

**Aus dem Institut für Radiologie des Helios Klinikum Krefeld
Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Volkhard Fiedler**

**Die klinische Anwendung des 3D Slicers
zur Beurteilung kernspintomographischer Aufnahmen
von Patienten mit Glioblastomrezidiven**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Slif D. Ulrich

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Volkard Fiedler

Korreferent: Prof Dr. med. Hans-Jacob Steiger

Inhaltsverzeichnis

1.0	Einleitung	4-5
2.0	Material und Methode	6-16
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	6
2.2	Operations-Technik.....	7-8
2.3	Datengewinnung und Datenübertragung.....	9
2.4	Bearbeitung des Bildmaterials.....	10-13
2.5	Volumenmessung und Validierung der Segmentationen.....	14-16
3.0	Ergebnisse	17-30
3.1	Studienausgänge.....	17-19
3.2	Auswertung STAPLE und Volumenmessungen.....	20-23
3.3	Angewandte Fallbeispiele.....	23-30
4.0	Diskussion	31-40
5.0	Zusammenfassung	41-42
6.0	Anhang	43-64
6.1	STAPLE Protokoll.....	43-52
6.2	STAPLE Algorithmus.....	52-54
6.3	Abkürzungsverzeichnis.....	55-56
6.4	Referenzen.....	57-64
6.5	Danksagung.....	65
6.6	Bekanntmachungen.....	65
6.7	Curriculum vitae.....	66

1.0 Einleitung

Im letzten Jahrzehnt hat die Computertechnologie die Bearbeitung und Sichtbarmachung medizinischer Bilddaten vom konventionellen Röntgenbild bis zur intraoperativen Anwendung von Kernspintomographien in vielerlei Hinsicht revolutioniert.¹ Die graphische Darstellung erlaubt inzwischen eine interaktive dreidimensionale Visualisierung kernspintomographischer Bilddatensätze, die bei der Planung und Durchführung chirurgischer Prozeduren verwendet werden.² Die heutigen Planungssysteme erlauben eine ganze Anzahl graphischer Anwendungen, die der Arzt für seine Entscheidungsfindung benutzen kann.^{3, 4} Die Diagnose von Hirntumoren stellt eine wichtige Anwendung für verschiedene bildgebende Verfahren dar. Magnet Resonanz Tomographie ist die bevorzugte Technik zur Bestimmung und Charakterisierung von Hirntumoren in der Radiologie. Eine korrekte Bestimmung von Tumolvolumen ist für die Therapieplanung und den Behandlungsverlauf von entscheidender Bedeutung.

In der Neuroradiologie ist z. B. nach operativen Eingriffen, speziell nach Teilresektionen unter Umständen in Verbindung mit angewandter Chemotherapie eine kernspintomographische Verlaufsbeobachtung obligat.⁵ Die Definition eines Resttumors bzw. Größenzunahme eines Hirntumors nach Resektion bzw. Thermokoagulation oder Radiatio ist in diesem Zusammenhang nicht nur für die Prognose, sondern auch für die Beurteilung weiterer Maßnahmen wichtig. Bei der Beurteilung von Größenveränderungen von hirneigenen Tumoren treten häufig wegen unzureichender Bildinformationen Interpretationsschwierigkeiten bezüglich der Größenverhältnisse der Tumoren auf. Tumorunabhängige, operative, manipulativ bedingte Kontrastmittelaufnahmen erschweren die Differenzierung vom Kontrastmittel aufnehmenden Resttumor.^{6, 7} Die Prognose von Patienten mit histologisch gesichertem Glioblastom-Rezidiv ist bekanntermaßen selbst nach durchgeführter Operation und anschließender Ganzkopfbestrahlung weiterhin schlecht. Die natürliche mittlere Überlebenszeit beträgt weniger als 5 Monate.⁸⁻¹⁰ Eine erneute operative Resektion ist für weniger als 30% dieser Patienten angezeigt¹¹, und der Ausgang ist darüber hinaus unbefriedigend. Zur Zeit laufen weltweit klinische Studien zur lokalen bzw. systemischen

Chemotherapie bzw. anderen stereotaktischen Behandlungen wie Brachytherapie und Lasertherapien.^{8-10, 12, 13} Leider sind die Ergebnisse weiterhin alles in allem enttäuschend und dazu kommt, dass die Studienergebnisse nicht immer vergleichbar sind.¹⁴

Es ist bekannt, dass die Segmentationen von Hirntumoren ein grosses Problem darstellt. Verschiedene interaktive und automatisierte Algorithmen für klinische Anwendungen sind vorgeschlagen worden.¹⁵⁻²¹ Diese Anwendungen beinhalten die präoperative Planung in der Neurochirurgie, Strahlen- und Chemotherapie. Trotz vieler beschriebener und veröffentlichter Methoden gibt es bis heute keinen anerkannten Goldstandard zur Segmentation von Hirntumoren aus MRT-Datensätzen. Bei der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT) ist bei Gliomen ein Kontrastmittelring durch die Thermokoagulation bereits nach wenigen Stunden nachweisbar.²² Bei der postoperativen Beurteilung präoperativ nicht Kontrastmittel aufnehmender Tumoren sind zur Analyse und zum Vergleich die präoperativen Aufnahmen unbedingt heranzuziehen. Bei zusätzlich vorliegenden Verkalkungen sind unter Umständen auch computertomographische Bilder bei der postoperativen Beurteilung mit zu berücksichtigen. Bei der Beurteilung z. B. neurochirurgischer Patienten ist unabhängig von der Feststellung eines Resttumors die exakte Größenzu- bzw. Größenabnahme der Tumoren im weiteren Verlauf nur durch eine aufwendige Volumenmessung der Tumoranteile möglich.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer Serie von MRT Datensätzen die präoperativen Volumina von 16 Glioblastomrezidiven unter Anwendung des 3D-Slicer^{23, 24} zur Therapieplanung für die Laser induzierte Thermotherapie zu bestimmen. Desweiteren sollten die Segmentationen auf ihre Präzision, Genauigkeit und Effektivität überprüft werden. Unter Verwendung der 3D-Slicer Software und des STAPLE Algorithmus sollte geklärt werden, ob die volumetrischen computergestützten Messungen reproduzierbar und für den klinischen Gebrauch praktikabel sind. Für den klinischen Betrieb ist darüber hinaus die Frage zu beantworten, inwieweit die 3D-Slicer Software zur Verlaufskontrolle der Lasertherapie und zur weiteren Therapieplanung der Glioblastompatienten geeignet ist.

2.0 Material und Methode

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Es handelte sich um Patienten einer offenen, unkontrollierten Phase II Studie mit bekanntem Glioblastomrezidiv. Es wurde ein Patientenkollektiv von 10 männlichen und 6 weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren (Bereich 44-69 Jahre) untersucht. Die Untersuchung der einzelnen Patienten wurde jeweils bis zum Ende der Lebenszeit fortgeführt. Die Überlebenszeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meyer Methode (SPSSV12.0) bestimmt. Die Ergebnisse der Studie wurden mit der dazu bisher veröffentlichten Literatur verglichen. Die Vorgehensweise wurde von der örtlichen Ethikkommission gebilligt. Die Patienten mit einem histologisch gesicherten GBM sollten bei der Aufnahme in die Studie älter als 18 Jahre alt sein. Eine operative Behandlung der Glioblastomrezidive kam nach Ansicht der Neurochirurgen in diesen Fällen nicht in Betracht. Bei den Patienten lag radiologisch ein histologisch gesichertes Rezidiv eines Glioblastoms (GBM IV WHO) vor. Der Karnofsky Performance Status (KPS) sollte > 50 betragen. Um zusätzlich eine First-Line Chemotherapie durchführen zu können, waren folgende hämatologische und biochemische Parameter erforderlich. Leukozyten (ANC) $> 1,500/\text{mm}^3$, Thrombozyten mehr $100,00/\text{Ml}^3$, Hämoglobin $> 10\text{gdl}$, Serum Kreatinin $< 1,5$ als der Normalwert, Total- und Direktserum Bilirubin $< 1,5\text{ ml}$ als der Normalwert, SGOT bzw SGPT $< 3\text{x ULN}$, Alkalische Phosphatase $< 2\text{x ULN}$. Darüber hinaus sollten bei den Patienten keine weiteren Krankheiten bekannt sein, die die Lebenszeit auf 12 Monate beschränken würde. Es war erlaubt, dass vor der durchgeführten LITT bereits eine Chemotherapie mit Temozolomide allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika vorausgegangen war. Bei einem Patienten wurde wenigstens eine interstitielle Laserbestrahlung des Tumors vorgenommen. Ergänzend wurde eine Chemotherapie mit Temozolomide oral durchgeführt, und zwar über 5 Tage in einem 28 tägigen Zyklus. Die Tagesdosis betrug $200\text{mg}/\text{m}^2$. Wenn erforderlich, konnte die Lasertherapie mehrmals durchgeführt werden. Die Chemotherapie konnte im klinischen Verlauf je nach hämatologischen und biochemischen Parametern modifiziert bzw. beendet oder auf eine Second-Line bzw. Third-Line Chemotherapie umgestellt werden.

2.2 Operations-Technik

Die laserinduzierte Thermotherapie wurde bei den Patienten in Vollnarkose in einem offenen 0,5 T-MRT System (Signa SP/i, GE, Milwaukee, Wisconsin, USA) vorgenommen.²⁵ Der offene MRT befand sich in einem hochsterilen, voll ausgestatteten Operationssaal, d. h., dass die komplette Prozedur einschließlich kranieller Bohrung, intraoperativer Navigation und intraoperativer Temperaturmessung während der Laserbestrahlung ohne Umlagerung des Patienten im offenen MRT direkt durchgeführt werden konnte.²⁶⁻²⁸ Für die Navigation des zu applizierenden Lichtleiters wurde ein im Scanner eingebautes Navigationssystem (Flash-Point 5000™, IGT Boulder, Colorado, USA) verwendet. Dazu wurde ein Modus des MRT-Systems (near real time mode) verwendet, so dass Bilder fast in Echtzeit jede 3 Sekunden auf einen im offenen MRT eingebauten Monitor erschienen (Abb.1).^{29, 30}

Für die interstitielle Laserbestrahlung wurde ein Neodym-YAG Laser ($\lambda = 1064$ nm, 4060 N Dornier Medizintechnik, Germering, Deutschland) verwendet. Das Laserlicht wurde über eine spezielle Quarzfaser (LITT Standard Applikator®, KLS, Martin, Umkirch, Deutschland) übertragen. Der Lichtleiter endete in einem sogenannten Diffusor mit einer Längsausdehnung von 2cm, der den Laserstrahl am Faserende sphärisch austreten lässt. Die Faserspitze ist in einem Hüllkatheter, der vorab stereotaktisch im Tumorzentrum eingebracht wurde, positioniert. Dieser Hüllkatheter fungierte als Schutzkatheter und verhinderte einen direkten Kontakt des Lichtleiters mit dem Hirngewebe (abgerundeter Hüllkatheter, Somatex, Rietzen-Neuendorf, Berlin, Deutschland). Entsprechend der vom Hersteller maximal angegebenen Ausgangsleistung des Lichtleiters wurden bei der interstitiellen Laserbestrahlung ca. 6 Watt appliziert.³¹ Das Laserfaser umgebende Tumorgewebe wurde vom absorbierten Laserlicht erhitzt. Die dadurch induzierte thermische Bestrahlungsnekrose beträgt bekanntermassen 2-3cm im Durchmesser in einer Länge von ca. 2cm. In unmittelbarer Umgebung der so erzeugten Thermokoagulation findet sich eine Zone, in der die Temperatur nicht zu einer Eiweißdenaturation, sondern zu einer allgemeinen Erwärmung des umgebenden Gewebes führt. Die endgültig entstehende Läsionsgröße von etwa 3-4cm im Durchmesser ist dabei

abhängig von den optischen und thermischen Eigenschaften des Gewebes sowie von der regionalen Durchblutung. Die Lasereinstrahlung wurde beendet, sobald das Temperaturmonitoring ein „Stady State Profile“ im Bereich des erhitzten Hirngewebes anzeigt.³²

Zur Anfertigung der intraoperativen Bilder im Signa SP/i System wurde eine 3D GRASS – Sequenz mit Kontrastmittelgabe (TR 56, TE 12, Slicesignes 2 mm FOV 240x240) benutzt. Die oben beschriebenen Echtzeitaufnahmen wurden unter Verwendung von Fastecho-Sequenzen (TR 25, 29, TE 11, 6, Slicesignes 5 mm, 1 NEX, FOV 240x240) hergestellt. Für die Temperaturmessungen während der Lasereinstrahlung wurde eine experimentelle Software verwendet, die auf Temperatur abhängiger MR-Signalveränderungen (Faceshift) beruht.³⁰ Für diese Datenaquisition wurde eine andere Echosequenz (Fastgradient TR 41.0, TE 19.1, Slicesignes 10.0mm, Flipangel 41°, 1 NEX, FOV 240x240) verwendet.

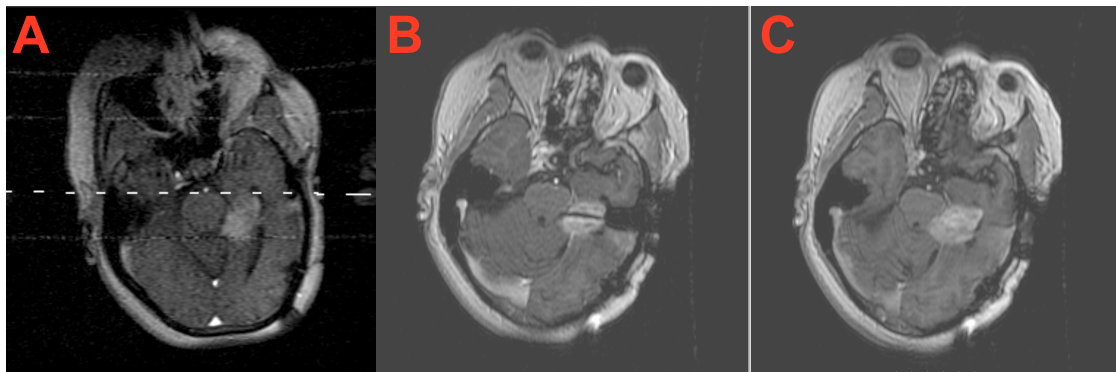


Abb. 1

Intraoperatives Bild des Glioblastomrezidivs. (A) Echt-Zeit Navigation. (B) Laserlicht leiter mit Schutzhülle nach Plazierung und Entfernung der Punktionnadel. (C) Tumor nach der Laserbestrahlung.

2.3 Datengewinnung und Datenübertragung

Die prä- und postoperativen diagnostischen Bildinformationen wurden in einem 1.5T geschlossenen MRT System (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland) erstellt. Für die Untersuchungen sind die T1-Wichtung, mit Gadolinium verstärkten Kontrastmittel (Gadovist, Schering, Berlin, Deutschland; 0,2ml (=0,1 mmol) pro Kg Körpermasse), 2D Spin-Echo Sequenz (TR 588 ms, TE 17ms, flip angle 70°, 2 acquisitions, slice thickness 6mm, FOV 250x250) benutzt worden. Die Speicherung der Bilddatensätze erfolgte im Sienet® PACS System.^{33, 34} Die MRT Aufnahmen der Patienten standen zur weiteren Befundung, Beurteilung und Operationsplanung auf hochauflösenden Monochrom-Monitoren (Leuchtdichte 600cd/m², Auflösung 1K, Graphikworkstations, Sun Microsystems) zur Verfügung.³⁵

Es handelte sich um MRT Datensätze von 16 Patienten mit klinischen und radiologischen gesicherten Glioblastomrezidiven. Nach der Befundung und Festlegung der Tumorgrenzen durch einen Neuroradiologen erfolgte die Übertragung der MRT-Datensätze vom PACS System im Dicom-Format (digital imaging and communications in medicine) über eine FTP-Schnittstelle auf einen Personal Computer mit dem Betriebssystem Windows XP® (Microsoft), sowie der 3D Slicer Software (SPL, Boston).

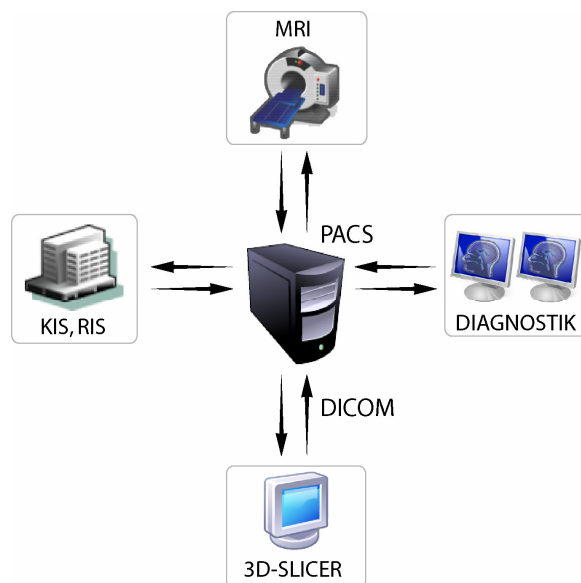


Abb. 2. Der Übertragungspfad der MRT-Datensätze im Klinikum-Krefeld.

2.4 Bearbeitungen des Bildmaterials

Die MRT-Bilddatensätze wurden unter Anwendung des Computerprogramms 3D Slicer bearbeitet. Der 3D-Slicer ist vom Surgical Planning Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical school in Boston entwickeltes Software Paket zur 3D Visualisation, Registration und Segmentation, 3D Modellierung und Quantifikation von medizinischen Bilddatensätzen.^{23, 36} Die Software und das Tutorial sind unter <http://splweb.bwh.harvard.edu> erhältlich.²⁴ Der 3D Slicer unterstützt das Lesen von Dicom (digital imaging and communications in medicine) MRT Datensätzen. Über das „Add volume menu“ wurden die Dicom Datensätze in das Programm geladen und standen zur Bearbeitung im Editor Menü bereit.(Fig.1). Bei der Segmentation wurden die Tumorgrenzen in den einzelnen Slices (thickness 6mm) sowohl in der Sagital- als auch in der Coronal- und Axial-Ebene manuell mit dem *Drawing Tool* des 3D Slicers umfahren (Fig. 2). Die Segmentation ist ein Vorgang bei dem die anatomischen Grundzüge eines Gebietes von Interesse, in diesem Fall Glioblastome, in zweidimensionalen axialen Slices unter Benutzung der Programmoberfläche durch manuelle Skizierung dargestellt werden. Diese Segmentation werden *Labelmaps* genannt und sind ein Zwischenschritt im Vorgang zur Herstellung eines dreidimensionalen Modells der anatomischen Zielstruktur. Der 3D Slicer extrahiert die einzelnen Skizzen und repräsentiert diese als eine Sammlung von Dreiecken unter Benutzung eines *marching cube algorhytm*.³⁷ Danach führt der 3D Slicer in einem bestimmten Zeitintervall einen Dezimierungs Algorithmus, um die Dreiecke zu reduzieren und um die Labelmaps in ein dreidimensionales Modell zu übersetzen (Fig. 3).³⁸ Eine zusätzliche Eigenschaft im 3D Slicer besteht in der Möglichkeit die dreidimensionalen Volumina unter der Funktion "*Alignment Volumemeasurment*" in Kubikzentimeter (Anzahl Voxel $\times$ Slices) umzurechnen (Fig. 4). Desweiteren kann nach der Segmentation der Datensätze über die Funktion „*Modelmaker und Models*“ ein dreidimensionales Modell errechnet werden. Die Modelle stehen zur besseren Visualisierung und ggf. zur operativen Planung zu Verfügung. (Fig 5.) .

