

# INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen

Gesamtfakultät

der Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

**Florian Friedrich, M. Sc.**

geboren in Gießen

Tag der mündlichen Prüfung: 14. April 2021



# **Schnelle MR-Bildgebung und Tumortracking für die MR-geführte Strahlentherapie**

**Gutachter: Prof. Dr. Peter Bachert  
Prof. Dr. Lothar R. Schad**



## **Schnelle MR-Bildgebung und Tumortracking für die MR-geführte Strahlentherapie**

Die Kombination eines Magnetresonanztomographen mit einem Linearbeschleuniger zu einem Hybridsystem (MR-Linac) ermöglicht die Verfolgung der Tumorposition in Echtzeit während einer Strahlentherapieanwendung. Hierdurch kann die Bestrahlung unterbrochen werden, sobald sich ein Tumor aus seinem Zielvolumen herausbewegt, und folglich gesundes Gewebe geschont werden. In der klinischen Anwendung wird hierzu eine kartesische Bildgebung mit 4 Bildern pro Sekunde (fps) verwendet.

Ziele dieser Arbeit waren die Erhöhung der Bildrate bei gleichzeitig robustem Tumortracking sowie eine möglichst große räumliche Abdeckung des zu trackenden Objektes. Dabei wurden radiale Aufnahmen, mit kleinen Goldenen Winkelinkrementen, und kartesische Aufnahmen miteinander verglichen. Die Bilder wurden mit einer iterativen SENSE- bzw. GRAPPA-Rekonstruktion berechnet. Eine deformierbare Bildregistrierung (B-spline) bzw. ein neuronales Netzwerk (U-net) detektierten Tumorkonturen für das Tumortracking. Bildartefakte aufgrund von Unterabtastung wurden optional mit einer Rauschunterdrückung durch ein weiteres U-net minimiert.

Die beste Tracking-Performance zeigte das U-net. Bei zwei Lebertumoren betrug der mittlere Konturenabstand zwischen computergenerierter und manueller Segmentierung bei ansteigenden Bildraten bis zu 10,6 fps im Durchschnitt jeweils maximal 0,5 Pixel. Nach Anwendung der Rauschunterdrückung konnte bei gleichbleibender Performance die Bildrate deutlich erhöht werden (31,8 fps). Des Weiteren konnte eine große räumliche Abdeckung eines Organs durch eine spezielle bSSFP-Sequenz für Mehrschicht-Aufnahmen erzielt werden. Diese ermöglicht 3D-Bewegungstracking bei 6,0 fps in zwei zeitgleich aufgenommenen Schichten.

## **Fast MR Imaging and Tumor Tracking for MR-guided Radiotherapy**

The development of MR-Linacs, which combine magnetic resonance scanners and linear accelerators, has been a game changer in radiation therapy. This enables real-time tumor tracking, which is used to interrupt irradiation when a tumor moves out of its target volume in order to spare healthy tissue. In clinical applications, Cartesian imaging at 4 frames per second (fps) is used.

The goals of this work were to increase the frame rate while maintaining robust tumor tracking and providing large coverage of the tracked object. Radial images, with tiny golden angles, and Cartesian images were compared. Images were computed using an iterative SENSE and GRAPPA reconstruction. A deformable image registration (B-spline) and a neural network (U-net) detected the tumor contours for tumor tracking. Undersampling artifacts were optionally minimized with denoising by another U-net.

Best tracking performance was shown by the U-net. For two liver tumors, the mean contour distance between computer-generated and manual segmentation was 0.5 pixels on average up to 10.6 fps. After applying denoising, this performance was achieved at substantially higher rates (31.8 fps). Furthermore, large spatial coverage of an organ was achieved using a special bSSFP sequence for multislice imaging. This enables 3D motion tracking at 6.0 fps in two simultaneously acquired slices.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>4</b>
2.1	Kernspinresonanz . . . . .	4
2.1.1	Das magnetische Moment des Kernspins im externen Magnetfeld . . . . .	4
2.1.2	Makroskopische Magnetisierung . . . . .	5
2.1.3	Zeitliche Entwicklung der makroskopischen Magnetisierung . . . . .	6
2.2	Magnetresonanztomographie . . . . .	7
2.2.1	Ortskodierung . . . . .	7
2.2.2	Pulssequenz und k-Raum . . . . .	8
2.3	MR-geführte Strahlentherapie . . . . .	11
2.3.1	Anwendungsbeispiele . . . . .	12
2.3.2	MR-Linac-Systeme . . . . .	12
<b>3</b>	<b>Materialien und Methoden</b>	<b>14</b>
3.1	Messapparatur . . . . .	14
3.1.1	MR-Linac . . . . .	14
3.1.2	Phantome . . . . .	15
3.2	Pulssequenzen . . . . .	17
3.2.1	Kartesische Aufnahme . . . . .	17
3.2.2	Radiale Aufnahme . . . . .	17
3.2.3	Mehrschicht-Aufnahmen . . . . .	19
3.3	Bildrekonstruktion . . . . .	20
3.3.1	Dichtekompensation radialer Aufnahmen . . . . .	20
3.3.2	Kombination der Empfangskanäle . . . . .	21
3.3.2.1	Quadratsummen-Kombination . . . . .	21
3.3.2.2	Sensitivitätsgewichtete Kombination . . . . .	22
3.3.3	Sensitivitäts-Kodierung (SENSE) . . . . .	22
3.3.4	Iterative Rekonstruktion . . . . .	23
3.3.5	Autokalibrierende partielle parallele Aufnahme (GRAPPA) . . . . .	24
3.3.6	Rekonstruktionsfenster . . . . .	25
3.3.7	Rauschunterdrückung . . . . .	26
3.4	Tumortracking . . . . .	27
3.4.1	Tracking-Algorithmen . . . . .	27
3.4.1.1	Multi-Template-Matching . . . . .	27
3.4.1.2	Deformierbare Bildregistrierung (B-spline) . . . . .	28
3.4.1.3	Künstliches neuronales Netzwerk (U-net) . . . . .	29
3.4.1.4	3D-Tracking . . . . .	33
3.4.2	Tracking-Setup . . . . .	33
3.4.3	Metriken zur quantitativen Auswertung . . . . .	34

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
4.1	Optimierung der Bildaufnahme . . . . .	36
4.1.1	Tisch-Motor und Spulenauswahl . . . . .	36
4.1.2	Flipwinkel . . . . .	37
4.1.3	Winkelinkrement radialer Aufnahmen . . . . .	37
4.2	Bildrekonstruktion . . . . .	38
4.2.1	Kombination der Empfangskanäle . . . . .	38
4.2.2	Iterative Bildrekonstruktion . . . . .	40
4.2.3	Radiale Unterabtastung . . . . .	42
4.2.4	Kartesische Unterabtastung . . . . .	43
4.2.5	Vergleich von radialer und kartesischer Unterabtastung . . . . .	46
4.2.6	Rechenzeit . . . . .	46
4.2.7	Rauschunterdrückung . . . . .	47
4.3	Tumortracking . . . . .	51
4.3.1	Bewegungsphantom . . . . .	51
4.3.2	Patientendaten . . . . .	52
4.3.3	Wahl der Referenzbilder und Hyperparameter . . . . .	55
4.3.4	Tracking der Lungentumore mit Bildern der Produktsequenz . . . . .	58
4.3.5	Tracking der Lebertumore mit Bildern zunehmender Bildrate . . . . .	58
4.3.6	Rechenzeit . . . . .	62
4.3.7	Bilder mit Rauschunterdrückung . . . . .	63
4.4	Mehrschicht-Aufnahmen und 3D-Tracking . . . . .	65
4.4.1	Auflösungsphantom . . . . .	65
4.4.2	In-vivo . . . . .	66
4.4.3	3D-Tracking . . . . .	67
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>70</b>
5.1	Optimierung der Bildaufnahme . . . . .	70
5.2	Bildrekonstruktion . . . . .	72
5.3	Tumortracking . . . . .	75
5.4	Mehrschicht-Aufnahmen und 3D-Tracking . . . . .	78
5.5	Ausblick . . . . .	80
5.6	Zukunft der MR-geführten Therapie . . . . .	81
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>86</b>
7.1	Publikationen . . . . .	86
7.2	Literaturverzeichnis . . . . .	88
7.3	Abbildungsverzeichnis . . . . .	95
7.4	Tabellenverzeichnis . . . . .	97
7.5	Abkürzungsverzeichnis . . . . .	98
7.6	Danksagung . . . . .	99

