwara T.: A prognostic model and treatment strategy for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *World J. Surg.* 35. 170–177 (2011).
- [35] Adam R., Bismuth H., Castaing D., Waechter F., Navarro F., Abascal A., Majno P., Engerran L.: Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 225. 51–60; Discussion 60-2 (1997).
- [36] Lermite E., Marzano E., Chereau E., Rouzier R., Pessaux P.: Surgical resection of liver metastases from breast cancer. *Surg. Oncol.* 19. e79–84 (2010).
- [37] Ricke J.: Interventional therapy for liver metastases. *Z. Gastroenterol.* 42. 1321–1328 (2004).
- [38] Ricke J., Wust P.: Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 21. 287–293 (2011).
- [39] Erce C., Parks R.W.: Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. *Br. J. Surg.* 90. 272–289 (2003).
- [40] Gannon C.J., Curley S.A.: The role of focal liver ablation in the treatment of unresectable primary and secondary malignant liver tumors. *Semin. Radiat. Oncol.* 15. 265–272 (2005).
- [41] Rhim H., Goldberg S.N., Dodd, G. D. 3rd, Solbiati L., Lim H.K., Tonolini M., Cho O.K.: Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*. 21 Spec No. S17–35; Discussion S36-9 (2001).

- [42] Vogl T., Mack M., Straub R., Zangos S., Woitaschek D., Eichler K., Engelmann K.: Thermal ablation of liver metastases. Current status and prospects. *Radiologe*. 41. 49–55 (2001).
- [43] Goldberg S.N., Charboneau J.W., Dodd, G. D. 3rd, Dupuy D.E., Gervais D.A., Gillams A.R., Kane R.A., Lee, F. T. Jr., Livraghi T., McGahan J.P., Rhim H., Silverman S.G., Solbiati L., Vogl T.J., Wood B.J., International Working Group on Image-Guided Tumor, Ablation: Image-guided tumor ablation. proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology*. 228. 335–345 (2003).
- [44] Brinkhaus G., Lock J.F., Malinowski M., Denecke T., Neuhaus P., Hamm B., Gebauer B., Stockmann M.: CT-guided high-dose-rate brachytherapy of liver tumours does not impair hepatic function and shows high overall safety and favourable survival rates. *Ann. Surg. Oncol.* 21. 4284–4292 (2014).
- [45] Ricke J., Wust P., Stohlmann A., Beck A., Cho C.H., Pech M., Wieners G., Spors B., Werk M., Rosner C., Hanninen E.L., Felix R.: CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation. Phase I–II results of a novel technique. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58. 1496–1505 (2004).
- [46] Ricke J., Wust P., Stohlmann A., Beck A., Cho C.H., Pech M., Wieners G., Spors B., Werk M., Rosner C., Lopez Hanninen E., Felix R.: CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases. *Strahlenther. Onkol.* 180. 274–280 (2004).
- [47] Colletini F., Singh A., Schnapauff D., Powerski M.J., Denecke T., Wust P., Hamm B., Gebauer B.: Computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of metastases adjacent to the liver hilum. *Eur. J. Radiol.* 82. e509–14 (2013).
- [48] Schnapauff D., Colletini F., Hartwig K., Wieners G., Chopra S., Hamm B., Gebauer B.: CT-guided brachytherapy as salvage therapy for intrahepatic recurrence of HCC after surgical resection. *Anticancer Res.* 35. 319–323 (2015).
- [49] Mohnike K., Wieners G., Schwartz F., Seidensticker M., Pech M., Ruehl R., Wust P., Lopez-Hanninen E., Gademann G., Peters N., Berg T., Malfertheiner P., Ricke J.: Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma. Safety, efficacy, and effect on survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78. 172–179 (2010).
- [50] Ricke J., Mohnike K., Pech M., Seidensticker M., Ruhl R., Wieners G., Gaffke G., Kropf S., Felix R., Wust P.: Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78. 479–485 (2010).
- [51] Voroney J.P., Brock K.K., Eccles C., Haider M., Dawson L.A.: Prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging for liver cancer delineation using deformable image registration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66. 780–791 (2006).
- [52] Vogl T.J., Helmberger T.K., Mack M.G., Reiser M.F.: *Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology*. pp. 63–71. Springer. Berlin. Heidelberg. New York. 2008.