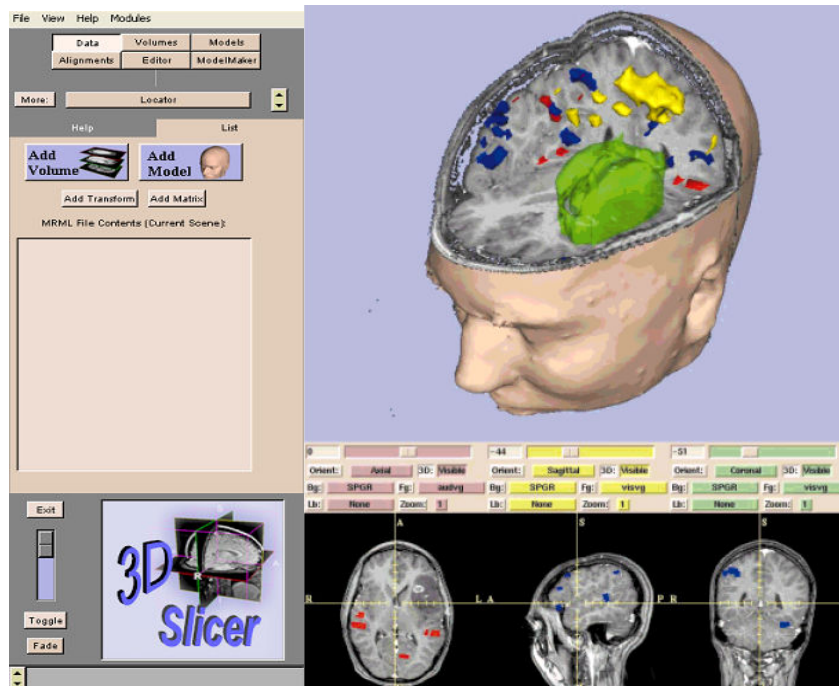


Fig 1. Benutzeroberfläche des 3D Slicer: Links ist das Menüfenster, rechts das Betrachtungsfenster.

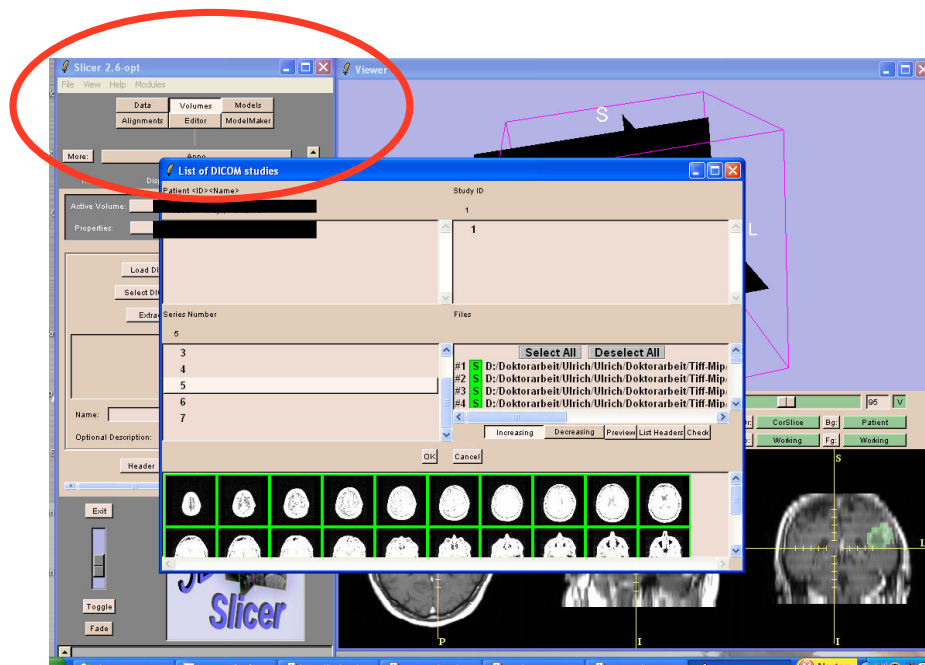


Fig 2. Über die Funktion "Volume" werden die Dicom MRT-DICOM Datensätze in das System eingeladen.

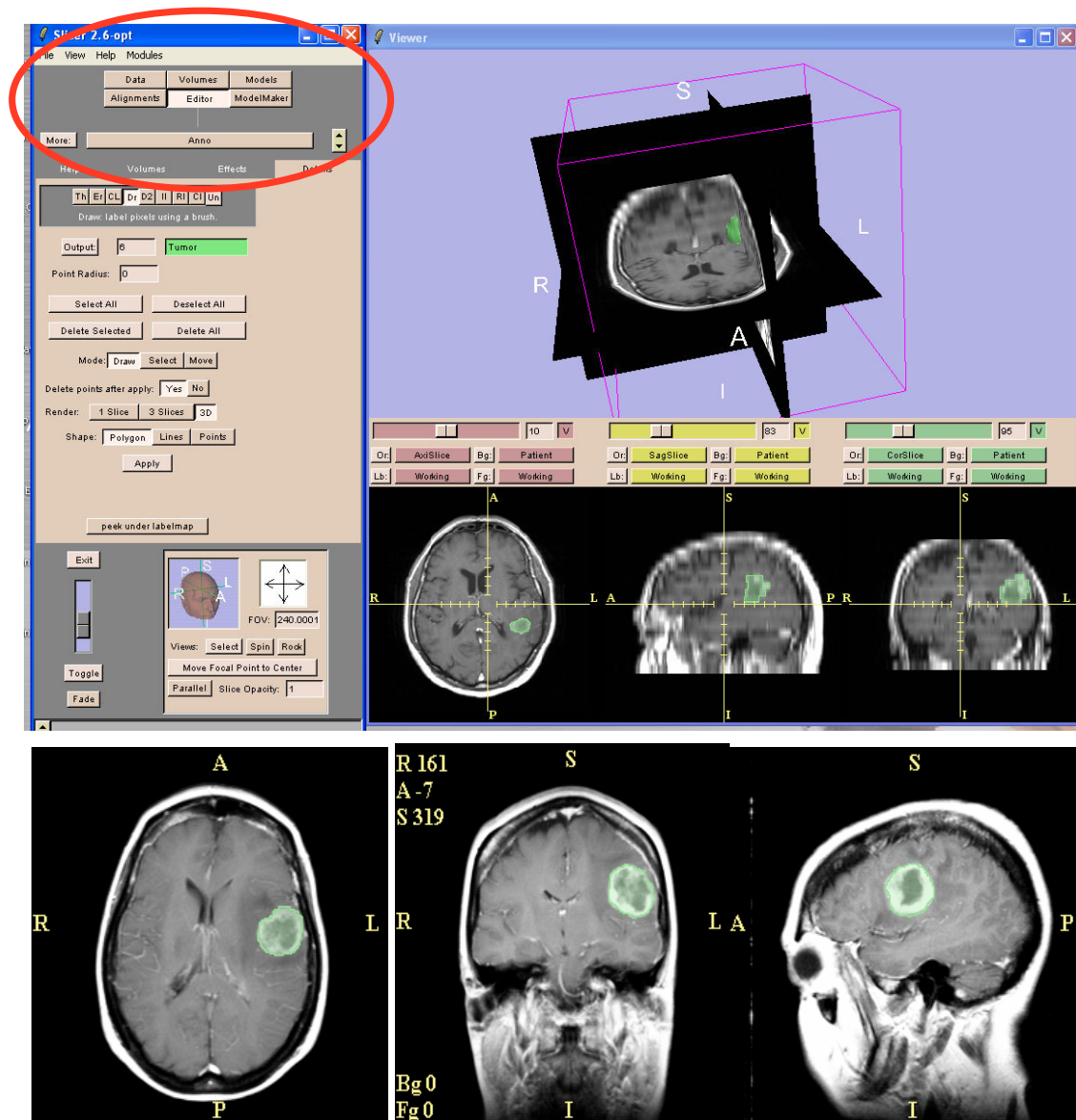


Fig 3. Mit der Bearbeitungsfunktion "Editor" und der Funktion "Draw" können die Glioblastomtumoren in den einzelnen MRT-Schichten in der Sagittal-, Coronal- und Axial-Ebene manuell skizziert werden.

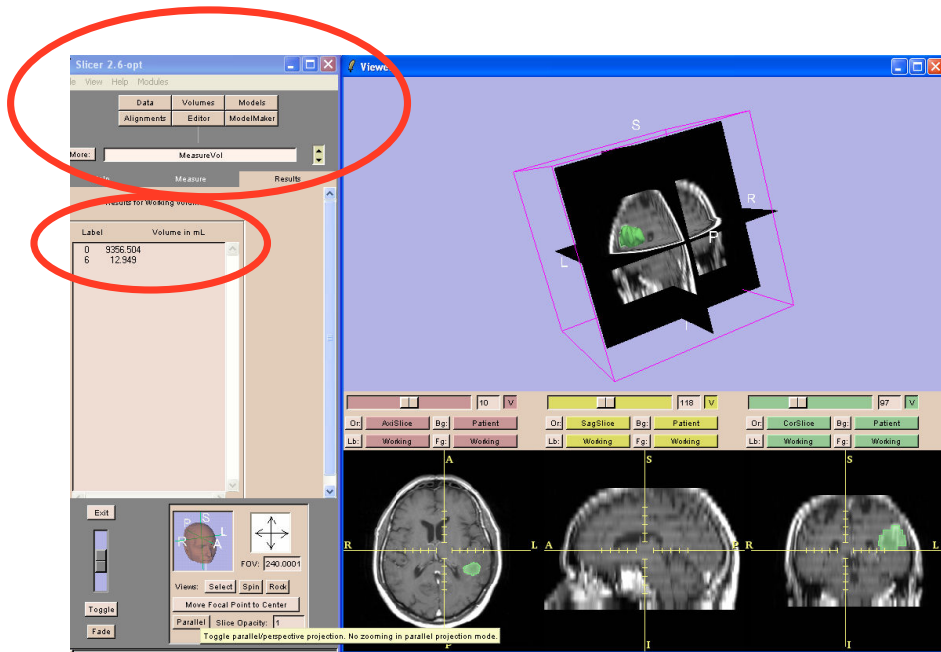


Fig 4. Aus den segmentierten Datensätzen kann über die Funktionstaste "MeasureVol" das Volumen der einzelnen Glioblastome in cm^3 berechnet werden.

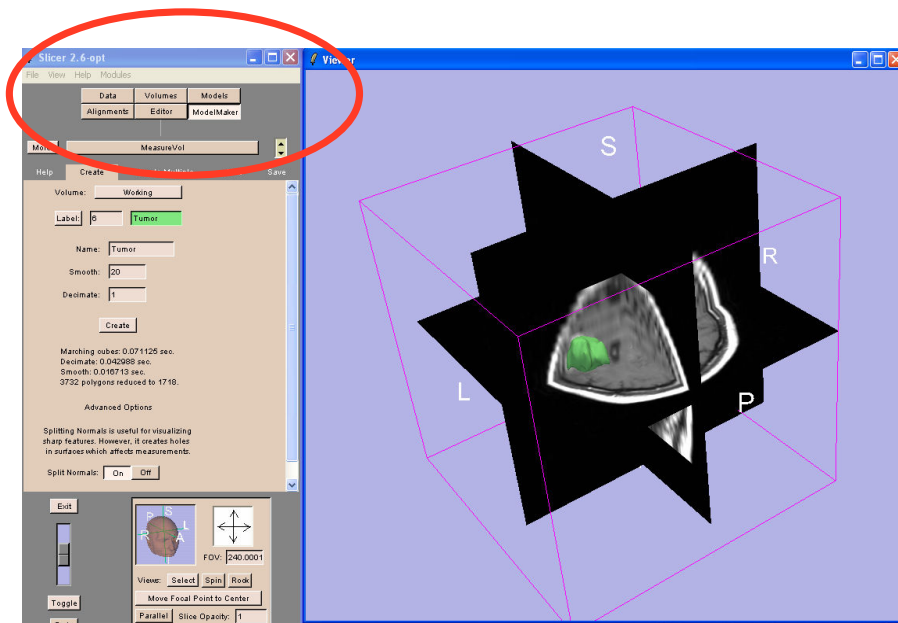


Fig 5. Die Funktion "Modelmaker" stellt die segmentierten Glioblastome in einem dreidimensionalen Modell dar.

2.5 Volumenmessung und Validierung der Segmentationen

Für die Volumenberechnung wurden 16 MRT Datensätze von Patienten mit klinisch und radiologisch gesicherten Glioblastomrezidiven (GBM IV WHO) unter Anwendung vom 3D Slicer (SPL, Boston) je 10mal manuell segmentiert, und anschließend wurde das Volumen (cm³) mit der Funktion *Volume measurement* berechnet.

Die Tumorumfänge wurden berechnet nach:

$$\text{Tumorumfang der Struktur} = n \times a$$

n= Anzahl der Voxel, die eine Segmentierung des Tumors einnimmt.

a= Slice thickness der MRT-Datensätze in mm³ (x, y, z)

Aus den insgesamt 160 manuellen Segmentierungen wurde die Variabilität wie folgt berechnet (100% × Standard Abweichung/ Mittelwert). Die Datensammlung und Tabellierung der Volumenergebnisse des segmentierenden Experten wurde mit Microsoft Excel Spreadsheets (Microsoft, Redmond, Washington) vorgenommen. Eine statistische Beschreibung der Volumenmessungen (Konfidenzintervall, Mittelwert und Standard Abweichung) wurde mit SigmaStat V.12.0 Chicago, Illinois für Microsoft Windows durchgeführt. Das Konfidenzintervall wurde auf 95% festgelegt.

Um eine Aussage über die Qualität der segmentierten Bilddatensätze zu treffen wurde ein vom SPL unter Leitung von Simon et al entwickelter *Simultaneous Truth Algorithmus and Performance Level Estimation* (STAPLE) Algorithmus verwendet.³⁹ Mit STAPLE gelingt der Vergleich von digitalen und physikalischen Phantomen. Des Weiteren deckt es die Spannweite der Variabilität eines Experten auf. Bei dem Algorithmus handelt es sich um ein Datenmodell mit dem Abweichungen der wiederholten manuellen Segmentierungen eines Volumen Datensatzes zwischen einem oder mehrerer Experten verglichen werden können. STAPLE vergleicht die wiederholten

Segmentationen miteinander und berechnet die Deckungsbreite und Abweichung der einzelnen Segmentationen. Daraus ergibt sich die Spezifität und Sensitivität des bearbeitenden Experten. Der Experte ist die Person, die die einzelnen Segmentationen mit dem 3D- Slicer durchführt. Mit Hilfe des STAPLE Algorithmus kann belegt werden, ob ein Experte z.B einen Hirntumor reproduzierbar und präzise segmentiert hat. Die Schätzfunktion des segmentierenden Experten stellt sich folgendermaßen dar:

$$f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \mathbf{p}, \mathbf{q})$$

$$\hat{\mathbf{p}}, \hat{\mathbf{q}} = \arg \max_{\mathbf{p}, \mathbf{q}} \ln f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \mathbf{p}, \mathbf{q})$$

$$\hat{p}_j = \frac{\sum_{i:D_{ij}=1} W_i}{\sum_{i:D_{ij}=1} W_i + \sum_{i:D_{ij}=0} W_i}$$

$$\hat{q}_j = \frac{\sum_{i:D_{ij}=0} (1 - W_i)}{\sum_{i:D_{ij}=1} (1 - W_i) + \sum_{i:D_{ij}=0} (1 - W_i)}$$

- Der Experte **j** macht die Segmentations Entscheidung **D_{ij}**.
- **T_i** ist die binäre wahre Fläche für jeden Voxel **i**.
- Experten Sensitivität **p** und Spezifität **q**
- **W_i** ist die Wahrscheinlichkeit, dass die wahre Fläche gleich 1 ist.

Für die Evaluierung wurden MRT Dicom-Datensätze von 16 Patienten mit radiologisch und klinisch gesicherten Glioblastomrezidiven verwendet. Es handelt sich um 10 männliche und 6 weibliche Patienten im Durchschnittsalter von 63 Jahren (Bereich von 45-68 Jahre). Jeder MRT Datensatz wurde insgesamt zehnmal unter Verwendung des 3D Slicer manuell segmentiert. Es wurden insgesamt 160 manuelle Segmentationen

durchgeführt. Der oben beschriebene STAPLE Algorithmus wurde auf die segmentierten Datensätze angewendet. Die Bearbeitung und Berechnung des STAPLE Protokolls erfolgte auf einem Unix Betriebssystem, Sun Microsystems®, Solaris V.10® im *Surgical Planning Lab* in Boston.⁴⁰ Die Datensammlung und Tabellierung der Spezifität, Sensitivitätswerte des segmentierenden Experten erfolgte in Microsoft Excel Spreadsheets (Microsoft, Redmond, Washington). Die Präzision der Spezifität, Sensitivität und sowie der Volumenmessungen wurde durch ein Konfidenzintervallanalyse (SigmaStat V.12.0 Chicago, Illinois für Microsoft Windows) bestimmt. Das Konfidenzintervall wurde auf 95% festgelegt. Das Bearbeitungsprotokoll und der Algorithmus sind im Anhang näher beschrieben.

Ergänzend wurden anhand von zwei interessanten Fallbeispielen die prä- und post-LITT Tumervolumina ermittelt. Bei dem einen Patienten handelt es sich um einen 47-jährigen Mann mit einem rechts temporooccipital und einem temporopolaren Glioblastomen (WHO Grad IV). Das temporopolare Glioblastom wurde mit einer laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie behandelt und die temporooccipitale Läsion wurde belassen. Bei dem zweiten Patienten handelt es sich um einen 67-jährigen Patienten mit einem parietooccipital diagnostizierten Tumorezidiv (GBM IV WHO). Der Tumor wurde in drei Sitzungen mit einer laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie behandelt. Der postoperative Verlauf der ermittelten Tumervolumina der zwei Fallbeispiele wurde tabellarisch (Microsoft Excel, Redmond, Washington) und graphisch (SigmaStat V12.0 für Microsoft Windows Chicago, Illinois) dargestellt.

3.0 Ergebnisse

3.1 Studienausgänge

Insgesamt wurden 16 Patienten der Studie zwischen Mai 2001 und Juni 2004 eingeschlossen. Bei den Patienten handelte es sich radiologisch und histologisch um gesicherte Rezidive eines Glioblastoms multiforme (GBM IV WHO). Bei allen Patienten wurde mindestens eine Laserbestrahlung vorgenommen. In sechs Fällen erfolgte eine zweite und in drei Fällen wurde eine dritte LITT durchgeführt. In einem Fall wurde eine vierte Lasertherapie vorgenommen. Die durchschnittlich im Tumor applizierte Laserenergie betrug $9,4 \pm 3,3$ KJ. Der Krankenhausaufenthalt der so behandelten Patienten betrug $12,0 \pm 4,2$ Tage. Alter, Geschlecht, die Tumorlokalisation, Histologie, Anzahl der LITT Applikationen und die applizierte Energie der Patienten sind in Tabelle I. zusammengefasst.

Eine intensivmedizinische, postoperative Betreuung dieser Patienten erfolgte lediglich für wenige Stunden nach der durchgeführten Lasertherapie. Klinisch waren postoperativ nach laserinduzierten Thermokoagulationen keine anhaltenden neurologischen Ausfallerscheinungen nachweisbar. Lediglich bei einem Patienten bestand passager eine Schwäche im rechten Arm, obwohl die zu behandelnden Tumoren in der Mehrzahl der Fälle in eloquenten Regionen des Gehirns lokalisiert waren. Drei Patienten entwickelten eine Leukopenie und ein anderer Patient wies eine Thrombozytopenie auf. Bei einem Patienten war ein Anstieg der Transaminasen zu verzeichnen. Entsprechend der klinischen Verläufe musste bei drei Patienten, in einem Fall einmal und in einem zweiten Fall nach sieben Monaten die Chemotherapie mit Temozolomid reduziert und in neun Fällen beendet werden. Die Chemotherapie wurde nach $7,2 \pm 4,1$ Monaten, d. h. $2,0 \pm 1,2$ Monaten vor dem Ableben der Patienten eingestellt. In drei Fällen wurde eine Second line Chemotherapie eingeleitet. Bei zwei von diesen Patienten wurde darüber hinaus gehend eine *Third line* Chemotherapie begonnen. Bei einem Patienten wurde als Palliative Maßnahme ergänzend in einem

anderen Krankenhaus eine photodynamische Therapie durchgeführt. Ein Patient entwickelte eine lokale Infektion am Fuß (Panaritium).

