

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Direktor: Prof. Dr. Christian Rube
Theoretische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Segmentierung und Modellierung der Ausbreitung von Gliomen
für die strahlentherapeutische Behandlungsplanung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Theoretischen Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2021**

vorgelegt von: Sven Knobe
geb. am: 18.08.1986 in Lebach

Inhaltsverzeichnis

	Eidstattliche Versicherung	3
	Zusammenfassung.....	5
	Abstract.....	6
1	Einleitung.....	7
2	Theorie.....	8
2.1	Glioblastom.....	8
2.2	Therapie des Glioblastoms.....	8
2.2.1	Strahlentherapie	8
2.2.2	Strahlungsarten und Wechselwirkungen.....	9
2.2.3	Strahlerzeugung	11
2.2.4	Feldformung.....	12
2.2.5	Bestrahlungsplanungssystem	12
2.2.6	Definition des Zielvolumens.....	13
2.2.7	Isozentrum.....	14
2.2.8	Lagerungskontrolle	15
2.3	Das Mathematische Modell	15
2.3.1	Modell.....	15
2.3.2	Modellparameter.....	16
3	Material und Methode.....	17
3.1	Datenlage	17
3.2	Datenverarbeitung.....	19
3.2.1	Prozessabfolge	19
3.2.2	Qualitätssicherung.....	23
3.2.3	Verwendete Systeme.....	24
3.2.4	Skizze Arbeitsprozess	25
4	Ergebnisse.....	26
4.1	Vorbereitende Analysen.....	26
4.1.1	Auswirkungen der Operation.....	26
4.1.2	Variation der Modellparameter.....	29
4.1.2.1	Tumorsubkompartimente.....	29
4.1.2.2	Ausbreitungsgeschwindigkeit der Tumorzellen s	31
4.1.2.3	Zellrezeptorbindungsrate k^+	32
4.1.2.4	Stoßrate λ_l	33
4.1.2.5	Diskretisierung der Darstellung des simulierten Tumors.....	33
4.1.2.6	Zusammenfassung.....	34
4.2	Parameteroptimierung.....	35

4.2.1	Patient A	35
4.2.2	Patient B.....	35
4.2.3	Patient C.....	36
4.2.4	Einbezug weiterer Referenztumorstrukturen	37
4.2.5	Zusammenfassung.....	39
5	Diskussion.....	39
6	Schlussfolgerung.....	44
7	Literaturverzeichnis	45
8	Publikationen	50
9	Danksagung.....	50
10	Lebenslauf.....	51

Eidstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1 Dr. Michael Wenske

Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Angewandte Mathematik, Schwerpunkt Analysis und Numerik, Einsteinstraße 62, 48149 Münster.

Durch Herrn Dr. Michael Wenske wurden alle für diese Arbeit angefertigten Simulationen des Tumorwachstums angefertigt. Dadurch und durch den regen Austausch bezüglich des verwendeten mathematischen Modells und des mathematischen Hintergrundes konnte diese Arbeit erst entstehen.

2 Dr. Christian Berdel

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gebäude 6.5, Kirrberger Straße, Homburg/Saar.

Herr Oberarzt Dr. Christian Berdel war als Strahlentherapeut erster Ansprechpartner für alle im Kontext dieser Arbeit aufgetretenen Fragen im Hinblick auf den medizinischen Hintergrund und zur Therapie des Glioblastoms. Weiter hat er durch die Erstellung der Referenztumervolumen, die als Goldstandard für alle Tumorwachstumsvorhersagen herangezogen wurden, wesentlich an dieser Arbeit Anteil genommen. Außerdem wurden die initialen Tumorsegmentierungen, die dem mathematischen Modell als Simulationsgrundlage dienen, von Dr. Christian Berdel auf Qualität geprüft.

3 PD Dr. Jochen Fleckenstein

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gebäude 6.5, Kirrberger Straße, Homburg/Saar.

Herr Oberarzt PD Dr. Jochen Fleckenstein hat für die Analyse der Variabilität der Tumorkonturierung des Glioblastoms für die Patienten, für die in dieser Arbeit eine Tumorwachstumsvorhersage angefertigt wurde, jeweils ein klinisches Zielvolumen erstellt.

4 Dr. Patrick Melchior

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gebäude 6.5, Kirrberger Straße, Homburg/Saar.

Herr Oberarzt Dr. Patrick Melchior hat für die Analyse der Variabilität der Tumorkonturierung des Glioblastoms für die Patienten, für die in dieser Arbeit eine Tumorwachstumsvorhersage angefertigt wurde, jeweils ein klinisches Zielvolumen erstellt.

5 Dr. Jan Palm

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gebäude 6.5, Kirrberger Straße, Homburg/Saar.

Herr Oberarzt Dr. Jan Palm hat für die Analyse der Variabilität der Tumorkonturierung des Glioblastoms für die Patienten, für die in dieser Arbeit eine Tumorwachstumsvorhersage angefertigt wurde, jeweils ein klinisches Zielvolumen erstellt.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe. Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Homburg, 15.09.21

Zusammenfassung

Das Glioblastom ist der häufigste maligne Tumor des Zentralen Nervensystems. Insbesondere der stark invasive Charakter und das unregelmäßige Wachstum des Glioblastoms tragen dazu bei, dass trotz eines multidisziplinären Therapieansatzes das mediane Überleben der Patienten bei nur 15 Monaten liegt. Ziel dieser Arbeit ist es, die klinische Anwendbarkeit der Vorhersage der Tumorausbreitung mittels mathematischer Modellierung quantifiziert zu evaluieren. Zu diesem Zweck werden Tumorausbreitungssimulationen, die anhand des Modellansatzes nach Engwer et al. angefertigt werden, mit Tumorstrukturen, die von erfahrenen Strahlentherapeuten erstellt werden, verglichen.

Um die Simulationen sowie die Evaluationen durchführen zu können, wird ein umfangreicher Workflow etabliert, der eine reproduzierbare und weitestgehend automatisierte Aufbereitung der grundlegenden Daten ermöglicht. Initial wird auf vier MRT-Sequenzen eine automatische Tumorsegmentierung angefertigt, die der Wachstumssimulation als Startwert dient. Dem mehrskaligen Modellierungsansatz nach Engwer et al. folgend, wird unter Einbezug von DTI-Daten die zukünftige Tumorausbreitung simuliert. Im Vorfeld der finalen Tumorsimulation werden die Einflüsse der einzelnen Simulationsparameter auf das Simulationsergebnis untersucht. Parameter, die bereits in der Literatur definiert sind oder sich nur gering auf die Simulation auswirken, werden als konstant angenommen, während einflussreiche Parameter im Optimierungsprozess variiert werden. Zur Evaluation der Simulationsergebnisse werden auf regulären follow-up MRTs des Patienten Referenzumstrukturen von erfahrenen Strahlentherapeuten erstellt und mit dem simulierten Tumor volumetrisch und geometrisch verglichen.

Anhand von drei Patientendatensätzen können Übereinstimmungen zwischen Simulation und Vorgabe von 0.62, 0.65 und 0.66, ausgedrückt durch den Dice-Index, erreicht werden. Vergleicht man den simulierten Tumor zusätzlich mit Tumorstrukturen, die von drei weiteren Strahlentherapeuten erstellt werden, so verbessern sich die Ergebnisse auf 0.62, 0.68 und 0.7.

Berücksichtigt man außerdem, dass die Variabilität der Tumorkonturierung innerhalb einer Gruppe von vier erfahrenen Strahlentherapeuten bei einer mittleren Übereinstimmung (Dice-Koeffizient) der Tumorkonturen von 0.79 liegt, so wird in dieser Arbeit eine hinreichend gute Übereinstimmung zwischen Simulation und Vorgabe erreicht, insbesondere da in der Literatur von einer „guten“ Übereinstimmung ab einem Dice-Index von 0.7 gesprochen wird.

Abstract

Glioblastoma is the most common malignant tumor of the central nervous system. In particular, the highly invasive nature and irregular growth of glioblastoma contribute to a median patient survival of only 15 months despite a multidisciplinary therapeutic approach. The aim of this work is to quantitatively evaluate the clinical applicability of tumor spread prediction using mathematical modelling. To this end, tumor spread simulations made using the modelling approach of Engwer et al. are compared to tumor structures made by experienced radiation oncologists.

In order to be able to perform the simulations as well as the evaluations, a comprehensive workflow will be established which allows a reproducible and largely automated preparation of the basic data. Initially, an automatic tumor segmentation will be made on 4 MRI sequences which will serve as a starting value for the growth simulation. Following the multi-scale modelling approach according to Engwer et al., the future tumor spread is simulated including DTI data. Prior to the final tumor simulation, the influences of the individual simulation parameters on the simulation result are investigated. Parameters that are already defined in the literature or having only a minor impact on the simulation are assumed to be constant, while influential parameters are varied in the optimization process. For the evaluation of the simulation results, reference tumor structures are created on regular follow-up MRIs of the patient by experienced radiotherapists and then compared volumetrically and geometrically with the simulated tumor.

Using three patient datasets, agreements between simulation and reference of 0.62, 0.65, and 0.66, expressed by the Dice index can be achieved. If the simulated tumor is additionally compared with tumor structures created by three other radiotherapists, the results improve to 0.62, 0.68 and 0.7.

If one also takes into account that the variability of the tumor contouring within a group of four experienced radiotherapists lies at an average agreement (Dice coefficient) of the tumor contours of 0.79, a sufficiently good agreement between simulation and specification is achieved in this work, especially since the literature speaks of a "good" agreement from a Dice index of 0.7.

1 Einleitung

Gleich nach Erkrankungen des Herzkreislaufsystems lag Krebs im Jahr 2018 mit 24,1 % aller Todesfälle auf dem zweiten Rang der Haupttodesursachen in Deutschland (Destatis 2020). Die Überlebensraten der Erkrankten hängen dabei maßgeblich von der Tumorentität ab.

Die überwiegende Mehrheit der Krebserkrankungen des Zentralen Nervensystems betreffen mit 95 % das Gehirn – die restlichen 5 % stellen den Befall von Hirnnerven, Rückenmark sowie Hirn- und Rückenmarkshäuten dar. Die Tumorausprägung des Zentralen Nervensystems mit der schlechtesten Überlebensprognose – das Astrozytom Grad IV oder auch Glioblastom (Glioblastoma Multiforme) genannt – stellt mit einem Auftreten in 68 % aller Fälle den größten Anteil (RKIZfK 2019) dar. Trotz eines multidisziplinären Therapieansatzes, i.A. bestehend aus einer maximalen chirurgischen Resektion und adjuvanter Radio-Chemo-Therapie, wird lediglich ein medianes Überleben von 15 Monaten erreicht (Alifieris 2015), wobei eine Heilung für gewöhnlich ausgeschlossen werden muss (Farina 2017). Insbesondere das außergewöhnliche Migrationsverhalten der Glioblastomzellen entlang der Nervenfasern führt zu dem stark invasiven Charakter und dem unregelmäßigen Wachstum des Glioblastoms (Matsukado 1961, Giese u Westphal 1996, Giese u Kluwe 1996).

In den letzten Jahren wurde auf verschiedenen Wegen versucht, verbesserte Therapien des Glioblastoms zu entwickeln, z.B. die Einführung der sogenannten Tumor Treating Fields, welche durch elektromagnetische Felder die Mitose der Zellen hemmen und damit in Verbindung mit anderen adjuvanten Therapien den Progress verzögern (Branter 2018). Ein weiterer Ansatz, der die Therapie des Glioblastoms verbessern könnte, ergibt sich aus dem innovativen Feld der mathematischen Modellierung. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Mathematikern, Radiologen und Biologen ist in den letzten Jahren eine Vielzahl von Modellen zur Simulation der Tumorausbreitung von Gliomen entwickelt worden. Die Modelle simulieren grundlegend die Mechanismen der Tumorzellmigration sowie der biologischen Eigenschaften des Glioblastoms, um die Ausbreitung der Tumorzellen im umliegenden Gewebe vorherzusagen (Angeli 2018, Conte 2020, Corbin 2018, Corbin 2020, Dietrich 2020, Engwer 2016a, Engwer 2016b, Engwer 2015, Hathout 2016, Hatzikirou 2012, Hunt 2016, Painter 2013, Saut 2014, Scribner 2017).

Die Vorhersage des Tumorwachstums könnte vielversprechende Anwendung in der Strahlentherapie finden. Eine zuverlässige Prognose würde eine patientenindividuelle Zielvolumendefinition erlauben, womit gezielte Dosisescalationen ermöglicht würden und gegebenenfalls das Auftreten von Tumorrezidiven verringert werden könnte.

Dahingehend wird in dieser Arbeit die klinische Anwendbarkeit eines komplexen Modells zur Vorhersage der Tumorausbreitung des Glioblastoms evaluiert. Das verwendete Modell bezieht Vorgänge auf der Mikro- und Mesoebene des Tumors zur Simulation des makroskopischen Tumorverhaltes mit ein und berücksichtigt außerdem die Eigenschaft der Glioblastomzellen, sich vorwiegend entlang der Nervenbahnen des Gehirns auszubreiten (Engwer 2015, Engwer 2016a, Engwer

2016b). Um eine systematische Evaluation des Modells zu realisieren, wurde ein klinischer Workflow etabliert. Die Evaluation des Modells wurde retrospektiv anhand von follow-up Patientendatensätzen durchgeführt.

2 Theorie

2.1 Glioblastom

Die überwiegende Mehrheit der Gehirntumore geht von den Gliazellen aus und wird daher als Gliom bezeichnet. Gemäß der World Health Organisation (WHO) Klassifikation aus dem Jahr 2007 wurden Gliome entsprechend ihres Phänotyps unterteilt in Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome etc. Das Glioblastom entspricht dabei der aggressivsten Form des Astrozytoms (Trepel 2008).

Gemäß der neuen Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2016 werden die Tumore des zentralen Nervensystems nach phänotypischen und genotypischen Gesichtspunkten kategorisiert. Dabei stehen unter anderem die Anwesenheit/Abwesenheit von Mutationen des IDH-Gens und der Verlust von Erbsubstanz an den Chromosomen 1p/19q im Fokus (Louis 2016). Das Glioblastom wird nach dieser Methode als bösartiger Tumor in Kategorie IV eingestuft (Stummer 2020). Tritt es auf, ist mit raschem und unregelmäßigem Tumorwachstum sowie mit diffuser Tumordinvasion in das umliegende Hirngewebe zu rechnen (Matsukado 1961), dabei kommt es zu Neovaskularisation und Nekrosen.

Klinisch manifestiert sich das Glioblastom mit allgemeinen Zeichen wie epileptischen Anfällen, Konzentrationsschwierigkeiten und Kopfschmerzen. Je nach Lokalisation der Raumforderung können unter anderem fokale Herdsymptome wie Wesensveränderungen, Beeinträchtigungen von Motorik und Sensibilität auftreten (Trepel 2008).

2.2 Therapie des Glioblastoms

Im Falle des Glioblastoms Grad IV sieht die Richtlinie eine möglichst komplette operative Tumoresektion vor, der eine fokussierte Radiotherapie folgt. In der Regel werden 60 Gray in Einzeldosen von 2 Gy angestrebt. Begleitet wird die Strahlentherapie wird von einer systemischen Chemotherapie, die auch nach der Strahlentherapie noch weitergeführt wird. Die Chemotherapie in Form von Temozolomid wird während der Strahlentherapie mit täglich 75 g/m² und ab 4 Wochen nach der Strahlentherapie mit 150 – 200 g/m² in insgesamt sechs Zyklen empfohlen (Stupp 2009, EANO 2017).

Im Folgenden wird wegen der Relevanz für diese Arbeit die Strahlentherapie des Glioblastoms näher vorgestellt.

2.2.1 Strahlentherapie

In der Strahlentherapie wird ionisierende Strahlung genutzt, um in den Tumorzellen DNA-Schäden hervorzurufen, die zum klonogenen Zelltod der Tumorzelle führen können (Lomax 2013). Um dieses Ziel zu erreichen, muss die verwendete Strahlung so energiereich sein, dass sie Elektronen aus der

Atomhülle eines Atoms lösen kann. An dieser Stelle soll ein Überblick über die in der Strahlentherapie verwendeten ionisierenden Strahlenarten gegeben werden.

2.2.2 Strahlungsarten und Wechselwirkungen

Die ionisierenden Strahlenarten werden in direkt- und indirekt ionisierende Strahlung unterteilt. Direkt ionisierende Strahlung besteht aus geladenen Teilchen wie Elektronen, Protonen, Alphateilchen oder Ionen. Die kinetische Energie der Teilchen ist dabei groß genug, um eine Stoßionisation eines Atoms verursachen zu können.

Indirekt ionisierende Strahlung besteht aus ungeladenen Teilchen wie Neutronen oder aus Photonenstrahlung. Die Photonenstrahlung kann Röntgen- oder Gammastrahlung sein. Im Gegensatz zur direkt ionisierenden Strahlung wird bei der indirekt ionisierenden Strahlung die Energie erst auf geladene Teilchen wie Elektronen übertragen und erst im Folgenden – indirekt – wird die übertragene Energie durch Stoßionisation an die umliegenden Atome weitergegeben (Richter 1998).

Da für die Standardtherapie des Glioblastom Photonenstrahlung eingesetzt wird (Stupp 2019, EANO 2017), soll in der Folge insbesondere auf die für die Strahlentherapie relevantesten Wechselwirkungen ionisierender Photonenstrahlung beim Durchgang durch den menschlichen Körper eingegangen werden (Richter 1998).

Photoeffekt

Das eingestrahlte Photon wechselwirkt mit einem Hüllenelektron eines Atoms und überträgt seine gesamte Energie auf das Elektron. Das betroffene Elektron wird vollständig aus der Hülle gelöst und nennt sich Photoelektron. Charakteristische Röntgenstrahlung wird emittiert, wenn äußere Elektronen auf das Energieniveau des ausgelösten Elektrons nachrücken.