*„If you can't see it,  
you can't hit it,  
and if you can't hit it,  
you can't cure it.“*

Harold Johns,  
Pionier der Cobalt-60-Therapie

## **Vorwort**

Wie ich diese Arbeit einem Grundschulkind erklären würde:

*„Stelle dir vor, du wärst ein Jäger und müsstest auf ein umherlaufendes krankes Tier schießen. Um diese Aufgabe noch schwerer zu machen, müsste dir der Treffer blind, mit geschlossenen Augen gelingen. Die einzige Möglichkeit, die dir bleibt, ist wohl auf das ganze Feld zu schießen, in dem sich das kranke Tier bewegt. Durch den Beschuss einer so großen Fläche wirst du es wahrscheinlich treffen, ebenso aber auch gesunde Tiere in dessen Nähe.  
So in etwa konnte man sich lange Zeit die Bestrahlung eines Tumors in der Lunge vorstellen. Dieser befindet sich aufgrund der Atmung immer in Bewegung. Um den Tumor zu treffen, musste man eine viel zu große Fläche bestrahlen und traf auch gesunde Stellen des Körpers. Mit neuen Geräten ist es heute endlich möglich, den Tumor während der Bestrahlung zu sehen. Wir wissen also, wohin wir schießen müssen und treffen dann nur noch das kranke Tier. Wir öffnen dem Jäger die Augen! Und wie der Jäger besonders schnell schauen kann, damit er das Tier zu keinem Moment aus dem Auge verliert... darum geht es in dieser Arbeit.“*

# 1 | Einleitung

Die Möglichkeit zum Sehen nimmt nicht nur in unserer Sinneswahrnehmung, sondern auch in der Medizin eine herausragende Stellung ein. Bildgebende Techniken kommen hierbei schon seit geraumer Zeit zum Einsatz: Allem voran steht die Entdeckung der Röntgenstrahlen im Jahre 1895 [1] und die daraus resultierende Weiterentwicklung zur dreidimensionalen Computertomographie (CT) 1972 [2]. Beide Methoden eignen sich hervorragend, um Knochengewebe abzubilden, da dieses vermehrt Röntgenstrahlung absorbiert.

Ganz neue diagnostische Möglichkeiten offenbart seit 1973 die durch Lauterbur entwickelte Magnetresonanztomographie (MRT) [3]. Hierbei wird das Magnetresonanzsignal von Wasserstoffkernen gemessen. Die MRT bietet einen hohen Weichteilgewebekontrast. In der Folge können beispielsweise Organe des Abdomens, Muskeln und Fett mit einer hohen Auflösung abgebildet werden. Die MRT besitzt eine Vielzahl einstellbarer Bildkontraste für die anatomische Bildgebung. Darüber hinaus eröffnet sie viele neue Möglichkeiten: Neben Wasserstoff können weitere Atomkerne [4] aufgenommen werden; eine funktionelle Bildgebung des Gehirns [5] ist möglich; ebenso metabolische [6] oder orts aufgelöste physiologische Messungen, wie etwa des pH-Wertes [7], des Blutflusses [8] oder der Temperatur [9]. All dies eröffnet diverse Anwendungsmöglichkeiten. Die anatomische Wasserstoffbildgebung bleibt dabei aber die Hauptanwendung.

Ein weiterer Vorteil der MRT ist, dass sie im Gegensatz zu CT-Aufnahmen keine ionisierende Strahlung benötigt. Von Nachteil sind jedoch längere Aufnahmezeiten und verschiedene auftretende Bildartefakte. Da mit MRT im Besonderen auch Tumore gut sichtbar gemacht werden, ist sie neben Sonografie und Positronen-Emissions-Tomographie ein bewährtes Mittel der Krebsdiagnostik.

Während der Strahlenbehandlung von Tumoren fehlt aber gerade in der Regel die Möglichkeit zum Sehen. So galt die Strahlentherapie als die Kunst, ein unsichtbares Ziel mit einem unsichtbaren Strahl treffen zu müssen. Dabei haben sich die Bestrahlungstechniken stetig verbessert. Bereits kurze Zeit nach der Entdeckung wurde Röntgenstrahlung auch für therapeutische Zwecke verwendet [10]. Die Röntgenröhre ermöglichte die Bestrahlung eines Patienten aus mehreren Richtungen. Diese wurde später durch Strahlenkanonen ersetzt, bei denen in Atomreaktoren erzeugte Radionuklide verwendet wurden, wie etwa Cobald-60. Heute erfolgt die Bestrahlung hauptsächlich mittels Linearbeschleunigern (Linac, engl. *linear accelerator*).

In der Standardtherapie wird die Bestrahlung mit einer Bildführung aus Röntgen- oder CT-Aufnahmen unterstützt, um den unsichtbaren Strahl gezielt ausrichten zu können. Das Problem des schwer sichtbaren Ziels bleibt aber aufgrund des geringen Kontrastes weiterhin bestehen, bis schließlich im Jahr 2017 ein Magnetresonanztomograph und ein Linearbeschleuniger zu einem Gerät, dem MR-Linac, kombiniert und klinisch zugelassen wurden (siehe Abb. 1.1). Die Entwicklung des MR-Linac stellte dabei nichts weniger als einen Paradigmenwechsel dar. Erstmals ist es nun möglich, einen Tumor während der Bestrahlung mit hohem Kontrast und in Echtzeit zu sehen.



Abb. 1.1: Der MR-Linac kombiniert einen MRT-Scanner mit einem Linearbeschleuniger.

Somit kann das Ziel der Strahlentherapie besser erreicht werden: die maximale Strahlendosis im Tumor zu erzielen, um diesen vollständig zu zerstören, bei gleichzeitiger Schonung des ihn umgebenden gesunden Gewebes sowie der Risikoorgane. Das MRT ermöglicht hierfür eine schnelle und kontinuierliche Echtzeit-Bildgebung. Diese ist besonders relevant, wenn das Bestrahlungsziel einer Bewegung unterliegt. Hierbei wird zwischen einer interfraktionellen Bewegung [11] (z. B. unterschiedliche Füllung des Magens zwischen den Bestrahlungsterminen) und einer intrafraktionellen Bewegung [12] (z. B. Atembewegung der Leber während der Bestrahlung) unterschieden.

Die Abbildung 1.2 zeigt beispielhaft die durch Atmung variierende Position eines Lungentumors. Mithilfe der Echtzeit-Bildgebung ist es erstmals möglich, den Tumor ausschließlich dann zu bestrahlen, solange er sich in dem in der Bestrahlungsplanung definierten Zielvolumen befindet. Bewegt er sich aus diesem heraus, wird die Bestrahlung unterbrochen. Dies wird als *Gating* bezeichnet, da die Bestrahlung dem Takt (engl. *gating*) der Atmung folgt [13]. Im klinischen Betrieb werden die MR-Bilder kartesisch mit einer Bildrate von 4 fps (engl. *frames per second*) aufgenommen [14]. Kartesisch bedeutet, dass der Ortsfrequenzraum (k-Raum) entlang paralleler Linien abgetastet wird.

Der Tumor in der Abbildung 1.2 weist zwar einen hohen Kontrast zur umgebenden Lunge auf, dennoch ist die Bildqualität und die Auflösung relativ gering. Dies ist durch das geringe statische Magnetfeld  $B_0$  des MR-Linac von 0,35 T bedingt. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) steigt mindestens linear mit der Feldstärke, und diagnostische MRT-Scanner besitzen klassischerweise ein  $B_0$  von 1,5 T oder 3,0 T und somit ein höheres SNR.