Die durchschnittliche Verlaufsbeobachtung zog sich über 9,1 +/- 6,3 Monate hin. Am Ende der Studie waren 12 von 16 Patienten verstorben. Als Todesursache wurde eine pulmonale Embolie (N=2), septische Mykose (N=1), gastrointestinale Blutung (N=1), Peritonitis nach Sigma-Perforation (N=1) festgestellt. Die verbliebenen Patienten (N=7) starben an Zeichen einer zentralen Regulationsstörung in Folge des Hirnödems. Sämtliche Patienten verstarben Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Ein Patient verstarb innerhalb von 10 Tagen nach Entlassung an der oben beschriebenen Lungenembolie. Sämtliche Patienten überlebten nach Feststellung eines Tumorrezidivs im Durchschnitt 9,4 +/- 1,3 Monate (95% CI 6,8/12,90). Nach durchgeführter LITT betrug die mittlere Überlebenszeit 6,9 +/- 1,7 Monate (95% CI 3,7-10,2). Interessanterweise ergaben sich für das Überleben während der Beobachtungsperiode einzelner Patienten gravierende Auffälligkeiten (Lernkurve). Während der Zeit zwischen 2001 und 2002 (Periode A) betrug die mittlere Überlebenszeit bei 10 Patienten nach LITT nur 5,2 +/- 0,6 Monate (95% CI 4,1-6,3). In der Beobachtungszeit danach (Periode B) 2003-2004 stieg die mittlere Überlebenszeit nach LITT signifikant $P > 0,05$ auf 11,2 +/- 2 Monate (95% CI 7,4 – 15,0) nach der Kaplan Meyer Methode an (Software FPSS Version 12.0). Während der Behandlungsperiode A (2001-2002) betrug die Zeit zwischen Auftreten eines Rezidivs und der Lasertherapie 2 Monate bzw. 0,3 Monate in der Studienperiode B (2003-2004). Des Weiteren war in der ersten Gruppe der KBS niedriger (+/- 8,2) als in der zweiten Gruppe (80 +/- 15,5). Darüber hinaus war das Tumorigen in der Gruppe A ($27,6 \pm 21,0 \text{ cm}^3$) größer als in der Gruppe B ($15,0 \pm 11,0 \text{ cm}^3$).

Tabelle I**Patientenkollektiv und Laserapplikation**

Patienten Nr.	Alter	Geschlecht	Tumorlokalisation	Litt-Therapie (n)	Applizierte Energie (kj) (Sitzung)
1	69	M	Rechts parietooccipital	4	3.0 (1),4.4(2),5.0(3),5.0(4)
2	47	M	Links temporoparietal	3	4.4(1),5.3(2),3.6(3)
3	47	W	Links parietal	2	6.1(1),6.1(2)
4	65	M	Rechts occipital	1	9.5(1)
5	69	M	Rechts parietal	1	5.5(1)
6	65	W	Links parietooccipital	1	11.5(1)
7	66	M	Rechts frontal	1	6.2(1)
8	69	W	Links frontal	1	6.8(1)
9	56	M	Rechts frontoparietal	2	4.3(1),4.8(2)
10	46	M	Rechts temporal	2	4.65(1),4.65(1)
11	44	W	Links Genu corpus callosum	3	5.5(1),5.0(2),6.0(3)
12	61	W	Rechts parasagital	1	9.0(1)
13	40	M	Links temporoparietal	1	8.7(1)
14	49	W	Links frontotemporal	1	8.0(1)
15	64	M	Rechts parietooccipital	1	5.4(1)
16	62	M	Links frotal	1	8.6(1)

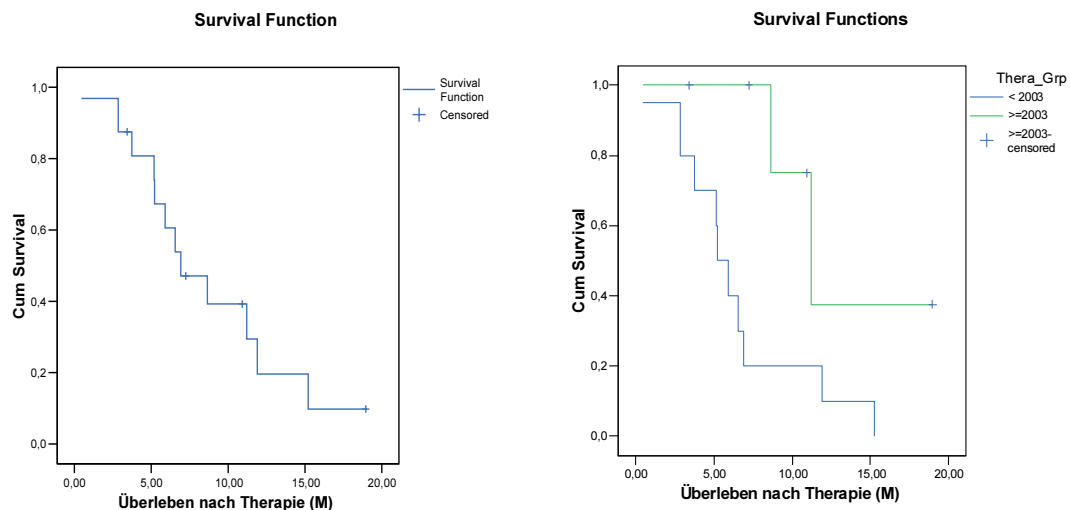
Kaplan Meier Kurven

Abb. 3. Mittlere Überlebenszeit der 16 Patienten nach Behandlung mit kombinierter LITT und Chemotherapie dargestellt in Kaplan Maier Kurven: A) Allgemeine Überlebenszeit nach der ersten LITT Applikation B) Mittlere Überlebenszeit in ersten Periode von 10 Patienten (2001-2002; 5.2 ± 0.6 Monate) und Mittlere Überlebenszeit von 6 Patienten in der zweiten Periode (2003 und 2004; 11.2 ± 2.0 Monate). Die Verteilung der Überlebenszeiten der beiden Perioden ist statistisch signifikant nach dem Log Rank Test von $p = 0.0267$

3.2 Auswertung STAPLE Algorithmus und Volumenmessungen

Nach Auswertung der segmentierten MRT-Datensätzen durch den STAPLE Algorithmus ergab sich für den Experten eine hohe Spezifität und Sensitivität. Es zeigte sich im Durchschnitt eine Spezifität von 0.994 und eine Sensitivität von 0.963. Der Experte hat die 16 Glioblastome reproduzierbar und präzise bei insgesamt 160 Segmentationen wiedergegeben. Der Experte ist in der Lage ein Glioblastom mit hoher Deckungswahrscheinlichkeit reproduzierbar zu segmentieren. Die intra-observer Variabilität (Koeffizienz Varianz) für die manuelle Methode war niedrig. Für die Tumorsegmentation der 16 Fälle war die intra-observer Variabilität für die Spezifität im Durchschnitt 1.13 % (0.17 %- 1.9371 %) und für die Sensitivität im Durchschnitt 2.08 % (1.23 % – 3.109 %). Das gemessene Volumen der 16 Tumoren variierte zwischen 1.638 cm³ und 77.78 cm³. Das Durchschnittstumorvolumen lag bei 22.774 cm³ (SD 17.654, CI 2.756). Die Intra-observer Variabilität (Koeffizienz Varianz) zeigte niedrige Werte und variierte zwischen 0.0015 % und 0.805 % bei einem Durchschnittswert von 0.373% bei 160 durchgeführten Segmentationen in den 16 Patienten. Die Durchschnittswerte der 16 Patienten sind in Tabelle II und die beschreibende Statistik der Spezifität- (q), Sensitivitätsergebnisse (p), die Tumolvolumen und intra-observervariabilität der einzelnen Patienten sind in Tabelle III zusammengefasst.

Tabelle II

Total	Specificity q	Sensitivity p	Volume cm ³
Mean	0.99400	0.96300	22.774
Max	1.00000	0.99900	77.78
Min	0.95000	0.88900	1.638
SD	0.01130	0.02010	17.654
CI	0.00176	0.00314	2.756
CV(%)	1.13	2.08	0.3730

Tabelle III

Patient 1	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³	Patient 2	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³
Seg 1	0.98996	0.96558	8.1220	Seg 1	0.99998	0.98332	45.7690
Seg 2	0.99997	0.95764	8.1650	Seg 2	0.99997	0.96813	45.8800
Seg 3	0.99997	0.98468	8.1610	Seg 3	0.99994	0.93140	45.5500
Seg 4	0.98995	0.96575	8.0630	Seg 4	0.99998	0.97900	45.3750
Seg 5	0.99996	0.96390	8.0590	Seg 5	0.99993	0.92468	45.8800
Seg 6	0.99996	0.97554	8.0360	Seg 6	0.98998	0.91332	45.6590
Seg 7	0.99997	0.98764	8.1092	Seg 7	0.99997	0.95127	45.4980
Seg 8	0.99998	0.95464	8.0920	Seg 8	0.97994	0.94144	45.7630
Seg 9	0.98995	0.98575	8.1350	Seg 9	0.99998	0.96900	45.8730
Seg 10	0.99994	0.96390	8.0820	Seg 10	0.99993	0.98468	45.6530
Mean	0.997	0.9710	8.1020	Mean	0.997	0.9550	45.6900
Max	1.000	0.988	8.1650	Max	1.00000	0.985	45.8800
Min	0.99000	0.955	8.0360	Min	0.98000	0.913	45.3750
SD	0.00484	0.0120	0.0437	SD	0.00675	0.0259	0.1750
CI	0.00346	0.0086	0.0313	CI	0.00483	0.0185	0.1250
CV (%)	0.4854	1.2350	0.0054	CV (%)	1.9371	2.7100	0.3939

Patient 3	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³	Patient 4	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³
Seg 1	0.99992	0.96869	20.7570	Seg 1	0.95981	0.94248	28.1730
Seg 2	0.99995	0.95464	20.4450	Seg 2	0.99995	0.95655	28.0410
Seg 3	0.99996	0.94545	20.5340	Seg 3	0.99996	0.95769	28.2530
Seg 4	0.97998	0.93588	20.7540	Seg 4	0.99999	0.95995	28.1480
Seg 5	0.99997	0.95805	20.7710	Seg 5	0.99998	0.96006	28.2580
Seg 6	0.99992	0.98869	20.6370	Seg 6	0.99981	0.92248	28.4520
Seg 7	0.99995	0.95655	20.8530	Seg 7	0.95995	0.95464	28.3640
Seg 8	0.99996	0.94545	20.9850	Seg 8	0.99996	0.95769	28.3460
Seg 9	0.98998	0.93588	20.8970	Seg 9	0.99999	0.95995	28.3740
Seg 10	0.98997	0.95805	20.8570	Seg 10	0.99998	0.98006	28.2870
Mean	0.99600	0.9550	20.7490	Mean	0.99200	0.9550	28.2700
Max	1.000	0.989	20.9850	Max	1.00000	0.936	28.4520
Min	0.98000	0.98	20.4450	Min	0.96000	0.922	28.0410
SD	0.00698	0.0158	0.1670	SD	0.01690	0.0147	0.1230
CI	0.00499	0.0113	0.1200	CI	0.01210	0.0105	0.0879
CV (%)	0.7008	1.6544	0.8048	CV (%)	1.7030	1.5392	0.4244

Patient 5	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³	Patient 6	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³
Seg 1	0.99994	0.97659	24.4570	Seg 1	0.99994	0.94797	33.5120
Seg 2	0.99987	0.94764	24.5450	Seg 2	0.99999	0.96055	33.6980
Seg 3	0.96990	0.93236	24.4340	Seg 3	0.99999	0.98282	33.6130
Seg 4	0.99993	0.96608	24.5924	Seg 4	0.97994	0.93607	33.5490
Seg 5	0.99991	0.95803	24.4710	Seg 5	0.99999	0.93170	33.6230
Seg 6	0.99994	0.97659	24.4540	Seg 6	0.99994	0.94797	33.5120
Seg 7	0.99987	0.98764	24.4270	Seg 7	0.96999	0.96055	33.4370
Seg 8	0.99990	0.93236	24.4430	Seg 8	0.99999	0.98282	33.4740
Seg 9	0.97993	0.99009	24.4640	Seg 9	0.98994	0.93607	33.5330
Seg 10	0.99991	0.95803	24.4650	Seg 10	0.99999	0.93170	33.4880
Mean	0.99500	0.9630	24.475	Mean	0.99400	0.9520	33.5440
Max	1.00000	0.99	24.592	Max	1.00000	0.983	33.6980
Min	0.97000	0.932	24.427	Min	0.97000	0.932	33.4370
SD	0.01080	0.0208	0.0524	SD	0.01080	0.0195	0.0792
CI	0.00773	0.0149	0.0375	CI	0.00769	0.0139	0.0566
CV (%)	1.0854	2.1599	0.2140	CV (%)	1.0865	2.048	0.2380

Tabelle III

Patient 7	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³	Patient 8	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³
Seg 1	0.99995	0.96097	19.7290	Seg 1	0.96969	0.95230	22.9270
Seg 2	0.97994	0.95634	19.8380	Seg 2	0.99997	0.95048	23.1220
Seg 3	0.99971	0.99009	19.6340	Seg 3	0.99996	0.97106	22.8570
Seg 4	0.99998	0.97296	19.6050	Seg 4	0.99989	0.95936	22.9130
Seg 5	0.94997	0.98983	19.5660	Seg 5	0.96992	0.98539	22.9080
Seg 6	0.99995	0.94097	19.4320	Seg 6	0.99969	0.95230	22.8530
Seg 7	0.99994	0.95634	19.6940	Seg 7	0.99997	0.95048	23.0280
Seg 8	0.99971	0.96608	19.6340	Seg 8	0.98996	0.93106	22.8380
Seg 9	0.99998	0.97296	19.6230	Seg 9	0.99989	0.95936	22.8980
Seg 10	0.98997	0.98983	19.4630	Seg 10	0.99992	0.98539	22.8630
Mean	0.99200	0.97	19.6220	Mean	0.99300	0.96	22.9210
Max	1.00000	0.99	19.8380	Max	1.00000	0.985	23.1220
Min	0.95000	0.941	19.4320	Min	0.97000	0.931	22.8380
SD	0.01620	0.0167	0.1190	SD	0.01260	0.0168	0.0892
CI	0.01160	0.012	0.0854	CI	0.00898	0.012	0.0638
CV (%)	1.633	1.7216	0.6116	CV (%)	1.2688	1.75	0.3926

Patient 9	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³	Patient 10	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³
Seg 1	0.99988	0.98325	18.0260	Seg 1	0.99997	0.95104	17.4350
Seg 2	0.99984	0.93509	18.1880	Seg 2	0.99995	0.99210	17.5720
Seg 3	0.96985	0.95980	18.1010	Seg 3	0.97996	0.92797	17.6180
Seg 4	0.99993	0.95458	17.9930	Seg 4	0.99998	0.95912	17.5930
Seg 5	0.99982	0.99168	17.9890	Seg 5	0.99997	0.98734	17.5020
Seg 6	0.99988	0.94832	18.2710	Seg 6	0.99997	0.94104	17.4910
Seg 7	0.98984	0.93509	17.9040	Seg 7	0.99995	0.96210	17.4240
Seg 8	0.99985	0.95980	18.0400	Seg 8	0.99996	0.96797	17.5150
Seg 9	0.99993	0.97458	18.2620	Seg 9	0.98998	0.95912	17.4520
Seg 10	0.96982	0.99168	17.9340	Seg 10	0.99997	0.98734	17.5790
Mean	0.99300	0.963	18.0710	Mean	0.99700	0.964	17.5180
Max	1.00000	0.992	18.2710	Max	1.00000	0.992	17.6180
Min	0.97000	0.935	17.9040	Min	0.98000	0.928	17.4240
SD	0.01250	0.0212	0.1310	SD	0.00675	0.0209	0.0694
CI	0.00897	0.0152	0.0934	CI	0.00483	0.015	0.0496
CV (%)	1.258	2.201	0.7194	CV (%)	0.677	2.168	0.3999

Patient 11	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³	Patient 12	Specificity q	Sensitivity p	Volumen cm ³
Seg 1	0.99989	0.98788	11.3910	Seg 1	0.99986	0.96003	77.3710
Seg 2	0.97994	0.98050	11.1240	Seg 2	0.97999	0.95453	77.5040
Seg 3	0.99985	0.92385	11.3350	Seg 3	0.99994	0.99877	77.4090
Seg 4	0.98987	0.95322	11.2520	Seg 4	0.99989	0.99907	77.3620
Seg 5	0.99992	0.97471	11.3790	Seg 5	0.99991	0.97859	77.6480
Seg 6	0.99989	0.98788	11.4620	Seg 6	0.99985	0.96003	77.7690
Seg 7	0.95994	0.96050	11.3300	Seg 7	0.99999	0.95453	77.7800
Seg 8	0.95986	0.97385	11.2980	Seg 8	0.98994	0.99877	77.5500
Seg 9	0.99987	0.95322	11.3540	Seg 9	0.99989	0.99907	77.3750
Seg 10	0.99992	0.96471	11.3510	Seg 10	0.97991	0.97859	77.2800
Mean	0.98900	0.966	11.3280	Mean	0.99500	0.978	77.5050
Max	1.00000	0.988	11.4620	Max	1.00000	0.999	77.7800
Min	0.96000	0.924	11.1240	Min	0.98000	0.955	77.2800
SD	0.01660	0.0196	0.0907	SD	0.00848	0.0197	0.1770
CI	0.01190	0.014	0.0649	CI	0.00607	0.0141	0.1270
CV (%)	1.6878	2.0289	0.5729	CV (%)	0.8522	2.0143	0.2333

Tabelle III

Patient 13	Specificity q	Sensitiviy p	Volumen cm ³	Patient 14	Specificity q	Sensitiviy p	Volumen cm ³
Seg 1	0.99995	0.96097	17.3260	Seg 1	0.96969	0.95230	1.6410
Seg 2	0.97994	0.95634	17.4880	Seg 2	0.99997	0.95048	1.6460
Seg 3	0.99971	0.99009	17.3010	Seg 3	0.99996	0.97106	1.6430
Seg 4	0.99998	0.97296	17.3930	Seg 4	0.99989	0.95936	1.6390
Seg 5	0.94997	0.98983	17.4800	Seg 5	0.96992	0.98539	1.6380
Seg 6	0.99995	0.94097	17.3270	Seg 6	0.99969	0.95230	1.6380
Seg 7	0.99994	0.95634	17.3240	Seg 7	0.99997	0.95048	1.6410
Seg 8	0.99971	0.96608	17.3570	Seg 8	0.98996	0.93106	1.6390
Seg 9	0.99998	0.97296	17.5130	Seg 9	0.99989	0.95936	1.6401
Seg 10	0.98997	0.98983	17.4080	Seg 10	0.99992	0.98539	1.6399
Mean	0.98600	0.973	17.3920	Mean	1.00000	0.967	1.6410
Max	1.00000	0.993	17.5130	Max	1.00000	0.985	1.6460
Min	0.95000	0.921	17.3010	Min	0.96969	0.953	1.6380
SD	0.01840	0.0216	0.0779	SD	0.00017	0.0099	0.0025
CI	0.01320	0.0154	0.0557	CI	0.00012	0.00708	0.00176
CV (%)	1.866	2.2199	0.3450	CV (%)	0.17	1.023	0.0018

Patient 15	Specificity q	Sensitiviy p	Volumen cm ³	Patient 16	Specificity q	Sensitiviy p	Volumen cm ³
Seg 1	0.99974	0.93842	6.7200	Seg 1	0.99988	0.96873	10.8710
Seg 2	0.98991	0.98826	6.7650	Seg 2	0.98973	0.95602	10.8040
Seg 3	0.99994	0.88900	6.7610	Seg 3	0.98998	0.95400	10.8090
Seg 4	0.99960	0.94595	6.7630	Seg 4	0.99998	0.97668	10.7920
Seg 5	0.98975	0.94968	6.6990	Seg 5	0.99994	0.98661	10.7980
Seg 6	0.99974	0.93842	6.7730	Seg 6	0.98988	0.96873	10.8740
Seg 7	0.99991	0.95826	6.7410	Seg 7	0.99994	0.94602	10.8080
Seg 8	0.97994	0.98900	6.7530	Seg 8	0.97998	0.92400	10.8090
Seg 9	0.99997	0.94595	6.7480	Seg 9	0.99973	0.97668	10.7860
Seg 10	0.99975	0.97968	6.7580	Seg 10	0.97994	0.98661	10.8080
Mean	0.99600	0.952	6.7480	Mean	0.99300	0.964	10.8160
Max	1.00000	0.989	6.7730	Max	1.00000	0.987	10.8740
Min	0.98000	0.889	6.6990	Min	0.98000	0.924	10.7860
SD	0.00695	0.0296	0.0228	SD	0.00821	0.0196	0.0308
CI	0.00498	0.0212	0.0163	CI	0.00588	0.0141	0.0221
CV (%)	0.6977	3.109	0.3377	CV (%)	0.8267	2.033	0.2847

3.3 Angewandte Fallbeispiele

Fallbeispiel 1.