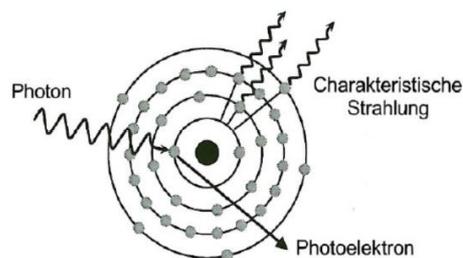


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Photoeffekts (Lehmann 2012).

Comptoneffekt

Es wird nur ein Teil der Energie des einfallenden Photons auf ein Elektron in der äußeren Atomhülle übertragen. Das Photon wird somit inelastisch gestreut und besitzt eine um die überwundene Bindungsenergie des ausgelösten Elektrons reduzierte Energie. Das Comptonelektron wird aus der Atomhülle ausgelöst.

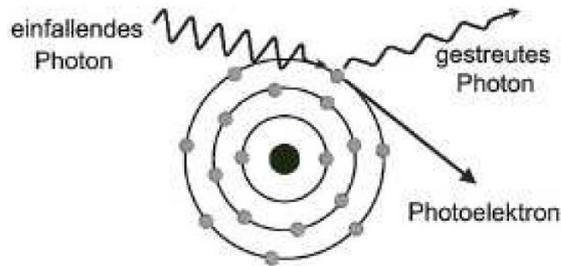


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Comptoneffektes (Lehmann 2012).

Paarbildungseffekt

Wechselwirkt Photonenstrahlung mit einer Energie größer als 1,022 MeV mit dem Atomkern, kann die Photonenenergie in Form eines Elektronen-Positronen-Paares materialisiert werden.

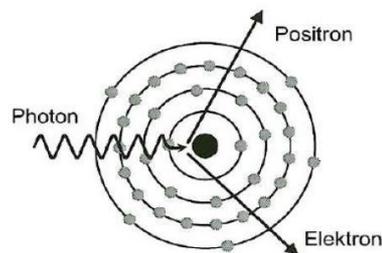


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Paarbildungseffektes (Lehmann 2012).

Im für die Strahlentherapie relevanten Energiespektrum der Strahlung von etwa 20 keV bis 20 MeV ist der Comptoneffekt für alle menschlichen Gewebe dominant (Richter 1998).

Die Tiefendosisverläufe von hochenergetischer Photonenstrahlung zeigen die Deposition der Energiedosis in Abhängigkeit von der Gewebetiefe. Die beiden in Abbildung 4 gezeigten Tiefendosisverläufe von hochenergetischer Photonenstrahlung weisen jeweils ein Dosismaximum nahe der Gewebeoberfläche auf. Dieses Phänomen wird als Aufbaueffekt bezeichnet. Während der Strahlentherapie treffen Photonen auf menschliches Gewebe und interagieren mit diesem. Die Anzahl der Photonen ist direkt an der Gewebeoberfläche am größten und nimmt mit zunehmender Gewebetiefe aufgrund der Wechselwirkung mit den Elektronen ab. Die durch die Photonen ausgelösten Sekundärelektronen bewegen sich, tendenziell in Bewegungsrichtung des einfallenden Photons, durch das Gewebe und geben auf ihrem Weg ihre Energie durch Stoßionisationsprozesse ab. Da bei größer werdender Gewebetiefe die Anzahl der Photonen und somit auch die Anzahl der ausgelösten Elektronen geringer wird, ist der Ort der relativ größten Energieabgabe der Elektronen dort, wo die meisten Elektronen ihre Energie abgeben: Hier spielen also sowohl die abnehmende Anzahl der Elektronen als auch ihre Reichweite ab Entstehung zusammen. Da mit größeren Photonenenergien auch die direkt an der Gewebeoberfläche ausgelösten Elektronen eine größere kinetische Energie besitzen und somit weiter in das Gewebe eindringen, kann

erklärt werden, dass das Dosismaximum bei höheren Photonenenergien tiefer im Gewebe liegt als bei niedrigeren Photonenenergien. Da sich ab der Dosismaximumstiefe im weiteren Verlauf die Anzahl der Photonen durch Abgabe ihrer gesamten Energie an die Elektronen des passierten Gewebes mit steigender Eindringtiefe reduziert, nimmt mit wachsender Eindringtiefe die Energiedeposition ab (Richter 1998).

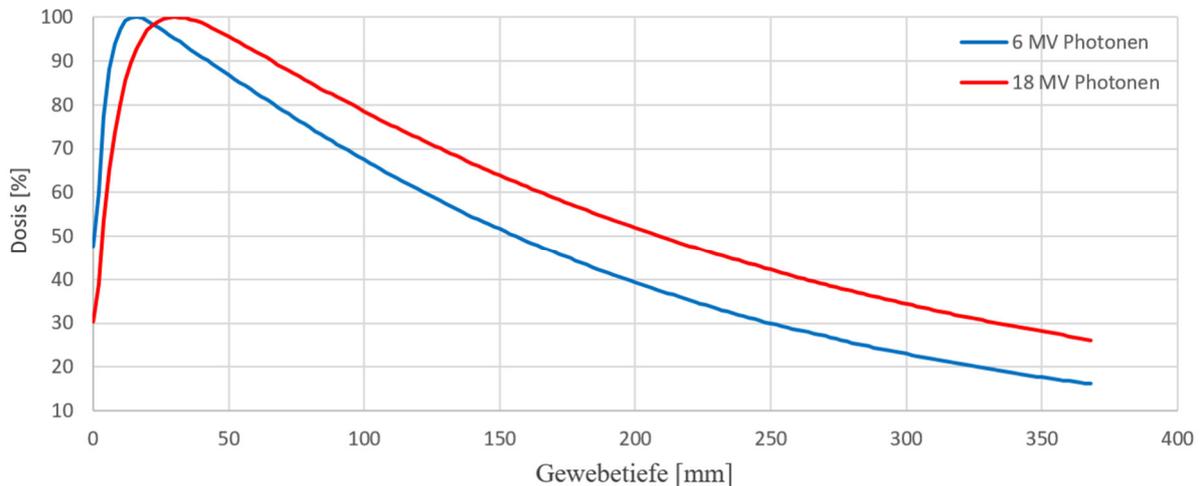


Abbildung 4: Dargestellt sind die Tiefendosisverläufe von Photonenstrahlung mit unterschiedlichen nominellen Beschleunigungsspannungen. Die Verläufe entsprechen den tatsächlich verwendeten Linearbeschleunigerdaten, die aktuell in der klinischen Routine zur Patientenbehandlung verwendet werden.

2.2.3 Strahlerzeugung

Das Prinzip der Strahlerzeugung und -manipulation wird vereinfacht am Linearbeschleuniger TrueBeam der Firma Varian dargestellt, wobei der Vorgang analog dazu auch an anderen Linearbeschleunigern stattfindet. Die von einer Elektronenquelle emittierten Elektronen werden im Beschleunigerrohr unter Hochvakuumbedingungen durch eine hochfrequente Mikrowelle beschleunigt. Am Ende der Beschleunigungsstrecke wird der Elektronenstrahl durch einen Umlenkmagneten um 270° umgelenkt, sodass er in Richtung Austrittsöffnung weist. Weiterhin findet durch die 270° Umlenkung eine Energieselektion der Strahlung statt. Im Beschleunigerkopf wird der Elektronenstrahl im Falle einer gewünschten Photonenbestrahlung auf ein Target gelenkt, um dort Röntgenbremsstrahlung zu erzeugen. Im Falle einer Elektronenbestrahlung wird durch eine Streufolie der fein fokussierte Elektronenstrahl auf die gesamte Strahlfeldgröße aufgeweitet. Je nach verwendeter Strahlungsart und -energie, werden die auf einem Drehteller angeordneten Ausgleichsfilter (Photonen) und Streufilter (Elektronen) in den Strahlengang rotiert und sorgen so für die angestrebte Feldhomogenität. Zwei voneinander unabhängige Ionisationskammersysteme (Monitorkammern) garantieren die Überwachung der Strahlleistung und -symmetrie. Die Manipulation des austretenden Strahls erfolgt über Blenden, Keilfilter und Multileafkollimatoren (VMS 2010), so wie es in der Folge beschrieben wird.

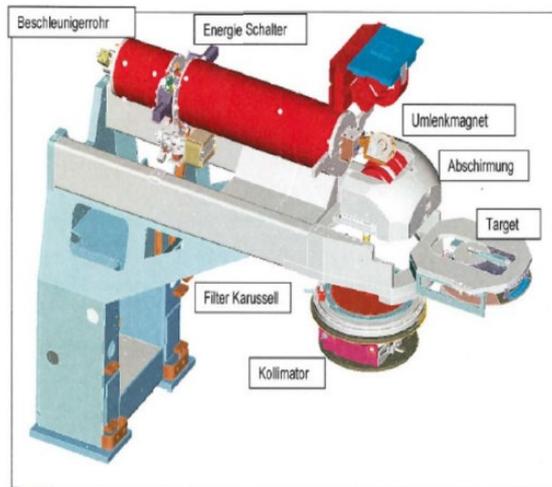


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Komponenten eines Linearbeschleunigers (VMS 2010).

2.2.4 Feldformung

Nachdem – wie bereits dargestellt – das Strahlenbündel erzeugt wurde, erfolgt die Strahlenfeldformung je nach Bauart mittels Primärkollimator und/oder Multilamellenkollimator (MLC). Der Einsatz eines Multilamellenkollimators ermöglicht komplexe Intensitätsmodulationen und somit auch komplexe Dosisverteilungen in der Bestrahlungsplanung sowie endgültig am Patienten (Galvin 1993).

2.2.5 Bestrahlungsplanungssystem

Um eine patientenspezifische Strahlentherapie durchführen zu können, wird vor der eigentlichen Bestrahlung die individuelle Dosisverteilung auf Grundlage einer Computertomographie des Patienten simuliert. Dabei werden insbesondere die dosimetrischen Eigenschaften des Therapielinearbeschleunigers virtuell modelliert, um die Dosisverteilung innerhalb der dreidimensionalen Patientengeometrie (CT) zu berechnen. Diese Simulation wird mit einem Bestrahlungsplanungssystem durchgeführt. Im Bestrahlungsplanungssystem sind die wesentlichen Kenndaten des verwendeten Linearbeschleunigers, wie zum Beispiel Strahlenarten, Tiefendosiscurven und Dosisprofile, sowie die Beschleunigergeometrie, implementiert. Mit Kenntnis dieser Daten kann durch das Planungssystem die Dosis an jedem gewünschten Punkt, beziehungsweise die gesamte Dosisverteilung im Patienten, dreidimensional simuliert, berechnet, dargestellt und evaluiert werden.

Das Ziel der Bestrahlungssimulation ist es, das zu bestrahlende Zielvolumen möglichst vollständig mit der nötigen Dosis zu versorgen und gleichzeitig das umliegende Gewebe zu schonen.

Um diese Forderung möglichst zu erfüllen, gilt es, alle zur Verfügung stehenden Parameteroptionen zu berücksichtigen. So spielt zum Beispiel die Wahl der Strahlungsart und -energie eine entscheidende Rolle, da so die physikalischen Eigenschaften der Strahlenart ausgenutzt werden können. Wesentlichen Einfluss auf die Dosisverteilung hat auch die Formung der Strahlenfelder, die bei der Bestrahlungsplanung optimiert wird. Prinzipiell kann dabei die Bestrahlungsplanung „Vorwärts“ (konventionelle Planung) oder „Invers“ erfolgen.

Unter der konventionellen Vorwärtsplanung versteht man eine Planung, bei der der Planer eine Auswahl aus den zur Verfügung stehenden Bestrahlungsparametern trifft und auf dieser Grundlage die Dosisverteilung berechnet. Der Plan wird also durch den Planer konkret in allen Einzelheiten vorgegeben. Sollte die auf diese Weise simulierte Dosisverteilung noch nicht alle Vorgaben erfüllen, müssen die Parameter händisch variiert werden, um erneut eine Dosisverteilung zu errechnen. Dieser „trial-and-error“-Methode sind, was die Komplexität der zu erreichenden Dosisverteilungen angeht, Grenzen gesetzt.

Die Inverse-Bestrahlungsplanung erfolgt „rückwärts“ zu der gerade beschriebenen Methode. Im Bestrahlungsplanungssystem werden die gewünschten Dosis-Volumen-Parameter vorgegeben, mit denen eine Kostenfunktion erstellt wird. Die Software bestimmt durch unterschiedliche Optimierungsalgorithmen die Kombination der Planungsparameter, welche die Kostenfunktion minimieren und damit annähernd zu der angestrebten Dosisverteilung führen (Richter 1998).

Je nach Komplexität der vorliegenden Planungsaufgabe kann auf verschiedene Methoden der Umsetzung der Feld-/Dosisformung zurückgegriffen werden. Möglich sind sowohl einzelne Stehfelder, die statisch die Feldöffnung sowie die weitere Gerätegeometrie während der gesamten Bestrahlungsdauer beibehalten, als auch komplexe intensitätsmodulierte Vielfeldertechniken mit dynamischer Modulation der Strahlfeldöffnungen oder auch volumenmodulierte Rotationsfelder (DGMP&DEGRO 2018, Richter 1998).

2.2.6 Definition des Zielvolumens

In der Strahlentherapie wird im Allgemeinen nach einem einheitlichen Schema das zu bestrahlende Volumen festgelegt. Auf Grundlage von möglichst aussagekräftiger Bildgebung, oft auch unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten und -Sequenzen, wird das Gross Tumor Volume (GTV) als das Volumen, das in der zur Verfügung stehenden diagnostischen Bildgebung als Tumor zu erkennen ist, definiert. Das Gross Tumor Volume wird erweitert, um die den Tumor umschließenden und vermutlich Tumorzellen beinhaltenden Bereiche, um somit das Clinical Target Volume (CTV) zu erhalten. Das Clinical Target Volume ist die Grundlage für die Erstellung des Planning Target Volume (PTV). Das Clinical Target Volume wird im Hinblick auf Beweglichkeit und Größenveränderung des Tumors sowie der Lagerungsungenauigkeit des Patienten entsprechend vergrößert (Burnet 2018, Richter 1998).

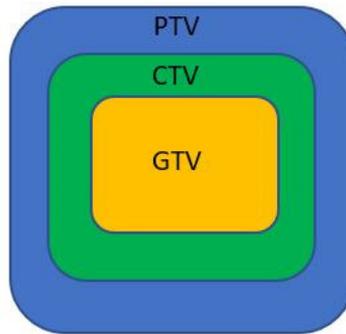


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Zielvolumenkonzepts in der Strahlentherapie.

Die Zielvolumendefinition des PTV zur Strahlentherapie des Glioblastoms umfasst die Resektionshöhle inklusive der kontrastmittelanreichernden Bereiche in der T1-MRT-Sequenz und den Auffälligkeiten in der T2 FLAIR-MRT-Sequenz, erweitert um einen in der Regel 3-5 mm großen Sicherheitsaum. Der zu wählende Sicherheitsaum ist dabei abhängig von den im klinischen Prozess verwendeten Immobilitäts- und Bildgebungssystemen, mit denen die Reproduzierbarkeit der Patientenlagerung während der Strahlentherapie kontrolliert wird. Selbstverständlich sind nach jeweiliger klinischer Situation individuelle Änderungen zu diesem Vorgehen erforderlich (Niyazi 2016). Außerdem sollten die natürlichen anatomischen Grenzen der Tumorausbreitung sorgfältig berücksichtigt werden. Zusätzlich sollte, wegen des speziellen Migrationsverhaltens der Glioblastomzellen entlang der Leitungsbahnen der Weißen Substanz, auch den Nervenbahnen in der Zielvolumendefinition Beachtung geschenkt werden (Kruser 2019).

2.2.7 Isozentrum

Die räumliche Ausrichtung des Patienten am Linearbeschleuniger erfolgt durch die Einstellung des Isozentrums. Das Isozentrum ist der Punkt, in dem sich die Drehachsen des Beschleunigers, des Blendensystems und des Behandlungstisches sowie der Zentralstrahl eines symmetrischen Strahlenfeldes schneiden (Wannemacher 2006, Richter 1998). Analog zu diesem Zentrum der Drehachsen des Beschleunigers wird bei der Bestrahlungsplanung ein vorgesehener Isozentrumspunkt virtuell festgelegt. Während der Patientenbestrahlung wird der Patient mit dem Behandlungstisch so positioniert, dass der vorgesehene Isozentrumspunkt in Deckung mit dem Isozentrum des Beschleunigers gebracht wird, das mittels eines Raumlasersystems dargestellt werden kann.

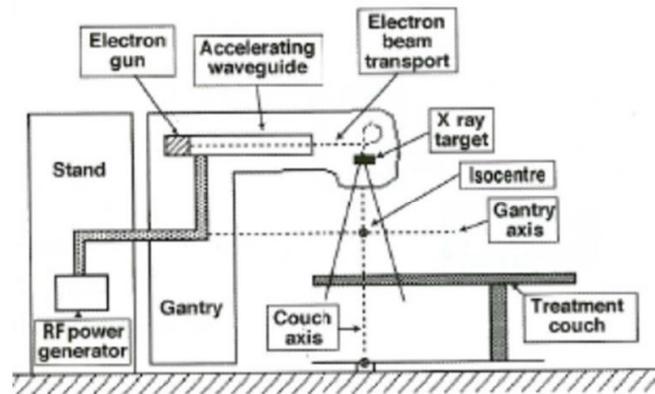


Abbildung 7: Lage des Isozentrums bei einem Linearbeschleuniger (Podgorosak 2005).

2.2.8 Lagerungskontrolle

Bevor der Patient am Linearbeschleuniger mit dem im Bestrahlungsplanungssystem erstellten Bestrahlungsplan behandelt wird, wird in aller Regel eine Lagerungskontrolle durchgeführt. Die Kontrolle der Patientenlagerung soll sicherstellen, dass die Patientenpositionierung und -anatomie ebenso wie die Lage des Isozentrums am Linearbeschleuniger identisch sind zur Konfiguration im Bestrahlungsplan. Damit ist sichergestellt, dass die simulierte Dosisverteilung in der Realität am Patienten appliziert werden kann (Richter 1998). Die Lagerungskontrolle wird durch verschiedene in den Beschleuniger beziehungsweise in den Bestrahlungsraum integrierte bildgebende Systeme ermöglicht (Lindbaum 2014).