Ziel dieser Arbeit war es, die Dauer der Bildaufnahme zu verkürzen und somit eine höhere Bildrate zu erzielen. Mit einer höheren Bildrate kann die Bewegung eines Tumors früher detektiert und die Bestrahlung schneller unterbrochen werden, um gesundes Gewebe zu schonen. Hierfür wurde als Aufnahmeschema neben einer kartesischen auch eine radiale Sequenz verwendet. Die verwendeten Sequenzen wurden mit dem Ziel optimiert, trotz des geringen  $B_0$  ein möglichst hohes Signal zu liefern (bSSFP-Sequenzen). Des Weiteren wurde das Winkelinkrement der radialen Aufnahmen an den MR-Linac angepasst (kleine Goldene

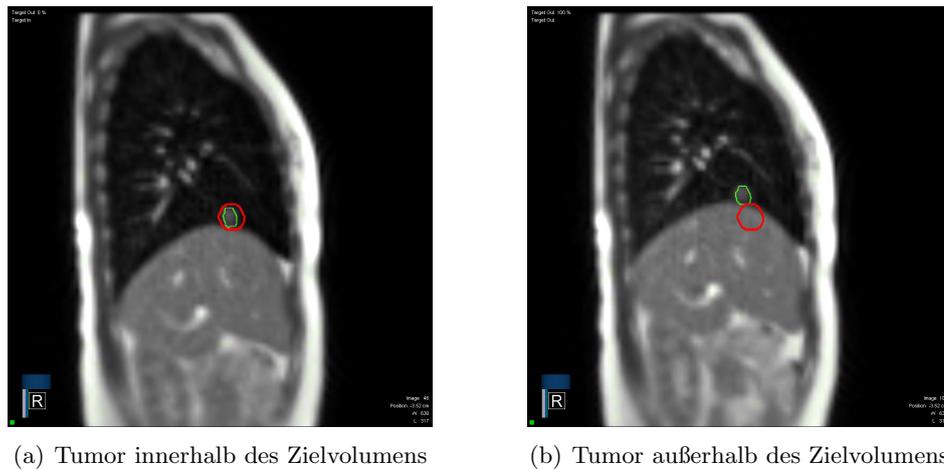


Abb. 1.2: Ein zu bestrahlender Lungentumor (grüne Kontur) unterliegt der Atembewegung und befindet sich je nach aktuellem Atemzustand innerhalb (a) bzw. außerhalb (b) des statischen Zielvolumens (rote Kontur) für die Bestrahlung.

Winkel). Bei schnellen MRT-Aufnahmen kann das Bild nicht vollständig abgetastet werden. Stattdessen wurden die Rohdaten unterabgetastet und verschiedene Bildrekonstruktionen (NUFFT, iterative SENSE, GRAPPA) angewendet. Die Bildqualität kann optional mithilfe einer in dieser Arbeit entwickelten Rauschunterdrückung gesteigert werden. Für das automatisierte Bewegungstracking des Tumors in den stark unterabgetasteten Bildern wurde eine deformierbare Bildregistrierung (B-spline) und ein künstliches neuronales Netzwerk (U-net) implementiert und anschließend verglichen. Somit wurde in dieser Arbeit der komplette Bildgebungs- und Bildverarbeitungsprozess evaluiert und optimiert (siehe Abb. 1.3).

Die Datenaufnahme erfolgt aus Zeitgründen typischerweise zweidimensional. Um auch dreidimensionale Informationen zu erlangen, wurde in dieser Arbeit außerdem eine neue Pulssequenz verwendet, die zwei senkrecht aufeinander stehende Schichten abbildet. Dabei kamen die zuvor schon auf 2D angewendeten Methoden zum Einsatz. Aus diesen beiden Bildschichten kann die Bewegung auch dreidimensional verfolgt werden. Dies dient z. B. der relativen Positionsbestimmung von schlecht sichtbaren Tumoren innerhalb eines Organs oder der retrospektiven Berechnung der Strahlendosis.

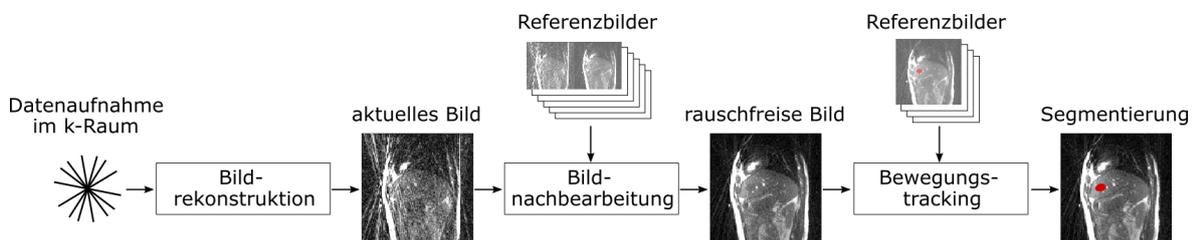


Abb. 1.3: Schematische Darstellung der in dieser Arbeit verwendeten Schritte der Bildgebung und Bildverarbeitung für die MR-geführte Strahlentherapie. Die mit dem MR-Scanner aufgenommenen Rohdaten werden mit verschiedenen Methoden rekonstruiert und optional zur Reduktion von Unterabtastungsartefakten nachbearbeitet. Im resultierenden Bild wird abschließend mithilfe von Referenzbildern der zu verfolgende Tumor segmentiert.

## 2 | Grundlagen

Die in der MR-geführten Strahlentherapie zur Bildführung eingesetzte Magnetresonanztomographie nutzt die Resonanz des Kernspins. In diesem Kapitel werden die dafür jeweils verwendeten Prinzipien dargestellt.

### 2.1 Kernspinresonanz

Für die Entdeckung der magnetischen Resonanz in kondensierter Materie aus dem Jahr 1946 [15, 16] erhielten Felix Bloch und Edward Purcell den Physik-Nobelpreis.

Die hier zusammengefassten Grundlagen werden in der dafür verwendeten Standardliteratur [17, 18] weiterführend im Detail beschrieben.

#### 2.1.1 Das magnetische Moment des Kernspins im externen Magnetfeld

Für die Verwendung einer Kernspinresonanz ist es zunächst notwendig, dass ein Atomkern über die quantenmechanische Eigenschaft eines Kernspins verfügt. Dies ist für zwei Drittel der Atome im Periodensystem der Fall.

Atomkerne bestehen aus Protonen und Neutronen, welche sich wiederum aus Nucleonen zusammensetzen, die miteinander koppeln. Ist der Atomkern aus einer ungeraden Anzahl an Protonen und/oder Neutronen aufgebaut, besitzt er einen Kernspin  $\vec{I}$ .

Mit einem Kernspin  $\vec{I}$  geht ein magnetisches Dipolmoment des Kerns  $\vec{\mu}$  einher:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}, \quad (2.1)$$

welches über das gyromagnetische Verhältnis  $\gamma$  bestimmt ist. Dabei ist  $\gamma$  für jeden Kern charakteristisch und beinhaltet den Landé-Faktor  $g$ , das Kernmagneton  $\gamma_k$  und das Planck'sche Wirkungsquantum  $\hbar$ , bzw. die Elementarladung  $e$  und die Protonenmasse  $m_p$ :

$$\gamma = g \frac{e}{2m_p} = g \frac{\gamma_k}{\hbar}. \quad (2.2)$$

Der Wasserstoffkern  $^1\text{H}$  trägt den Kernspin  $I = \frac{1}{2}$ . Er besitzt die höchste MR-Empfindlichkeit im Menschen und zudem eine hohe natürliche Häufigkeit. Sein gyromagnetisches Verhältnis beträgt  $\gamma/(2\pi) = 42,6 \text{ MHz/T}$ .