Bei einem 47-jährigen Mann wurde im Dezember 2000 ein GBM rechts temporooccipital diagnostiziert. Zu dieser Zeit wurde der Patient mit einem Karnofsky-Index 70 mit Kopfschmerzen, leichter Gangunsicherheit und Schwierigkeiten beim Lesen im Krankenhaus eingeliefert. Im Januar 2001 erfolgte eine Kraniotomie und Tumoroperation. Postoperativ wurde eine konventionelle Strahlentherapie (50.4 Gy) durchgeführt. Vier Monate später entwickelte sich lokal ein Tumorrezidiv. Darüber

hinaus wurde ein zweiter Tumor temporopolar festgestellt. Im April 2001 wurde dann das temporooccipitale Tumorrezidiv erneut operiert. Der zweite temporopolare Tumoranteil wurde wegen nicht raumfordernder Zeichen belassen. Im Juni 2001 stellte sich der Patient in der Klinik mit aktuellen MRT-Bildern vor. Der Karnofsky Index wurde zu dieser Zeit mit 60 angegeben. Nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission war der Patient damit einverstanden, den zweiten Tumor temporopolar lasertherapeutisch behandeln zu lassen. Im Juli 2001 erfolgte eine laserinduzierte Thermokoagulation (Laserenergie 5 KJ). Ergänzend wurde eine Chemotherapie mit Temozolomid innerhalb von 24 Stunden nach der Laserbestrahlung eingeleitet und in der folgenden Zeit monatlich fortgesetzt, und zwar $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{Tag}$ über fünf darauf folgende Tage. Der Patient tolerierte die Prozeduren gut und verlies das Krankenhaus gegen ärztlichen Rat bereits zwei Tage nach der durchgeführten LITT. Die zweite Laserbehandlung wurde vier Wochen später (Laserenergie 5,6 KJ) wiederum komplikationslos vorgenommen.

Im November 2001 zeigte die routinemäßig durchgeführte MRT-Kontrolle einen nicht an Größe zugenommenen lasertherapeutisch behandelten Tumor temporopolar, während bei dem operierten Tumor temporooccipital erneut eine Tumorprogression nachweisbar war. Aufgrund dessen wurden die Chemotherapeutika Temozolomid durch Nimostin und Doxorubicin ersetzt. Allerdings musste die weitere Behandlung wegen interstinaler Beschwerden abgesetzt und auf Hydroxurea und Teniposid umgestellt werden. Der Rezidivtumor zeigte unterdessen eine Größenzunahme. Da die Lebensqualität des Patienten (Karnofskyindex 70) relativ gut war, wurde entschieden, bei dem inzwischen relativ großen Rezidivtumor zumindest eine Teilbestrahlung mittels Laser vorzunehmen.

Die Laserbehandlung (8,5 KJ) erfolgte im Februar 2002. Die MRT-Verlaufsuntersuchungen zeigten eine zunehmende Größenzunahme des temporooccipital gelegenen Rezidivtumors. Dagegen war bei dem temporpolar gelegenen zweiten Tumor nach der initial durchgeführten LITT keine Tumorprogression zu verzeichnen. Das Volumen im Temporalpol ist initial von $18,1\text{ cm}^3$ nach der ersten LITT-Applikation auf $15,211\text{ cm}^3$ und nach der zweiten LITT-Applikation bei letzten MRT-Kontrolle auf $8,353\text{ cm}^3$ reduziert wurden. Im Gegenzug ist das Volumen vom temporooccipitalen Glioblastom vom Juli 2001 von $24,648\text{ cm}^3$ auf $77,325\text{ cm}^3$ im Februar 2002 angestiegen.

Die Ergebnisse der entsprechenden Volumenmessungen und 3D Modelle der Tumoren sind in Abb. 4 dargestellt. Die Daten weisen eindeutig nach, dass der primär lasertherapeutisch behandelte Tumor sich verkleinert hat, während bei dem temporooccipital gelegenen Tumor weiterhin eine Größenzunahme zu verzeichnen war. Trotz allem lebte der Patient weitere 5 Monate und verstarb im August 2002 unter den Zeichen einer zentralen Regulationsstörung, 16 Monate nach Feststellung eines GBM-Rezidivs.

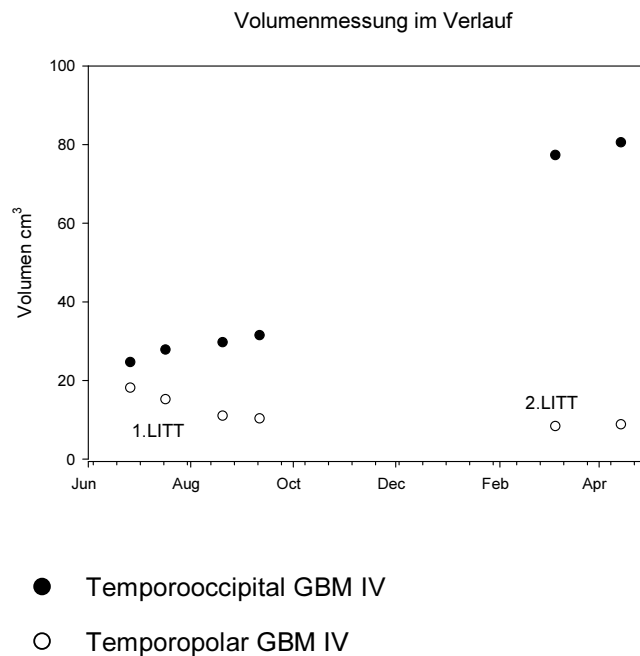


Abb. 4. Die Abbildung illustriert die Volumenmessung der bifokalen Glioblastom multiforme im Verlauf. Das Volumen des temporalpolar gelegenen Glioblastom hat sich initial von $18,1 \text{ cm}^3$ im Juli 2001 nach der ersten LITT-Applikation auf $15,211 \text{ cm}^3$ und nach der zweiten LITT-Applikation im April 2002 bei der letzten MRT-Kontrolle auf $8,353 \text{ cm}^3$ verkleinert.. Im Gegensatz dazu zeigte der temporooccipital gelegene Tumor einen Volumenanstieg von $24,648 \text{ cm}^3$ auf $77,325 \text{ cm}^3$.

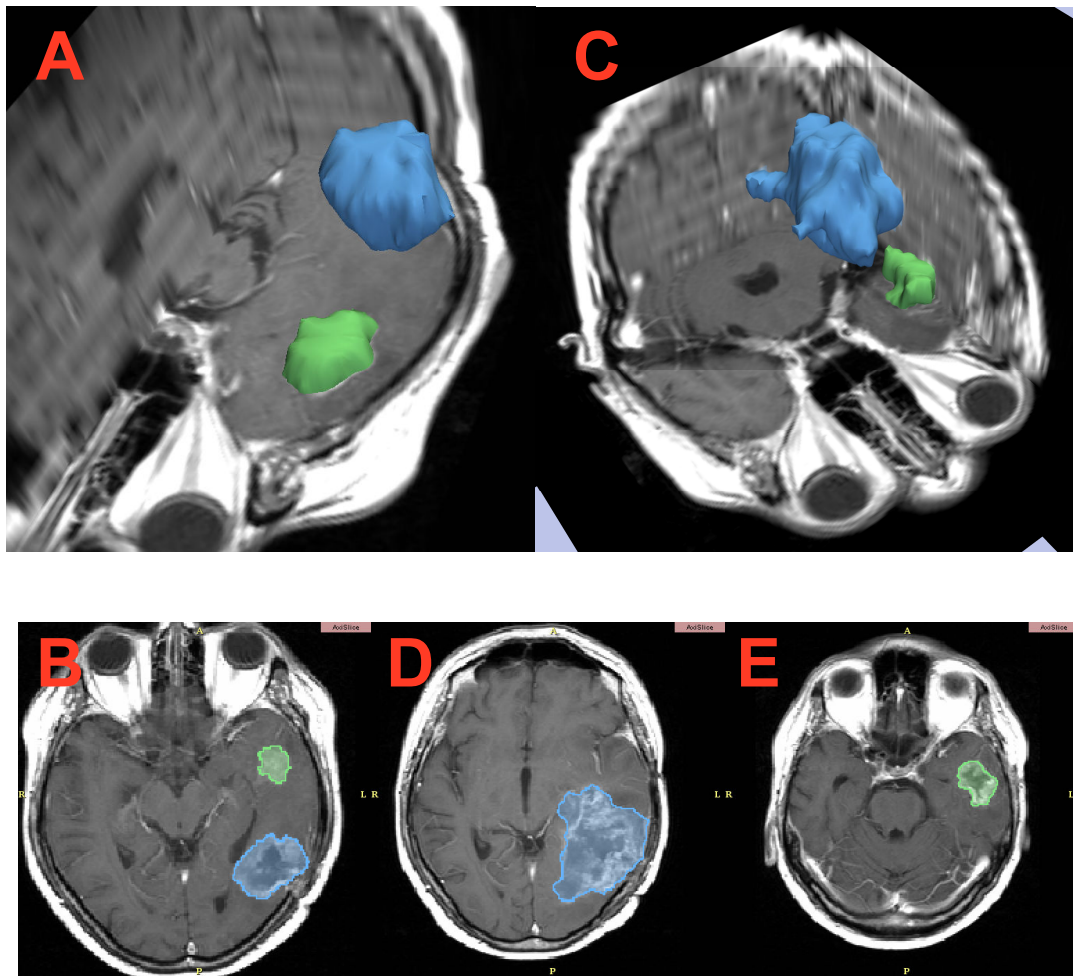


Fig 6.

Axiale und dreidimensionale Screenshots des 3D Slicers zeigen das bifokale Glioblastom multiforme-Rezidiv im Verlauf. (A) Die 3D-Slicer Darstellung des bifokalen Glioblastoms ergibt im Juli 2001 ein Volumen des temporopolar gelegenen Glioblastoms von 18.1 cm^3 und des temporooccipitalen Glioblastoms von $24,648 \text{ cm}^3$, sowie eine axiale Darstellung der Tumoren (B). Die 3D Slicer Darstellung des bifokalen Glioblastome zeigt im April 2002 ein reduziertes Volumen des temporopolar gelegenen Glioblastoms von $8,353 \text{ cm}^3$ und einen Anstieg des temporo-occipital gelegenen Glioblastoms von $77,325 \text{ cm}^3$ (C), sowie die axiale Darstellung der Tumoren (D,E).

Fallbeispiel 2.

Bei einem 67-jährigen Patienten wurde erstmals ein parietooccipitaler Tumor (GBM IV WHO) diagnostiziert. Im Juli 2000 wurde der Patient mit einem Karnofsky-Index von 90 wegen leichter Kopfschmerzen und zunehmender Schwäche im Bereich des linken Unterschenkels und linken Fußes im Krankenhaus eingeliefert. Die CT- und MRT-Aufnahmen zeigten einen parietooccipital raumfordernden Tumor. Es erfolgte eine offene Tumoresektion. Histologisch handelte es sich um ein GBM IV WHO. Postoperativ wurde ergänzend eine konventionelle Strahlenbehandlung mit 60 Gy durchgeführt. Im Mai 2001 wurde der Patient mit einer inkompletten Hemiparese erneut stationär aufgenommen, wobei kernspintomographisch ein Tumorrezidiv nachweisbar war. Aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes mit einem Karnofsky-Index 60 wurde von einer erneuten Operation Abstand genommen. Die Dexamethason-Medikation wurde erhöht. Der Karnofsky-Index verbesserte sich auf 70. Nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission wurde mit dem Patienten vereinbart, dass eine lokale LITT im Mai 2001 durchgeführt werden konnte. Der Patient tolerierte die LITT komplikationslos. Allerdings traten in den folgenden Tagen eine, wahrscheinlich Cortison bedingte, gastrointestinale Blutung bei einer in 1973 durchgeführte Billroth-II Resektion auf. Die Blutung musste operativ versorgt werden. Der Patient erholte sich postoperativ schnell und konnte 10 Tage später aus dem Krankenhaus wieder entlassen werden. In den darauf folgenden Monaten war in den nicht lasertherapeutisch behandelten Tumoranteilen ein zunehmendes Tumorwachstum kernspintomographisch nachweisbar. Daraufhin wurden zwei weitere lasertherapeutische Behandlungen lokal (a 8,5 KJ) vorgenommen. Bereits unmittelbar nach der ersten LITT wurde jede vier Wochen eine Chemotherapie mit Temozolomid ($200\text{mg}/\text{m}^2$, 5 Tage) eingeleitet. Im März 2002 erfolgte eine vierte LITT (8,5 KJ), ohne dass sich der neurologische Status veränderte. Allerdings musste die Medikation mit Temolzolomid auf $100\text{mg}/\text{m}^2$ wegen nachweisbarer Myelodepression reduziert werden. In der darauf folgenden Zeit verschlechterte sich der Allgemeinzustand, und der Karnofsky-Index sank auf 50. Im August 2002, 15 Monate nach der initial durchgeführten Lasertherapie, verstarb der Patient unter den Zeichen einer zentralen Regulationsstörung. Durch die partiell applizierte LITT konnte das Tumolvolumen von

45,426 cm³ im Juni 2001 auf 39.506 cm³ im August 2001 reduziert werden. Im weiteren Verlauf ist das Tumolvolumen der nicht lasertherapeutisch behandelten Tumoranteile von 39,909 cm³ im August 2001 auf ein Volumen von 82,723 cm³ im März 2002 angestiegen. Die daraufhin durchgeführte LITT konnte das Tumolvolumen auf 78,71 cm³ reduzieren. Die Ergebnisse der entsprechenden Volumenmessungen und 3D Modelle der Tumoren sind in Abb. 5 dargestellt.

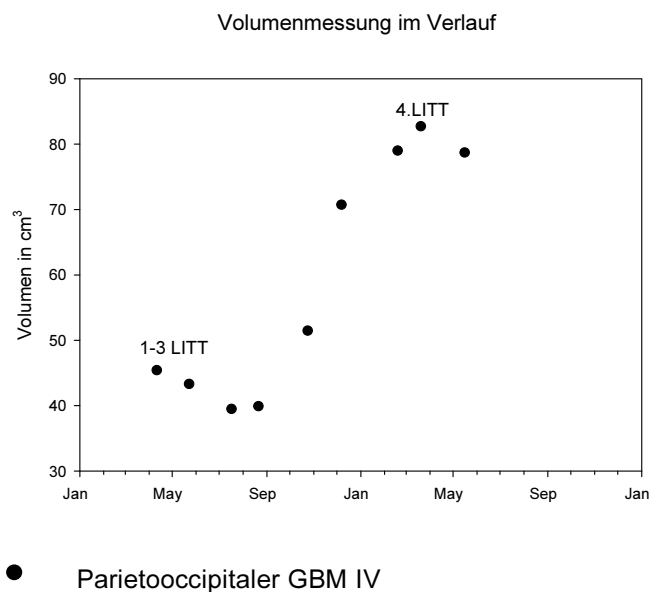
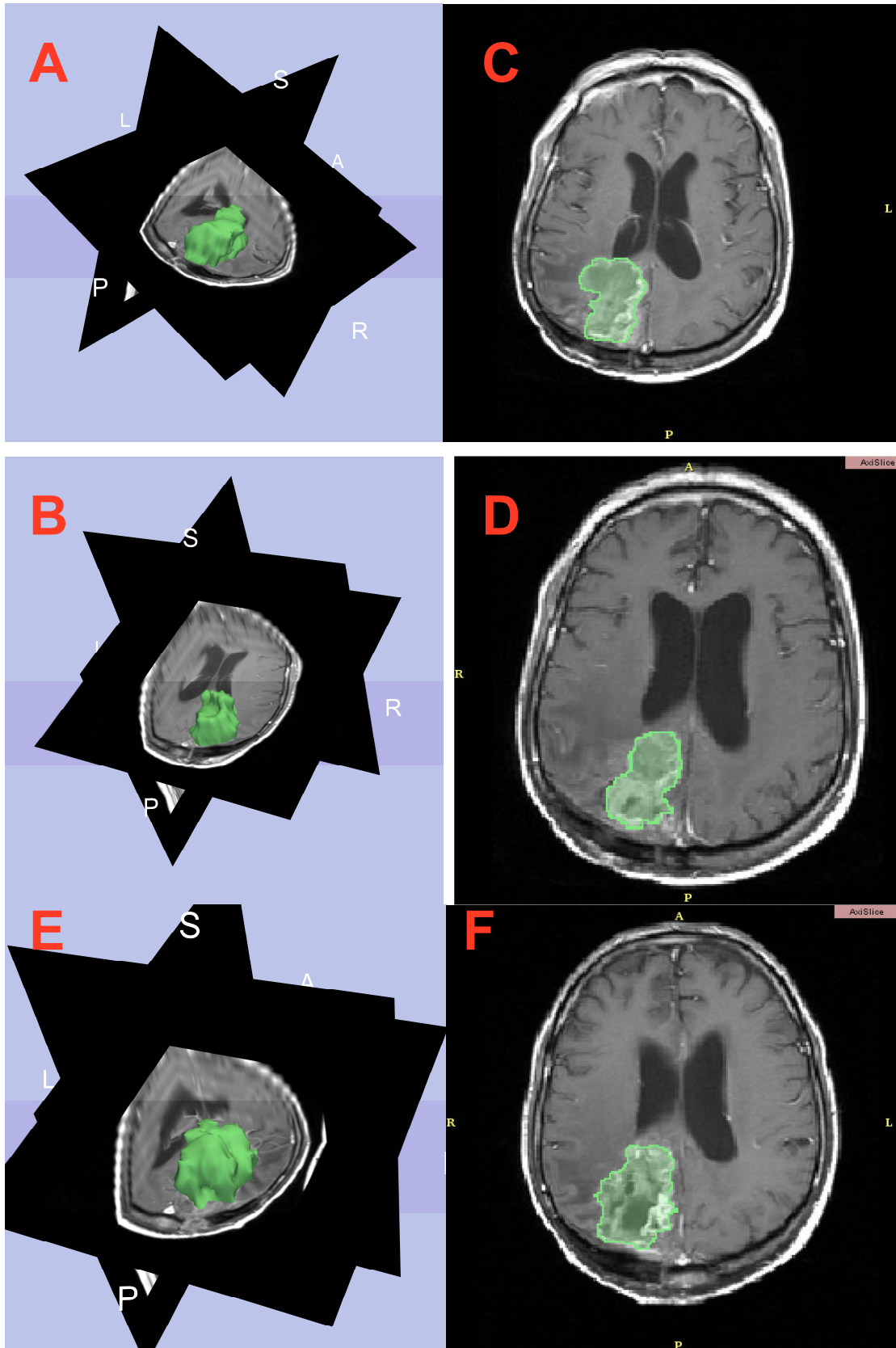


Abb. 5.