2.3 Das Mathematische Modell

2.3.1 Modell

Das mathematische Modell, mit dem die Tumorausbreitung des Glioblastoms in dieser Arbeit simuliert wurde, ist nach dem Multiskalenansatz aufgebaut. Da sich Vorgänge, die auf der subzellulären Ebene stattfinden, maßgeblich auf das makroskopische Tumorverhalten auswirken, werden diese durch den Multiskalenansatz mittels Verknüpfung von Mikro-, Meso- und Makroebene des Tumors bei der Tumorausbreitungsvorhersage mitberücksichtigt (Engwer 2015, Engwer 2016a, Gritsenko 2012). Exemplarisch für einen subzellulären Vorgang, der die Gliomzellinvasion stark beeinflusst, ist die Bindung von Hyaluronsäure an die Oberflächenrezeptoren der Gliomzellen (Gritsenko 2012). Es wird angenommen, dass sich die Häufigkeit der Richtungsänderungen der Tumorzelle vergrößert, je mehr Rezeptoren belegt sind. Die Bindung der freien Rezeptoren auf der Zelloberfläche an das umgebende Gewebe wird durch Differentialgleichungen wie folgt beschrieben:

$$\dot{y} = k^+(R_0 - y)A - k^-y.$$

Hierbei ist $y(t)$ als Dichte der Rezeptoren, die an die extrazelluläre Matrix gebunden sind, zu verstehen, wobei R_0 die absolute Anzahl der Rezeptoren auf der Zelle darstellt. Die beiden Variablen k^+ und k^- geben die Reaktionsraten für reversible Bindung beziehungsweise Ablösung an die Gewebefasern an.

A wird als Volumenanteil der extrazellulären Gehirnanteile inklusive der Hirnfasern bezeichnet und in den folgenden Formulierungen durch Q ersetzt.

Die Vorgänge auf Rezeptorebene werden auf die Zellebene eskaliert, wobei die Zellmigration auf der Mesoskala des Tumors durch die kinetische Transportgleichung wie folgt beschrieben werden kann:

$$\partial_t p + \nabla \cdot (\mathbf{v}p) - \partial_z(((k^+Q + k^-)z - f'(Q)\mathbf{v} \cdot \nabla Q)p) = \mathcal{L}[\lambda_0]p - \mathcal{L}[\lambda_1]zp + \mathcal{P}(p).$$

Hier wird $p(t,x,v,y)$ als Dichtefunktion mit den Abhängigkeiten von Zeit t, Ort x, Zellgeschwindigkeit v und Rezeptorstatus y festgelegt. z gibt Auskunft über den Status der Rezeptoren auf der Zelloberfläche bezüglich ihrer Belegung. Der Turning Operator, der die Reorientierung der Zellen während des Kontaktes mit dem umliegenden Gewebe beschreibt, wird mit positiven Konstanten für λ_0 und λ_1 sowie mit

$$f(Q(\mathbf{x})) = \frac{k^+Q(\mathbf{x})R_0}{k^+Q(\mathbf{x}) + k^-}$$

zu

$$\mathcal{L}[\lambda_0]p + \mathcal{L}[\lambda_1]zp.$$

Der Proliferationsterm innerhalb der Transportgleichung wird mit

$$\mathcal{P}(p) = \mu(\mathbf{x}, \bar{p}, \mathbf{v}) \int_z \chi(\mathbf{x}, z, z')p(t, \mathbf{x}, \mathbf{v}, z')Q(\mathbf{x}) dz'$$

definiert, wobei μ für die Wachstumsrate steht und der Integraloperator χ das Übergangsverhalten zwischen den Rezeptorstatus während der Proliferation beschreibt. p steht für die makroskopische Tumorzell-dichte, die abhängig von der Zeit t, des Ortes x, der Zellgeschwindigkeit v sowie des Rezeptorbindungsstatus z' ist.

Unter Zuhilfenahme parabolischer Skalierung wird die makroskopische Tumorzell-dichte hergeleitet.

Um im Modell berücksichtigen zu können, dass die Ausbreitung der Glioblastomzellen vorwiegend entlang der Nervenfasern der weißen Substanz des Gehirns stattfindet, werden Diffusionstensorbildungen herangezogen. Im Rahmen der Formulierung der Tumorausbreitung wird der Diffusionstensor D_T auf der Mesoskala als

$$\mathbb{D}_T(\mathbf{x}) = \frac{1}{\lambda_0\omega} \int_V \mathbf{v} \otimes \mathbf{v}q d\mathbf{v}.$$

eingeschlossen und innerhalb des Reorientierungsoperators berücksichtigt. Die Informationen bezüglich der patientenspezifischen geometrischen Eigenschaften der Gehirnstruktur lassen sich somit zur Simulation des zukünftigen Tumorverhaltens heranziehen (Engwer 2015, Engwer 2016a, D'Abaco 2007, Giese und Kluwe 1996, Giese und Westphal 1996).

2.3.2 Modellparameter

Das verwendete mathematische Modell enthält folgende Vorgänge und Interaktionen auf der mikroskopischen Basis der Glioblastomzellen: Bindung von Rezeptoren auf der Tumorzelloberfläche

an Fasern des umgebenden Gewebes und deren Ablösung, Zellbewegung mit konstanter Geschwindigkeit s , wobei sich lediglich die Richtung der Geschwindigkeitsvektoren ändert, sobald sich die Zelle dreht, Zellmigration tendenziell entlang der Nervenfasern sowie Zellproliferation und Zelltod. Für die Modellierung wird für jede beteiligte Tumorzelle die Anzahl der Rezeptoren (Uhm 1999, D’Abaco 2007) konstant als $R_0 = 10^5$ (Belkin 2005) festgelegt. Die Ablösungsrate $k^- = 0.1 \text{ s}^{-1}$ wird aus der Literatur übernommen (Lauffenburger 1993), während analog dazu für die Anheftungsrate k^+ ein vergleichbarer Wert vermutet wird. Da für die Anheftungsrate kein konkreter Wert aus der Literatur bekannt ist, wird sie im Rahmen des Modellierungsprozesses optimiert. Die Auswirkung der Gewebeanisotropie auf die Zellorientierung wird durch die Turningrate oder auch Drehrate modelliert, die eine konstante Komponente $\lambda_0 = 0.8 \text{ s}^{-1}$ (Sidani 2007) und einen Parameter λ_1 umfasst. λ_1 ist nicht a priori bekannt und wird mit in die Optimierung des Modells miteinbezogen. In der Praxis gibt λ_1 die Empfindlichkeit der Drehrate auf die Änderungen der Rezeptorbelegung an. Es wird vermutet, dass die Migrationsgeschwindigkeit der Tumorzellen s konstant ist. Innerhalb eines sinnvollen Rahmens im Vergleich zu Werten aus der Literatur (Diao 2019, Prag 2002) wird allerdings auch dieser Parameter optimiert. Die Tumorzellproliferation wird durch die Wachstumsrate $c_g = 8.44 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ (Hunt 2016) im Simulationsprozess berücksichtigt.

Die Entscheidung, welche Modellparameter im Rahmen der Modelloptimierung als konstant oder als variabel angenommen wurden, ergibt sich aus den zur Verfügung stehenden Informationen aus der Literatur. Hier konnten die Parameterwerte für R_0 , k^- und λ_0 (Engwer 2015, D’Abaco 2007, Belkin 2005, Lauffenburger 1993, Sidani 2007) aus der Literatur übernommen werden, da zumindest Abschätzungen dazu vorlagen. Auch wenn die gefundenen Parameterwerte nicht exakt sind, so ermöglichen sie trotzdem die Reduktion der variablen Parameter im Rahmen der Modelloptimierung auf eine handhabbare Anzahl.

3 Material und Methode

3.1 Datenlage

Anzahl Patientendatensätze

Die Evaluation der Simulationsergebnisse findet durch den Abgleich mit realen Patientendaten statt. Bei der Suche nach Patientendatensätzen, die zur Evaluation verwendet werden können, war die Grundvoraussetzung eine eindeutige Glioblastom WHO Grad IV Diagnose, wobei zusätzlich eine Diffusionstensorbildgebung angefertigt worden sein musste. Mit dieser Kombination konnten im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 insgesamt 44 Patientensätze gefunden werden. Folgend werden die Gründe aufgeführt, weswegen viele der Datensätze aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden mussten, bis sich lediglich 3 Datensätze als für die Evaluation verwertbar herausstellten.

- Fehlerhafte initiale Tumorsegmentierung 12 Fälle
(Softwareabbruch, anatomisch nicht sinnvoll, Artefakte durch Shunt)

- Tumorwachstum zwischen OP und spätester follow-up Bildgebung zu gering 8 Fälle
- Zu wenige MR-Sequenzen um initiale Tumorsegmentierung anzufertigen 6 Fälle
- Keine Strahlentherapie erhalten und /oder Überleben weniger als 2 Monate 6 Fälle
- Keine Verlaufsbildgebung (Referenzstruktur Strahlentherapeut nicht möglich) 5 Fälle
- Mehrere Operationen und/oder Lokalisation 4 Fälle

Methodische Problematik

Um die in vivo Tumorausbreitung des Glioblastoms adäquat mit der simulierten Tumorausbreitung abgleichen zu können, wäre die folgende Datenlage optimal: Auf Basis der Grundlagendaten - Diffusionstensorbildgebung und Tumorsegmentierung – kann die Tumorausbreitung des Glioblastoms in die Zukunft simuliert werden. Um nun den simulierten Tumorprogress mit dem realistischen Tumorprogress im Zeitverlauf vergleichen zu können, müssten in regelmäßigen zeitlichen Abständen möglichst viele MRT Kontrollaufnahmen zur Verfügung stehen. Damit wäre es möglich, die tatsächliche Tumorausbreitung zeitlich und räumlich aufgelöst beobachten zu können, ohne dass der Tumor von äußeren Einflüssen in seinem natürlichen Wachstumsverhalten behindert würde. Die Untersuchung des Tumorwachstums innerhalb der durch die Kontrollaufnahmen erfassten Zeitintervalle würde im Abgleich mit der Wachstumssimulation konkrete Aussagen zu den einzelnen Simulationsparametern und der Qualität der Vorhersage des Tumorwachstums zulassen.

In der klinischen Routine stellt sich die Situation allerdings anders dar. Zur Planung des operativen Eingriffs werden in der Regel eine Diffusionstensorbildgebung sowie diverse weitere MRT-Sequenzen verwendet. Auf dieser Grundlage kann die Simulation der zukünftigen Tumorausbreitung angefertigt werden. Wenige Tage nach der Akquise der MRT-Daten findet die Resektion statt. Nach Protokoll wird im Anschluss daran die kombinierte Radio-Chemotherapie geplant und appliziert. In aller Regel werden im weiteren zeitlichen Verlauf MR-Kontrollaufnahmen angefertigt, um die Tumorentwicklung nach Operation und Therapie zu verfolgen (Stupp 2009, EANO 2017).

Die Gegebenheit, dass durch die Operation, die Strahlentherapie und die Chemotherapie maßgeblich in die Geometrie und Physiologie des Gehirns und des Tumors eingegriffen wird, ist eine wesentliche Abweichung von der oben beschriebenen wünschenswerten Datenlage zur Evaluation des mathematischen Modells. Außerdem wird keine der genannten Therapieinterventionen im mathematischen Modell berücksichtigt.

Hinzu kommt, dass bei allen drei in dieser Arbeit verwendeten Patientendatensätzen lediglich eine Verlaufsbildgebung zum Vergleich mit dem simulierten Tumor herangezogen werden konnte. Diese im Hinblick auf die Aussagekraft des Simulationsergebnisses komplexe Sachlage wird in Kapitel 5 erneut diskutiert.

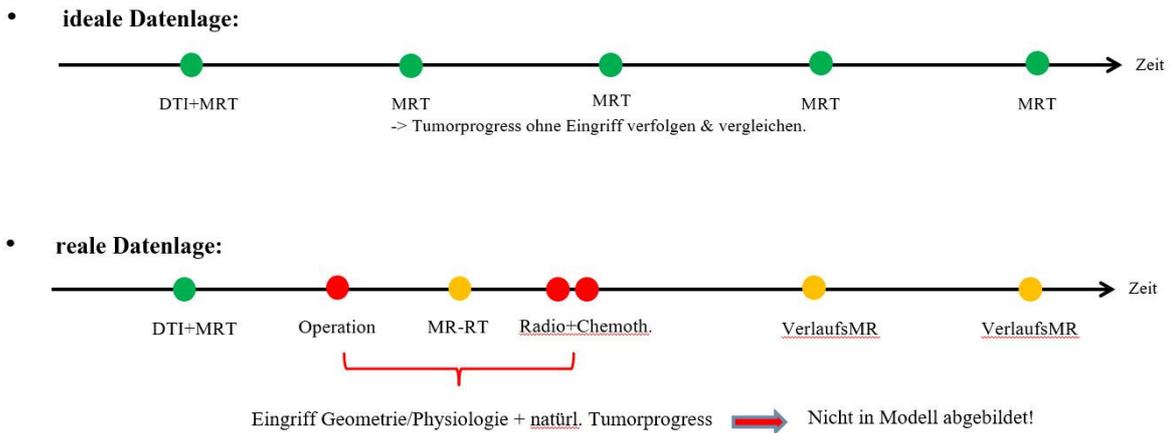


Abbildung 8: Ideale Situation (oben) um das mathematische Modell mit der Realität abzugleichen im Vergleich zur realen Situation. (EANO 2017).

3.2 Datenverarbeitung

3.2.1 Prozessabfolge

Das Hauptziel dieser Arbeit ist die Evaluation der simulierten Tumore anhand von realen Patientendaten. Zweitrangig sollte als Mehrwert für die klinische Routine außerdem der segmentierte Tumor im Bestrahlungsplanungssystem der Klinik verwendet werden können. Um diese beiden Ziele erreichen zu können, musste ein Workflow etabliert werden, der in der Folge vorgestellt wird.

- Klinische Daten**

Die anonymisierten Computer- und Magnetresonanztomographien, die entweder zur Bestrahlungsplanung und/oder zur Verlaufskontrolle der Tumorentwicklung herangezogen werden sollen, wurden aus dem Klinikarchiv exportiert.

- Vorfusion**

Um bereits im Vorfeld Fehler, die während der Segmentierung der Tumorsubkompartimente auftreten können, zu reduzieren, werden die MRT-Sequenzen und das für die Bestrahlungsplanung verwendeten Computertomogramm vorfusioniert. Obwohl die verwendete Software zur Segmentierung die Funktionalität besitzt, im Rahmen der Segmentierung alle MRT-Sequenzen auf einen ausgewählten Referenzrahmen zu registrieren, hat sich gezeigt, dass die Segmentierung in mehreren Fällen entweder fehlerhaft ausgeführt wurde oder dass die Fusion zwischen den unterschiedlichen Referenzrahmen nicht einwandfrei durchgeführt wurde. Insbesondere wenn der Abstand in Bezug auf den geometrischen Referenzrahmen zwischen MRT und CT groß war, kam es häufig zu den genannten Problemen. Durch die fehlerhafte Fusion in mehreren Testfällen aufmerksam gemacht, wurden die Bilddatensätze vorfusioniert. Dabei war der erste Schritt die händische rigide Registrierung, um eine optisch möglichst ideale Übereinstimmung zwischen MRT- und CT-Datensätzen zu erreichen. Aufbauend darauf wurde eine vollautomatische rigide Registrierung angeschlossen. Als Ergebnis der Vorfusion erhält man ein

auf die MRT-Geometrie passendes Planungs-CT. Zusätzlich erhält man einen Translationsvektor, der die räumliche Verschiebung zwischen MRT- und CT-Datensätzen beschreibt.

- Segmentierung

Im nächsten Schritt wird der Hirntumor vollautomatisch in seine Subkompartimente (Kontrastmittel anreichernder Tumor und nicht anreichernder Tumor, Nekrose und Ödem) segmentiert. Grundlage der Segmentierung sind vier unterschiedliche MRT-Sequenzen: T1, T1 mit Kontrastmittel, T2 und fluid-attenuation inverse recovery (FLAIR). Der eigentliche Segmentierungsprozess ist nach dem „Pipeline“-Ansatz konzipiert und wird automatisiert ausgeführt. Dabei wird im ersten Schritt der Schädelknochen aus dem Bilddatensatz entfernt. Danach werden alle verwendeten Bilddatensätze fusioniert, um die geometrische Übereinstimmung sicherzustellen. Danach findet auf Grundlage der MRT-Daten eine Segmentierung, unterschieden in Gesundes- und in Tumorgewebe, statt. Zur Segmentierung werden unter Verwendung von künstlicher Intelligenz Klassifizierungsalgorithmen (Support Vector Machine classification) und Methoden zur hierarchischen Regularisierung kombiniert.

Das Normalgewebe des Patienten wird segmentiert, indem ein im System hinterlegter Normalgewebsatlas an die tatsächliche Patientengeometrie angepasst wird. Die segmentierten Strukturen liegen nach Abschluss des Prozesses im DICOM-Format vor und sind geometrisch auf eine gewählte Struktur referenziert, für die in unserem Fall der DTI-Datensatz gewählt wurde (Bauer 2013). Die korrekte Segmentierung ist für diese Arbeit fundamental, da die segmentierten Tumorsubkompartimente als Startwert für die spätere Tumorsimulation herangezogen werden. Auf der anderen Seite wurde explizit die Entscheidung für die automatische und gegen eine visuell-manuelle Segmentierung getroffen, um eine höhere Reproduzierbarkeit und interne Vergleichbarkeit zu erzielen.