- [53] Popowski Y., Hiltbrand E., Joliat D., Rouzaud M.: Open magnetic resonance imaging using titanium-zirconium needles. Improved accuracy for interstitial brachytherapy implants? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47. 759–765 (2000).
- [54] Menard C., Susil R.C., Choyke P., Gustafson G.S., Kammerer W., Ning H., Miller R.W., Ullman K.L., Sears Crouse N., Smith S., Lessard E., Pouliot J., Wright V., McVeigh E., Coleman C.N., Camphausen K.: MRI-guided HDR prostate brachytherapy in standard 1.5T scanner. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59. 1414–1423 (2004).
- [55] Lakosi F., Antal G., Vandulek C., Kovacs A., Toller G.L., Rakasz I., Bajzik G., Hadjiev J., Bogner P., Repa I.: Open MR-guided high-dose-rate (HDR) prostate brachytherapy. Feasibility and initial experiences open MR-guided high-dose-rate (HDR) prostate brachytherapy. *Pathol. Oncol. Res.* 17. 315–324 (2011).
- [56] D'Amico A., Cormack R., Kumar S., Tempany C.M.: Real-time magnetic resonance imaging-guided brachytherapy in the treatment of selected patients with clinically localized prostate cancer. *J. Endourol.* 14. 367–370 (2000).
- [57] Ares C., Popowski Y., Pampallona S., Nouet P., Dipasquale G., Bieri S., Ozsoy O., Rouzaud M., Khan H., Miralbell R.: Hypofractionated boost with high-dose-rate brachytherapy and open magnetic resonance imaging-guided implants for locally aggressive prostate cancer. A sequential dose-escalation pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75. 656–663 (2009).
- [58] Ricke J., Thormann M., Ludewig M., Jungnickel K., Grosser O., Wybranski C., Peters N., Hass P., Bunke J., Fischbach F.: MR-guided liver tumor ablation employing open high-field 1.0T MRI for image-guided brachytherapy. *Eur. Radiol.* 20. 1985–1993 (2010).
- [59] Huppertz A., Balzer T., Blakeborough A., Breuer J., Giovagnoni A., Heinz-Peer G., Laniado M., Manfredi R.M., Mathieu D.G., Mueller D., Reimer P., Robinson P.J., Strotzer M., Taupitz M., Vogl T.J., European, E. O. B. Study Group: Improved detection of focal liver lesions at MR imaging. Multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology.* 230. 266–275 (2004).
- [60] Fischbach F., Bunke J., Thormann M., Gaffke G., Jungnickel K., Smink J., Ricke J.: MR-guided freehand biopsy of liver lesions with fast continuous imaging using a 1.0-T open MRI scanner. Experience in 50 patients. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 34. 188–192 (2011).
- [61] van Montfoort J. E., Stieger B., Meijer D.K., Weinmann H.J., Meier P.J., Fattinger K.E.: Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290. 153–157 (1999).
- [62] Pascolo L., Cupelli F., Anelli P.L., Lorusso V., Visigalli M., Uggeri F., Tiribelli C.: Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257. 746–752 (1999).
- [63] Reimer P., Schneider G., Schima W.: Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver. Properties, clinical development and applications. *Eur. Radiol.* 14. 559–578 (2004).