Die Abbildung zeigt die Volumenmessungen des parietooccipitalen Glioblastom multiforme Residiv im Verlauf. Das Tumolvolumen nimmt durch die partiell applizierte LITT von 45,426 cm³ im Juni 2001 auf 39.506 cm³ im August 2001 ab. Im weiteren Verlauf stieg das Tumolvolumen der nicht lasertherapeutisch behandelten Tumoranteile von 39,909 cm³ im August 2001 auf ein Volumen von 82,723 cm³ im März 2002 an. Nach einer zusätzlichen durchgeführten LITT wird ein Volumen von 78,71 cm³ gemessen.



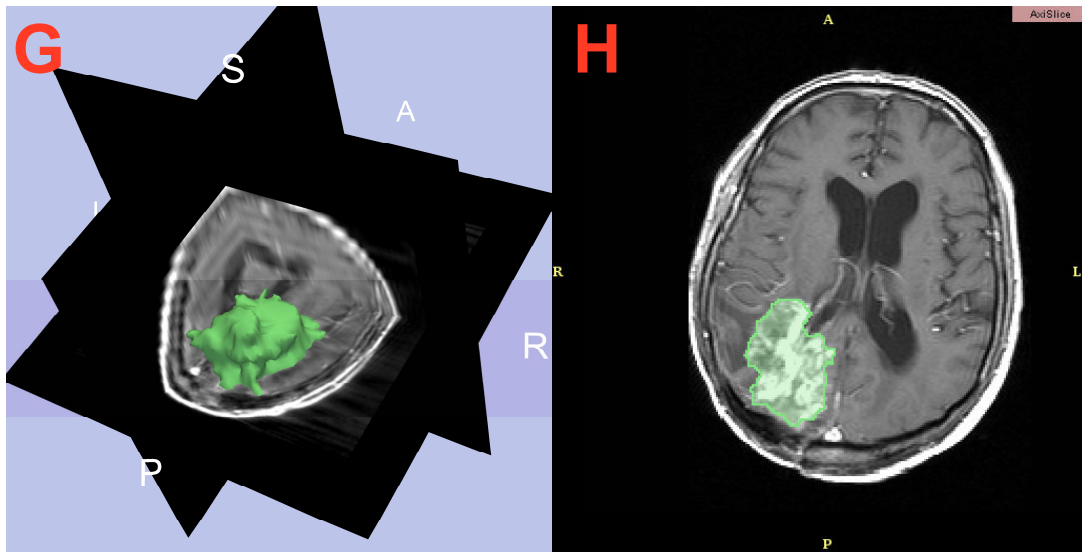


Abb. 6.

Axiale und dreidimensionale Screenshots des 3D Slicers zeigen das parietooccipitale Glioblastom multiforme -Rezidiv im Verlauf. Die 3D-Slicer Darstellung des parietooccipitalen Glioblastoms veranschaulicht ein Volumen von $45,426 \text{ cm}^3$ im Juni 2001 (A) und nach der partiell applizierten LITT ein Volumen von $39,506 \text{ cm}^3$ im August 2001 (B), sowie axiale Aufnahmen (C, D). Im weiteren Verlauf ist das Tumolvolumen der nicht lasertherapeutisch behandelten Tumoranteile auf ein Volumen von $82,723 \text{ cm}^3$ im März 2002 (E, F) angestiegen. In einer weiteren durchgeführten LITT konnte das Volumen auf $78,71 \text{ cm}^3$ (G, H) reduziert werden.

4.0 Diskussion

Um das Ansprechen einer Tumorbehandlung, vor allem in Verlaufsstudien, beurteilen zu können, ist die präzise und reproduzierbare Messung von Tumolvolumen extrem wichtig. Im klinischen Alltag wird in der Regel der größte Tumordiameter als Ersatzparameter zur Messung von Tumolvolumen benutzt. Da aber solide Tumoren dreidimensionale Objekte darstellen, und bei malignen Tumoren Ausläufer in verschiedene Richtungen vorliegen, spiegelt die eindimensionale Tumolvolumenbestimmung nicht das wahre Tumolvolumen wieder.⁴¹⁻⁴³ In der stereotaktischen Onkologie waren bekanntermaßen schon immer mehrdimensionale Bilddaten erforderlich, um Patienten erfolgreich behandeln zu können. Die stereotaktischen Planungssysteme erlauben dem Chirurgen spezielle Strukturen anzuzielen und komplikationslos zu erreichen. Traditionell werden dazu 3D-Datensätze herangezogen. Die Trajektionslinien werden Schicht für Schicht in Verbindung mit dem anatomischen Wissen des Arztes festgelegt. Dreidimensionale Software-Applikationen haben die Planung solcher Procedures in der stereotaktischen Neurochirurgie inzwischen auf ein hohes Niveau gestellt.^{5, 6} Die Visualisierung von Bilddaten und vor allem die Darstellung dreidimensionaler Grafiken ist aber zeitaufwendig und kostspielig. Bei der Beurteilung von Tumoren z. B. ist die graphische Software nur dann brauchbar, wenn sich auch daraus klinische, entweder operative oder medizinische Konsequenzen ergeben. Die klinische Anwendung spezieller Computerprogramme sollte zumindest das weitere Vorgehen bei dem Patienten mit bestimmen. Das trifft vor allem für komplexe 3D-Planungssysteme zu. Die vorliegende wissenschaftliche Studie beschreibt die Anwendung der 3D-Slicer Software zur graphischen Darstellung und Volumenmessung lasertherapeutisch behandelter Glioblastome. Darüber hinaus wird zur Beurteilung der Präzision und Reproduzierbarkeit des segmentierenden Experten der STAPLE Algorithmus angewandt. Die Tumorumfänge der Glioblastome von 16 Patienten wurden im Rahmen einer laserinduzierten Thermotherapie-Studie unter Benutzung des 3D-Slicers erfolgreich bestimmt. Die Reproduzierbarkeit und Präzision der Messungen konnten durch Bestimmung der Spezifität und Sensivität mit dem STAPLE Algorithmus

belegt werden. Es zeigte sich eine niedrige Varianz für die Tumormessung und für die STAPLE-Ergebnisse.

Der 3D Slicer unterstützt die 3D-Visualisierung und 3D Generierung, semiautomatische Segmentation, Registration und quantitative Analyse von radiologischen Bilddaten. Im Vergleich mit vorhandenen Softwareprogrammen, zum Beispiel Analyse, Medx, und MNI, zeigen diese eine breite Sammlung an Instrumenten zur Datenanalyse und prä-operativen Planung, aber unterstützen keine Surgical guidance.⁴⁴⁻⁴⁹ Dagegen gibt es Anwendungen, wie das Localite und Vislan, die ein Surgical Guidance Program beinhalten, aber dafür eine geringere Anwendung für Planung und Analyse vorweisen.^{30, 50} Der 3D Slicer ist die erste Software, die zur Navigation im offenen MRT Scanner integriert werden konnte.²³ Des Weiteren unterstützt der 3D Slicer das *Medical Reality Modeling Language*, d.h. aus heterogenen Datensätzen werden 3D Modelle hergestellt und in Beziehung zu Geometrischen Strukturen gesetzt. Der 3D Slicer ist eine frei erhältliche, *Open Source* Software für Kliniker und Wissenschaftler. Es enthält ein modulares und erweiterbares Design zum Ausbau und Erweiterung seiner Werkzeuge.

Die 3D Slicer Software kommt mittlerweile in verschiedenen Fachbereichen, wie zum Beispiel in der Orthopädie, Urologie, HNO, Kardiologie, Neurochirurgie und Gynäkologie zur graphischen Beurteilung, Volumenmessung und als Erweiterungs-Modul zur Anwendung. In einer retrospektiven Studie, beschreibt Nakajima et al die Anwendung des 3D Slicers in 14 Patienten zur Oberflächendarstellung und Volumenmessung des 3. und 4. Ventrikel und zeigt eine signifikant bessere Darstellung der intrakraniellen, subependymalen Arterien, kranialen Nerven und Läsionen im Vergleich zur herkömmlichen virtuellen Endoscopie.⁵¹ Verhey et al beschreibt die Anwendung von Echokardiographiedaten im 3D Slicer zur Verbesserung der klinischen Interpretation und Visualisierung bei Mitralklappenläsionen.⁵² In einer retrospektiven Studie von 51 Patienten mit idiopathischen Hydrocephalus beschreibt McConnell et al Ventrikelvolumen und Veränderungen unter Verwendung des 3D-Slicers nach Implantation eines *Codman Hakim* Ventrikel Shunts.⁵³ Hunter et al verwendet die 3D-

Slicer Software zur Bestimmung des Knorpelvolumens in 133 MRT-Datensätzen und korreliert diese zu den Kniebeschwerden. Die Autoren zeigen eine Zunahme der Beschwerden mit abnehmenden Knorpelvolumen.⁵⁴ Die Arbeitsgruppe von Li et al verwendet die 3D Slicer Software zur Rekonstruktion, Volumenmessung und 3D-Darstellung nasotemporale Strukturen für die *Chinesische Human Data Base*.⁵⁵ In einer weiteren Studie, rekonstruierte Lui et al mit dem 3D Slicer die Cochlea unter Verwendung von histologischen Datensätzen und entwickelt ein virtuelles Endoskop zur Implantation von Cochleaimplantaten.⁵⁶ Rodt et al verwendet den 3D Slicer zur prä-operativen Planung und 3D-Simulation einer frontoorbitalen Osteotomie bei einem Kind mit metopischer Synostose.⁵⁷ Brem et al ermittelt aus 5 MRT Datensätzen die Femur- und Tibia-Knorpelvolumina unter Benutzung des 3D Slicer und analysiert die Segmentation auf ihre Reproduzierbarkeit. Die Autoren zeigten eine Koeffizienz Varianz von 1.4%;1.8%;1.3%.⁵⁸ Nabavi et al verwendet die 3D Slicer Software zur Berechnung von „BrainShift“ und Hirnvolumen in 25 Patienten bei navigierten neurochirurgischen Eingriffen in einem offenen MRT. Der „Brain Shift“ in der Serie erstreckte sich von in einem Bereich von 0 bis 5cm. Des Weiteren erhöhte sich das Hirnvolumen zum Ende der Operationen um $92.7 \pm 7\%$.⁵⁹ In einer weiteren Studie beschreibt Nabavi et al die Verwendung des 3D Slicers bei 500 Kraniotomien und 100 Biopsien als verlässliches und beständiges System⁶⁰. Abe et al erweitert den 3D Slicer zur einer Navigation Software für die intra-operative Anwendung Thermokoagulation mittels Mikrowellen bei der Behandlung von 8 Patienten mit metastatischen Lebertumoren. Die Navigation gesteuerte perkutane Punktion der Metastasen war erfolgreich ohne Komplikationen.⁶¹ Hsu et al verwendet die 3D Slicer Software zur Beurteilung und Darstellung von MRT-Datensätzen der Beckenbodenmuskulatur von 30 Patienten mit Beckenbodenprolaps und 30 Patienten mit einem normalen Beckboden. Die Autoren fanden signifikante Unterschiede in den Muskelstrukturen.⁶² Die Arbeit von Pichon et al ist der erste Versuch im 3D-Slicer eine automatische Segmentation von medizinischen Objekten zu generieren. Das System basiert auf einer angelernten und nicht parametrischen Schätzung der zu segmentierten Region. Der Algorithmus ist laut der Autoren einfach in der Anwendung, schnell und vielseitig anwendbar.⁶³

In der Literatur sind verschiedene Algorithmen zur Bestimmung von Tumorzellen mit vergleichbaren Ergebnissen beschrieben. In der Arbeitsgruppe von Letteboer et al variierte das Tumorzellen von 20 Hirntumoren zwischen 2.7cm^3 und 81.9cm^3 unter Verwendung des *Watershed* Algorithmus.¹⁸ In einer weiteren Studie zeigt Hata et al unter Verwendung des *fuzzz-connected* Segmentation Algorithmus in sieben Gliomen ebenfalls ein vergleichbares Tumorzellen von 17.1cm^3 bis zu 206.7cm^3 .⁶⁴ Die Arbeit von Moonis et al zeigt unter Verwendung eines *fuzzy-connected* Algorithmus in der Segmentation von 19 Hirntumoren vergleichbare Koeffizient- Varianzen mit Werten zwischen 0.15 % und 0.37% .⁶⁵ Kaus et al vergleicht mit dem 3D Slicer die manuelle Segmentation von niedriggradigen Gliomen mit einer automatischen Segmentation und zeigt vergleichbare Koeffizient-Varianz Werte von 0,14% bis 4.70% für die automatische Segmentation und Varianz Werte von 0.80% bis 3.28% für die manuelle Methode.⁶⁶ Die Arbeitsgruppe von Vijayakumar beschreibt unter Anwendung eines *Best Matching Unit* Algorithmus eine Spezifität von 0.93 und Sensitivität 0.86 bei der Segmentation von Glioblastomen.⁶⁷ In einer früheren Arbeit von Vaidyanathan et al benutzt er einen *semi-supervised fuzzy* Algorithmus (SFCM), *k nearest neighbor* (kNN) und eine *seed growing* (ISG-SG) Methode zur Bestimmung von Veränderungen der Tumorzellen in einer Serie von acht Glioblastompatienten. Die intra-observer Reproduzierbarkeit war für die SFCM mit 5.8%, kNN mit 6.6% und ISG-SG mit 8.9% deutlich höher als die in der Serie dieser Arbeit.²⁰

Die Charakterisierung und Quantifizierung von segmentierten medizinischen Bilddaten stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Die Genauigkeit und Präzision von segmentierten Bilddaten, ohne eine bekannte *Ground Truth* und Referenz zu ermitteln ist ein bekanntes Problem. Eine Anzahl von verschiedenen Methoden zur Beurteilung von Segmentation ist in der Literatur beschrieben. In dieser Arbeit ist der von Simon et al entwickelte STAPLE Algorithmus zur Beurteilung der Segmentation verwendet worden.³⁹ Mit STAPLE gelingt der Vergleich von digitalen und physikalischen Phantomen, des Weiteren deckt es die Spannweite der Variabilität des segmentierten Experten auf. Fletcher-Heath et al schlägt eine automatische Segmentations-Methode unter Verwendung einer unbeaufsichtigten *fuzzy clustering*

Methode vor.⁶⁸ Clark et al berichtet über eine *knowledge based* Technik zur Segmentaion von Hirntumoren. Bei dieser Technik verwendete die Arbeitsgruppe konventionelle MRT Daten (T1-Wichtung, Protonen Wichtung, T2 Wichtung) in einem System mit multispektraler Analyse.⁶⁹ Liu et al schlägt ein zur Quantifizierung von hochgradigen Gliomen einer fuzzy connectedness-System vor. Bei dieser Methode sind mit Gadolinium verstärkte T1 gewichtete MRT Datensätze benutzt worden, um Informationen über verschiedene Aspekte und Nachbarschaftsverhältnisse der Tumoren zu ermitteln.⁷⁰ Zhou et al verwenden einen *one class support Vector machine* (SVM) System zur Extraktion von 24 MRT Datensätzen zur Bestimmung des Volumen von verschiedenen Typen von Hirntumoren. Die Tumoren zeigten im Durchschnitt eine 83% Übereinstimmung bei einem durch einen Radiologen festgelegten Tumolvolumen.⁷¹ In der Methode von Archip et al wird ein System zur Validation von Hirntumoren vorgeschlagen. Es schlägt die Verwendung von T1 gewichteten MRT Datensätzen, eine Segmentation von je vier unabhängigen Experten und eine automatische Segmentation vor. Des Weiteren wird ein semiautomatischer so genannter Fiedler Eigenvektor in der Studie vorgestellt. Die Leistung der einzelnen Segmentation wird dann durch STAPLE beurteilt.⁷²

Es sind zwei Arbeiten beschrieben, die den STAPLE mit alternativ Algorithmen zur Beurteilung von Segmentationen vergleichen. In einer Arbeit vergleicht Bouix et al die Anwendung des *Williams index*, STAPLE und die des *Multidimensionalen Scaling* zur Beurteilung von 40 MRT Datensätzen und zeigen das alle drei Techniken vergleichbare Ergebnisse zur Beurteilung der Qualität von Segmentation ohne bekannte *ground truth* liefern. Der STAPLE Algorithmus ist das inhaltsrechte und die umfassende Auswertung aber im Vergleich zum MDS und Williams index erheblich zeitaufwendiger und komplexer⁷³. In einer weiteren Studie von sieben automatisch segmentierten Gehirn Arealen zeigt Fernandez vergleichbare Resultate des STAPLE Algorithmus und des Williams Index. Die Autoren empfehlen aber den Williams index wegen der einfacheren und schnelleren Anwendung zur Qualitätsbeurteilung von Segmentationen.⁷⁴ Zou et al benutzt den Dice Similarity Koeffizient zur Beurteilung von mit dem 3D Slicer segmentierten 1.5T MRT Datensätzen von 3 Meningiomen und 3 Glioblastomen in

Bezug auf die Reproduzierbarkeit und die räumliche Überlappung. In Segmentationen wurden grosse Überlappungs-Abweichungen in den DSC Werten von 0.519 bis 0.893 bei den Meningiomen und von 0.490 bis 0.899 festgestellt. Der DSC stellt eine einfache und brauchbare Methode zur Beurteilung räumlicher Überlappungen und Reproduzierbarkeit von Segmentationen als STAPLE dar.⁷⁵