Befindet sich das magnetische Moment  $\vec{\mu}$  in einem externen Magnetfeld  $\vec{B}$ , wechselwirken beide miteinander. Nach dem Zeeman-Effekt spalten sich die Energieniveaus in  $2m + 1$  Zustände auf. Die magnetische Quantenzahl  $m$  kann für Wasserstoff die Werte  $\pm\frac{1}{2}$  annehmen. Sei  $\vec{B}$

in  $z$ -Richtung orientiert, habe die Größe  $B_0$  und sei zeitlich konstant, dann existieren die diskreten Energiezustände:

$$E_m = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu_z(m) B_0 = -\mu m \hbar B_0. \quad (2.3)$$

Die Energiedifferenz zwischen diesen beiden Zuständen beträgt

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0 \quad (2.4)$$

und ihr kann die sogenannte Larmorfrequenz  $\omega_0$  zugeordnet werden:

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (2.5)$$

### 2.1.2 Makroskopische Magnetisierung

Bei einer MRT-Messung wird nicht das Signal eines einzelnen magnetischen Moments gemessen, sondern das der Summe aller im gemessenen Volumen befindlichen Kerne. Diese Summe wird als makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}_0$  bezeichnet und ist nur bei einem externen Magnetfeld vorhanden. Ohne Magnetfeld zeigen die einzelnen magnetischen Momente in keine bevorzugte Richtung und mitteln sich weg. Innerhalb eines Magnetfeldes verteilen sich die Kernspins auf die beiden möglichen Energieniveaus (Gl. 2.3). Die Aufenthaltswahrscheinlichkeit im thermischen Gleichgewicht bei der Temperatur  $T$  gibt die Boltzmann-Verteilung  $p$  mithilfe der Boltzmann-Konstante  $k_B$  an:

$$p = \frac{1}{Z} e^{-\frac{E_m}{k_B T}} \quad \text{mit der Normierungskonstante} \quad Z = \sum_{E_m} e^{-\frac{E_m}{k_B T}}. \quad (2.6)$$

Die makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}_0$  ist ebenso wie  $\vec{B}$  in  $z$ -Richtung orientiert und beträgt bei  $N$  Kernspins innerhalb eines Volumens  $V$ :

$$\vec{M}_0 = \frac{N}{V} \sum_{m=-I}^I p(E_m) \mu_z(m). \quad (2.7)$$

Die am Ende messbare Magnetisierung entsteht nur durch den Überschuss von besetzten Spin-zuständen niedrigerer Energie gegenüber Spin-zuständen höherer Energie. Dieser Überschuss befindet sich bei Raumtemperatur und einem Magnetfeld von 1 T im ppm-Bereich.

Bei Raumtemperatur kann die Hochtemperatur-Näherung ( $\hbar \omega_0 \ll k_B T$ ) durchgeführt und Gl. 2.7 bis zur ersten Ordnung Taylor-entwickelt werden. Damit lässt sich die makroskopische Magnetisierung annähern durch:

$$M_0 \simeq \frac{N}{V} \cdot \frac{\gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{3 k_B T} \cdot B_0. \quad (2.8)$$

Hier zeigt sich, dass bei stärkeren magnetischen Feldern eine stärkere Magnetisierung erzeugt und somit auch mehr Signal empfangen werden kann.

### 2.1.3 Zeitliche Entwicklung der makroskopischen Magnetisierung

Für eine Messung der makroskopischen Magnetisierung muss diese um einen Winkel  $\alpha$  aus dem thermischen Gleichgewicht ( $\vec{M} \parallel \vec{B}$ ) ausgelenkt werden. Dies geschieht durch eine Überlagerung des statischen Magnetfelds mit einem Hochfrequenzpuls für eine Zeitdauer  $t_P$ :

$$\alpha = \gamma \int_0^{t_P} B_1(t) dt. \quad (2.9)$$

Der Hochfrequenzpuls muss ein Magnetfeld  $B_1$  senkrecht zu  $B_0$  und die Larmorfrequenz  $\omega_0$  besitzen, um mit den magnetischen Momenten der Kerne resonant zu sein.

Sobald die Magnetisierung aus dem thermischen Gleichgewicht ausgelenkt ist, wirkt auf sie ein Drehmoment. Wie für einen einzelnen Spin entsprechend, gilt auch für die makroskopische Magnetisierung die Bewegungsgleichung

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \vec{M}(t) \times \gamma \vec{B}. \quad (2.10)$$

Da  $\vec{B} = B_0 \vec{e}_z$  in  $z$ -Richtung orientiert ist, lohnt es sich, die Magnetisierung in eine zu dem Magnetfeld parallele Komponente  $M_z$  und eine senkrechte Komponente  $\vec{M}_{xy} = M_x \vec{e}_x + M_y \vec{e}_y$  zu unterteilen. Für diese gelten unter der Annahme, dass die Protonen nicht mit der Umgebung wechselwirken, die Bewegungsgleichungen:

$$\frac{dM_z}{dt} = 0 \quad (2.11)$$

$$\frac{d\vec{M}_{xy}}{dt} = \vec{M}_{xy} \times \gamma \vec{B}. \quad (2.12)$$

Die senkrechte Magnetisierungskomponente präzediert somit mit der Larmorfrequenz  $\omega_0 = \gamma B_0$  um das statische Magnetfeld. In einer MRT-Messung wird genau diese rotierende Transversalmagnetisierung gemessen. Dazu sind in der transversalen Ebene Spulen angebracht, in denen aufgrund des sich ändernden Magnetfeldes  $\vec{M}_{xy}(t)$  eine messbare Spannung induziert wird.

Tatsächlich treten aber verschiedene Wechselwirkungen der Protonen mit der Umgebung auf. In den Bloch-Gleichungen sind deshalb die Bewegungsgleichungen um empirisch ermittelte Relaxationsterme ergänzt:

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \quad (2.13)$$

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{1}{T_2} (M_{xy}). \quad (2.14)$$

Zur vereinfachten Betrachtung der senkrechten Komponente sei hierbei und im Folgenden immer ein sich mit der Larmorfrequenz rotierendes Koordinatensystem gewählt. Die Lösungen

der Blochgleichungen lauten:

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z(0)) \cdot e^{-\frac{t}{T_1}} \quad (2.15)$$

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{-\frac{t}{T_2}}. \quad (2.16)$$

Es treten also zwei verschiedene Wechselwirkungen auf. Die Parallelmagnetisierung  $M_z$  relaxiert mit der Zeitkonstanten  $T_1$  zurück in den zu  $B_0$  parallelen Grundzustand. Dies wird als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet, da die Kernspins die durch den Hochfrequenzpuls aufgenommene Energie an die Umgebung (Gitter) abgeben. Des Weiteren zerfällt die Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  mit der Zeitkonstanten  $T_2$ . Diese Spin-Spin-Relaxation wird hervorgerufen, da sich für das magnetische Moment jedes einzelnen Kernspins die lokalen Magnetfelder benachbarter Kernspins zu dem Grundmagnetfeld  $B_0$  aufaddieren. Aufgrund dieser Magnetfeldvariationen rotieren nicht alle Kernspins mit derselben Larmorfrequenz und dephasieren mit der Zeit.

## 2.2 Magnetresonanztomographie

Paul Lauterbur gelang es 1971 die magnetische Kernresonanz zur Bildgebung zu nutzen [3] und erhielt hierfür zusammen mit Peter Mansfield den Medizin-Nobelpreis.

Im Folgenden wird dargestellt, wie man aus der gemessenen Transversalmagnetisierung ein Bild erzeugen kann.