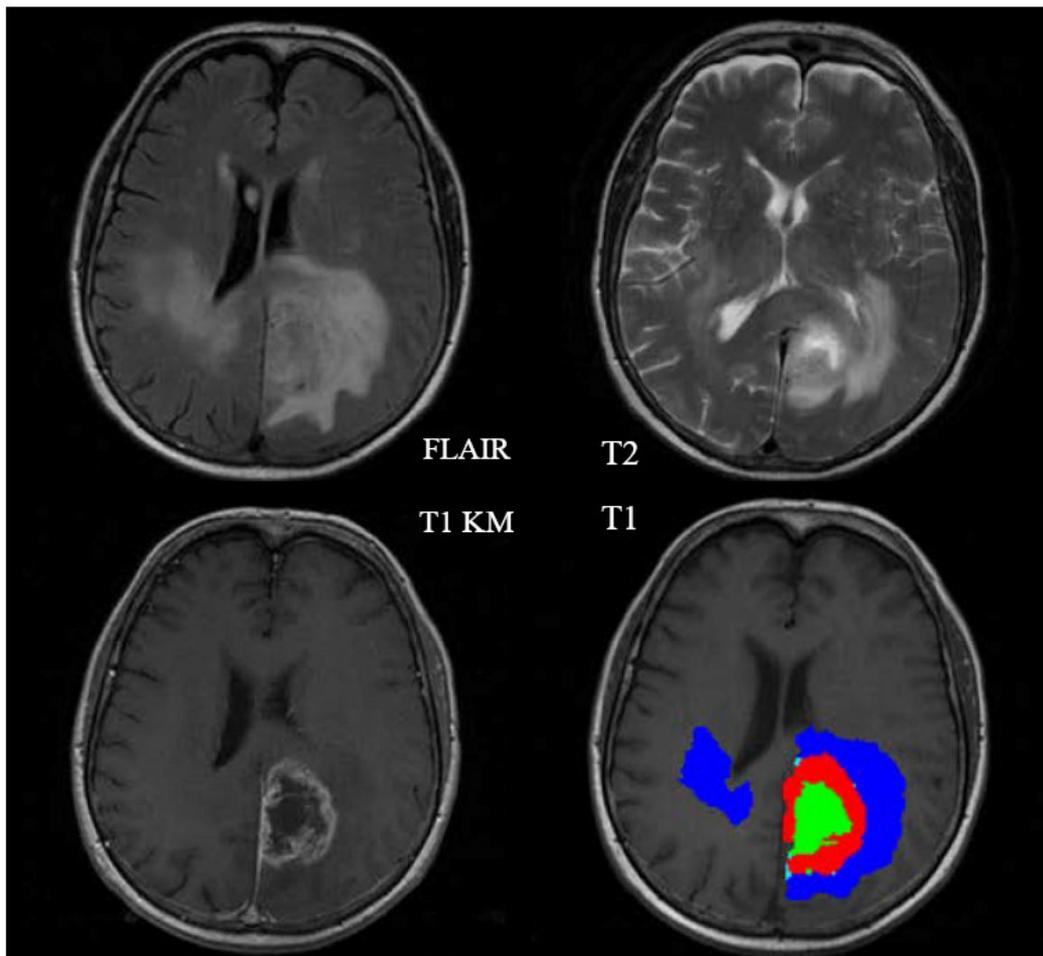


Abbildung 9: Darstellung der vier zur Segmentierung verwendeten MRT-Sequenzen. Unten links sind in Farbe überlagert die segmentierten Tumorsubkompartimente Anreichernder Tumor (rot), Nichtanreichernder Tumor (Hellblau), Nekrose (Grün) und Ödem (Dunkelblau) zu sehen (Bauer 2013).

- Daten zur Simulation

Für die Simulation der Tumorzellmigration werden folgende Eingangsdaten herangezogen:

- Anonymisierte Segmentierung des Tumors (Format: Nifti .nii.gz)
- Legende zur eindeutigen Bezeichnung der einzelnen Tumorsubkompartimente
- Anonymisierte Diffusionstensorbildgebung (in unserem Fall 12 Richtungen, Format: Dicom)
- Gradientenrichtungstabelle, die angibt wie die Gradienten der DTI ausgerichtet sind
- Zeitraum über den das Tumorwachstum simuliert werden soll – entsprechend dem Zeitintervall zwischen der initialen Bildgebung und dem spätesten follow-up.

Diese Daten werden in einem Verzeichnis zusammengefasst und komprimiert, um eine bessere Handhabbarkeit zu erreichen. Um die Datensicherheit zu gewährleisten, wird das zusammengefasste Verzeichnis vor dem Datenaustausch verschlüsselt.

- Vorbereitung der Simulation

Der DTI-Datensatz und die Segmentierung werden so konvertiert, dass sie die gleiche Auflösung besitzen. Danach werden die DTI-Matrizen aus der DTI-Bildgebung errechnet. Nun liegen die DTI-Matrizen (Format: Nifti .nii.gz) und die Segmentierung der Tumorsubkompartimente (Format: Nifti .nii.gz), nach wie vor geometrisch zueinander passend, in gleicher Auflösung vor. Erst jetzt kann die Simulation mit den entsprechenden Modellparametern und Startbedingungen gestartet werden. Um die verwendeten Differentialgleichungen lösen und somit die Tumorzellverteilung errechnen und darstellen zu können, werden die Daten numerisch nach der Multi Point Flux Approximation (MPFA) diskretisiert. Als Ergebnis der Berechnung erhält man eine dreidimensionale Darstellung der simulierten Tumorzellverteilung im Gehirn, die das Erscheinungsbild des Tumors in der Zukunft darstellen soll. Außerdem wird ein weiterer Translationsvektor bereitgestellt, der es erlaubt, die Verschiebung zwischen Referenzrahmen der Simulation und dem Referenzrahmen der MRTs definiert nachzuvollziehen.

- Verwertung der Daten in der Bestrahlungsplanung

Um in der Bestrahlungsplanung die Segmentierungen der Gehirntumore verwenden zu können, müssen die Strukturen im DICOM-Format vorliegen und geometrisch auf das PlanungsCT bezogen und referenziert sein. Die einzelnen Strukturen - Anreichernder Tumor, Nichtanreichernder Tumor, Ödem und Nekrose - werden eindeutig als eine Grauwertabstufung dargestellt (Abbildung 10 Mitte). Jede einzelne dieser Graustufen wird in eine Strukturform (region of interest, ROI) übertragen, die dann im Bestrahlungsplanungssystem eingelesen werden kann. Zur Bestrahlungsplanung werden die vier Tumorsubkompartimente zu einem Volumen zusammengefasst (CTV).

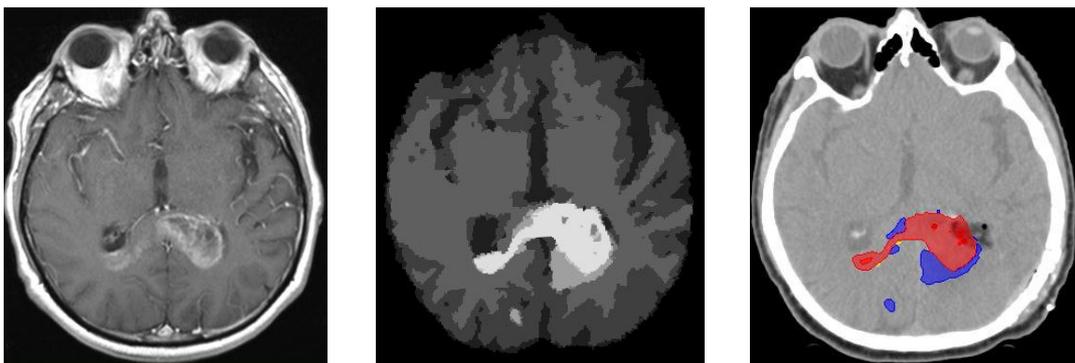


Abbildung 10: Im linken Bild ist die MRT-Sequenz T1 mit Kontrastmittel die unter anderem zur initialen Segmentierung der Tumorstruktur verwendet wurde zu sehen. Die unterschiedlichen Grauwertabstufungen, die jeweils eine der segmentierten Strukturen repräsentieren, sind im mittleren Bild gezeigt. Im rechten Bild sind die umgewandelten Strukturen, bezogen und dargestellt auf dem zur Planung verwendeten CT, zu erkennen (Rot&Gelb=Tumor, Blau=Ödem, Schwarz=Nekrose).

- Vorbereitung zur Evaluation:

Um die Simulationsergebnisse evaluieren zu können, müssen sie in den benötigten geometrischen Referenzrahmen überführt werden. Da der zur Evaluation gewählte Referenzrahmen das PlanungsCT ist, muss die simulierte Tumorstruktur darauf verschoben werden. Dies wird über die beiden bereits erwähnten Translationsvektoren ermöglicht: Der simulierte Tumor wird erst aus der Referenzgeometrie der Simulation auf die Geometrie der DTI und im Anschluss auf den zur Evaluation gewählten Referenzrahmen des PlanungsCTs verschoben. Es wäre durchaus möglich gewesen, die Verschiebungen von Simulationsgeometrie auf PlanungsCTGeometrie händisch in einem Schritt durchzuführen. Dies hätte den Workflow zwar einfacher gestaltet, die Genauigkeit der Fusion aber reduziert.

Der so bearbeitete Simulationsdatensatz liegt nun mit der Planungsbildgebung fusioniert und im Format Nifti (.nii.gz) vor und kann somit mit weiteren Segmentierungen verglichen werden.

- Evaluation

Der simulierte Tumor soll mit dem tatsächlichen Tumor verglichen werden. Dazu wurde von einem erfahrenen Strahlentherapeuten nach den aktuell gültigen Leitlinien (Niyazi 2016) das klinische Zielvolumen (CTV) auf Grundlage von Verlaufs-MRT-Sequenzen (T1 mit Kontrastmittel, FLAIR) erstellt. Diese Struktur wird für den Vergleich mit der Tumorsimulation als Goldstandard herangezogen. Als Kennwert für die Ähnlichkeit zweier Strukturen X und Y – hier zwischen simuliertem Tumolvolumen und dem vom Strahlentherapeuten konturiertem Tumolvolumen – wird in dieser Arbeit der Dice-Koeffizient verwendet (Dice 1945):

$$\text{Dice} = 2 * |X \cap Y| / (|X| + |Y|).$$

Die durch den beschriebenen Prozess aufbereiteten Daten können im Hinblick auf die Fragestellung nach der klinischen Anwendbarkeit der Tumorausbreitungsvorhersage des Glioblastoms für Vergleiche mit dem realen Tumorwachstum herangezogen werden. Außerdem machen die Simulationen eine Analyse der Einflüsse der einzelnen im Modell verwendeten Simulationsparameter auf das Simulationsergebnis möglich.

3.2.2 Qualitätssicherung

Bevor die Daten endgültig zur Simulation verwendet werden, wird vor der Simulation eine Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität vorgeschaltet. Die segmentierten Strukturen müssen geometrisch und anatomisch zu den MRT-Bildern und somit auch zu den Diffusionstensordaten passen. Dies ist entscheidend, da die Segmentierung als Startwert für die spätere Simulation der Tumorausbreitung herangezogen wird und die Diffusionstensorbildgebung dabei als anatomische Lagebeschreibung der Nervenbahnen des Gehirns dient. Da im mathematischen Modell unter anderem berücksichtigt wird, dass die Glioblastomzellen entlang der Nervenfasern migrieren (Matsukado 1961, Giese u Westphal 1996, Giese u Kluwe 2016, Engwer 2015, Engwer 2016a, Engwer 2016b), hätte somit eine fehlerhafte

räumliche Zuordnung zwischen Segmentierung und Diffusionstensorbildung ein verfälschtes Simulationsergebnis zur Folge.

Ebenfalls muss nachvollzogen werden, ob die Fusion zwischen CT- und MRT-Bildgebung präzise durchgeführt wurde. Dies hat den Hintergrund, dass der während dieser Fusion entstandene Translationsvektor, der die räumliche Verschiebung zwischen CT-Geometrie und MRT-Geometrie beschreibt, in späteren Schritten dazu verwendet wird, die Segmentierung aus dem geometrischen Rahmen der MRT in den geometrischen Rahmen des CT zu übertragen. Dieser Übertrag muss deswegen präzise ausgeführt werden, da die Vergleiche zwischen dem simulierten Tumor und dem vom Strahlentherapeuten angefertigten Tumor im Referenzrahmen der CT stattfinden. Wäre die Fusion zwischen CT und MRT fehlerhaft, so wäre auch der Translationsvektor fehlerhaft und die Segmentierungen würden somit nicht präzise in die CT-Geometrie übertragen werden. Dies hätte zur Folge, dass der Vergleich mit der Referenzstruktur verfälscht würde.

3.2.3 Verwendete Systeme

- SECTRA PACS

Aus dem Klinik Picture Archiving and Communication Systems des Anbieters SECTRA (Sectra AB, Teknikringen 20 SE-58330 Linköping, Schweden, Version 21.2) werden die klinischen Daten zu dieser Arbeit entnommen (Meyer-Ebrecht 1994).

- Slicer 3D

Mit der Software Slicer 3D, Version 4.8.0 wurden die Vorfusionen von CT und MRT-Daten vor der Tumorsegmentierung durchgeführt und ebenfalls alle weiteren Fusionsvorgänge. Außerdem wurden damit die Tumorsegmentierungen, die initial lediglich als einzelne diskrete Voxelpuppen vorlagen, in planare Strukturen umgewandelt, um sie im Bestrahlungsplanungssystem nutzen zu können. Den Vergleich zwischen dem simulierten Tumor und dem vom Arzt vorgegeben Tumor mittels Dice-Koeffizient wird ebenfalls in Slicer 3D durchgeführt, wozu das Erweiterungsmodul „Radiotherapie“ verwendet wurde (Fedorov 2012).

- BraTumIA (Bauer 2013)

Mit der Segmentierungssoftware BraTumIA (Brain Tumor Image Analysis, Version 2.0.0.5, InselSpital, University Hospital Bern and Institute for Surgical Technology and Biomathematics, University of Bern, Schweiz) wurden alle für diese Arbeit verwendeten Tumorsegmentierungen angefertigt.

- C++ und Insight Toolkit-Bibliothek

Über ein selbstgeschriebenes Programm in der Programmiersprache C++ und unter Verwendung der Insight Toolkit-Bibliothek (Yoo 2002, Kitware Inc., 1712 Route 9, Suite 300, Clifton Park, New York,

USA) wurde die Auflösung der Diffusionstensorbildgebung und die Auflösung der Segmentierungen angeglichen.

- Camino (Cook 2006)

Zur Errechnung der DTI-Matrizen aus der DTI-Bildgebung wurde die Software Camino (Microstructure Imaging Group, University College London, Gower Street, London, England) verwendet.

- Diskretisierungsmethode Multi Point Flux Approximation

Zur numerischen Diskretisierung wurde die Methode Multipoint Flux Approximation (MPFA) (Aavatsnark 2002) verwendet.

- GNU Image Manipulation Program (GIMP)

Zur Anfertigung von Grafiken wurde die Bildbearbeitungssoftware GIMP (Version 2.10.24, Inc. 59 Temple Place, Suite330, Boston, USA) verwendet.

3.2.4 Skizze Arbeitsprozess

Der Prozess von der Datenaufbereitung bis hin zum Abgleich zwischen Tumorsimulation und den Referenzdaten wird in Abbildung 11 skizziert.

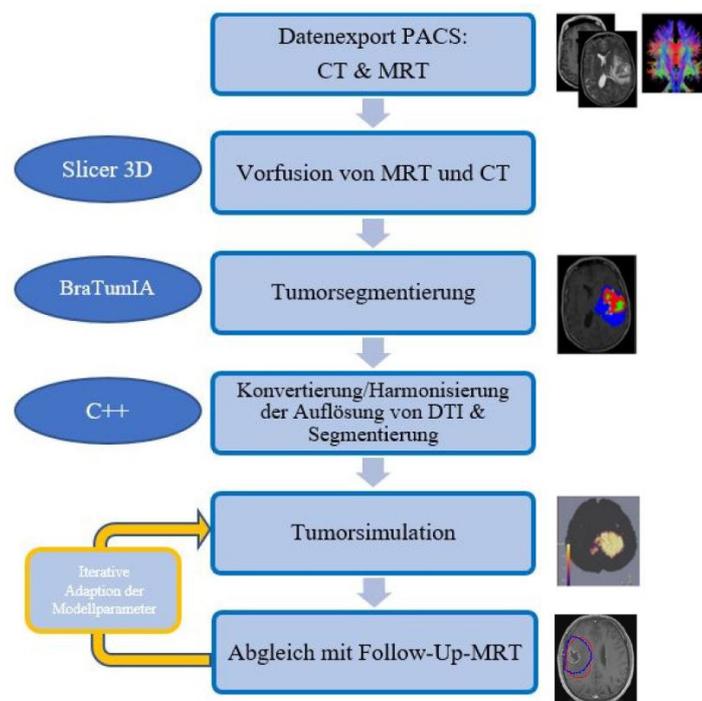


Abbildung 11: Datenaufbereitung bis zum iterativen Abgleich zwischen Tumorsimulation und den Referenzdaten.

4 Ergebnisse

4.1 Vorbereitende Analysen

Vor den finalen Tumorsimulationen wurden zwei Analysen durchgeführt: Zum einen wurde untersucht, inwieweit die Resektion des Glioblastoms eine Änderung des Gehirngewebes nach sich zieht und zum anderen wurden die Auswirkungen der einzelnen Simulationsparameter auf das Simulationsergebnis evaluiert.

4.1.1 Auswirkungen der Operation

Die Simulation des zukünftigen Tumorwachstums wird auf Grundlage von präoperativen Bilddaten angefertigt. Die Operation folgt wenige Tage später und verändert wie zu erwarten die Gehirn- und Tumorstruktur. Da das mathematische Modell die Auswirkungen der Operation nicht mit in den Simulationsprozess einbezieht, ergibt sich eine Inkonsistenz zwischen Simulation und Realität. An dieser Stelle soll die Frage beantwortet werden, wie groß die Auswirkungen des operativen Eingriffs auf die Struktur des Gehirns sind und ob eine Tumormodellierung auf dieser Datengrundlage plausibel bleibt.