Der 3D Slicer erlaubt in diesem Zusammenhang genaueste Messungen, Segmentierungen und Volumenmessungen vorzunehmen. Daraus ergeben sich wiederum Interpretationen für die klinischen Ergebnisse. Letzten Endes können anhand dieses Computerprogramms wichtige klinische Schlussfolgerungen gezogen werden. Die Lebenserwartung von Patienten mit einem Glioblastom-Rezidiv ist bekanntermaßen äußerst schlecht, zumal die Patienten in der Regel innerhalb von wenigen Monaten versterben. Bei der Interpretation der klinischen Verläufe wurden die mit Hilfe des 3D Slicer gemessenen Tumorgrößen von Glioblastompatienten herangezogen. Die längste Überlebenszeit zeigte sich bei Patienten, die nach 2002 behandelt wurden. Mehrere Gründe können dafür in Frage kommen, warum im Vergleich zur ersten Gruppe die Überlebenszeit in der zweiten Gruppe so frappierend ansteigt. An erster Stelle fällt auf, dass in der zweiten Gruppe, also ab 2002 zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und der Laserbehandlung 0,3 Monate lagen, während am Anfang der Studie zwischen dem Auftreten des Rezidivs und der Lasertherapie über 2 Monate vergingen. Die Überlebenszeit der ersten Gruppe lag nach Erkennen des Rezidivs 7,3 Monate bzw. 11,5 Monate in der zweiten Gruppe. Hinzu kommt, dass der Karnofsky-Index der zweiten Gruppe etwas höher war als der in der ersten Gruppe, woraus der Schluss gezogen werden kann, dass die relativ guten Ergebnisse der Gruppe B auf eine besondere Selektion zurückzuführen sind, zumal bekannt ist, dass ein höherer Karnofsky-Index mit einer besseren Prognose einher geht. Darüber hinaus hatten die Tumoren der zweiten Gruppe ein kleineres mit dem Computerprogramm gemessenes Volumen, so dass angenommen werden muss, dass auch die laserinduzierte Thermokoagulation in diesen Fällen umfangreicher vonstatten ging. Beide Tatsachen waren allerdings statistisch nicht signifikant. Andererseits hat das verbesserte Regime der Gruppe B offensichtlich bewirkt, dass die Mortalitätsrate im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie deutlich gesenkt

wurde. Die vergleichsweise hohe Überlebenszeit der Gruppe B, so könnte argumentiert werden, sei auf die zusätzlich zur Lasertherapie vorgenommene Chemotherapie zurückzuführen. Dagegen spricht die Tatsache, dass die mittlere Überlebenszeit der Patienten nach Lasertherapie substantiell länger als die mittlere Überlebenszeit der in der Literatur angegebenen Überlebenszeit bei Gabe von Temozolomid von 5,4 und 7,1 Monat beträgt. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass ein Drittel aller Patienten bereits vorweg mit Temozolomid behandelt worden waren, bevor sie lasertherapeutisch behandelt wurden. Die Überlebenszeit war sogar länger als die in der Literatur angegebene Überlebenszeiten bei systemischer Gabe von Temozolomid in Kombination mit BCNU (7,9 Monate) oder liposomalen Doxorubicin (8,2 Monate).^{76, 77} Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass nur die lasertherapeutisch behandelten Teile des Tumors im Verlauf eine volumetrische Regression zeigten, während die Bezirke, die nicht durch die Lasereinwirkung verändert wurden, letztendlich eine Tumorprogression aufwiesen, obwohl die gesamte Tumormasse bereits derselben Chemotherapie unterzogen worden war. Daraus ist abzuleiten, dass das Langzeitüberleben der Patienten eher auf die laserinduzierte Thermokoagulation als auf die Chemotherapie allein zurückzuführen ist. Mit Hilfe des verwendeten 3D Slicer durchgeführte volumetrische Messungen konnte insgesamt dokumentiert werden, dass die Thermokoagulation den grundlegenden Mechanismus der laserinduzierten interstitiellen Thermo-therapie darstellt.⁷⁸ Allerdings muss offen bleiben, ob die Laser-Gewebe-Interaktion alleine für die relative Lebensverlängerung verantwortlich ist. In Tier-Modellen konnte bereits gezeigt werden, dass eine längere Überlebenszeit nach partieller Laserbestrahlung von Neoplasmen auftraten. Nach Isbert et al haben Nagetiere mit Lebertumoren nach partieller Laserkoagulation eine bessere Überlebensrate als unbehandelte Tiere bzw. partiell chirurgisch versorgte Tiere.⁷⁹ Die Autoren dieser Arbeit erklären die längere Überlebenszeit im Vergleich zur Gruppe, die operiert wurde, damit, dass bei der laserinduzierten Zytoreduktion keine Wachstumsfaktoren, wie bei blutigen chirurgischen Eingriffen, freigesetzt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass bei den Patienten in der vorgelegten Arbeit diese pathophysiologischen Vorgänge eine mit entscheidender Rolle für die relativ lange Überlebenszeit spielen. Es ist anzunehmen, dass dies vor allem durch die laserinduzierte, messbare Zytoreduktion an sich bedingt ist. Unabhängig davon wird

durch die laserinduzierte lokale Erwärmung bekanntermaßen die Bluthirnschranke modifiziert.^{31, 76} Die Modulation der Blut-Hirnschranke durch Laserbestrahlung konnte im Tiermodell und auch bei Patienten mit niedergradigen Astrozytomen gezeigt werden. Darüber hinaus ist bekannt, dass bei Glioblastompatienten die Chemotherapie durch Öffnung der Blut-Hirnschranke verbesserte Langzeitergebnisse erzielt werden konnten.^{80,}

81

Summa summarum konnte durch die vorgelegte Arbeit mit Hilfe des 3D-Slicer eine laserinduzierte, messbare Zytoreduktion belegt werden. Damit wurde erstmals eine vergleichsweise lange Überlebenszeit bei Patienten mit einem Glioblastomrezidiv anhand von MRT Aufnahmen in Korrelation zur gemessenen Tumorgroße dokumentiert. Es konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe eines graphischen Computerprogramms valide Messgrößen zur Interpretation der klinischen Ergebnisse gewonnen werden konnten. Zytoreduktion durch eine Laser induzierte Thermo-therapie könnte eine Erfolg versprechende Option für Patienten mit Glioblastomrezidiven darstellen. Weitere Arbeiten müssen das Therapieprotokoll optimieren und die Therapieform in kontrollierten Klinischen Studien analysieren. Sechzehn Patienten mit malignen Glioblastomen wurden nach diesem neuen Konzept einer kombinierten Thermo- und Chemotherapie behandelt. Alle Tumoren zeigten eine Regression des Tumolvolumens. Die Kombination aus LITT und gleichzeitiger Chemotherapie scheint einen synergetischen Effekt zu haben und zeigt eine erhöhte Effizienz auf die biodynamische Struktur der Tumoren. In einer Arbeit beschreibt Schwabe et al die erfolgreiche expotentielle Zytoreduktion von 18 Patienten unter der Anwendung der LITT. Anhand der analysierten MRT Datenätzen werden allerdings 2D Volumen in mm^2 beschrieben. Die Tumoren hatten ein Durchschnittsvolumen von 380 mm^2 (171 bis 581 mm^2).⁸² Die hier vorgelegte Arbeit zeigt zum ersten Mal 3D Volumenergebnisse zur Beurteilung von einer Zytoreduktion durch die LITT. Fiedler et al beschreibt die erfolgreiche Anwendung der LITT in 59 Lebermetastasen von Colon Rektalen Karzinomen. Zur Quantifizierung der induzierten Nekrose benutze die Gruppe die Berechnung der ellipsoiden Annäherung in einer kreisförmigen Struktur unter Verwendung der Tumorendiameter in der Axial- , Coronal- und Sagital-Ebene. Die Tumolvolumen variierten von 0.5 cm^3 bis 82.3 cm^3 .⁵

Die hier vorgelegte Arbeit hat mehrere Limitationen. Die Daten wurden von einem MRT Hersteller und von einem 1.5T Gerät mit einer vorgegebenen Sequenz erstellt. Die Resultate können von einem anderem Hersteller, unterschiedlicher Feldstärke und Sequenz abweichen. Die Zeit, die für die Datengewinnung, Übertragung, Bearbeitung und Analyse dafür erforderlich war ist nicht erfasst worden. Dies ist eine Technik die, mehrere Stunden in Anspruch nimmt und für die klinische Routine nicht geeignet ist. Des Weiteren hat nur ein Experte alle Daten bearbeitet, segmentiert und mit dem STAPLE Algorithmus analysiert. Eine Aussage über die Reproduzierbarkeit- und Präzisionsfehler im Bereich eines inter observership kann nicht getroffen werden. Die Resultate könnten zwischen mehreren Experten stark voneinander abweichen. Eine weitere Schwäche stellt die Fallserie von nur 16 Patienten ohne eine Vergleichsgruppe und Verlaufsguppe dar. Um eine bessere Aussage über die LITT bei Glioblastomrezidiven zu treffen, sind weitere randomisierte kontrollierte Studien und Volumenmessungen im Verlauf in einer grösseren Population erforderlich.

In der Schlussfolgerung zeigt die Arbeit, dass der 3D Slicer effektiv und praktikabel zur Volumenmessung von Glioblastomen im Rahmen der LITT Studie angewandt werden konnte. Es stellt ein wichtiges Instrument zur Beurteilung der Zytoreduktion und des Therapieerfolges der LITT dar. Des weitem kann der 3D- Slicer zur prä-operativen Planung und intra-operativen Beurteilung und bei neurochirurgischen Eingriffen eingesetzt werden. In naher Zukunft werden besser entwickelte Softwareprogramme sowie der Ausbau des 3D Slicer schneller und effizienter sein. Es ist zu erwarten, dass diese Programme in der klinischen Routine integriert und in radiologischen Befundung sowie in der Beurteilung von Studien einen wichtigen Stellenwert einnehmen werden. In der Arbeit konnte die Reproduzierbarkeit und Präzision der Tumorsegmentation des Experten durch den STAPLE Algorithmus belegt werden. Der STAPLE Algorithmus stellt für die Beurteilung von Glioblastom Segmentation in MRT Datensätzen ein genaues and komplexes Instrument dar. Aber der umfangreiche und zeitaufwendige Algorithmus erschwert eine klinische und routinemässige Anwendung. Bis heute existiert kein Goldstandard zur Segmentation von Hirntumoren unter der Verwendung von MRT-Datensätzen. Es müssen weitere Studien

zur Definition eines Goldstandards initiiert und einfachere Algorithmen zur Beurteilung von Segmentationen entwickelt werden. Die LITT-Studie demonstriert, dass die lokale Lasertherapie eine Zytoreduktion und eine längere Überlebenszeit in Patienten mit Glioblastomrezidiven induziert. Allerdings muss die LITT, um ein genaueres Therapie Regime definieren zu können, in weiteren prospektiven und randomisierten Studien bei weiteren Patienten mit multiformen Glioblastomen analysiert werden.

5.0 Zusammenfassung

Die Computertechnologie hat die Bearbeitung und Darstellung medizinischer Bilddaten im letzten Jahrzehnt in vielerlei Hinsicht revolutioniert. Die Magnet Resonanz Tomographie ist die bevorzugte Technik zur Charakterisierung von Hirntumoren. Die graphische Darstellung erlaubt inzwischen eine interaktive dreidimensionale Visualisierung kernspintomographischer Bilddatensätze. Eine korrekte Bestimmung von Tumolvolumen ist für die Therapieplanung und den Behandlungsverlauf von entscheidender Bedeutung. Des Weiteren stellt die Segmentationen von Hirntumoren ein grosses Problem dar. Bis heute existiert kein anerkannter Goldstandard zur Segmentation von Hirntumoren. Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer Serie von MRT Datensätzen die Volumen von Glioblastomen-Rezidiven zu bestimmen und die Segmentationen der Tumoren auf ihre Präzision, Genauigkeit und Effektivität zu überprüfen.

Im Rahmen einer Phase II Studie zur Beurteilung des Behandlungserfolges bei Glioblastom-Rezidiven sind unter Anwendung einer Kombination aus laserinduzierten interstitiellen Thermo- und einer Chemotherapie 16 Patienten im Durchschnittsalter von 69 Jahren analysiert worden. MRT Datensätze sind zur Beurteilung der Volumenbestimmungen verwendet worden. Die Volumenmessungen sind durch die experimentelle 3D Slicer Software bestimmt worden. Die einzelnen Segmentationen sind mit Hilfe des STAPLE Algorithmus auf ihre Reproduzierbarkeit und Präzision überprüft worden. Des Weiteren wurden die Spezifität und Sensitivität des segmentierenden Experten ermittelt und die Varianzabweichungen berechnet.

In einer Gesamtanzahl von 160 Segmentationen variierte das gemessene Volumen der 16 Patienten zwischen 1.638 cm^3 und 77.78 cm^3 . Das Durchschnittstumorvolumen lag bei 22.774 cm^3 . Die Intra-observer Variabilität zeigte niedrige Werte und variierte zwischen 0.0015 % und 0.805 % bei einem Durchschnittswert von 0.373%. Nach Auswertung der segmentierten MRT-Datensätze durch den STAPLE Algorithmus ergab sich für den Experten eine hohe Spezifität und Sensitivität. Es zeigte sich im Durchschnitt

eine Spezifität von 0.994 und eine Sensitivität von 0.963. Die intra-observer Variabilität für die manuelle Methode war niedrig. Für die Tumorsegmentation der 16 Fälle war die intra-observer Variabilität für die Spezifität im Durchschnitt 1.13 % (0.17 %- 1.9371 %) und für die Sensitivität im Durchschnitt 2.08 % (1.23 % – 3.109 %). Die mittlere Überlebenszeit der Patienten lag bei 11.2 Monaten. Im Verlauf konnte in den Fallbeispielen eine Tumorreduktion durch die LITT von 18.1 cm³ auf 8.3 cm³ und im zweiten Beispiel von 45.4 cm³ auf 39.50 cm³ erzielt werden. Im Vergleich verzeichnete das Volumen des nicht behandelten Tumors einen Anstieg von 24,648 cm³ auf 77,325 cm³.

Die LITT induziert in der vorliegenden Arbeit eine Zytoreduktion und zeigt eine längere Überlebenszeit in Patienten mit Glioblastomrezidiven. Der 3D Slicer lässt sich reproduzierbar zur Volumenmessung von Glioblastomen anwenden. Es stellt ein wichtiges Instrument zur Beurteilung der Zytoreduktion und des Therapieerfolges der LITT dar. In der Arbeit konnte die Reproduzierbarkeit und Präzision der Tumorsegmentation des Experten durch den STAPLE Algorithmus belegt werden. Für den klinischen Gebrauch sollten allerdings weitere Untersuchungen in Form randomisierter Studien zur Definition eines Goldstandards initiiert und für die tägliche Praxis einfachere Algorithmen als der STAPLE zur Beurteilung von Segmentation entwickelt werden.

6.0 Anhang

6.1 STAPLE Benutzer Protokoll

HOW TO USE STAPLES

1. PRECONDITIONS

Using STAPLES, you need to create .crl-files, which give 3D information about your segmentations.

If you are using scans with a small amount of slices, you can use the whole data set and don't need to worry about the slices you want to analyze. In case your data are really big or two scans you want to compare don't contain the same number of slices, you need to find the slices you are going to use as an input to STAPLES, the so called Image Range (IR)
The following command seeks for this information in the segmented data:

change to the bash-shell (type bash), and then type:

```
>for f in [prefix].*; do tissuecount.tcl $f [labelvalue]
>done
```

This command line seeks in every segmented slice, whether a certain label is existent. The output gives you the possibility to find the lowest amount of slices, that contains all segmentations, even if the segmentation of different labels starts and ends on different slices. if you want to compare different data sets with a different amount of Slices, lets say one scan before and one taken after therapy, you need to find the lowest amount of common slices, that contain all the Segmentations you want to put into the analysis.

Why this?

STAPLES will compute specificity and sensitivity.

specificity = $TN / (TN + FP)$ +> here $TN + FP$ will be different, if a different amount of slices was analysed

Sensitivity = $TP / (TP + FN)$

TN = true negatives

TP = true positives

FN = false negatives

FP = false positives

$TP + FN$ = ground truth

$TN + FP$ = non-ground truth

2. CREATE CRL-FILES

The .crl-file represents the 3D depiction of the segmented structure, which is needed for the STAPLE algorithm. Based on the idea of multiple segmentation, every 'expert' has as many .crl-files as he did repeated segmentations.

You need to create one .crl-file for every set of segmentation (=one .crl-file per label map)

go to the directory storing the segmentations and type:
/local/pkg/warfield/bin/tocrl

this gives you:

Usage: tocrl inputFilePrefix startNumber end Number inc numberofrows numberofcols spacingcol
spacingrow spacingslice

bigendianbyteorder fileNameFormat outputFileName

OR : tocrl inputUShort.raw numberofcols numberofrows numberofslices spacingcol spacingrow
spacingslice

bigendianbyteorder outputFileName

OR : tocrl inputFloat.raw numberofcols numberofrows numberofslices spacingcol spacingrow
spacingslice

bigendianbyteorder outputFileName

inputFilePrefix = prefix of segmented data (e.g.: I.)

startNumber = first slice containing segmentation (as 1 for 001)

endNumber = last slice containing segmentation

inc = increment of your scan, normally 1

numberofrows = imageformat, 256 or 512 in x-direction(check grayscale header)

numberofcols = imageformat, 256 or 512 in y-direction(check grayscale header)

spacingcol = size of voxel in x-direction (resolution, check grayscale header)

spacingrow = size of voxel in y-direction (resolution, check grayscale header)

spacingslice = thickness of slices, including thickness and space(check grayscale header)

bigendianbyteorder = 1: true, 0:false (you need to know the byte order of your scan)

fileNameFormat = %s.%03d fixed for file names like I.001 and so on

outputFileName = (will be created) the outputFileName should be directed to the desired
directory (make one, where you

store the STAPLES output) and should contain important information about the
scan, the

labelvalue, the observer. The number of repeated segmentation (eg. 001) has to
be in the

and, before typing .crl (example: exam 00238, scan 004, segmented label 14,
segmented by and, repetition 002 ==>

00238-004-14-and-002.crl)

the output is one file per segmentation

example: tocrl seg1 12 58 1 512 512 0.2343 0.2343 1.5 %s.%03d\

.../staples-intra/00238-004-14-and-002.crl

==> the part '00238-004-14-and' of the .crl-file is called the expertprefix

in the end you will have one .crl-file per repeat, that stores information about all labels you used.

3. STAPLE (Simultaneous Truth And Performance Level Estimation)

typing staple, this is, what you will be displayed:

Usage: staple numexperts expertprefix numiterations labellow labelhigh
initialgroundtruth.crl outground.crl gtprior ?pstart qstart?
If no initial ground truth is available, put <none> and it will be estimated
from pstart, qstart settings.
Usage: staple evalseg groundtruth experttoevalname labellow labelhigh

Binary data is processed from labellow <= labels < labelhigh
If the ground truth global prior is set to 0.0 then its value will be computed
equal to the mean foreground value from the examples.

STAPLE is an iterative estimation scheme. The most recent version of the program
automatically detects convergence, so the number of iterations run should be
made large (e.g. 1000) which will ensure convergence of the estimation scheme
but won't waste computation time.

how to do it:

STAPLE each expert's segmentation (crl-files) = INTRAOBSERVER-VALIDATION

1.go to the directory containing the .crl-files of the structure that was segmented multiple times
use /local/pkg/warfield/bin/staple to continue processing your data:

Usage:
Usage: staple numexperts expertprefix numiterations labellow labelhigh initialgroundtruth.crl
outground.crl gtprior ?pstart qstart?
If no initial ground truth is available, put <none> and it will be estimated from pstart, qstart
settings.
Usage: staple evalseg groundtruth.crl experttoevalname.crl labellow labelhigh

Binary data is processed from labellow <= labels < labelhigh
If the ground truth global prior is set to 0.0 then its value will be computed equal to the mean
foreground value from the examples.

numexperts = number of repetitions
expertprefix = prefix of .crl-file (without the last minus and the last %03d)
numiterations = put 1000, program will stop, once the final number for gt is reached
labellow = lowest number of all used labels
labelhigh = highest number of all used labels
initialgroundtruth.crl = in this case, you don't have one, type 'none'
outground.crl = this is the estimated groundtruth based on the repeated segmentations you are
analyzing, take expertprefix, add -outground.crl
gtprior = prior ground truth, set to 0.0
> = means "put results in..."
?pstart qstart? = staple-log file showing the q-value = specificity and p-value = sensitivity, take
expertprefix, add -log.txt

as the result the STAPLE algorithm creates two files (the outground.crl = estimated ground
truth calculated based on the 5 segmentations,

and the staple-log file = showing the q-value = specificity and p-value = sensitivity. which will be stored in the same directory, where the procedure was started.

example: /local/pkg/warfield/bin/staple 5 monta-postR-06-wel 15 6 7 none monta-postR-06-wel-outground.crl 0.0 > staple-monta-postR-06-wel-log.txt

type '\ ' and press enter, if the command line is getting too long, and you don't want to interrupt the input (only necessary, if you are using bash).

STAPLE all expert's segmentations (crl-files) = INTEROBSERVER-VALIDATION

STAPLEing all expert's segmentations means calculating the 'estimated ground truth' of a structure using all segmentations.

Therefore you must use all the expert's crl-files for a segmented structure.

let's assume, you have two experts (one named and one named wel) and everyone did 3 segmentations.

There are two ways of executing this step:

1. You will have to rename the expert's individual crl-files to a new pattern, that enables the alphabetical order of the experts names and numerical order of the 3 repeated segmentations (001 to 003)

-> example:

```
scan004-and-001.crl = scan004-all-001.crl
scan004-and-002.crl = scan004-all-002.crl
scan004-and-003.crl = scan004-all-003.crl
scan004-wel-001.crl = scan004-all-004.crl
scan004-wel-002.crl = scan004-all-005.crl
scan004-wel-003.crl = scan004-all-006.crl
```

now, run STAPLE as before, put the number of all .crl-files as the number of numexperts????

example:

```
/local/pkg/warfield/bin/staple 6 scan004-14-all 1000 6 7 none scan004-all-outground.crl
0.0 > staple-scan004-all-log.txt
```

2. Create textfile containing all 6 paths to the expert's crl-files and store this file in the directory you desire (consider storing it in the same directory the crl-files are in)

the command line for this version is as follows:

```
/local/pkg/warfield/bin/staple 15 listofpaths.txt 15 6 7 none monta-pre-06-all-outground.crl 0.0
> staple-monta-pre-06-all-log.txt
```

cross STAPLE = INTEROBSERVER-VALIDATION based on the expert's INTRAOBSERVER outground.crl

Based on the 'estimated ground truth' (outground.crl) of each expert, 'cross STAPLE' enables the calculation of the estimated ground truth using the INTRA outground.crl.