### 2.2.1 Ortskodierung

Für eine möglichst schnelle MR-Bildgebung wird typischerweise nur eine 2D-Schicht aufgenommen. Hierfür werden nur die sich in dieser Schicht befindlichen Kernspins angeregt. Soll z. B. die ausgewählte Schicht in der xy-Ebene liegen, wird hierfür das statische Magnetfeld  $B_0$  mit einem Magnetfeldgradienten  $G_z$  zur Schichtselektion überlagert. Dadurch ändert sich nun die Larmorfrequenz in Abhängigkeit des Ortes  $z$ :

$$\omega(z) = \gamma (B_0 + G_z \cdot z) \text{ wobei } G_z = \frac{\partial B_z}{\partial z}. \quad (2.17)$$

Frequenz und Bandbreite des Hochfrequenzpulses werden so gewählt, dass nur die Spins in der gewünschten Schicht angeregt werden und zur Bildgebung beitragen.

Auch innerhalb der Aufnahmeschicht werden zusätzliche Magnetfeldgradienten  $\vec{G}$  zur räumlichen Kodierung des Signals verwendet. Durch die Überlagerung von statischem und Gradientenfeld ändert sich die Blochgleichung der Transversalmagnetisierung. Deren Lösung aus Gl. 2.16 verändert sich zu:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \cdot e^{-i\phi(\vec{r},t)}. \quad (2.18)$$

Es baut sich also aufgrund der zusätzlichen Gradienten eine ortsabhängige Phase  $\phi(\vec{r}, t)$  auf:

$$\phi(\vec{r}, t) = -\gamma \vec{r} \int_0^t \vec{G}(t') dt' = 2\pi \vec{r} \vec{k}(t). \quad (2.19)$$

In der letzten Gleichung wurde die Ortsfrequenz  $\vec{k}(t)$  eingeführt:

$$\vec{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \vec{G}(t') dt'. \quad (2.20)$$

Nun kann das gemessene Signal  $S$  und die dieses Signal erzeugende Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  wie folgt formuliert werden, wobei die beiden Größen miteinander verknüpft sind:

$$S(\vec{k}) \propto \int M_{xy}(\vec{r}) e^{-i2\pi\vec{k}\vec{r}} d\vec{r} \quad (2.21)$$

$$M_{xy}(\vec{r}) \propto \int S(\vec{k}) e^{i2\pi\vec{k}\vec{r}} d\vec{k}. \quad (2.22)$$

In dieser Schreibweise wird ersichtlich, dass Signal und Magnetisierung über die Fourier-Transformation zusammenhängen. Die Transversalmagnetisierung (das MR-Bild) kann also über die inverse Fourier-Transformation aus den Rohdaten (die Signalstärke im k-Raum) rekonstruiert werden.

Gemäß den Regeln der Fourier-Transformation kann der Bildausschnitt eines MR-Bildes verschoben werden, indem das Signal im Frequenzraum mit einer lineare Phase multipliziert wird:

$$M_{xy}(\vec{r} + \vec{a}) \propto \int S(\vec{k}) e^{i2\pi\vec{k}(\vec{r} + \vec{a})} d\vec{k} = \int S(\vec{k}) e^{i2\pi\vec{k}\vec{r}} \cdot e^{i2\pi\vec{k}\vec{a}} d\vec{k}. \quad (2.23)$$

### 2.2.2 Pulssequenz und k-Raum

Für ein vollständiges MR-Bild muss also gemäß den Gleichungen 2.21 und 2.22 zunächst der k-Raum vollständig aufgenommen werden. Dies geschieht mit einer Sequenz an Hochfrequenzpulsen, die jeweils die makroskopische Magnetisierung auslenken. Zwischen zwei Hochfrequenzpulsen ist eine Reihe an Magnetfeldgradienten entlang der drei Raumrichtungen geschaltet, um die Ortsfrequenzen im k-Raum aufzunehmen (siehe Abb. 2.1).

Der Gradient während des Hochfrequenzpulses (in der Abbildung blau) dient der Schichtselektion (vergleiche Gl. 2.17). Dabei kommt es zu einer unerwünschten Dispersion der Phasen innerhalb der angeregten Voxel. Diese würde ohne Kompensation zu einem Signalverlust führen. Die Phasendispersion wird durch den direkt folgenden Rephasierungsgradienten (blau) rückgängig gemacht. Dieser muss dafür, verglichen mit dem Schichtselektionsgradienten, ein halb so großes Zeitintegral besitzen.

Innerhalb des k-Raums können durch weitere Gradienten die gewünschten Frequenzen aufgenommen werden. Die kartesische Aufnahme misst dabei Linie für Linie. Die Gradienten

1a und 1b werden so gewählt, dass der gewünschte Startpunkt im k-Raum angesteuert wird. Das Zeitintegral bestimmt dabei gemäß Gl. 2.20 die Position innerhalb des k-Raums. Die rot gekennzeichneten Gradienten dienen dabei der Phasenkodierung und werden in jeder Repetitionszeit (engl. *repetition time*, TR) mit unterschiedlicher Stärke ausgespielt, sodass in jeder TR eine neue Linie aufgenommen wird. Die grün markierten Gradienten dienen der Frequenzkodierung und sind in jeder TR gleich. Parallel zu Gradient 2 misst ein Analog-Digital-Wandler (engl. *analog-to-digital converter*, ADC) die Transversalmagnetisierung. Die Zeitspanne von der Mitte des Hochfrequenzpulses bis zur Mitte des Auslesegradienten wird Echozeit (engl. *echo time*, TE) genannt. Vor dem Ende jeder TR werden weitere Gradienten (3) verwendet, sodass das k-Raum-Zentrum angesteuert wird. Außerdem kann die verbleibende Magnetisierung wahlweise erhalten oder durch sogenanntes Spoiling vernichtet werden. Verschwindet wie in der Abbildung 2.1 das Integral jeder Gradientenachse innerhalb jeder TR, so entsteht eine bSSFP-Sequenz (engl. *balanced steady-state free precession*). Die makroskopische Magnetisierung ist dann nach jeder TR durch einen einzigen Vektor gegeben und das empfangbare Signal maximal.

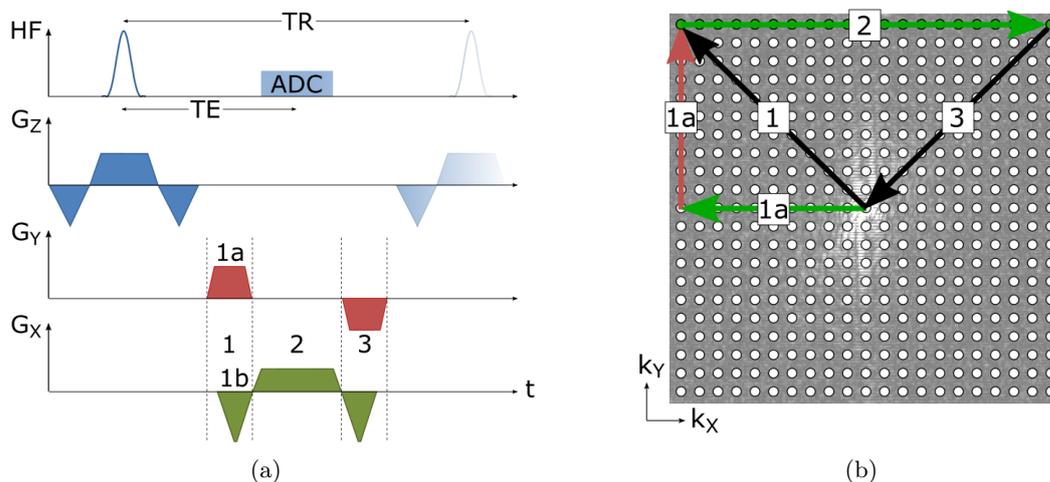


Abb. 2.1: Pulssequenz (a) und korrespondierende Abtastung im k-Raum (b) bei kartesischer Aufnahme.