-
- [64] Seidensticker M., Seidensticker R., Mohnike K., Wybranski C., Kalinski T., Luess S., Pech M., Wust P., Ricke J.: Quantitative in vivo assessment of radiation injury of the liver using Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. Tolerance dose of small liver volumes. *Radiat. Oncol.* 6. 40 (2011).
- [65] Ricke J., Seidensticker M., Ludemann L., Pech M., Wieners G., Hengst S., Mohnike K., Cho C.H., Lopez Hanninen E., Al-Abadi H., Felix R., Wust P.: In vivo assessment of the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction HDR irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62. 776–784 (2005).
- [66] Wybranski C., Seidensticker M., Mohnike K., Kropf S., Wust P., Ricke J., Ludemann L.: In vivo assessment of dose volume and dose gradient effects on the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction high-dose-rate ¹⁹²Ir irradiation. *Radiat. Res.* 172. 598–606 (2009).
- [67] Weishaupt D.: *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* p. 126. Springer. Berlin. Heidelberg. New York. 2009.
- [68] Hargreaves B.A., Worters P.W., Pauly K.B., Pauly J.M., Koch K.M., Gold G.E.: Metal-induced artifacts in MRI. *Am. J. Roentgenol.* 197. 547–555 (2011).
- [69] Cormack R.A.: Quality assurance issues for computed tomography-, ultrasound-, and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71. S136–41 (2008).
- [70] Tanderup K., Hellebust T.P., Lang S., Granfeldt J., Potter R., Lindegaard J.C., Kirisits C.: Consequences of random and systematic reconstruction uncertainties in 3D image based brachytherapy in cervical cancer. *Radiother. Oncol.* 89. 156–163 (2008).
- [71] Rohlfing T.: *Multimodale Datenfusion für die bildgesteuerte Neurochirurgie und Strahlentherapie.* PhD thesis. 23–41.
- [72] Rohlfing T., West J.B., Beier J., Liebig T., Taschner C.A., Thomale U.W.: Registration of functional and anatomical MRI. accuracy assessment and application in navigated neurosurgery. *Comput. Aided. Surg.* 5. 414–425 (2000).
- [73] Brüderlin B., Meier A.: *Computer graphics and geometrical modelling.* Stuttgart: Teubner. 50. pp. 25–67 (2001).
- [74] Wybranski C., Eberhardt B., Fischbach K., Fischbach F., Walke M., Hass P., Rohl F.W., Kosiek O., Kaiser M., Pech M., Ludemann L., Ricke J.: Accuracy of applicator tip reconstruction in MRI-guided interstitial (¹⁹²Ir)-high-dose-rate brachytherapy of liver tumors. *Radiother. Oncol.* 115. 72–77 (2015).
- [75] Nath R., Anderson L.L., Luxton G., Weaver K.A., Williamson J.F., Meigooni A.S.: Dosimetry of interstitial brachytherapy sources. Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *American Association of Physicists in Medicine. Med. Phys.* 22. 209–234 (1995).
- [76] van Dalen, J. A., Vogel W., Huisman H.J., Oyen W.J., Jager G.J., Karssemeijer N.: Accuracy of rigid CT-FDG-PET image registration of the liver. *Phys. Med. Biol.* 49. 5393–5405 (2004).