The difference between 'all-INTER' and 'cross-INTER' arises from the quality of the crl-files fed into the STAPLE.

First of all the 'all-INTER' is characterized by all the different crl-files contributing to the calculation of the 'estimated ground truth', whereas the 'cross-INTER' contributes only one crl-file per observer. We could therefore say, that the 'cross-INTER' crl-files are 'cleaned' of each expert's bias.

to use cross-STAPLE you need to "threshold" the outground.crl's using thresholdCRL

thresholdCRL

Usage: thresholdCRL.tcl incrl outcrl lowthreshold hithreshold inval outval

The computed outground.crl of each expert's segmented structures is generated as a binary data; i.e. the background = 0 and the foreground = 1.

It is not possible to feed the STAPLE algorithm binary data, therefore the binary data needs to be converted to a file, which contains a labelvalue.

Files are renamed in alphabetical and numerical order of the experts name.

example:

* tumor-outground.crl = monta-pre-06-wor-outground.crl

thresholdCRL.tcl monta-pre-06-wor-outground.crl monta-pre-06-all-thr-002.crl 0.5 1 0 6

thresholdCRL.tcl 00238-004-goe-outground.crl 00238-004-alltresh-001.crl 0.1 1 0 14

what is inval outval???

cross STAPLE

example:

/local/pkg/warfield/bin/staple 3 monta-pre-06-all-thr\
15 6 7 none monta-pre-06-all-thr-outground.crl 0.0 > staple-monta-pre-06-all-thr-log.txt

All steps described above explain the usage of the STAPLE algorithm in order to create an 'estimated ground truth' of a multiple segmented

structure and an estimate of the quality of the expert's segmentation (q- and p-values).

The specificity(q) and sensitivity(p) reflect an evaluation of the expert's segmentation accuracy;

q=specificity -> 'true negative fraction' = the accuracy of identifying 'no tumor' as 'no tumor'

p=sensitivity -> 'true positive fraction' = the accuracy of identifying 'tumor' as 'tumor'

Nevertheless the estimated ground truth of every STAPLE log file can be visualized and be applied to the slicer.

following certain steps.

Thresholding the outground.crl

Command line:

/projects/iRADIOLOGY/staple/pre_reviewed/threshol%

/local/pkg/warfield/bin/imagersh

#!/usr/bin/perl

v

#!/usr/bin/perl monta-preR-06-wel-outground.crl

Stopping reading tags due to END tag

Read 1 floats in the string

numcomponents is 1 from 1

Read 3 floats in the string

size 256 256 2

Read 3 floats in the string

Read 3 floats in the string

Read 3 floats in the string

Read 1 floats in the string

#!/usr/bin/perl threshold 0.5 v 255 0

#!/usr/bin/perl saveslices monta-preR-06-wel-thres-outground. 1 [v numslices] 1

Warning: slice thickness ,size, may not be right -> reason for this message
is due to missing header information of the new created images. Using
updateVolumeHeader the header information can be extracted from the matching
grayscale images (see next step updateVolumeHeader)

*pre: tumor

wel: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005

wor: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005

zen: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005

all: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005

thr: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005

*post: tumor

wel: 9 slices/ number 120-128 from the grayscale/ series 005

wor: 9 slices/ number 120-128 from the grayscale/ series 005

zen: 9 slices/ number 120-128 from the grayscale/ series 005

all: 9 slices/ number 120-128 from the grayscale/ series 005

thr: 9 slices/ number 120-128 from the grayscale/ series 005

*LITT

wel: 7 slices/ number 121-127 except for val3= 92-98 from the grayscale/ series 005

wor: 7 slices/ number 121-127 from the grayscale/ series 005

zen: 7 slices/ number 121-127 from the grayscale/ series 005

all: 7 slices/ number 121-127 form the grayscale/ series 005
thr: 7 slices/ number 121-127 form the grayscale/ series 005

*pre_reviewed: tumor

wel: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005
wor: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005
zen: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005
all: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005
thr: 2 slices/ number 20 and 21 from the grayscale/ series 005

post_reviewed:

*tumor: and 9 slices-> 7-15 of the grayscale/ series 07

wel: 9 slices/ number 7-15 form the grayscale/ series 007
wor: 9 slices/ number 7-15 form the grayscale/ series 007
zen: 9 slices/ number 7-15 form the grayscale/ series 007
all: 9 slices/ number 7-15 form the grayscale/ series 007
thr: 9 slices/ number 7-15 form the grayscale/ series 007

*LITT:

wel: 7 slices/ number 9-15 form the grayscale/ series 007
wor: 7 slices/ number 9-15 form the grayscale/ series 007
zen: 7 slices/ number 9-15 form the grayscale/ series 007
all: 7 slices/ number 9-15 form the grayscale/ series 007
thr: 7 slices/ number 9-15 form the grayscale/ series 007

updateVolumeHeader

Before updating the header of the outground images the corresponding grayscale images must be renamed in the proper order as the outground images.

In the msk case the number of grayscale images corresponding with the outground images are copied to a grayscale directory in each threshold directory.

Command line:

/local/pkg/warfield/tclExecs/renumberFiles.tcl

renumberFiles.tcl inPrefix firstfile lastfile inc outPrefix outFirst
outLast outInc

Example: renumberFiles.tcl I.%03d 40 50 1 new.%03d 30 40 1

```
/projects/iRADIOLOGY/ulrich/staple/post/threshold/grayscale/lb14%  
/local/pkg/warfield/tclExecs/renameFiles.tcl J.%03d 121 127 1 J.%03d 1 7 1  
iname J.121 i 121 outnumber 1 outname J.001  
iname J.122 i 122 outnumber 2 outname J.002  
iname J.123 i 123 outnumber 3 outname J.003  
iname J.124 i 124 outnumber 4 outname J.004  
iname J.125 i 125 outnumber 5 outname J.005  
iname J.126 i 126 outnumber 6 outname J.006  
iname J.127 i 127 outnumber 7 outname J.007
```

```
updateVolumeHeader  
*****
```

Command line:

```
updateVolumeHeaders.tcl  
Usage: updateHeader inGlobName headerGlobName outGlobName
```

```
/projects/iRADIOLOGY/ulrich/staple/pre/threshold/  
updateVolumeHeaders.tcl monta-pre-06-zen-thres-outground.0  
  
/projects/iRADIOLOGY/ulrich/staple/pre/threshold/grayscale/J.0  
hdroutground/ulrich-pre-zen-thres-hdroutground.  
Changing header for monta-pre-06-zen-thres-outground.0 to create  
hdroutground/ulrich-pre-zen-thres-hdroutground.  
Done updating headers  
\
```

This is done for all thresholded images from the outground.crl created by STAPLE.

Procedure is done for all later and for the inter and cross STAPLE.

Destination of the updated volumes:

for pre:

```
/projects/iRADIOLOGY /ulrich/staple/pre/threshold/hdroutground
```

for post:

```
/projects/iRADIOLOGY/ulrich/staple/post/threshold/hdroutground
```

for pre_reviewed:

```
/projects/iRADIOLOGY/ulrich/staple/pre_reviewed/threshold/hdroutground
```

for post_reviewed:

/projects/iRADIOLOGY/ulrich/staple/post_reviewed/threshold/hdroutground

FOR FURTHER QUESTIONS AND REMARKS ASK SIMON (warfield@bwh.harvard.edu)

create .crl-files

/local/pkg/warfield/bin/tocrl inputFilePrefix startNumber endNumber inc
numberofrows numberofcols spacingcol spacingrow spacingslice fileNameFormat outputFileName

example: /local/pkg/warfield/bin/tocrl tumor 8 18 1 256 256 1.40625 1.40625 6 %s.%03d
[...].crl

whereas:

numberofrows = resolution (or dimension in .xml-file)

numberofcols = resolution

spacingcol = pixel_size or spacing in xml

spacingrow = pixel_size or spacing in xml

spacingslice = thick minus space from print_header or third character under spacing in xml-file

tissuecount

bash <return>

for f in <filename.*>; do

tissuecount.tcl \$f x <return> (x=labelvalue)

done <return>

modified version of tissuecount.tcl to run on .crl files too:

tissuecount.tcl tumortruth.crl "0 6"

will tell you the number of voxels with value 6 and the number of voxels
with value 0 - this should add up to the total number of voxels in the file.

I suggest you use this to do the count of truth voxels and multiply by
the voxel size to get volume.

threshold CRL

thresholdCRL.tcl incrl outcrl lowthreshold hithreshold inval outval

e.g. if you want a binary label of the most likely tumor voxels

thresholdCRL.tcl outground.crl tumortruth.crl 0.5 1.0 6 0

This says read in outground.crl, convert anything between 0.5 and 1.0 into
value 6 and anything else into value 0.

example: thresholdCRL.tcl beres-postR-14-121to156-zen-outground.crl beres-postR-14-121to156-all-thr-003.crl 0.5 1.0 14 0
(where 001=wel, 002=wor, 003=zen)

```
threshold
*****
/local/pkg/warfield/bin/imagersh
createv v
v readcrl beres-pre-06-8to18-'exp'-outground.crl
v threshold 0.5 v 255 0
v saveslices beres-pre-06-8to18-'exp'-thres-outground. 1 [v numslices] 1
```

6.2 STAPLE Algorithmus

Complete data model: $f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \mathbf{p}, \mathbf{q})$

- Expert j makes segmentation decisions D_{ij}
- Binary ground truth T_i for each voxel i .
- Expert sensitivity and specificity p, q :

$$\hat{\mathbf{p}}, \hat{\mathbf{q}} = \arg \max_{\mathbf{p}, \mathbf{q}} \ln f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \mathbf{p}, \mathbf{q})$$

- We observe expert decisions $\mathbf{D}$. If we knew ground truth $\mathbf{T}$, we could construct maximum likelihood estimates for each expert's sensitivity (true positive fraction) and specificity (true negative fraction).

Expectation Maximization

- Since we don't know ground truth $\mathbf{T}$, treat $\mathbf{T}$ as a random variable, and solve for the parameters that maximize:

$$Q(\boldsymbol{\theta} | \hat{\boldsymbol{\theta}}) = E_{g(\mathbf{T} | \mathbf{D}, \hat{\boldsymbol{\theta}})}[\ln f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \boldsymbol{\theta})]$$

- Find the value of the parameters $\boldsymbol{\theta}_j = [p_j \ q_j]^T$ that maximize the conditional expectation of the log-likelihood function by iterating:
 - Estimate hidden ground truth given a previous estimate of the expert quality parameters.
 - Estimate expert performance parameters based on how the experts performed compared to the new estimate of the ground truth.

Solve for Performance Parameter

$$\begin{aligned}\hat{\mathbf{p}}, \hat{\mathbf{q}} &= \arg \max_{\mathbf{p}, \mathbf{q}} E_{\mathcal{G}(\mathbf{T} | \mathbf{D}, \hat{\mathbf{p}}_o, \hat{\mathbf{q}}_o)} [\ln f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \mathbf{p}, \mathbf{q})] \\ &= \arg \max_{\mathbf{p}, \mathbf{q}} E_{\mathcal{G}(\mathbf{T} | \mathbf{D}, \hat{\mathbf{p}}_o, \hat{\mathbf{q}}_o)} [\ln f(\mathbf{D} | \mathbf{T}, \mathbf{p}, \mathbf{q}) f(\mathbf{T})]\end{aligned}$$

where $\hat{\mathbf{p}}_o, \hat{\mathbf{q}}_o$ are the previous estimates of the parameters of each expert.

$$\begin{aligned}\mathcal{G}(\mathbf{T} | \mathbf{D}, \hat{\mathbf{p}}_o, \hat{\mathbf{q}}_o) &= \frac{\mathcal{G}(\mathbf{D} | \mathbf{T}, \hat{\mathbf{p}}_o, \hat{\mathbf{q}}_o) \mathcal{G}(\mathbf{T})}{\sum_{\mathbf{T}} \mathcal{G}(\mathbf{D} | \mathbf{T}, \hat{\mathbf{p}}_o, \hat{\mathbf{q}}_o) \mathcal{G}(\mathbf{T})} \\ &= \frac{\prod_i [\prod_j \mathcal{G}(D_{ij} | T_i, \hat{p}_{oj}, \hat{q}_{oj}) \mathcal{G}(T_i)]}{\prod_i [\sum_{T_i} \prod_j \mathcal{G}(D_{ij} | T_i, \hat{p}_{oj}, \hat{q}_{oj}) \mathcal{G}(T_i)]}\end{aligned}$$

where i indexes over voxels and j over experts. For each voxel i

$$\mathcal{G}(T_i | \mathbf{D}_i, \hat{\mathbf{p}}_o, \hat{\mathbf{q}}_o) = \frac{\prod_j \mathcal{G}(D_{ij} | T_i, \hat{p}_{oj}, \hat{q}_{oj}) \mathcal{G}(T_i)}{\sum_{T_i} \prod_j \mathcal{G}(D_{ij} | T_i, \hat{p}_{oj}, \hat{q}_{oj}) \mathcal{G}(T_i)}$$

Ground Truth Estimate

$$\begin{aligned}W_i &\equiv \mathcal{G}(T_i = 1 | \mathbf{D}_i, \hat{\mathbf{p}}_o, \hat{\mathbf{q}}_o) \\ &= \frac{\mathcal{G}(T_i = 1) \alpha}{\mathcal{G}(T_i = 1) \alpha + (1 - \mathcal{G}(T_i = 1)) \beta}\end{aligned}$$

$$\alpha = \prod_{j: D_{ij}=1} \hat{p}_j \prod_{j: D_{ij}=0} (1 - \hat{p}_j)$$

$$\beta = \prod_{j: D_{ij}=0} \hat{q}_j \prod_{j: D_{ij}=1} (1 - \hat{q}_j)$$

$\mathcal{G}(T_i = 1)$ prior probability ground truth is 1

W_i = probability that ground truth is 1

Experten Parameters

$$\begin{aligned}
\hat{\mathbf{p}}, \hat{\mathbf{q}} &= \arg \max_{\mathbf{p}, \mathbf{q}} E_{\mathcal{G}(\mathbf{T} | \mathbf{D}, \hat{\mathbf{p}}, \hat{\mathbf{q}})} [\ln f(\mathbf{D} | \mathbf{T}, \mathbf{p}, \mathbf{q}) f(\mathbf{T})] \\
&= \arg \max_{\mathbf{p}, \mathbf{q}} E_{\mathcal{G}(\mathbf{T} | \mathbf{D}, \hat{\mathbf{p}}, \hat{\mathbf{q}})} [\ln \prod_{ij} f(D_{ij} | T_i, p_j, q_j) + \ln \prod_i f(T_i)] \\
&= \arg \max_{\mathbf{p}, \mathbf{q}} \sum_j \sum_i E_{\mathcal{G}(\mathbf{T} | \mathbf{D}, \hat{\mathbf{p}}, \hat{\mathbf{q}})} [\ln f(D_{ij} | T_i, p_j, q_j)] \\
\hat{p}_j, \hat{q}_j &= \arg \max_{p_j, q_j} \sum_i E_{\mathcal{G}(\mathbf{T} | \mathbf{D}, \hat{\mathbf{p}}, \hat{\mathbf{q}})} [\ln f(D_{ij} | T_i, p_j, q_j)] \\
&= \arg \max_{p_j, q_j} \sum_{i: D_{ij}=1} W_i \ln f(D_{ij} | T_i=1, p_j, q_j) + \\
&\quad \sum_{i: D_{ij}=0} (1-W_i) \ln f(D_{ij} | T_i=0, p_j, q_j)] \\
&= \arg \max_{p_j, q_j} \sum_{i: D_{ij}=1} W_i \ln p_j + \sum_{i: D_{ij}=1} (1-W_i) \ln(1-q_j) \\
&\quad + \sum_{i: D_{ij}=0} W_i \ln(1-p_j) + \sum_{i: D_{ij}=0} (1-W_i) \ln q_j
\end{aligned}$$

Expert Performance Estimator

$$\begin{aligned}
\hat{p}_j &= \frac{\sum_{i: D_{ij}=1} W_i}{\sum_{i: D_{ij}=1} W_i + \sum_{i: D_{ij}=0} W_i} \\
\hat{q}_j &= \frac{\sum_{i: D_{ij}=0} (1-W_i)}{\sum_{i: D_{ij}=1} (1-W_i) + \sum_{i: D_{ij}=0} (1-W_i)}
\end{aligned}$$

p (sensitivity, true positive fraction) : ratio of expert identified class 1 to total class 1 in the image.

q (specificity, true negative fraction) : ratio of expert identified class 0 to total class 0 in the image.

6.3 Abkürzungsverzeichnisse

ANC	Absolute Neutrophil Count
BCNU	Carmustine
CV	Coefficient of Variation
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSC	Dice Similarity Coefficient
FOV	Field of View
FTP	File Transfer Protocol
GBM	Glioblastom Multiforme
GRASS	Gradient Recalled Acquisition in Steady State
Gy	Gray
KIS	Krankenhaus Informations- System
ISG SG	seed growing (ISG Technologies)
kJ	Kilo Joule
kNN	k nearest neighbor
KPS	Karnofsky Performance Status
LITT	Laser induzierte interstitielle Thermal Therapie
Max	Maximum
MDS	Multi Dimensional Scaling
Min	Minimum
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
nm	nano meter
N	Newton
p	Sensitivität
PACS	Picture Archiving and Communication System
q	Spezifität
RIS	Radiologists Information's System
SD	Standard Deviation
SE	Spin Echo
SFCN	semi-supervised c-means

SGOT	Serum Glutei Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamate Pyruvate Transaminase
SPL	Surgical Planning Lap
STAPLE	Simultaneous Truth Algorithms and Performance Level Estimation
SVM	Support Vector Machine
T	Tesla
TE	Echo Time
TR	Repetition time
ULN	Upper Limit of Normal
WHO	World Health Organization

6.4 Referenzen

1. Jolesz FA, Nabavi A, Kikinis R. Integration of interventional MRI with computer-assisted surgery. *J Magn Reson Imaging*. Jan 2001;13(1):69-77.
2. Jolesz FA. Future perspectives for intraoperative MRI. *Neurosurg Clin N Am*. Jan 2005;16(1):201-213.
3. Jannin P, Morandi X. Surgical models for computer-assisted neurosurgery. *Neuroimage*. May 31 2007.
4. Foley JD, van Dam A, Feiner SK, Hughes JF, *Computer Graphics: Principles and Practice*, Second Edition in C. Addison-Wesley, 1995.
5. Fiedler VU, Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, Muller FP, Schoepp C, Verreet PR. Laser-induced interstitial thermotherapy of liver metastases in an interventional 0.5 Tesla MRI system: technique and first clinical experiences. *J Magn Reson Imaging*. May 2001;13(5):729-737.
6. Clarke LP, Velthuizen RP, Camacho MA, et al. MRI segmentation: methods and applications. *Magn Reson Imaging*. 1995;13(3):343-368.
7. PJ Kelly BK. Computers in Stereotactic Neurosurgery. *Blackwell Scientific*. 1992.
8. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet*. Apr 22 1995;345(8956):1008-1012.
9. Huncharek M, Muscat J. Treatment of recurrent high grade astrocytoma; results of a systematic review of 1,415 patients. *Anticancer Res*. Mar-Apr 1998;18(2B):1303-1311.
10. Prados MD, Yung WK, Jaeckle KA, et al. Phase 1 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol*. Jan 2004;6(1):44-54.
11. Barker FG, 2nd, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. Apr 1998;42(4):709-720.