Der k-Raum kann nicht nur mit kartesischen Linien, sondern auch mit radialen Linien (Speichen) aufgenommen werden (siehe Abb. 2.2). Für radiale Aufnahmen entfällt die Phasenkodierung, und die Frequenzkodiergradienten rotieren innerhalb der xy-Ebene um ein bestimmtes Winkelinkrement. Es sind diverse weitere Aufnahmeschemata des k-Raums möglich, wie z. B. entlang von Spiralen oder eines kartesischen Zickzackkurses. Bei kartesischen Aufnahmen können die MR-Bilder aus den Rohdaten direkt durch die schnelle Fourier-Transformation (engl. *fast Fourier transform*, FFT) berechnet werden. Für alle anderen Aufnahmetechniken kann dies durch eine inhomogene schnelle Fourier-Transformation (engl. *non-uniform fast Fourier transform*, NUFFT) [19] geschehen, bei der die Messpunkte zunächst auf das kartesische Gitter interpoliert werden.

Obwohl die MR-Bildgebung zunächst mit radialen Aufnahmen des k-Raums entwickelt wurde [3], etablierten sich kartesische Aufnahmen zum aktuellen klinischen Standard. So ist die kartesische Bildgebung robuster gegen zeitliche Verzögerungen der Magnetfeldgradienten.

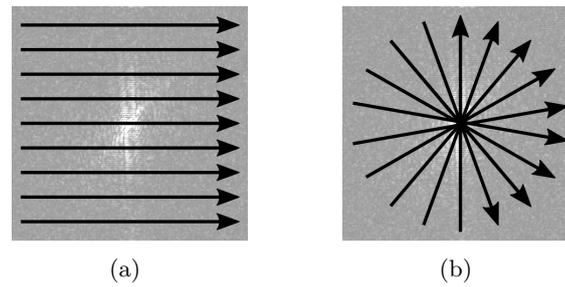


Abb. 2.2: Kartesische (a) und radiale (b) Abtastung des k-Raums.

Den Bereichen des k-Raums kommt eine unterschiedliche Bedeutung zu (siehe Abb. 2.3). Im Zentrum befinden sich die kleinen Ortsfrequenzen. Diese spiegeln den generellen Kontrast im Bild wider. Die äußeren Bereiche hoher Ortsfrequenzen erzeugen im MR-Bild die Kanten.

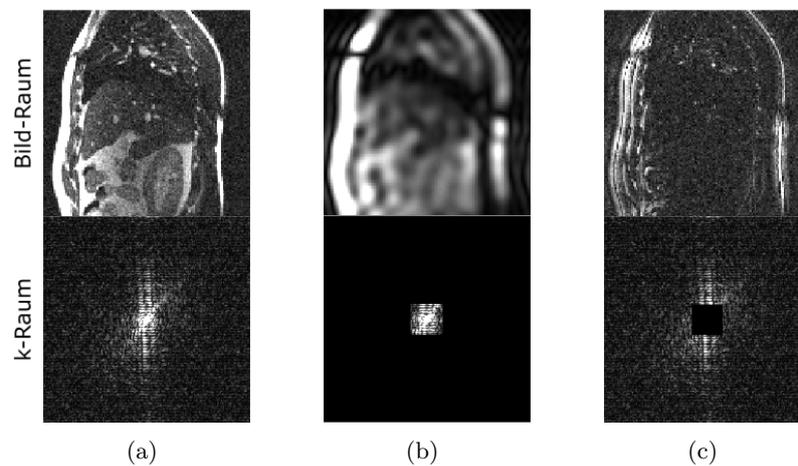


Abb. 2.3: Bedeutung der Regionen des k-Raums für die Bildrekonstruktion. Der komplette k-Raum wird benötigt, um ein vollständiges artefaktfreies MR-Bild zu berechnen (a). Wird das Bild nur aus der Aufnahme des k-Raum-Zentrums rekonstruiert, spiegelt das Bild zwar den generellen Kontrast wider, Details sowie Kanten werden aber verwischt (b). Diese sind in den äußeren Regionen des k-Raums kodiert (c).

Aufgrund der besonderen Bedeutung des k-Raum-Zentrums werden bei sehr schneller Bildgebung typischerweise radiale Aufnahmen gemacht. Zum Erreichen hoher Zeitaufösungen wird der k-Raum nicht vollständig abgetastet. Da aber jede Speiche durch das k-Raum-Zentrum verläuft, ist die Bildqualität in radialen Aufnahmen geringer von Unterabtastungsartefakten betroffen als in kartesischen Aufnahmen [20]. Unterabtastung in radialen Bildern führt zu Bildrauschen und Streaking-Artefakten (siehe Pfeile in Abb. 2.4 b), die die Bildstruktur weniger beeinflussen als durch Aliasing hervorgerufene Geisterartefakte (siehe Pfeile in Abb. 2.4 a) in unterabtasteten kartesischen Bildern.

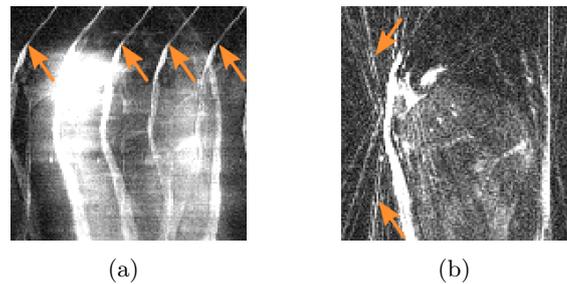


Abb. 2.4: Artefakte bei kartesischer (a) und radialer (b) Unterabtastung des k-Raums. Beide Bilder besitzen dieselbe Aufnahmedauer.

## 2.3 MR-geführte Strahlentherapie

In der langen Geschichte der Strahlenbehandlung fand 1953 in London die erste Patientenbehandlung mit einem Linearbeschleuniger statt [21]. Um die Bestrahlung mithilfe von Bildern zu steuern, wurde sie mit Röntgenaufnahmen und Computertomographie kombiniert. Beide Bildgebungsmodalitäten können zwar sehr gut Knochen, aber kaum das Weichgewebe wie einen Tumor sichtbar machen. Diese Problematik wurde gelöst, als Magnetresonanztomographen und Linacs zu einem hybriden System, dem MR-Linac, kombiniert wurden. Die Entwicklung der MR-geführten Strahlentherapie (engl. *magnetic resonance guided radiotherapy*, MRgRT) bedeutete einen Paradigmenwechsel in der Strahlenbehandlung. Sowohl Tumore als auch Risikoorgane können so erstmals während einer Strahlentherapie und in Echtzeit präzise dargestellt werden. Im Gegensatz zur konventionellen röntgenbasierten Bildgebung bietet die MRT einen überlegenen Weichgewebekontakt, sodass auf implantierte Goldmarker verzichtet werden kann. Die Bildgebung verabreicht keine zusätzliche ionisierende Strahlendosis und kann von daher während der Behandlung kontinuierlich durchgeführt werden.

Die gewonnenen Bildinformationen können für die Positionierung des Patienten vor der Behandlung, für die Bewegungsüberwachung während der Bestrahlung und für die adaptive Planung verwendet werden [22]. Auch eine reine MRT-Bestrahlungsplanung wird möglich und kann die Notwendigkeit und Dosis eines Planungs-CTs ersetzen [23]. Eine präzise Bildgebung erhöht das therapeutische Fenster, das durch Tumorkontrolle und Komplikationswahrscheinlichkeit definiert ist [24]. Die Kenntnis über Position und geometrische Form des Zielvolumens und der Risikoorgane ermöglicht es, dem Tumor höhere Strahlendosen zu verabreichen, bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes. Die Bestrahlung mit hohen Einzeldosen (Hypofraktionierung) wird somit sicherer.

Intrafraktionelle Bewegung und Deformation während der Behandlung (z. B. Atmung, Organbewegung) können ebenso berücksichtigt werden wie interfraktionelle Veränderungen zwischen den Behandlungen (z. B. Tumorwachstum oder -schrumpfen, physiologische Veränderungen). Schrumpft ein Tumor über mehrere Bestrahlungssitzungen, kann durch regelmäßige Anpassung des Bestrahlungsplans an tägliche Veränderungen der Anatomie die Dosis in Risikoorganen reduziert werden [25, 26]. Neben dem Ansprechen auf die Bestrahlung ist eine adaptive Behandlung auch aufgrund unterschiedlicher Organpositionen an den Behandlungsfractionen vorteilhaft [13]. MR-Linacs erlauben sogar eine direkte optische Rückmeldung an die Patienten während der Behandlung. Über einen Monitor können Patienten die Position ihres Tumors

sehen und aktiv die gewünschte Atemanhalteposition reproduzieren. Die meisten Patienten empfinden es als positiv, die Behandlung aktiv unterstützen zu können [27].