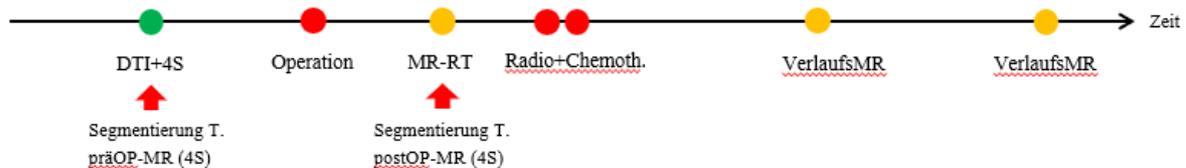


Abbildung 12: Darstellung der Zeitpunkte zu denen Segmentierungen für die Analyse der Auswirkungen der Operation auf das Gehirn angefertigt wurden.

Für diese Analyse wurden aus dem Kollektiv alle Patienten ausgewählt, für die sowohl präoperativ als auch postoperativ geeignete MR-Sequenzen vorlagen und der Zeitraum zwischen den MRT-Aufnahmen weniger als 7 Tage betrug. Somit wurden auf 10 Patientendatensätzen jeweils eine Segmentierung auf Grundlage präoperativen MRT-Aufnahmen angefertigt und mit einer Segmentierung verglichen, die aufgrund einer postoperativen MRT-Aufnahme angefertigt wurde. Die Zeiträume zwischen präoperativer und postoperativer Bildgebung liegen im verwendeten Kollektiv zwischen 1 und 4 Tagen und die Tumormengen variieren von 28 cm³ bis hin zu 252 cm³. Die Tumormorphologie reicht dabei von kugelig kompakt bis hin zu diffus zerfasert. Neben dem Vergleich des Tumolvolumens wird auch das den Tumor umgebende gesunde Gehirngewebe verglichen.

Patient	Zeitraum prä-post-Segm. [Tage]	Tumor		Verhältnis Vol post/Vprä	Gehirn Dice Koeffizient
		Volumen prä-OP-Segm. [cm ³]	Volumen post-OP-Segm. [cm ³]		
1	0	116.4	124.3	1.07	0.84
2	0	251.9	225.0	0.89	0.83
3	1	28.2	46.2	1.64	0.95
4	1	48.6	70.9	1.46	0.89
5	1	134.8	125.7	0.93	0.89
6	1	125.1	123.6	0.99	0.81
7	1	226.5	187.7	0.83	0.88
8	3	115.1	100.7	0.87	0.91
9	4	140.8	115.7	0.82	0.82
10	4	68.5	63.9	0.93	0.93

Tabelle 1: Unterschiede zwischen präoperativer und postoperativer Tumorsegmentierung für Patienten mit weniger als 7 Tagen Abstand zwischen prä- und postoperativer MRT-Aufnahme.

Die Dice-Koeffizienten des Vergleichs zwischen prä- und postoperativer Segmentierung des den Tumor umgebenden Gehirngewebes liegen für alle 10 Patienten bei mindestens 0.81 und die Verhältnisse zwischen den prä- und post-operativen Tumorumfängen variieren zwischen 0.82 und 1.64. Beim Vergleich der prä- und postoperativen Tumorumfänge fällt auf, dass bei 3 der 10 Patienten (Patient 1, 3 und 4) das Volumen des segmentierten Tumors nach der Operation entgegen der Erwartung größer segmentiert wird als vor der Operation. Stellvertretend für diese drei Patienten wird an den Patientendaten von Patient 4 eine Detailuntersuchung der Tumorsubkompartimente angestellt (Abbildung 13).

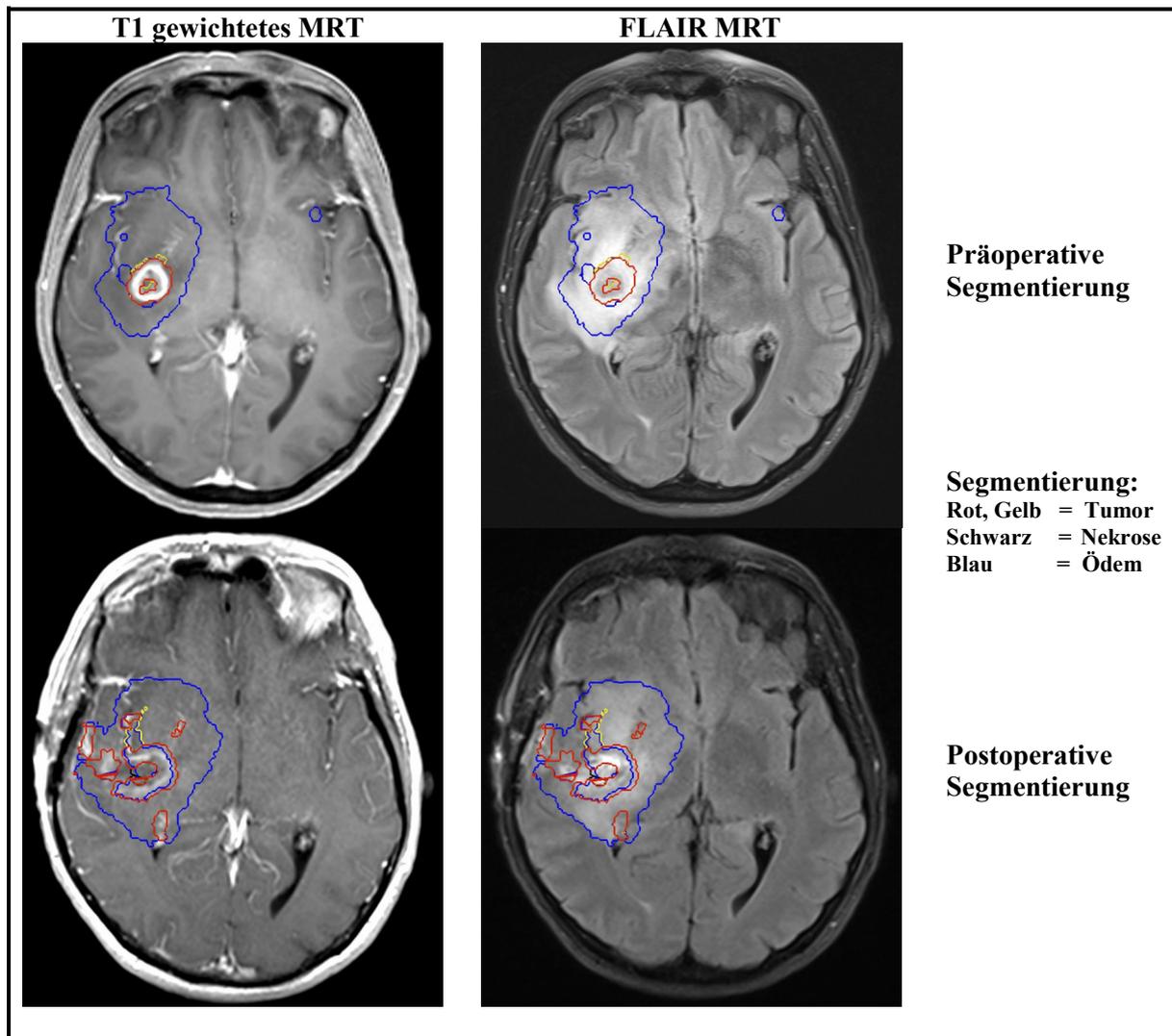


Abbildung 13: Vergleich zwischen prä- und postoperativer Tumorsegmentierung für Patient 4. Postoperative Einblutung wurde fälschlicherweise als Tumor segmentiert. Ödem und Gehirnstruktur wurde richtig segmentiert.

Im Rahmen dieser Untersuchung wird klar, dass die Einblutungen im Operationsbereich fälschlicherweise als kontrastmittelanreichernder Tumor segmentiert wurden, wobei die weiteren Segmentierungen von Ödem und Gehirn plausibel sind. Der scheinbare Größenprogress des segmentierten Tumors lässt sich mit der Vergrößerung des durch die Operation hervorgerufenen Ödems erklären. Zu dieser Interpretation kommt man auch für die Fälle Patient 1 und Patient 3.

Da die Segmentierungssoftware ausschließlich zur Segmentierung auf präoperativer Bildgebung optimiert ist (Bauer 2013) und insgesamt keine schwerwiegenden Fehler aus der Verwendung der präoperativen Segmentierungsdaten folgen, werden diese in den folgenden Simulationen als Ausgangsdaten verwendet.

4.1.2 Variation der Modellparameter

Zum Teil sind die im mathematischen Modell verwendeten Parameterwerte durch Angaben in der Literatur vorgegeben, zum Teil nur sehr vage abgeschätzt. An dieser Stelle werden die Auswirkungen der einzelnen Simulationsparameter auf das Simulationsergebnis untersucht. Die Analysen wurden exemplarisch an einem Patienten (Patient A) durchgeführt.

4.1.2.1 Tumorsubkompartimente

Zu Beginn dieser Analyse wurden die Simulationsparameter vorerst so festgelegt, wie es die Literatur vorgibt, beziehungsweise wurden die Werte, die nicht eindeutig definiert wurden, angenommen.

Neben den Modellparametern gehen die Tumorzelldichten der einzelnen Tumorsubkompartimente als Startwert maßgeblich mit in die Simulation ein.. Diesen Strukturen wird jeweils eine Tumorzelldichte zugewiesen. Unter dem Begriff Tumorzelldichte ist der Anteil an Tumorzellen pro Volumeneinheit oder Voxel zu verstehen.

Um herauszufinden, inwiefern die unterschiedlichen Tumorzelldichten das Simulationsergebnis beeinflussen, wurden zwei Ansätze gewählt: Eine „optimistische“ und eine „pessimistische“ Konstellation der angenommenen Tumorzelldichten als gegensätzliche Endpunkte maximaler bzw. minimaler Tumorausdehnung. Die optimistische Variante steht jeweils für die Kombination aus den minimal geschätzten Tumorzelldichten: Kontrastmittel anreichernder und nichtanreichernder Tumor 80 %, Nekrose und Ödem 0 %. Die pessimistische Variante kombiniert je Tumorsubkompartiment die maximal geschätzten Werte: Kontrastmittel anreichernder und nichtanreichernder Tumor 100 %, Nekrose und Ödem 20 % (persönliche Kommunikation Prof. Dr. Schulz-Schaeffer 2018).

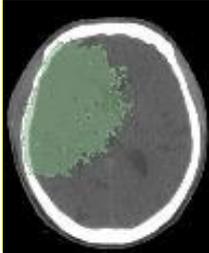
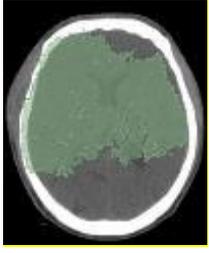
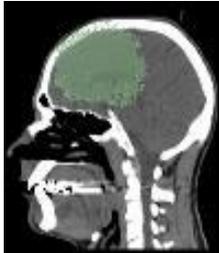
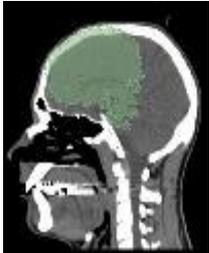
<u>Tumorzellichten Tumorkomponenten</u>				
	<u>Optimistischer Ansatz</u>		<u>Pessimistischer Ansatz</u>	
	Tumor	80	Tumor	100
Tumorzellichten [%]	Nekrose	0	Nekrose	20
	Ödem	0	Ödem	20
Tumorvolumen [cm³]	543.3		902.5 (+ 66%)	
Axialebene				
Sagittalebene				

Tabelle 2: Auswirkungen der gewählten Startwerte der Tumorzellichte auf das Simulationsergebnis. Der simulierte Tumor ist hier einem CT überlagert dargestellt.

Offensichtlich spielt die Tumorzellichte, die den einzelnen Tumorkomponenten zugewiesen wird, eine wesentliche Rolle. Nach 119 Tagen simuliertem Tumorwachstum ausgehend von 53,2 cm³ zum Zeitpunkt des Simulationsbeginns, besitzt der Tumor nach dem optimistischen Ansatz ein Volumen von 543.3 cm³, wobei mit dem pessimistischen Ansatz das simulierte Tumorvolumen auf 902.5 cm³ anwächst. Insbesondere das den Tumor umgebende Ödem spielt hierbei eine herausragende Rolle. Vor allem der Unterschied, das Ödem mit in die Simulation einzubeziehen (Pessimistischer Ansatz: Tumorzellichte 20%) im Vergleich zur Exklusion des Ödems (Optimistischer Ansatz: Tumorzellichte 0%), trägt zum deutlichen Größenunterschied der beiden Ergebnisse bei.

Die Untersuchung eines weiteren Patientendatensatzes im Hinblick auf die Auswirkung der Entscheidung des Einbezugs des Ödems in die Simulation macht die Auswirkungen auf das Simulationsergebnis deutlich. Da das mathematische Modell als Grundlage für die Tumorsimulation den segmentierten Tumor verwendet, ist an dieser Stelle die Segmentierung näher zu betrachten. Wie in Abbildung 14 gezeigt wird, resultiert die Größe des simulierten Tumors unter anderem aus in der Peripherie segmentiertem Ödem. In Rücksprache mit einem erfahrenen Strahlentherapeuten konnten wir feststellen, dass dieses segmentierte peripher gelegene Ödem in der MRT-Bildgebung nicht bestätigt werden kann. Der Fehler liegt bei der zur Tumorsegmentierung verwendete Software BraTumIA, die dazu tendiert, insbesondere das Ödem zu überschätzen (Bauer 2013). Wird das Ödem als Bestandteil des segmentierten Tumors und damit Teil der Startbedingung der Simulation übersegmentiert, so startet

die Simulation des Tumors auf einer Grundlage, die den simulierten Tumor in der Folge überaus groß werden lässt. Diese Problematik kommt insbesondere dann zum Tragen, wenn weit entfernt vom eigentlichen Tumor peripher gelegenes Ödem segmentiert wird.

Um diese Schwierigkeit zu entschärfen, haben wir uns dazu entschlossen die Tumorzellichte für das Ödem in allen weiteren Simulationen auf 0% festzulegen.

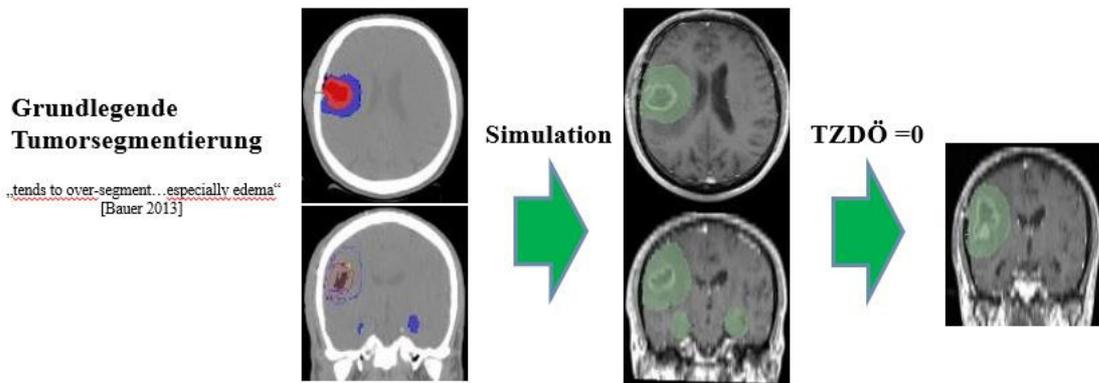


Abbildung 14: Beschreibung der Problematik durch die sich aus überschätztem segmentiertem Ödemvolumen ein deutlich zu groß simulierter Tumor ergibt. Rechts im Bild ist der simulierte Tumor zu erkennen nachdem das Ödem nicht mehr in der Simulation berücksichtigt wird.

4.1.2.2 Ausbreitungsgeschwindigkeit der Tumorzellen s

Um herauszufinden, in welchem Verhältnis die Änderung der Tumorzellgeschwindigkeit zur Änderung des simulierten Tumors steht, wurde die Ausbreitungsgeschwindigkeit ausgehend vom in der Literatur angegebenen Wert variiert, wobei die resultierenden Simulationen untersucht und in Tabelle 3 dargestellt wurden.

Tumorzellausbreitungsgeschwindigkeit s				
s [m/s]	1×10^{-6}	7.07×10^{-7}	2.5×10^{-7}	1×10^{-7}
s reduziert auf	100%	70.7%	25%	10%
Volumen [cm ³]	980	731	255	134
Vol. reduziert auf	100%	75%	26%	14%

Tabelle 3: Abhängigkeit des simulierten Tumors von der Tumorzellgeschwindigkeit für einen ausgewählten Patienten (Patient A). In Grün ist die Tumorsimulation auf der MRT-Bildgebung gezeigt.

Wie in Tabelle 3 gezeigt wird, ergibt sich aus einer Änderung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Tumorzelle eine dazu annähernd proportionale Änderung des Volumens des simulierten Tumors. Reduziert man s auf 70.7 %, 25% und 10%, erhält man einen auf 75%, 26% und 14% im Volumen

reduzierten Tumor. Somit ist die Tumorzellgeschwindigkeit der Simulationsparameter, der sich maßgeblich in der Größe des simulierten Tumors niederschlägt.

4.1.2.3 Zellrezeptorbindungsrate k^+

Während die Zellrezeptorablösungsrate k^- mit 0.1 s^{-1} (Lauffenburger 1993) durch die Literatur vorgegeben wird, wird vermutet, dass die Zellrezeptoranheftungsrate k^+ ähnlich groß sei. Um trotz der vagen Festlegung die Auswirkungen der Anheftungsrate auf den simulierten Tumor quantifizieren zu können, wird der vermutete Wert für k^+ in dieser Analyse für die Simulationen zwischen 1.0 und 0.01 variiert.