-
12. Hall WA, Djalilian HR, Sperduto PW, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas. *J Clin Oncol*. Jul 1995;13(7):1642-1648.
 13. Gaspar LE, Zamorano LJ, Shamsa F, Fontanesi J, Ezzell GE, Yakar DA. Permanent 125iodine implants for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 15 1999;43(5):977-982.
 14. Florell RC, Macdonald DR, Irish WD, et al. Selection bias, survival, and brachytherapy for glioma. *J Neurosurg*. Feb 1992;76(2):179-183.
 15. Cates JE, Whitaker RT, Jones GM. Case study: an evaluation of user-assisted hierarchical watershed segmentation. *Med Image Anal*. Dec 2005;9(6):566-578.
 16. Cuadra MB, Cammoun L, Butz T, Cuisenaire O, Thiran JP. Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images. *IEEE Trans Med Imaging*. Dec 2005;24(12):1548-1565.
 17. Droske M, Meyer B, Rumpf M, Schaller C. An adaptive level set method for interactive segmentation of intracranial tumors. *Neurol Res*. Jun 2005;27(4):363-370.
 18. Letteboer MM, Olsen OF, Dam EB, Willems PW, Viergever MA, Niessen WJ. Segmentation of tumors in magnetic resonance brain images using an interactive multiscale watershed algorithm. *Acad Radiol*. Oct 2004;11(10):1125-1138.
 19. Mazzara GP, Velthuizen RP, Pearlman JL, Greenberg HM, Wagner H. Brain tumor target volume determination for radiation treatment planning through automated MRI segmentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 1 2004;59(1):300-312.
 20. Vaidyanathan M, Clarke LP, Hall LO, et al. Monitoring brain tumor response to therapy using MRI segmentation. *Magn Reson Imaging*. 1997;15(3):323-334.
 21. Udupa JK, Leblanc VR, Zhuge Y, et al. A framework for evaluating image segmentation algorithms. *Comput Med Imaging Graph*. Mar 2006;30(2):75-87.
 22. Kahn T, Harth T, Bettag M, et al. Preliminary experience with the application of gadolinium-DTPA before MR imaging-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors. *J Magn Reson Imaging*. Jan-Feb 1997;7(1):226-229.

-
23. Gering DT, Nabavi A, Kikinis R, et al. An integrated visualization system for surgical planning and guidance using image fusion and an open MR. *J Magn Reson Imaging*. Jun 2001;13(6):967-975.
 24. 3D Slicer software. *Availble from: [http:// www.slicer.org](http://www.slicer.org).*
 25. Wernholt von Tempelhoff. Selim Toktamis H-JS, Frank Eickmeyer, Henrick Niehoff, Frank Ulrich. LITT (laser Induced Interstitial ThermoTherapy) of Benign and Malignant Gliomas in the Open MR. *Med. Laser Appl*. 2002(17).
 26. Timo Schirmer YG, Susan J. Koran, Frank Ulrich. Signa SP/2- A MRI System for Image Giuded Surgery. *Med. Laser Appl.*, (17), 2002.
 27. Rene L. Bernays WvT. "Snapper-Stereoguide" - a New Device for Image Guided, Frameless Stereotactic Procedures in the Open MRI. *Med. Laser Appl.*, (17), 2002.
 28. Black PM, Moriarty T, Alexander E, 3rd, et al. Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery*. Oct 1997;41(4):831-842.
 29. Martin Bublat GG, Klaus Kansy, Arno Schmitgen, Jurgen Meixensberger, Thomas Kahn, Frank Ulrich. Iterative Multimodal Computer-Assisted Navigation Using Pre- And Intraoperative Image Data. *Med. Laser Appl.*, (17), 2002.
 30. Mursch K, Gotthardt T, Kroger R, Bublat M, Behnke-Mursch J. Minimally invasive neurosurgery within a 0.5 tesla intraoperative magnetic resonance scanner using an off-line neuro-navigation system. *Minim Invasive Neurosurg*. Aug 2005;48(4):213-217.
 31. Schwarzmaier HJ FE, VU Fiedler, F Ulrich. Basic Principles of Laser-Induced Interstitial ThermoTherapy in Brain Tumors. *Med. Laser Appl.*, (17), 2002.
 32. Schwarzmaier HJ, Yaroslavsky IV, Yaroslavsky AN, Fiedler V, Ulrich F, Kahn T. Treatment planning for MRI-guided laser-induced interstitial thermoTherapy of brain tumors--the role of blood perfusion. *J Magn Reson Imaging*. Jan-Feb 1998;8(1):121-127.
 33. Kroger M, Nissen-Meyer S, Wetekam V, Reiser M. [Economic effects of integrated RIS-PACS solution in the university environment]. *Radiologe*. Apr 1999;39(4):260-268.

-
34. Boehm T, Handgraetinger O, Link J, et al. Evaluation of radiological workstations and web-browser-based image distribution clients for a PACS project in hands-on workshops. *Eur Radiol.* May 2004;14(5):908-914.
 35. Gross-Fengels W, Miedeck C, Siemens P, et al. [PACS: from project to reality. Report of experiences on full digitalisation of the radiology department of a major hospital]. *Radiologe.* Feb 2002;42(2):119-124.
 36. Surgical Planning Lab, Brigham and Womens Hospital, Harvard Medical School. Available from: <http://www.splweb.bwh.harvard.edu:8000>.
 37. Lorensen W CH. Marching cube: A high resolution 3-D surface construction algorithm. *Comput Graph.* 1987;21:163-169.
 38. Schroeder W ZJ, Lorensen W. Decimation of triangle meshes. *Comput Graph.* 1992;26:65-78.
 39. Warfield SK, Zou KH, Wells WM. Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE Trans Med Imaging.* Jul 2004;23(7):903-921.
 40. Solaris Software. <http://www.sun.com/software/graphics/OpenGL/>.
 41. Saini S. Radiologic measurement of tumor size in clinical trials: past, present, and future. *AJR Am J Roentgenol.* Feb 2001;176(2):333-334.
 42. Sorensen AG, Patel S, Harmath C, et al. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol.* Jan 15 2001;19(2):551-557.
 43. Luccichenti G, Cademartiri F, Cobelli R, Pavone P. Assessment of organ volume with different techniques using a living liver model. *Eur Radiol.* Jun 2003;13(6):1286-1290.
 44. Gold S, Christian B, Arndt S, et al. Functional MRI statistical software packages: a comparative analysis. *Hum Brain Mapp.* 1998;6(2):73-84.
 45. Analyse Software. http://www.mayo.edu/bir/analyse/ANALYZE_Main.html.
 46. Makale M, Solomon J, Patronas NJ, Danek A, Butman JA, Grafman J. Quantification of brain lesions using interactive automated software. *Behav Res Methods Instrum Comput.* Feb 2002;34(1):6-18.
 47. Medx Software. http://www.sensor.com/medx_info/medx_docs.html.

-
48. Solomon J, Raymont V, Braun A, Butman JA, Grafman J. User-friendly software for the analysis of brain lesions (ABLE). *Comput Methods Programs Biomed.* Jun 2007;86(3):245-254.
 49. MNI Software. <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software>.
 50. Colchester AC, Zhao J, Holton-Tainter KS, et al. Development and preliminary evaluation of VISLAN, a surgical planning and guidance system using intra-operative video imaging. *Med Image Anal.* Mar 1996;1(1):73-90.
 51. Nakajima N, Wada J, Miki T, Haraoka J, Hata N. Surface rendering-based virtual intraventricular endoscopy: Retrospective feasibility study and comparison to volume rendering-based approach. *Neuroimage.* Apr 20 2007.
 52. Verhey JF, Nathan NS, Rienhoff O, Kikinis R, Rakebrandt F, D'Ambra MN. Finite-element-method (FEM) model generation of time-resolved 3D echocardiographic geometry data for mitral-valve volumetry. *Biomed Eng Online.* 2006.
 53. McConnell KA, Zou KH, Chabrierie AV, Bailey NO, Black PM. Decreases in ventricular volume correlate with decreases in ventricular pressure in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients who experienced clinical improvement after implantation with adjustable valve shunts. *Neurosurgery.* Sep 2004;55(3):582-592.
 54. Hunter DJ, Snieder H, March L, Sambrook PN. Genetic contribution to cartilage volume in women: a classical twin study. *Rheumatology (Oxford).* Dec 2003;42(12):1495-1500.
 55. Li XP, Han DM, Xia Y, Zhou GH. Preliminary study on digitized nasal and temporal bone anatomy. *Clin Anat.* Jan 2006;19(1):32-36.
 56. Liu B, Gao XL, Yin HX, Luo SQ, Lu J. A detailed 3D model of the guinea pig cochlea. *Brain Struct Funct.* Sep 2007;212(2):223-230.
 57. Rodt T, Schlesinger A, Schramm A, Diensthuber M, Rittierodt M, Krauss JK. 3D visualization and simulation of frontoorbital advancement in metopic synostosis. *Childs Nerv Syst.* Nov 2007;23(11):1313-1317. 2007

-
58. Brem MH, Pauser J, Yoshioka H, et al. Longitudinal in vivo reproducibility of cartilage volume and surface in osteoarthritis of the knee. *Skeletal Radiol.* Apr 2007;36(4):315-320.
 59. Nabavi A, Black PM, Gering DT, et al. Serial intraoperative magnetic resonance imaging of brain shift. *Neurosurgery.* Apr 2001;48(4):787-797.
 60. Nabavi A, Gering DT, Kacher DF, et al. Surgical navigation in the open MRI. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;85:121-125.
 61. Abe H, Kurumi Y, Naka S, et al. Open-configuration MR-guided microwave thermocoagulation therapy for metastatic liver tumors from breast cancer. *Breast Cancer.* 2005;12(1):26-31.
 62. Hsu Y, Chen L, Huebner M, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. Quantification of levator ani cross-sectional area differences between women with and those without prolapse. *Obstet Gynecol.* Oct 2006;108(4):879-883.
 63. Pichon E, Tannenbaum A, Kikinis R. A statistically based flow for image segmentation. *Med Image Anal.* Sep 2004;8(3):267-274.
 64. Hata N, Muragaki Y, Inomata T, et al. Intraoperative tumor segmentation and volume measurement in MRI-guided glioma surgery for tumor resection rate control. *Acad Radiol.* Jan 2005;12(1):116-122.
 65. Moonis G, Liu J, Udupa JK, Hackney DB. Estimation of tumor volume with fuzzy-connectedness segmentation of MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* Mar 2002;23(3):356-363.
 66. Kaus MR, Warfield SK, Nabavi A, Black PM, Jolesz FA, Kikinis R. Automated segmentation of MR images of brain tumors. *Radiology.* Feb 2001;218(2):586-591.
 67. Vijayakumar C, Damayanti G, Pant R, Sreedhar CM. Segmentation and grading of brain tumors on apparent diffusion coefficient images using self-organizing maps. *Comput Med Imaging Graph.* Oct 2007;31(7):473-484.
 68. Fletcher-Heath LM, Hall LO, Goldgof DB, Murtagh FR. Automatic segmentation of non-enhancing brain tumors in magnetic resonance images. *Artif Intell Med.* Jan-Mar 2001;21(1-3):43-63.

-
69. Clark MC, Hall LO, Goldgof DB, Velthuizen R, Murtagh FR, Silbiger MS. Automatic tumor segmentation using knowledge-based techniques. *IEEE Trans Med Imaging*. Apr 1998;17(2):187-201.
 70. Liu J, Udupa JK, Odhnera D, McDonough JM, Arens R. System for upper airway segmentation and measurement with MR imaging and fuzzy connectedness. *Acad Radiol*. Jan 2003;10(1):13-24.
 71. Zhou J, Chan K, V HC, Krishnan S. Extraction of Brain Tumor from MR Images Using One-Class Support Vector Machine. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2005;6:6411-6414.
 72. Archip N, Jolesz FA, Warfield SK. A Validation Framework for Brain Tumor Segmentation. *Acad Radiol*. Oct 2007;14(10):1242-1251.
 73. Bouix S, Martin-Fernandez M, Ungar L, et al. On evaluating brain tissue classifiers without a ground truth. *Neuroimage*. Jul 15 2007;36(4):1207-1224.
 74. Martin-Fernandez M, Bouix S, Ungar L, McCarley RW, Shenton ME. Two methods for validating brain tissue classifiers. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2005;8(Pt 1):515-522.
 75. Zou KH, Warfield SK, Bharatha A, et al. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Acad Radiol*. Feb 2004;11(2):178-189.
 76. Sabel M, Rommel F, Kondakci M, Gorol M, Willers R, Bilzer T. Locoregional opening of the rodent blood-brain barrier for paclitaxel using Nd:YAG laser-induced thermo therapy: a new concept of adjuvant glioma therapy? *Lasers Surg Med*. 2003;33(2):75-80.
 77. Brandes AA, Basso U, Reni M, et al. First-line chemotherapy with cisplatin plus fractionated temozolomide in recurrent glioblastoma multiforme: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *J Clin Oncol*. May 1 2004;22(9):1598-1604.
 78. Kahn T, Bettag M, Harth T, Schwabe B, Schwarzmaier HJ, Modder U. [Laser-induced interstitial induced hyperthermia of cerebral tumors with nuclear magnetic resonance tomography control]. *Radiologe*. Sep 1996;36(9):713-721.

-
79. Isbert C, Boerner A, Ritz JP, Schuppan D, Buhr HJ, Germer CT. In situ ablation of experimental liver metastases delays and reduces residual intrahepatic tumour growth and peritoneal tumour spread compared with hepatic resection. *Br J Surg.* Oct 2002;89(10):1252-1259.
80. Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, von Tempelhoff W, et al. MR-guided laser irradiation of recurrent glioblastomas. *J Magn Reson Imaging.* Dec 2005;22(6):799-803.
81. Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, von Tempelhoff W, et al. MR-guided laser-induced interstitial thermotherapy of recurrent glioblastoma multiforme: preliminary results in 16 patients. *Eur J Radiol.* Aug 2006;59(2):208-215.
82. Schwabe B, Kahn T, Harth T, Ulrich F, Schwarzmaier HJ. Laser-induced thermal lesions in the human brain: short- and long-term appearance on MRI. *J Comput Assist Tomogr.* Sep-Oct 1997;21(5):818-825.

6.6 Danksagung

Ich möchte hiermit bei meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. V. Fiedler, Direktor des Institutes für Radiologie, Helios Klinikum Krefeld und Prof. Dr.med H.J. Schwarzmaier, VDI, Düsseldorf, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und insbesondere für die freundliche, engagierte und ausdauernde Unterstützung bedanken..

Herrn Prof. Dr. R. Kikinis, Direktor des SPL, und Dr. S. Warfield danke ich für die Zeit und Betreuung im Brigham and Womens Hospital, Boston.

Herrn Dr. W. von Tempelhoff, Neurochirurgische Klinik, Medizinische Einrichtungen der Universität Köln danke ich für Beantwortung meiner fachübergreifenden Fragen.

6.7 Bekanntmachung

Das Institut für Radiologie und die Neurochirurgische Klinik, Helios Klinikum Krefeld erhielten Finanzielle Unterstützung von Essex Pharma GmbH, München

Bisherige Publikationen und Präsentationen der Pilot Studie:

Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, von Tempelhoff W, Fiedler VU, Niehoff H, Ulrich SD, Yang Q, Ulrich F. MR-guided laser-induced interstitial thermotherapy of recurrent glioblastoma multiforme: preliminary results in 16 patients. *Eur J Radiol.* 2006 Aug;59(2):208-15

Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, von Tempelhoff W, Fiedler VU, Niehoff H, Ulrich SD, Ulrich F. MR-guided laser irradiation of recurrent glioblastomas. *J.Magn Reson Imaging.* 2005 Dec;22(6):799-803.

Schwarzmeier HJ, v. Tempelhoff W, Eickmeier F, Niehoff H, Ulrich SD, Ulrich F. (2004, October). MR-Guided Laser Induced Interstitial Thermotherapy of Recurrent Glioblastoma. Poster presented at: 5th International MRI Symposium; Boston, MA

6.5 Curriculum Vitae

Slif Dagobert Ulrich

14 S. Exeter Street
Baltimore, Maryland 21202
USA

Tel: 001 443 973-3672
Email: slifulrich@msn.com

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 17.05.1977
Geburtsort: München

SCHULAUSBILDUNG

1983 - 1987	Kath. Grundschule Düsseldorf-Himmelgeist
1987 - 1997	Schloss Gymnasium Düsseldorf Benrath
1993 - 1994	Our Lady of the Lakes Highschool, Waterford, MI, USA
1997	Abitur

MEDIZINISCHE AUSBILDUNG

9/1998 - 2000	Semmelweis Universität Budapest, Ungarn
7/2000	Physikum
10/2000 – 7/2005	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
3/2002	1. Staatsexamen
1/2004	USMLE Step 1
4/2004	2. Staatsexamen
6/2005	3. Staatsexamen
7/2005	Approbation
7/2005	USMLE Step 2
10/2005	USMLE Step 2 CS
1/2006	ECFMG Zertifikat

WERDEGANG

8/2005 - 8/2006	Charité, Benjamin Franklin Krankenhaus, Abteilung für Unfallchirurgie und Orthopädie, Prof. Dr. med. W. Ertel
8/2006 – 8/2008	Sinai Hospital of Baltimore, Center for Joint Preservation and Reconstruction, Rubin Institute of Advanced Orthopedic Surgery, Michael A. Mont, M.D.

**Die klinische Anwendung des 3D Slicers
zur Beurteilung kernspintomographischer Aufnahmen
von Patienten mit Glioblastomrezidiven**

vorgelegt von Slif D. Ulrich

Die Magnet Resonanz Tomographie (MRT) ist die bevorzugte Technik zur Charakterisierung von Hirntumoren. Die graphische Darstellung erlaubt inzwischen eine interaktive dreidimensionale Visualisierung kernspintomographischer Bilddatensätze. Eine Bestimmung von Tumolvolumen ist für die Therapieplanung und den Behandlungsverlauf von Bedeutung. Des Weiteren stellt die Segmentationen von Hirntumoren ein grosses Problem dar. Bis heute existiert kein anerkannter Goldstandard zur Segmentation von Hirntumoren. Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer Serie von MRT Datensätzen die Volumen von Glioblastomen-Rezidiven zu bestimmen und die Segmentationen der Tumoren auf ihre Präzision, Genauigkeit und Effektivität zu überprüfen. Die Volumenmessungen sind durch die experimentelle 3D Slicer Software bestimmt worden. Die einzelnen Segmentationen sind mit Hilfe des STAPLE Algorithmus auf ihre Reproduzierbarkeit und Präzision überprüft worden. Des Weiteren wurden die Spezifität und Sensitivität des segmentierenden Experten ermittelt und die Varianzabweichungen berechnet. In 160 Segmentationen variierte das gemessene Volumen zwischen 1.638 cm^3 und 77.78 cm^3 . Das Durchschnittstumolvolumen lag bei 22.774 cm^3 . Die Intra-observer Variabilität variierte zwischen 0.0015% und 0.805% bei einem Durchschnittswert von 0.373% . Nach Auswertung der segmentierten MRT-Datensätze durch den STAPLE Algorithmus ergab sich für den Experten eine Spezifität von 0.994 und eine Sensitivität von 0.963 . Im Verlauf konnte in den Fallbeispielen eine Tumorreduktion durch die LITT von 18.1 cm^3 auf 8.3 cm^3 und im zweiten Beispiel von 45.4 cm^3 auf 39.50 cm^3 erzielt werden. Die LITT induziert in der vorliegenden Arbeit eine Zytoreduktion und zeigt eine längere Überlebenszeit in Patienten mit Glioblastomrezidiven. Der 3D Slicer lässt sich reproduzierbar zur Volumenmessung von Glioblastomen anwenden. Es stellt ein wichtiges Instrument zur Beurteilung der Zytoreduktion und des Therapieerfolges der LITT dar. In der Arbeit konnte die Reproduzierbarkeit und Präzision der Tumorsegmentation des Experten durch den STAPLE Algorithmus belegt werden. Für den klinischen Gebrauch sollten allerdings weitere Untersuchungen in Form randomisierter Studien zur Definition eines Goldstandards initiiert und für die tägliche Praxis einfachere Algorithmen als der STAPLE zur Beurteilung von Segmentation entwickelt werden.

Referent
Prof. Dr. med. Volkard Fiedler