### 2.3.1 Anwendungsbeispiele

Die MRgRT kann insbesondere bei inter- und intrafraktionellen Veränderungen der Anatomie ihre Vorteile ausspielen und hat deshalb eine Vielzahl von möglichen Anwendungsbereichen.

Veränderungen während einer Bestrahlung sind vor allem durch die Atmung verursacht. Die durch Atmung hervorgerufene Bewegung betrifft die Organe im Thorax und Abdomen wie etwa Lunge, Leber, Magen und Nieren [28]. Gleiches gilt für die nahe gelegenen Risikoorgane Rückenmark, Herz, Speiseröhre und Milz. Die Bestrahlung des zentralen Lungenkarzinoms [29] erfordert aufgrund des Toxizität-Risikos eine sehr lokalisierte Bestrahlung. Lebermetastasen lassen sich mit hohen Strahlendosen besonders effektiv bestrahlen [30]. Gerade bei hohen Dosen ist die Schonung von gesundem Gewebe durch eine Bildführung wichtig. Eine Veränderung zwischen zwei Bestrahlungsterminen tritt z. B. bei Prostata Tumoren auf [31], deren Lage von der aktuellen Blasenfüllung abhängig ist. Die zielgenaue Bestrahlung ist hier wichtig, da sich mit dem Dünndarm ein Risikoorgan in unmittelbarer Nähe befindet. Bei der Prostata kann zusätzlich auch eine intrafraktionelle Bewegung stattfinden [32]. Während für die Brachytherapie des Zervixkarzinoms bereits MR-Bildgebung eingesetzt wird [33], ist auch für die Teletherapie des Zervixkarzinoms Bildgebung von hohem Interesse [34].

### 2.3.2 MR-Linac-Systeme

Es befinden sich aktuell verschiedene MR-Linac-Systeme in der klinischen Anwendung sowie in der Entwicklung, die sich in der Konstruktion des Magneten, dessen Stärke und dessen Orientierung relativ zur Bestrahlungsrichtung des Linearbeschleunigers unterscheiden. Daraus resultieren unterschiedliche Vor- und Nachteile. Eine Übersicht der aktuellen Systeme ist in der Tabelle 2.1 dargestellt.

	Magnetfeldstärke $B_0$	Orientierung $B_0$	Anzahl	erste Bestrahlung
MRIdian (ViewRay)	0,35 T	senkrecht	> 30	Juli 2017 (Linac) Februar 2014 (Cobalt)
Unity (Elekta)	1,5 T	senkrecht	> 20	Mai 2017
Australien- Projekt	1,0 T	parallel	1	Januar 2019 (Tiere)
Aurora (MagnetTx)	0,5 T	parallel	1	ausstehend

Tab. 2.1: Übersicht über die in Anwendung und in Entwicklung befindlichen MR-Linac-Systeme.

2014 wurde erstmals eine MR-geführte Bestrahlung durchgeführt. Dies geschah mit dem MRIdian von ViewRay [35], der aus einem geteilten 0,35 T MR-Scanner in Form eines Doppel-

Donuts besteht. In dessen Mitte befand sich ein drehbarer Ring (Gantry) mit drei Cobald-60-Quellen für die Bestrahlung. 2017 wurde der MRIdian überarbeitet und die Cobald-Quellen durch einen integrierten 6 MV Linac ersetzt [36]. Aufgrund des geringen Magnetfeldes resultiert ein geringes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR). Deshalb ist die Bildgebung beim MRIdian ausschließlich für das Bewegungstracking einsetzbar, da sie für die Positionsbestimmung des Tumors und der Risikoorgane ausreicht, nicht aber für diagnostische Bilder.

Dem Gegenüber benutzt der Unity MR-Linac von Elekta [37] ein Magnetfeld von 1,5 T, wie man es von diagnostischen MRT-Geräten kennt. Der 7 MV Linac schießt bei dieser Konstruktion durch den Kryostaten hindurch. Bei dem Unity MR-Linac begannen die ersten klinischen Behandlungen 2017 [38]. Das starke Magnetfeld erlaubt neben Tracking auch diagnostische und funktionelle Bildgebung, um etwa das Therapieansprechen eines Tumors per Diffusionsbildgebung zu untersuchen [39].

Die Orientierung des statischen Magnetfeldes  $B_0$  ist für diese beiden Systeme senkrecht zur Bestrahlungsrichtung. Zwei alternative Prototypen erlauben eine Bestrahlung parallel zu der Ausrichtung von  $B_0$ . Diese befinden sich aktuell noch in der Entwicklung.

Der MR-Linac des Australien-Projekt kombiniert ein offenes 1 T MRT mit einem 6 MV Linac und ermöglicht dadurch parallele und senkrechte Bestrahlungen zum Magnetfeld [40]. Sowohl der Magnet als auch der Patient können zur optimierten Bestrahlungseinstellung rotiert werden. Erste Bestrahlungen mit Tieren fanden im Januar 2019 statt [41].

Auch der 0,5 T Magnet des Aurora MR-Linac von MagnetTx kann um den Patiententisch rotieren [42] und der 6 MV Linac kann parallel und senkrecht bestrahlen. Als Besonderheit handelt es sich bei diesem Magneten um einen Hochtemperatur-Supraleiter, sodass für den Betrieb keine kryogenen Flüssigkeiten benötigt werden [43].

Ein kleines  $B_0$  Magnetfeld reduziert zwar einerseits das SNR, andererseits verringert es Banding-Artefakte durch Off-Resonanzen und reduziert die spezifische Absorptionsrate, was für eine schnelle Bildgebung mit hohen Flipwinkeln vorteilhaft ist. Zum Tracken eines Tumors ist zudem nicht das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, sondern das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis entscheidend, welches für manche Tumore sogar bei kleinem  $B_0$  größer wird und der Tumor sich dadurch besser vom umgebenden Gewebe abgrenzen lässt [44].

Prinzipiell hat die parallele Orientierung der Bestrahlungsrichtung zu  $B_0$  den Vorteil einer genaueren Tiefendosis-Verteilung. Bei der Bestrahlung entstehen Sekundärelektronen, die hauptsächlich in Bestrahlungsrichtung orientiert sind. Diese werden bei einer parallelen Orientierung nicht durch die Lorentz-Kraft abgelenkt, wie in Monte-Carlo-Simulationen quantifiziert wurde [45]. Bei einem senkrechten Feld kann die Lorentz-Kraft zu einer ungewollten Dosisüberhöhung führen. Dies ist besonders in Bereichen großer Dichte-Unterschiede relevant, wie etwa an der Grenzschicht zwischen Lunge und Gewebe, wo der Elektronen-Rückkehreffekt dazu führt, dass Elektronen innerhalb der Lunge zum Gewebe zurückgelenkt werden. Dieser Effekt ist bei kleinem  $B_0$  weniger stark ausgeprägt als bei großen Magnetfeldern. Der Elektronen-Rückkehreffekt kann allerdings schon bei der Bestrahlungsplanung berechnet und kompensiert werden [46]. Dennoch bleibt beispielsweise für zentrale Lungentumore eine parallele Orientierung wünschenswert. Insgesamt sind die Dosisabweichungen zwischen Anwendungen verschiedener Patienten aber größer als der Einfluss von Orientierung und Stärke des Magnetfeldes in der jeweiligen Konstruktion des MR-Linac.