Rezeptorbindungsrate k^+:			
k^+ [1/s]	1.0	0.1	0.01
k^+ auf	1000%	100%	10%
Volumen [cm^3]	101.9	91.4	90.2
Vol. reduziert auf	111.5%	100%	98.7%

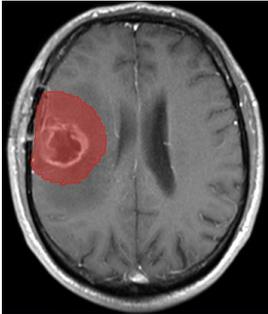
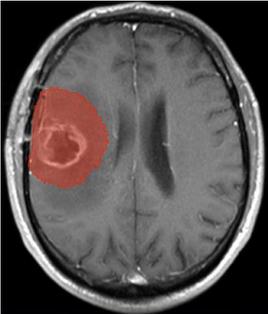
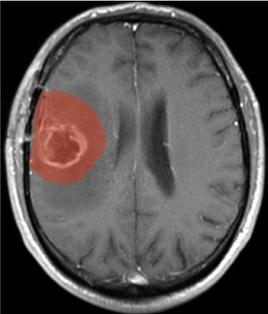




Tabelle 4: Abhängigkeit des simulierten Tumors (rot) von der Rezeptoranheftungsrate k^+ für einen ausgewählten Patientendatensatz (Patient A).

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, beeinflusst die Anbindungsrate k^+ das Volumen des simulierten Tumors nur marginal. Selbst eine Reduktion von k^+ auf 10% oder eine Erhöhung um einen Faktor 10 ergibt eine Änderung des Tumolvolumens auf 111.5% und 98.7%. Da k^+ als maßgeblicher Parameter für die Ausprägung des diffusiven Charakters der Tumorsimulation gilt, wird damit beeinflusst, ob der Tumor tendenziell eher kompakt oder zerfasert simuliert wird. Für den hier verwendeten Patientendatensatz A hat die Veränderung von k^+ offensichtlich nur geringe Auswirkungen auf die Tumorform.

Wird ein zusätzlicher Patientenfall betrachtet (Patient B), kann festgestellt werden, dass sich in diesem das Volumen des Tumors bei einer Reduktion von k^+ auf 1% sogar nur auf 94.9% verringert. Die Tumorform aber wird maßgeblich beeinflusst (Tabelle 5).

Rezeptorbindungsrate k^+:		
k^+ [1/s]	1.0	0.01
k^+ reduziert auf	100%	1%
Volumen [cm ³]	899.4	853.4
Vol. reduziert auf	100%	94.9%

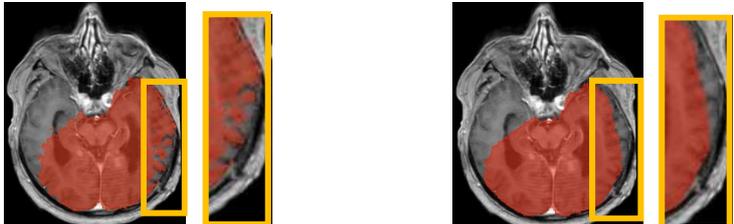


Tabelle 5: Zeigt die Veränderung des simulierten Tumors (rot) in Abhängigkeit von der Rezeptoranheftungsrate k^+ für einen weiteren Patientendatensatz (Patient B).

4.1.2.4 Stoßrate λ_l

Unter der Stoßrate versteht man die Anzahl der Richtungsänderungen der Tumorzelle pro Zeiteinheit. Während die konstante Stoßrate λ_0 in der Literatur mit 0.8 s^{-1} festgelegt ist (Sidani 2007), ist die variable Stoßrate λ_1 - ein Maß für die Vergrößerung/Verkleinerung von λ_0 pro Zeiteinheit – ein nicht festgelegter Parameter. Diese Analyse betrachtet die Auswirkungen der Variation von λ_1 .

Stoßrate λ_1				
λ_1 [m/s]	0.1	0.05	0.02	0.01
λ_1 reduziert auf	100%	50%	20%	10%
Volumen [cm ³]	107.9	103.3	96.9	91.4
Vol. reduziert auf	100%	95.7%	89.8%	84.7%

Tabelle 6: Variation der Stoßrate λ_1 und Darstellung der Auswirkung auf den simulierten Tumor.

Wird λ_1 auf 50%, 20% und 10% reduziert, ergibt sich daraus ein auf 95.7%, 89.8% und 84.7% reduziertes Tumolvolumen. Die äußere Form des simulierten Tumors tendiert bei kleineren Werten für λ_1 zu leicht unregelmäßigeren Randbereichen. Da die Auswirkung der λ_1 -Variation auf die Simulation nur gering ist und deutlich weniger Einfluss auf die Tumorform hat als der Parameter k^+ , wurde aufgrund von Vergleichen mit der Referenzstruktur λ_1 für alle weiteren Simulationen auf den Wert 0.01 s^{-1} festgelegt.

4.1.2.5 Diskretisierung der Darstellung des simulierten Tumors

Die bisher betrachteten Parameter werden vor jeder Simulation festgelegt und nehmen je nach Parameter mehr oder weniger Einfluss auf die Form und oder die Größe des simulierten Tumors. Das Tumor-Level-Set wird erst nach der eigentlichen Simulation angewendet, um den Tumor zu manipulieren. Die simulierten Tumorzellichten von minimal größer als 0 % bis hin zu 100 % werden pro Voxel diskretisiert und optisch in Form von Grauwerten zwischen 0 und 255 dargestellt. Theoretisch setzt sich der Tumor aus allen Voxeln zusammen, die eine Tumorzellichte von minimal mehr als 0 % aufweisen – in der Realität muss die Frage beantwortet werden, ab welchem Anteil von Tumorzellen ein Volumenelement als Tumor und nicht mehr als Normalgewebe angesehen werden soll. Dies entspricht

der Wahl eines unteren Grauwerts für die optische Darstellung des Tumolvolumens. Dadurch wird die Tumorform und das Tumolvolumen bei bestehender Simulation beeinflusst.

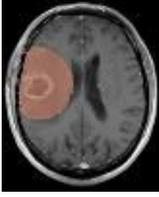
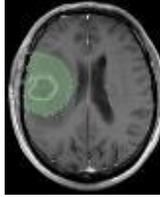
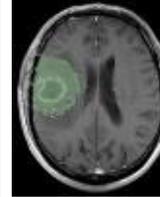
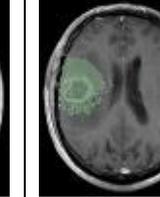
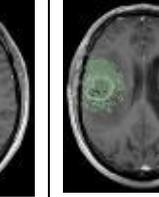
Diskretisierung Tumordarstellung					
Bandbreite der in den Tumor eingeschlossenen Tumorzellichten	von 0.1% bis 100%	von 20% bis 100%	von 40% bis 100%	von 60% bis 100%	von 80% bis 100%
reduziert auf	100%	80%	60%	40%	22%
Volumen [cm³]	187.6	115.5	96.6	78.6	56.9
Vol. reduziert auf	100%	61%	51%	42%	30%
					

Tabelle 7: Veränderung des Tumolvolumens in Abhängigkeit der Bandbreite der in den Tumor eingeschlossenen Tumorzellichten.

Tabelle 7 macht deutlich, dass der Ausschluss der Tumoranteile, für die eine geringe Tumorzellichte simuliert wird, eine Reduktion des Tumolvolumens nach sich zieht. Wird die Bandbreite der in den Tumor integrierten Voxel auf lediglich die Voxel mit einer größeren Tumorzellichte als 20% reduziert, so reduziert sich das Volumen des Tumors auf 61%. Die Abnahme des Volumens ist überproportional zur Reduktion der inkludierten Grauwerte.

4.1.2.6 Zusammenfassung

Nach diesen Analysen hat sich herausgestellt, wie sich eine Veränderung der bisher nicht festgelegten Simulationsparameterwerte auf das Ergebnis der Simulation auswirkt. Einen großen Einfluss auf die Größe des Tumors hat insbesondere die Tumorzellausbreitungsgeschwindigkeit s . Zwar wirkt sich eine Veränderung der Tumorzellanheftungsrate k^+ nur wenig auf die Größe des Tumors aus, dafür aber stark auf die Tumorform im Hinblick auf die isotrope beziehungsweise anisotrope Ausbreitung entlang der Nervenfasern. Die Stoßrate λ_1 hat generell einen nur geringen Einfluss auf die Simulation. Das Level-Set der Tumordarstellung nach der eigentlichen Simulation hat hingegen sowohl auf die Tumorgöße als auch auf die Tumorform einen großen Einfluss.

Nach diesen Voranalysen werden in den finalen Simulationen die Parameter Zellausbreitungsgeschwindigkeit s , Rezeptoranbindungsrate k^+ sowie das Level-Set der Tumordarstellung im Simulationsprozess variiert. Alle weiteren Parameter werden im Modell konstant beibehalten.

4.2 Parameteroptimierung

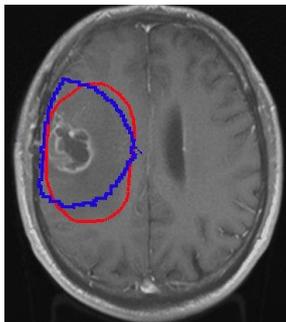
4.2.1 Patient A

Das Ziel dieser finalen Tumorsimulationen ist es, den modellierten Tumor dem Referenztumor mit möglichst guter Übereinstimmung anzugleichen. Die Resultate werden in den folgenden Unterkapiteln für die drei Patientendatensätze separat vorgestellt.

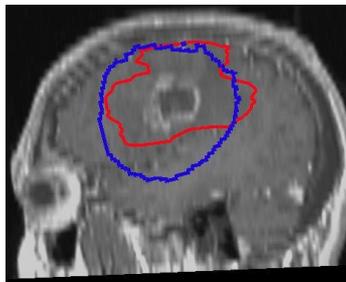
Für Patient A wird ein Tumorwachstum von 119 Tagen simuliert. Die Tumorgabe des Arztes hat ein Volumen von 148.4 cm^3 , während die Tumorsimulation um den Faktor 1.26 größer ist mit 187.6 cm^3 . Die Zellgeschwindigkeit geht mit $5.0 \times 10^{-7} \text{ m/s}$ und die Anheftungsrate mit 1.0 s^{-1} in die Simulation mit ein. Das Level-Set wird so angewendet, dass alle Voxel mit einer minimal größeren Tumorzellichte als 0 % mit in die Struktur des simulierten Tumors eingeschlossen werden. Der Dice-Koeffizienten liegt bei 0.66 (Tabelle 8).

Patient A: Arzt Referenz

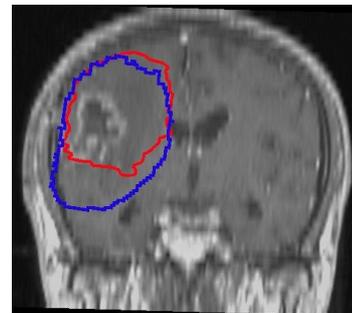
• Volumen Start Simulation	53.2 cm^3
• Volumen Simulation	187.6 cm^3
• Volumen Arzt	148.4 cm^3
• $V(\text{Sim})/V(\text{Arzt})$	1.26
• Level-Set	100 %
• DICE (Arzt Referenz)	0.66



Axial



Sagittal



Coronal

Tabelle 8: Vergleich zwischen der Referenzstruktur des Strahlentherapeuten und der Simulation mit der besten Übereinstimmung für Patient A. In Blau ist die Simulation dargestellt, in Rot die Referenzstruktur des Arztes.

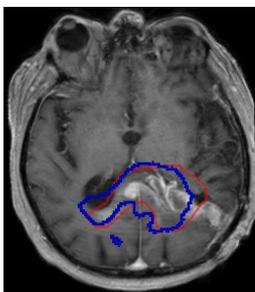
4.2.2 Patient B

Der hier betrachtete Tumor ist insbesondere wegen seiner zentralen und mittellinienüberschreitenden Lage interessant. Der Zeitraum des simulierten Tumorwachstums beträgt 103 Tage und die Referenzstruktur des Arztes hat ein Volumen von 77.1 cm^3 . Die Simulation des Tumors ergibt ein Volumen von 80.6 cm^3 . Die Modellparameter, die variiert wurden, sind, um die beste Übereinstimmung

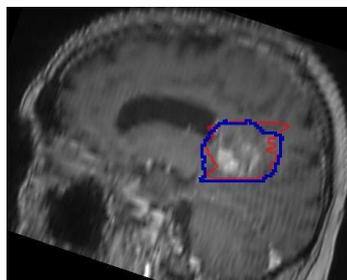
zu erreichen, in der finalen Simulation auf folgende Werte festgelegt worden: Tumorzellausbreitungsgeschwindigkeit s 2.0×10^{-7} m/s, Anheftungsrate k^+ 0.01 s⁻¹ und das Level-Set des simulierten Tumors mit Einschluss aller Voxel mit einer Tumorzelldichte größer als 20%. Diese Kombination führt wie in Tabelle 9 gezeigt, zu einem Dice-Index von 0.62.

Patient B: Arzt Referenz

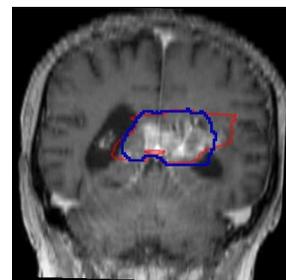
• Volumen Start Simulation	24.4 cm ³
• Volumen Simulation	80.6 cm ³
• Volumen Arzt	77.1 cm ³
• V(Sim)/V(Arzt)	1.05
• Level-Set	20 % - 100 %
• DICE (Arzt Referenz)	0.62



Axial



Sagittal



Coronal

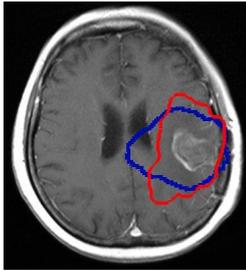
Tabelle 9: Vergleich zwischen der Referenzstruktur des Strahlentherapeuten und der Simulation mit der besten Übereinstimmung für Patient B. In Blau ist die Simulation dargestellt, in Rot die Struktur des Arztes.

4.2.3 Patient C

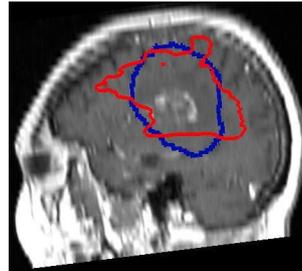
Für Patient C werden 212 Tage Tumorwachstum modelliert. Durch die bei der Simulation verwendeten Parameter Zellgeschwindigkeit s mit 5.0×10^{-7} m/s, Rezeptoranheftungsrate $k^+ = 0.01$ s⁻¹ und einem Level-Set von 100 %, liegt der Dice-Koeffizient beim Vergleich mit der Referenz bei 0.65. Die Volumina, die verglichen werden, betragen hierbei 182.4 cm³ (Simulation) und 124.5 cm³ (Tabelle 10).

Patient C: Arzt Referenz

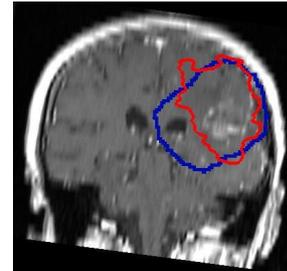
• Volumen Start Simulation	102.2 cm ³
• Volumen Simulation	182.4 cm ³
• Volumen Arzt	124.5 cm ³
• $V(\text{Sim})/V(\text{Arzt})$	1.47
• Level-Set	100 %
• DICE (Arzt Referenz)	0.65



Axial



Sagittal



Coronal

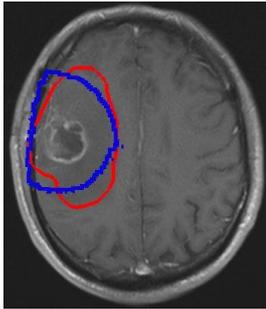
Tabelle 10: Zeigt den Vergleich zwischen der Referenzstruktur des Strahlentherapeuten und der Simulation mit der besten Übereinstimmung für Patient C. In Blau ist die Simulation dargestellt, in Rot die Referenzstruktur des Arztes.

4.2.4 Einbezug weiterer Referenztumorstrukturen

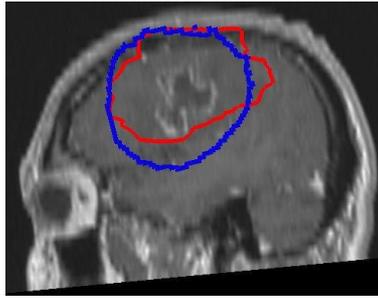
Um die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit der Tumorkonturierung in dieser Analyse zu berücksichtigen, werden neben der Tumorstruktur des Referenzstrahlentherapeuten weitere drei Tumorstrukturen, die ebenfalls von erfahrenen Strahlentherapeuten angefertigt wurden, miteinbezogen. Die Ergebnisse werden dadurch für zwei der drei Patienten verbessert. Für Patient A ergibt sich im besten Fall (Arzt 4) ein Dice-Index von 0.70 (Tabelle 11), wobei das Volumen des Tumors (Arzt 4) bei 184.5 cm³ liegt.

Patient A: Arzt 4

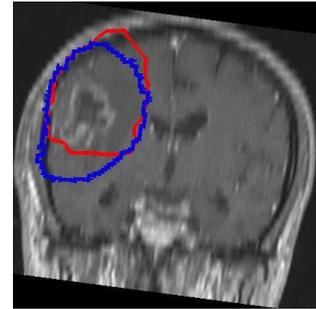
• Volumen Start Simulation	53.2 cm ³
• Volumen Simulation	187.6 cm ³
• Volumen Arzt	184.5 cm ³
• V(Sim)/V(Arzt)	1.02
• Level-Set	100 %
• DICE (Arzt 4)	0.70



Axial



Sagittal



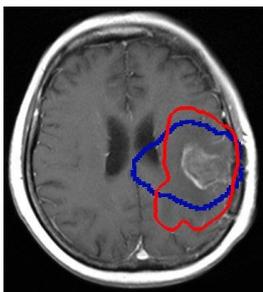
Coronal

Tabelle 11: Zeigt den Vergleich zwischen der Struktur eines weiteren Strahlentherapeuten und der Simulation mit der besten Übereinstimmung für Patient A. In Blau ist die Simulation dargestellt, in Rot die Struktur des Arztes.