- [77] Brock K.K., Dawson L.A., Sharpe M.B., Moseley D.J., Jaffray D.A.: Feasibility of a novel deformable image registration technique to facilitate classification, targeting, and monitoring of tumor and normal tissue. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64. 1245–1254 (2006).
- [78] Lüdemann L., Wybranski C., Seidensticker M., Mohnike K., Kropf S., Wust P., Ricke J.: In vivo assessment of catheter positioning accuracy and prolonged irradiation time on liver tolerance dose after single-fraction ¹⁹²Ir high-dose-rate brachytherapy. *Radiat. Oncol.* 6. 107 (2011).
- [79] Haack S., Nielsen S.K., Lindegaard J.C., Gelineck J., Tanderup K.: Applicator reconstruction in MRI 3D image-based dose planning of brachytherapy for cervical cancer. *Radiother. Oncol.* 91. 187–193 (2009).
- [80] Hellebust T.P., Kirisits C., Berger D., Perez-Calatayud J., Brabandere M. de, Leeuw A. de, Dumas I., Hudej R., Lowe G., Wills R., Tanderup K., Gynaecological, G. E. C. Estro Working Group: Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother. Oncol.* 96. 153–160 (2010).
- [81] Perez-Calatayud J., Kuipers F., Ballester F., Granero D., Richart J., Rodriguez S., Tormo A., Santos M.: Exclusive MRI-based tandem and colpostats reconstruction in gynaecological brachytherapy treatment planning. *Radiother. Oncol.* 91. 181–186 (2009).
- [82] Schindel J., Muruganandham M., Pigge F.C., Anderson J., Kim Y.: Magnetic resonance imaging (MRI) markers for MRI-guided high-dose-rate brachytherapy. novel marker-flange for cervical cancer and marker catheters for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 86. 387–393 (2013).
- [83] Petit S., Wielopolski P., Rijnsdorp R., Mens J.W., Kolkman-Deurloo I.K.: MR guided applicator reconstruction for brachytherapy of cervical cancer using the novel titanium Rotterdam applicator. *Radiother. Oncol.* 107. 88–92 (2013).
- [84] Kim Y., Muruganandham M., Modrick J.M., Bayouth J.E.: Evaluation of artifacts and distortions of titanium applicators on 3.0-Tesla MRI. Feasibility of titanium applicators in MRI-guided brachytherapy for gynecological cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 80. 947–955 (2011).
- [85] Guermazi A., Miaux Y., Zaim S., Peterfy C.G., White D., Genant H.K.: Metallic artefacts in MR imaging. Effects of main field orientation and strength. *Clin. Radiol.* 58. 322–328 (2003).
- [86] Liu H., Martin A.J., Truwit C.L.: Interventional MRI at high-field (1.5 T). Needle artifacts. *J. Magn. Reson. Imaging.* 8. 214–219 (1998).
- [87] Ladd M.E., Erhart P., Debatin J.F., Romanowski B.J., Boesiger P., McKinnon G.C.: Biopsy needle susceptibility artifacts. *Magn. Reson. Med.* 36. 646–651 (1996).
- [88] Muller-Bierl B., Graf H., Lauer U., Steidle G., Schick F.: Numerical modeling of needle tip artifacts in MR gradient echo imaging. *Med. Phys.* 31. 579–587 (2004).

- [89] Lewin J.S., Duerk J.L., Jain V.R., Petersilge C.A., Chao C.P., Haaga J.R.: Needle localization in MR-guided biopsy and aspiration. Effects of field strength, sequence design, and magnetic field orientation. *Am. J. Roentgenol.* 166. 1337–1345 (1996).
- [90] Christina Lee, W. C., Tublin M.E., Chapman B.E.: Registration of MR and CT images of the liver. Comparison of voxel similarity and surface based registration algorithms. *Comput. Methods Programs Biomed.* 78. 101–114 (2005).
- [91] Carrillo A., Duerk J.L., Lewin J.S., Wilson D.L.: Semiautomatic 3-D image registration as applied to interventional MRI liver cancer treatment. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 19. 175–185 (2000).
- [92] Lang S., Nesvacil N., Kirisits C., Georg P., Dimopoulos J.C., Federico M., Potter R.: Uncertainty analysis for 3D image-based cervix cancer brachytherapy by repetitive MR imaging. Assessment of DVH-variations between two HDR fractions within one applicator insertion and their clinical relevance. *Radiother. Oncol.* 107. 26–31 (2013).
- [93] Rey F., Chang C., Mesina C., Dixit N., Kevin Teo, B. K., Lin L.L.: Dosimetric impact of interfraction catheter movement and organ motion on MRI/CT guided HDR interstitial brachytherapy for gynecologic cancer. *Radiother. Oncol.* 107. 112–116 (2013).
- [94] De Leeuw, A. A., Moerland M.A., Nomden C., Tersteeg R.H., Roesink J.M., Jurgenliemk-Schulz I.M.: Applicator reconstruction and applicator shifts in 3D MR-based PDR brachytherapy of cervical cancer. *Radiother. Oncol.* 93. 341–346 (2009).
- [95] Mullokandov E., Gejerman G.: Analysis of serial CT scans to assess template and catheter movement in prostate HDR brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58. 1063–1071 (2004).
- [96] Simnor T., Li S., Lowe G., Ostler P., Bryant L., Chapman C., Inchley D., Hoskin P.J.: Justification for inter-fraction correction of catheter movement in fractionated high dose-rate brachytherapy treatment of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 93. 253–258 (2009).
- [97] Tiong A., Bydder S., Ebert M., Caswell N., Waterhouse D., Spry N., Camille P., Joseph D.: A small tolerance for catheter displacement in high-dose rate prostate brachytherapy is necessary and feasible. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76. 1066–1072 (2010).
- [98] Yoshida K., Yamazaki H., Nose T., Shiomi H., Yoshida M., Mikami M., Takenaka T., Kotsuma T., Tanaka E., Kuriyama K., Harada Y., Tohda A., Yasunaga Y., Oka T.: Needle applicator displacement during high-dose-rate interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 9. 36–41 (2010).
- [99] Hoskin P.J., Bownes P.J., Ostler P., Walker K., Bryant L.: High dose rate afterloading brachytherapy for prostate cancer. Catheter and gland movement between fractions. *Radiother. Oncol.* 68. 285–288 (2003).
- [100] Wills R., Lowe G., Inchley D., Anderson C., Beenstock V., Hoskin P.: Applicator reconstruction for HDR cervix treatment planning using images from 0.35 T open MR scanner. *Radiother. Oncol.* 94. 346–352 (2010).