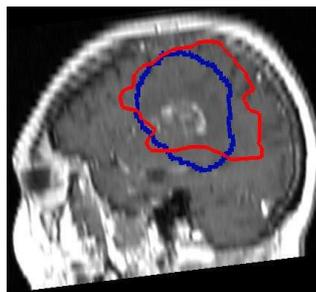
Auch bei Patient C lässt sich das Ergebnis verbessern, wenn man in den Vergleich die Tumorstruktur von Arzt 4 miteinbezieht: Der Dice-Index liegt damit bei 0.68 bei einem Tumolvolumen (Arzt 4) von 155.6 cm³ (Tabelle 12).

Patient C: Arzt

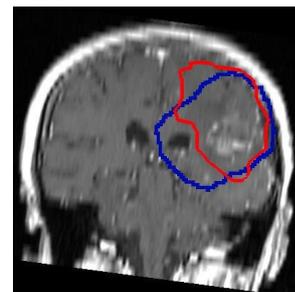
• Volumen Start Simulation	102.2 cm ³
• Volumen Simulation	182.4 cm ³
• Volumen Arzt	155.6 cm ³
• V(Sim)/V(Arzt)	1.21
• Level-Set	100 %
• DICE (Arzt Referenz)	0.68



Axial



Sagittal



Coronal

Tabelle 12: Zeigt in Bild und Zahl den Vergleich zwischen der Struktur eines weiteren Strahlentherapeuten und der Simulation mit der besten Übereinstimmung für Patient C. In Blau ist die Simulation dargestellt, in Rot die Struktur des Arztes.

Für Patient B kann das Ergebnis durch Einbezug weiterer Vergleichstumorstrukturen nicht verbessert werden.

4.2.5 Zusammenfassung

Über alle drei Patientendatensätze hinweg erhält man bei einem Vergleich zwischen der Tumor-Referenzstruktur, die von Arzt 1 konturiert wurde und der jeweilig besten Tumorsimulation Dice-Koeffizienten von 0.66 (Patient A), 0.62 (Patient B) und 0.65 (Patient C). Im Falle von Patient A und Patient C kann das Ergebnis verbessert werden, indem die Simulation nicht mit der Referenzstruktur von Arzt 1 sondern mit der Tumorstruktur von Arzt 4 verglichen wird. Auf diese Weise erhält man Dice-Koeffizienten von 0.70 (Patient A) und 0.68 (Patient C), obwohl die Tumorsimulation jeweils auf die Referenzstruktur von Arzt 1 optimiert wurde.

5 Diskussion

Hintergrund und Motivation zu dieser Arbeit ist es, für Patienten mit der Diagnose Glioblastom die zukünftige Tumorausbreitung mittels mathematischer Modellierung vorhersagen zu können. Potenziell könnte das Wissen über die Tumorentwicklung eine entscheidende Hilfestellung zur Strahlentherapie sein. Kenntnis über die zukünftige Tumorentwicklung würde eine daran angepasste Zielvolumendefinition zur Strahlentherapie ermöglichen. Außerdem wäre es möglich, das simulierte Zielvolumen in diskrete Bereiche mit höheren und niedrigeren Tumorzellichten zu unterscheiden. Analog zu dieser Einteilung könnte die Dosisverordnung in den Bereichen mit hoher Tumorzellichte eskaliert werden im Vergleich zu den Bereichen des Tumors mit niedrigerer Tumorzellichte. Somit wären die Bereiche hoher Tumorzellichte mit der geeigneten Therapiedosis abgedeckt und gesunde Bereiche beziehungsweise Bereiche niedriger Tumorzellichte könnten geschont werden. Dieses selektive Konzept wird als dose painting bezeichnet.

In der Literatur sind mittlerweile viele Modelle zur Migration von Glioblastomen zu finden (Bondiau 2008, Clatz 2005, Jbabdi 2005, Konukoglu 2010, Mosayebi 2010, Painter 2013). Einige dieser Modelle beziehen, wie auch das in dieser Arbeit verwendete Modell (Engwer 2015, Engwer 2016a, Engwer 2016b), Diffusionstensor Daten mit in die Modellierung ein. Dies ermöglicht, das spezielle Migrationsverhalten von Glioblastomzellen entlang der Nervenfasern (Matsukado 1961, Giese u Westphal 1996) während der Ausbreitungssimulation zu berücksichtigen. Damit wird die räumliche Verteilung der Bahnen der Weißen Substanz im Gehirn als Grundlage zur Tumorausbreitungssimulation herangezogen und erlaubt somit eine für jeden Patienten individuelle Ausbreitungsvorhersage.

Grundsätzlich können zwei unterschiedliche Modellansätze unterschieden werden: Modellierung auf Grundlage der Mikroskala oder der Makroskala des Tumors. Das verwendete Modell von Engwer et al.

setzt an der Mikroskala des Tumors an, während die Mehrzahl der verfügbaren Modelle direkt an der Makroskala des Tumors ansetzen. Ist die Modellierung nur auf der Makroebene eine tendenziell allgemein gehaltene Beschreibung auf Ebene der gesamten Tumorzellpopulation, so ist im Vergleich dazu die Modellierung nach dem Multiskalenansatz deutlich komplexer. Sie verlangt eine detailliertere Beschreibung der zu simulierenden Aufgabenstellung und ermöglicht dadurch, das Verhalten der einzelnen Untergruppen der Tumorzellpopulation mit in die Simulation einzubeziehen (Engwer 2015). Da diverse mikrobiologische subzelluläre Vorgänge Auswirkungen auf das Ausbreitungsverhalten von Tumorzellen haben (Gritsenko 2012), scheint das Ansetzen auf der Mikroskala sinnvoll.

Die Entscheidung für das verwendete Modell beruht darauf, Diffusionstensor- und subzelluläre Vorgänge auf der Mikroskala des Tumors mit in die Ausbreitungssimulation einbeziehen zu können.

Ein Abgleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit vergleichbaren Studien aus der Literatur fällt schwer, da wenige quantifizierte Aussagen zu finden sind. In den Fällen, in denen ein Vergleich mit realem Tumorwachstum angestellt wurde, ist in der Regel von einer guten Übereinstimmung zwischen simuliertem und realem Tumorwachstum die Rede, ohne dass dazu quantitative Aussagen gemacht wurden. Lediglich Unkelbach et al. (2014) zeigten einen quantitativen Vergleich zwischen einem manuell angefertigten Zielvolumen und einem durch einen Algorithmus generierten Zielvolumen, bei dem ein Dice-Koeffizient von 0.78 erreicht wurde (Unkelbach 2014).

Viele der Migrationsmodelle sind aus theoretischer Sicht detaillierter und vermeintlich realistischer ausgeführt als das hier untersuchte Modell. Allerdings wird das Simulationsergebnis meist lediglich an einem Patientenfall ausschließlich optisch evaluiert (Bondiau 2008, Clatz 2005, Jbabdi 2005, Konukoglu 2010, Mosayebi 2010, Painter 2013). Im Gegensatz dazu soll diese Arbeit detailliert prüfen, ob eine sinnvolle Anwendung der Tumorausbreitungsvorhersage im klinischen Alltag tatsächlich realistisch ist. Dass in dieser Analyse lediglich Bilddaten verwendet wurden, die initial für den regulären Therapieprozess angefertigt wurden, bestätigt die praktische Einbindung der Tumorsimulation in den Klinikprozess, da keine zusätzlichen Bilddaten erhoben werden müssen.

Die Übereinstimmungen zwischen Vorhersage und Referenz sind für alle drei Patienten hinreichend gut. Die Modellparameter wurden für jeden der drei Patienten individuell angepasst, um die Simulation der Vorgabe möglichst anzunähern. Welche Parameterkomposition bei welchem Patienten zum realistischsten Simulationsergebnis führt, ist allerdings nicht vorauszusehen. Die natürliche biologische Variabilität zwischen den Patienten macht die Tumorsimulation unpräzise und stellt den Einsatz in der klinischen Routine in Frage. Lösungen, die dazu beitragen könnten, Patienten in Kategorien ähnlicher relevanter biologischer Eigenschaften einzuordnen, um somit die biologische Variabilität zu reduzieren, könnten zukünftig durch Zusammenarbeit mit Biologen, Radiologen und künstlicher Intelligenz zu finden sein.

Um der Frage nachzugehen, ob das hier angewandte Modell tatsächlich zur Vorhersage verwendet werden kann, wurden im Verlauf des Entstehungsprozesses der Arbeit einige Randbedingungen festgelegt, die es bei der Interpretation der finalen Ergebnisse zu beachten gilt.

Als die größte Schwierigkeit der gesamten Thematik ist an dieser Stelle die ungünstige Datenlage zu nennen. Das verwendete Modell konnte nur an drei Patientendatensätzen evaluiert werden, was hinsichtlich der Aussagekraft der Endergebnisse keine allgemeingültigen Schlüsse zulässt. Weiter wird durch Anwendung des Standardprotokolls in der Glioblastomtherapie - Operation, Strahlen- und Chemotherapie - massiv in die Grundlage eingegriffen, auf der die Tumorausbreitungssimulation angefertigt wurde, ohne dass diese Änderung im Algorithmus abgebildet würde. Somit geht das mathematische Modell über die gesamte Simulationsdauer von einem ungestörten Tumorwachstum aus – in der Realität aber, hat sich die Gehirn- und Tumorgeometrie verändert. Der größte Einfluss geht vermeintlich vom operativen Eingriff aus. Innerhalb des untersuchten Kollektivs liegt die Übereinstimmung zwischen prä- und post-operativem Gehirnvolumen bei einem Dice-Index von mindestens 0.81, was für die Zwecke der folgenden Simulation noch eine hinreichend gute Ausgangsbasis darstellt. Im Hinblick darauf, dass die präoperative Gehirngeometrie als geometrische Grundlage der Tumorzellausbreitungssimulation verwendet wird, liegt die Größenordnung der durch die Operation hervorgerufenen geometrischen Änderungen in einem akzeptablen Rahmen. Da bereits prä-operativ eine mikroskopische Ausbreitung von Tumorzellen entlang der Leitungsbahnen stattgefunden haben könnte, ist die Modellierung auf der Basis der präoperativen Datensätze möglicherweise nicht unrealistisch. Zur Interpretation der Simulationsergebnisse sollte diese Änderungen der Randbedingungen allerdings berücksichtigt werden. Es ist zu erwarten, dass der Einfluss der Strahlen- und Chemotherapie auf die Tumorausdehnung oder Faserbahngeometrie geringer ausfällt, da sich die Dichte der viablen Tumorzellen zwar verringert, aber nicht instantan auf Null abfällt. Eine Bestrahlung oder systemische Therapie mag zusätzliche Auswirkungen auf biologische Parameter wie die Tumorzellmigrationsgeschwindigkeit haben, aber diese Parameter werden für jeden Patienten individuell angepasst und entsprechen damit der realistischen Situation einschließlich der durchgeführten Therapie. Eine alternative Herangehensweise wäre gewesen, den Therapieeffekt in das Modell einzubeziehen. Es gibt mathematische Ansätze für die Tumorreduktion unter Strahlen- und Chemotherapie; allerdings wäre dadurch eine deutlich größere Zahl an freien Parametern zu optimieren gewesen, so dass der Effekt der Tumormigration nicht mehr hätte nachvollzogen werden können.

Wie bereits vorgestellt, wird an dieser Stelle die Entscheidung, die Tumorzellichte des segmentierten Ödems für alle Simulationen auf 0 Tumorzellen pro Voxel festzulegen, erneut aufgegriffen. Durch diese Festlegung wird das Ödem umfassend aus der Tumorsimulation ausgeschlossen. Dieser Schritt wurde notwendig, weil durch die verwendete Segmentierungssoftware in der initialen Tumorsegmentierung fälschlicherweise periphere Ödemausläufer segmentiert wurden, die auf die folgende Tumorsimulation massiven Einfluss hatten. Dadurch, dass das Ödem und damit auch die peripheren Ödemherde nicht in der Simulation berücksichtigt werden, erhält man deutlich realitätsnähere Ergebnisse. Vor allem

erscheint der simulierte Tumor dadurch wesentlich kompakter im Vergleich zu einer Verteilung annähernd über das gesamte Gehirn bei Tumorsimulationen, in denen das Ödem mitberücksichtigt wurde. Aus dieser Festlegung heraus ergibt sich jedoch ein methodisches Problem: Startet man die Simulation der zukünftigen Tumorentwicklung ohne das Ödem zu berücksichtigen, ist es naheliegend, das Ergebnis dieser Simulation ebenfalls als Tumor ohne Ödem zu verstehen. Da es allerdings die Grundidee und das höhere Ziel sein muss, ein vollständiges klinisches Tumorumfang (CTV) inklusive Ödem vorhersagen zu können, musste das finale Simulationsergebnis als Tumor mit Ödem definiert werden.

Da die Tumorzellichte innerhalb des Ödems als gering eingeschätzt wird (Schulz-Schaeffer 2018), scheint der Ausschluss des Ödems aus der Simulation aus medizinischer Sicht, analog der bereits erwähnten Gründe, sinnvoll.

Die Überlegung, das Level-Set des simulierten Tumors nach der eigentlichen Tumorsimulation abzuändern (Patient B), wird hier diskutiert. Das Level-Set des Tumors eröffnet die Frage, ab welcher Tumorzellichte ein Voxel als Tumor definiert werden sollte. Durch die Einteilung der gesamten Bandbreite der Tumorzellichten - von sehr geringem bis ausschließlichem Tumoranteil pro Voxel - wird der simulierte Tumor optisch und morphologisch definiert. Bei Patient B war es im iterativen Simulationsprozess notwendig, neben den weiteren Parametern auch das Level-Set zu verändern, um die Übereinstimmung zwischen Simulation und Vorgabe zu verbessern: Ohne Level-Set-Anpassung lag die Übereinstimmung bei einem Dice-Index von 0.54 – nach der Anpassung bei 0.62. Bei den Patienten A und C erfolgte keine Verbesserung auf die Anpassung des Level-Sets.

Durch die charakteristisch weitläufige Migration der Glioblastomzellen im gesamten Gehirn besteht prinzipiell überall eine gewisse Wahrscheinlichkeit eine Tumorzelle anzutreffen. Analog dazu wird während der Simulation jedem Volumenelement eine Tumorzellichte größer Null zugeordnet. Um zu vermeiden, dass alle diese Zellen des Gehirns final mit in den simulierten Tumor eingeschlossen werden, erscheint ein unterer Schwellwert des Level-Sets sinnvoll.

Da insgesamt nur drei Patienten in dieser Arbeit untersucht werden konnten, ist es offen, die Frage nach einem allgemeingültigen Level-Set-Wert zu beantworten. Mit einer umfassenderen Analyse dazu könnte unter Umständen eine untere Schwelle der simulierten Tumorzellichten festgelegt werden, ab der ein Voxel als Tumor definiert werden sollte.

Bei der Interpretation der finalen Ergebnisse geht man allgemein von einer guten Übereinstimmung ab einem Dice-Koeffizienten von 0.7 aus (Vinod 2016, Kumar 2018). Es konnten Dice-Koeffizienten zwischen der Tumurvorgabe eines erfahrenen Strahlentherapeuten und der Tumorsimulation von 0.66 (Patient A), 0.62 (Patient B) und 0.65 (Patient C) erreicht werden. Bezieht man sich auf alle Oberarzt-Konturen, so können die Ergebnisse auf 0.7 (Patient A, Arzt 4) und 0.68 (Patient C, Arzt 4) verbessert werden.

Um die Variabilität der Tumorkonturierung mit in die finale Interpretation einzubeziehen, wurde auf Grundlage der follow-up MRSequenzen, die bereits dem Referenz-Oberarzt als Grundlage dienten, das klinische Planungszielvolumen (CTV) von drei weiteren Oberärzten angefertigt. Somit wurden für jeden der drei Patienten von jedem der vier Ärzte jeweils ein CTV angefertigt. Die Ähnlichkeit der so entstandenen CTVs liegt zwischen 0.63 und 0.89 und im Mittel bei 0.79 (Dice-Index).

Unter Einbezug der Variabilität der vom Strahlentherapeuten abhängigen Tumorkonturierung (im Mittel Übereinstimmung von 0.79 nach Dice-Index) und der hier bereits erwähnten Veränderungen der Gehirnstruktur durch die Operation (Übereinstimmung prä- und postoperatives Hirngewebe mindestens 0.81 nach Dice-Index) kann durchaus von einer hinreichend guten Übereinstimmung zwischen Goldstandard und Simulation gesprochen werden..

Im Hinblick auf die Allgemeingültigkeit der Tumovorhersage wird die Frage gestellt, ob es eine einheitliche Kombination von Simulationsparameterwerten gibt, die bei jedem der 3 Patienten das beste Simulationsergebnis liefert. Vergleicht man die final verwendeten Modellparameter miteinander, zeigt sich, dass diese stark variieren: Die Tumorzellgeschwindigkeit s von 5.0×10^{-7} m/s bis 2.0×10^{-7} m/s (Faktor 2.5), die Rezeptoranheftungsrate k^+ von 1.0 1/s bis 0.01 1/s (Faktor 100) und das Level-Set von 100% bis 80%.

In der Literatur wird in der Arbeit von Sidani (2007) die Tumorzellgeschwindigkeit mit 1×10^{-6} m/s angegeben, während die hier festgestellten kleineren Werte von 5.0×10^{-7} m/s und 2.0×10^{-7} m/s die besten Ergebnisse liefern. Mit einem Wert von 0.1 1/s (Lauffenburger 1993) wird die Rezeptoranbindungsrate in der Literatur zumindest angenommen. Obwohl die beiden Werte für k^+ , die in dieser Arbeit zur Simulation genutzt wurden, je eine Größenordnung größer ($k^+ = 1.0$ 1/s) beziehungsweise kleiner ($k^+ = 0.01$ 1/s) sind als die Annahme aus der Literatur, ergibt sich zumindest tendenziell ein Schwerpunkt um den Literaturwert.