-
- [101] Dolezel M., Odrazka K., Zizka J., Vanasek J., Kohlova T., Kroulik T., Spitzer D., Ryska P., Tichy M., Kostal M., Jalcova L.: MRI-based preplanning using CT and MRI data fusion in patients with cervical cancer treated with 3D-based brachytherapy. Feasibility and accuracy study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 84. 146–152 (2012).

6.2 Danksagung

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke für die Gelegenheit, in seiner Arbeitsgruppe über dieses spannende Thema zu promovieren. Weiterhin möchte ich mich für die über das normale Maß hinausgehende Unterstützung während der Erstellung der Dissertation bedanken.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Christian Wybranski für seine stetige Unterstützung und die vielen Diskussionen, die maßgeblich zum Gelingen der Dissertation beigetragen haben.

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. rer. nat. Lutz Lüdemann für die kompetente technische und wissenschaftliche Unterstützung danken.

Für die Hilfestellung bei der statistischen Analyse danke ich Herrn Dr. rer. nat. Friedrich Wilhelm Röhl aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Besonders danke ich meiner Frau und meiner Familie für die stetige Unterstützung und Begleitung meiner Promotion.

6.3 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Genauigkeit der Brachytherapie-Applikatorrekonstruktion und der MRT-basierten Bestrahlungsplanung im Rahmen der MRT-gestützten interstitiellen ¹⁹²Ir-High-Dose-Rate-Brachytherapie von Lebertumoren“

in der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Jens Ricke

Dr. med. Christian Wybranski

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 27.07.2016

B. Eberhardt

6.4 Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten

Benjamin Robin Eberhardt

geboren am 19.06.1987

in Stuttgart

seit 07.2013

Assistenzarzt der Inneren Klinik, AMEOS Klinikum
Schönebeck

11.2012

Abschluss des Studiengangs Humanmedizin mit dem
2. Staatsexamen

2011–2012

Praktisches Jahr

1. Terial: Chirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

2. Terial: Innere Medizin, Klinikum Schönebeck

3. Terial: HNO, Universitätsklinik Magdeburg

2008–2012

Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-
Universität Magdeburg

2006–2008

Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität
Marburg; 1. Staatsexamen

06.2006

Abitur

Magdeburg, 27.07.2016

B. Eberhardt