Anhand der Referenztumore, die retrospektiv auf follow-up MRDaten angefertigt wurden, konnten die Simulationsparameter im Optimierungsprozess im Hinblick auf größtmögliche Übereinstimmung adaptiert werden. Da die Tumovorhersage im klinischen Alltag allerdings bereits zu Beginn der Bestrahlungsplanung angefertigt würde, müssen die Modellparameter schon zu diesem Zeitpunkt festgelegt werden. Um zu verdeutlichen, wie groß die Abweichungen zwischen Simulation und Referenz für den Fall werden, dass nicht das für den Patienten maßgeschneiderte Parameterset verwendet wird, wurden die für einen der Patienten optimierte Parameterkonstellation auf die anderen beiden Datensätze angewandt.

Es ergeben sich dabei große Abweichungen zur Simulation mit maßgeschneiderten Parametern: Die DICE-Koeffizienten liegen hierbei im Bereich von 0.29 und 0.64, wobei sie größtenteils deutlich unter 0.6 betragen.

6 Schlussfolgerung

An diesem Punkt der Arbeit angelangt, muss die Frage gestellt werden, ob es überhaupt möglich ist unter Einschluss aller erwähnten Einflüsse, allgemeine Aussagen zu den Parametern der Tumorausbreitung des Glioblastoms machen zu können. Zwar werden zum Teil in der Literatur Vorgaben dazu gemacht, diese können hier aber, auch wegen der einschränkenden Rahmenbedingungen, zumindest nicht valide bestätigt werden. Um verbindliche Aussagen dazu machen zu können, wäre ein deutlich größeres Untersuchungskollektiv notwendig. Möglicherweise könnte nachgewiesen werden, dass in gewissen Patientenuntergruppierungen annähernd einheitliche Parameterkombinationen vorzufinden sind, die eine treffende Tumovorhersage ermöglichen würde. Um daraus ein funktionierendes Vorhersagekonzept ableiten zu können, müssten Patienten vor der Simulation des Tumorwachstums in diese Gruppen eingeordnet werden um dann mit der entsprechenden Kombination der Parameter eine valide Vorhersage anzufertigen zu können. Allerdings ist die Zuordnung in die Gruppen gleicher Parameterwerte komplex. Gäbe es die Möglichkeit, das Tumorwachstum mittels MRT-Bildgebungen über einen geeigneten Zeitraum ohne weitere Eingriffe zu beobachten, könnte daraus möglicherweise auf zum Beispiel die Wachstumsgeschwindigkeit und die Anbindungsrate geschlossen werden. Dass diese Methode jedoch im Hinblick auf die ungünstige Überlebensprognose der Glioblastompatienten (Alifieris 2015) nicht in Frage kommt, liegt auf der Hand. Möglicherweise könnten durch Analyse spezifischer biologischer Eigenschaften (Genom etc.) oder durch automatisierte Methoden der Analyse medizinischer Bilddaten Patienten in entsprechende Gruppen eingeteilt werden, um die Tumorausbreitung a priori mit realistischen Parametern simulieren zu können (Gillies 2016).

1. Aavatsmark I (2002) An Introduction to Multipoint Flux Approximations for Quadrilateral Grids. *Computational Geosciences* 6: 405–432.
2. Alifieris C, Trafalis T (2015) Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther.* 152: 63-82.
3. Angeli S, Emblem K, Due-Tonnessen P, Stylianopoulos T (2018) Towards patient-specific modelling of brain tumor growth and formation of secondary nodes guided by DTI-MRI, *NeuroImage: Clinical* 20: 664-673
4. Bauer S, Fejes T, Meier R, Reyes M, Slotboom J, Porz N, Pica A, Wiest R (2013) BraTumIA - A software tool for automatic Brain Tumor Image Analysis.
5. Belkin M, Tsurupa G, Zemskov E, Veklich Y, Weisel JW, Medved L (2005) Transglutaminase-mediated oligomerization of the fibrin(ogen) α C domains promotes integrin-dependent cell adhesion and signaling. *Blood Journal* 105: 3561–3568.
6. Branter J, Basu S, Smith S (2018) Tumor treating fields in a combination therapeutic approach. *Oncotarget* 9: 36631-36644.
7. Burnet NG, Noble DJ, Paul A, Whitfield GA, Delorme S (2018) Zielvolumenkonzepte in der Strahlentherapie und ihre Bedeutung für die Bildgebung. *Der Radiologe* 8/2018.
8. Bondiau P, Clatz O, Sermesant M, Marcy P, Delingette H, Frenay M, Ayache N (2008) Biocomputing: numerical simulation of glioblastoma growth using diffusion tensor imaging. *Phys Med Biol* 53: 879-893.
9. Clatz O, Sermesant M, Bondiau P, Delignette H, Warfield S, Malandain G, Ayache N (2005) Realistic simulation of the 3D growth of brain tumors in MRI images coupling diffusion with biomechanical deformation. *IEEE Trans Med Imag* 24: 1334-1346.
10. Cook PA, Bai Y, Nedjati-Gilani S, Seunarine KK, Hall MG, Parker GJ, Alexander DC (2006) Camino: Open-Source Diffusion-MRI Reconstruction and Processing, 14th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Seattle, WA, USA: 2759.
11. Conte M, Surulescu C (2020) Mathematical modeling of glioma invasion: acid- and asculature mediated go-or-grow dichotomy and the influence of tissue anisotropy, arXiv:2007.12204.
12. Corbin G, Hunt A, Klar A, Schneider F, Surulescu C (2018) Higher-order models for glioma invasion: from a two-scale description to effective equations for mass density and momentum, *Mathem. Models and Methods in the Applied Sciences* 28: 1771-1800.
13. Corbin G, Engwer C, Klar A, Nieto J, Soler J, Surulescu C, Wenske M (2020) Modeling glioma invasion with anisotropy- and hypoxia-triggered motility enhancement: from subcellular dynamics to macroscopic PDEs with multiple taxis. *Mathem. Models and Methods in the Applied Sciences*, <https://doi.org/10.1142/S0218202521500056>.

14. D'Abaco G, Kaye A (2007) Integrins: molecular determinants of glioma invasion. *Journal of clinical neuroscience* 14: 1041-1048.
15. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) und Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) (2018) Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT).
16. Diao W, Tong X, Yang C, Zhang F, Bao C, Chen H, Liu L, Li M, Ye F, Fan Q, et al. (2019) Behaviors of glioblastoma cells in in vitro microenvironments. *Scientific reports*, 9(1):1–9.
17. Dice L (1945) Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. *Ecology* 26: 297-302.
18. Dietrich A, Kolbe N, Sfakianakis N, Surulescu C (2020) Multiscale modeling of glioma invasion: from receptor binding to flux-limited macroscopic PDEs. arXiv:2010.03277.
19. Engwer C, Hillen T, Knappitsch M, Surulescu C (2015) Glioma follow white matter tracts: a multiscale DTI-based model. *Journal of Mathematical Biology* 71: 551-582.
20. Engwer C, Knappitsch M, Surulescu C (2016a) A multiscale model for glioma spread including cell-tissue interactions and proliferation, *Math Biosci Eng* 13(2): 443-460
21. Engwer C, Hunt A, Surulescu C (2016b) Effective equations for anisotropic glioma spread with proliferation: a multiscale approach. *Mathematical medicine and biology* 33: 435-459.
22. Farina H, Kanza M, Kakhkashan P, Saima M, Shabana S (2017) Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 18: 3-9.
23. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy J, Finet J, Fillion J, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller J, Pieper S, Kikinis R (2012) **3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network**. *Magnetic Resonance Imaging* 30(9): 1323-41.
24. Galvin JM, Chen XG, Smith RM (1993) Combining multileaf fields to modulate fluence distributions. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 27: 697-705.
25. Giese A, Kluwe L, Laube B, Meissner H, Berens ME, Westphal M (1996) Migration of human glioma cells on myelin. *Neurosurgery* 38: 755-764.
26. Giese A, Westphal M (1996) Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery* 39: 235 – 250.
27. Gillies R, Kinahan P, Hricak H (2016) Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* Volume 278.
28. Gpg4win (2007) URL: <https://www.gpg4win.de/about-de.html>. Abrufdatum: 03.09.2020.
29. Gritsenko P, Ilina O, Friedl P (2012) Interstitial guidance of cancer invasion. *The Journal of Pathology* 226: 185 – 199.
30. Hathout L, Patel V, Wen P (2016) A 3-dimensional DTI MRI-based model of GBM growth and response to radiation therapy, *Int. J. Onc.* 49: 1081-1087.

31. Hatzikirou H, Basanta D, Simon M, Schaller K, Deutsch A (2012) ‘Go or Grow’: the key to the emergence of invasion in tumour progression? *Math Med Biol* 29: 49-65.
32. Hunt A, Surulescu C (2016) A multiscale modeling approach to glioma invasion with therapy. *Vietnam J. Math.* 45: 221-240.
33. Jbabdi S, Mandonnet E, Duffau H, Capelle L, Swanson KR, Pélégriani-Issac M, Guillevin R, Benali H (2005) Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 54: 616-624.
34. Knoke S, Dzierma Y, Wenske M, Berdel C, Fleckenstein J, Melchior P, Palm J, Nuesken F, Hunt A, Engwer C, Surulescu C, Yilmaz U, Reith W, Rube C (2021) Feasibility and clinical usefulness of modelling glioblastomamigration in adjuvant radiotherapy. *Zeitschrift für Medizinische Physik* online 7 May 2021. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2021.03.004>.
35. Konukoglu E, Clatz O, Menze BH, Stieltjes B, Weber MA, Mandonnet E, Delingette H, Ayache N (2010) Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic eikonal equations. *IEEE Trans Med Imaging* 29: 77-95.
36. Kruser T, Bosch W, Badiyan S, Bovi J, Ghia A, Kim M, Solanki A, Sachdev S, Tsien C, Wang T, Mehta M, McMullen K (2019) NRG brain tumor specialists consensus guidelines for glioblastoma contouring. *Journal of Neurooncology* 143: 157-166.
37. Kumar S, Holloway L, Roach D, Pogson E, Veera J, Batumalai V, Lim K, Delaney GP, Lazarus E, Borok N, Moses D, Jameson MG, Vinod S (2018) The impact of a radiologist-led workshop on MRI target volume delineation for radiotherapy, *J Med Radiat Sci* 65:300-310.
38. Lauffenburger D, Lindermann J (1993) *RECEPTORS Models for Binding, Trafficking, and Signaling*. Oxford University Press.
39. Lehmann, Schröder (2012) *Grundlagen der Strahlenphysik*, 3. korrigierte und aktualisierte Auflage: I. TU Kaiserslautern.
40. Lindbaum A (2014) *Bildgebung in der Strahlentherapie: Ein Überblick*. URL: https://www.fh-ooe.at/fileadmin/user_upload/linz/fakultaet/aktuelles/forum-medizintechnik/docs/fhooe-linz-vortragsunterlagen-lindbaum-2014.pdf. Veröffentlichungsdatum: 05.11.14. Abrufdatum: 17.09.20.
41. Lomax M, Folkes L, O’Neill P (2013) Biological Consequences of Radiation-induced DNA Damage: Relevance to Radiotherapy. *Clinical Oncology* 25: 578-585.
42. Matsukado Y, MacCarty C, Kernohan J (1961) The Growth of Glioblastoma Multiforme (Astrocytomas, Grades 3 and 4) in Neurosurgical Practice. *Journal of Neurosurgery* 18: 636-644.
43. Meyer-Ebrecht D (1994) Picture archiving and communication systems (PACS) for medical application. *International Journal of Bio-Medical Computing* 35: 91-124.
44. Mosayebi P, Cobzas D, Jagersand M, Murtha A (2010) Stability effects of finite difference methods on a mathematical tumor growth model. 2010 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition - Workshops.

45. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, Grosu, Frank AL, Lagerwaard J, Minniti G, Mirimanoff RO, Ricardi U, Short SC, Weber DC, Belka DC (2016) ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiotherapy and Oncology: Journal of European Society of Therapeutic Radiology and Oncology* 118: 35-42.
46. Painter K, Hillen T (2013) Mathematical modelling of glioma growth: The use of Diffusion Tensor Imaging (DTI) data to predict the anisotropic pathways of cancer invasion. *J Theoret Biol* 323:23-39
47. Pavlov I (2019) 7ZIP. URL: <https://www.7-zip.org/>. Abrufdatum: 03.09.2020.
48. Podgorosak E (2005) *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Wien: International Atomic Energy Agency.
49. Richter J, Flentje M (1998) *Strahlenphysik für die Radioonkologie*. Georg Thieme Verlag
50. Robert Koch Institut (RKI) - Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfK) (2019), *Krebs in Deutschland für 2015/2016*
51. Louis D, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W, Ohgaki H, Wiestler O, Kleihues P, Ellison D (2016) *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
52. Saut O, Lagaert J, Colin T, Fathallah-Shaykh H (2014) A Multilayer Grow-of-Go Model for GBM: Effects of Invasive Cells and Anti-Angiogenesis on Growth, *Bull Math Biol* 76: 2306-2333
53. Statistisches Bundesamt (Destatis) *Todesursachen nach Krankheiten*, https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg235878, Abrufdatum 17.08.2020, Veröffentlichungsdatum 2020.
54. Stupp R, Hegi M, Mason W, Van den Bent M, Taphoorn M, Janzer R, Ludwin S, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes A, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht C, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross G, Mirmanoff R (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncology* 10: 459-66.
55. Schulz-Schaeffer W (Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum des Saarlandes) (2018) *Abschätzung der Tumorzelldichten in Tumorsubkompartimenten, mündlich mitgeteilt*.
56. Scribner E, Fathallah-Shaykh H (2017) Single Cell Mathematical Model Successfully Replicates Key Features of GBM: Go-Or-Grow Is Not Necessary, *PlosOne* 12(1):e0169434
57. Sidani M, Wessels D, Mouneimne G, Ghosh M, Goswami S, Sarmiento C, Wang W, Kuhl S, El-Sibai M, Backer JM, Eddy R, Soll D, Condeelis J (2007) Cofilin determines the migration behavior and turning frequency of metastatic cancer cells. *Journal of Cell Biology* 179: 777-791.

58. Stummer W, Schwake M, Schipmann-Miletić S, Müther M, Warnke J, Schürer C, Wölfer J (2020) Diagnose Glioblastom. Online Brochüre URL:https://diagnose-glioblastom.de/wp-content/uploads/2020/11/Broschuere_Glioblastom_V03_web.pdf. Abrufdatum: 14.03.2021.
59. Trepel M (2008) Neuroanatomie Struktur und Funktion 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag.
60. Uhm J, Gladson C, Rao J (1999) The role of integrins in the malignant phenotype of gliomas. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 4, D188–D199.
61. Unkelbach J, Menze BH, Konukoglu E, Dittmann F, Le M, Ayache N, Shih HA (2014) Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model: improving target volume delineation. *Physics in Medicine & Biology* 59.
62. Varian Medical Systems (VMS) (2010) Medical Electron Accelerators – Funktional Performance Characteristics: I.
63. Vinod S, Min M, Jameson M, Holloway LC (2016) A review of interventions to reduce inter-observer variability in volume delineation in radiation oncology, *J Med Imaging Radiat Oncol* 60: 393-406.
64. Wannemacher M, Debus J, Wenz F (2006) Strahlentherapie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
65. Weller M, Van den Bent M, Stupp R, et al. For the European Association for Neuro-Oncology (EANO) (2017) European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncology* 18: 315–329.
66. Yoo T, Ackerman M, Lorensen W, Schroeder W, Chalana V, Aylward S, Metaxas D, Whitaker R (2002) Engineering and Algorithm Design for an Image Processing API: A Technical Report on ITK – The Insight Toolkit. In *Proc. of Medicine Meets Virtual Reality*, J. Westwood, ed., IOS Press Amsterdam: 586-592.

8 Publikationen

Die Inhalte dieser Arbeit wurden bereits wie folgt veröffentlicht:

- Fachtagung der Gesellschaft für Medizinische Physik e.V. 2019 in Stuttgart:
Titel: „GliomaMath - Segmentierung und Simulation von Glioblastomen“
Ausgezeichnet mit dem Posterpreis auf dem Gebiet der Strahlentherapie.
- Zeitschrift für Medizinische Physik 2021:
Titel: „Feasibility and clinical usefulness of modelling glioblastoma migration in adjuvant radiotherapy“ (Knobe 2021).

9 Danksagung

In erster Linie möchte ich herzlich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Yvonne Dzierma für die stets konstruktive und umfangreiche Unterstützung während der gesamten Arbeit danken. Insbesondere wegen seiner Anregungen zum roten Faden und dem Überblick über das Große Ganze danke ich Herrn Dr. Frank Nüsken. Für die zur Verfügungstellung der wesentlichen Infrastruktur in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie und für die Möglichkeit diese herausfordernde Aufgabenstellung bearbeiten zu dürfen, danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. Christian Rube. Für ihre Expertise im Rahmen dieser Arbeit danke ich außerdem den Oberärzten Dr. Christian Berdel, PD Dr. Jochen Fleckenstein, Dr. Patrick Melchior und Dr. Jan Palm der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie.

Ebenfalls gilt mein Dank den Herren Prof. Dr. Wolfgang Reith und PD Dr. Umut Yilmaz für die Möglichkeit die für diese Arbeit grundlegenden MR-Daten aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie verwenden zu dürfen.

Besonderer Dank gilt dem gesamten Team GliomaTh, allen voran Herrn Michael Wenske als mein Hauptansprechpartner in Sachen Simulation, Frau Prof. Dr. Christina Surulescu als Projektleiterin und Herrn Prof. Dr. Christian Engwer für die Möglichkeit das entwickelte Modell evaluieren zu dürfen.

Ebenso darf ich mich bei allen meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Strahlentherapie Homburg für Ihre Unterstützung in Rat und Tat bedanken.

Meine größte Motivation war und ist meine Familie, der ich von Herzen für das entgegengebrachte Verständnis und das große Engagement danken möchte.

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 26. April 2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Yvonne Dzierma
Prof. Klaus Faßbender