## 3 | Materialien und Methoden

In diesem Kapitel werden die für die MRT-Messungen verwendeten Geräte und Phantome gezeigt sowie die verschiedenen Pulssequenzen für die Bildaufnahme beschrieben. Des Weiteren werden die Methoden zur Bildrekonstruktion und zum Tumor-Tracking vorgestellt.

### 3.1 Messapparatur

#### 3.1.1 MR-Linac

Alle Messungen dieser Arbeit fanden an einem MR-Linac (MRIdian Linac System, ViewRay Inc., Cleveland, Ohio, USA) mit einer Magnetfeldstärke von  $B_0 = 0,35\text{ T}$  statt, der für die therapeutische Strahlenbehandlung verwendet wird [14] (siehe Abb. 3.1). Die Larmorfrequenz beträgt somit 14,9 MHz. Die Magnetfeldgradienten besitzen eine maximale Stärke von 18 mT/m und eine maximale Änderungsrate von 200 mT/m/s. Für die Bestrahlung wird der integrierte 6 MV Linearbeschleuniger eingesetzt. Der Behandlungsstrahl wird durch einen doppelagigen Multilamellenkollimator aus insgesamt 138 Lamellen geformt.

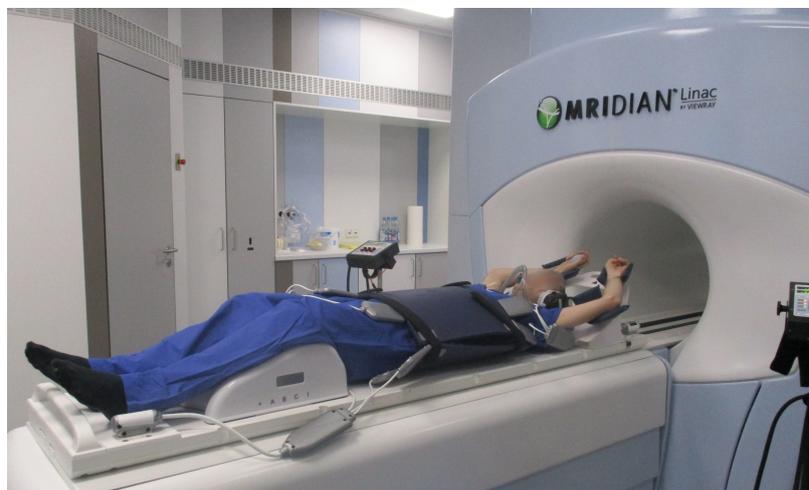


Abb. 3.1: Der in dieser Arbeit verwendete MR-Linac (Magnetfeldstärke  $B_0 = 0,35\text{ T}$ ) mit einem Probanden auf dem Patiententisch und angelegten Empfangsspulen.

Die Hochfrequenzpulse wurden von einer im MR-Linac verbauten Körperspule mit einem Kanal ausgesendet. Das MR-Signal der Wasserstoffkerne im Körper wurde mit zwei Oberflächen-Empfangsspulen aufgenommen (siehe Abb. 3.2). Diese werden auch beim klinischen Betrieb zur Bildaufnahme verwendet. Für die MR-Messung des Abdomens wird eine Spule hinter dem Rücken und die zweite auf dem Bauch positioniert (siehe Abb. 3.1). Beide Spulen beinhalten

jeweils sechs Empfangskanäle, die innerhalb der Bildrekonstruktion kombiniert werden.



Abb. 3.2: Oberflächenspule mit sechs Empfangskanälen.

### 3.1.2 Phantome

Neben in-vivo-Aufnahmen von gesunden Probanden und Tumorpatienten wurden folgende zwei Phantome verwendet. Analog zu den in-vivo-Messungen wurden auch bei den Phantomen beide Oberflächenspulen verwendet, wobei eine unterhalb und eine oberhalb des Phantoms positioniert wurde.

#### Auflösungsphantom

Das ACR Auflösungphantom ist ein statisches Phantom (siehe Abb. 3.3). Innerhalb des Plexiglaszylinders mit einem Durchmesser von 190 mm und 150 mm Tiefe befinden sich verschiedene Strukturen aus Plastik, wie ein Gitter und Scheiben unterschiedlicher Stärke.

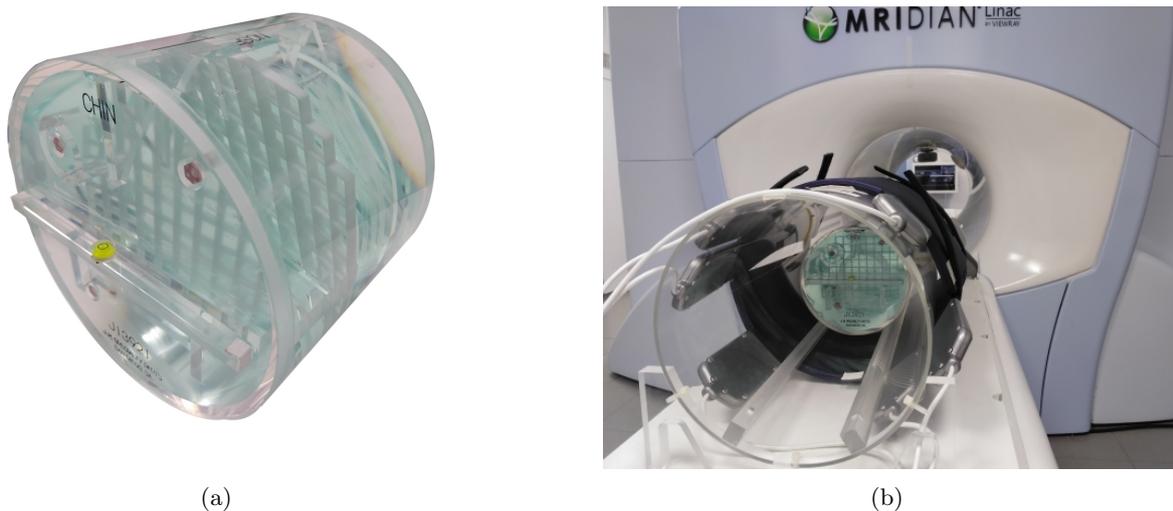
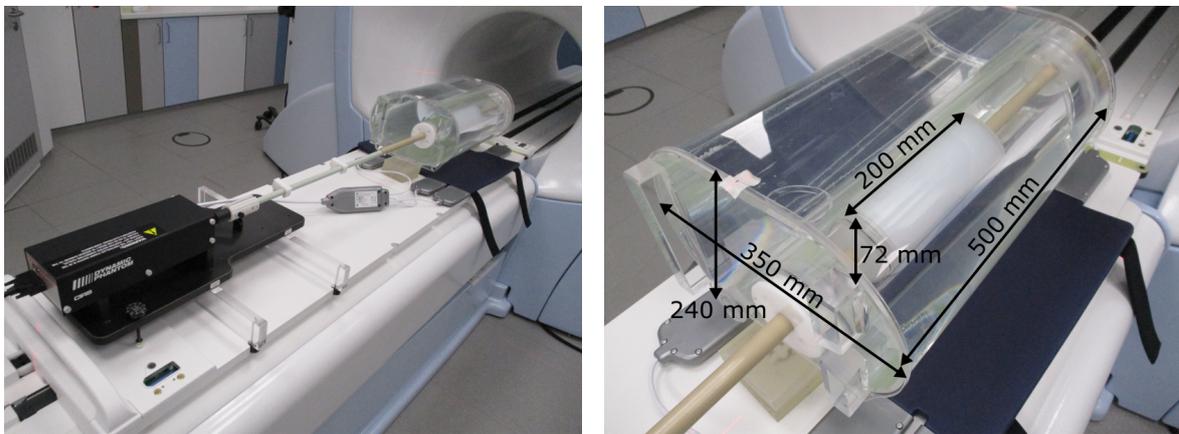


Abb. 3.3: Auflösungsphantom (a) und dessen Aufbau mit angelegten Oberflächenspulen auf dem Patiententisch des MR-Linac (b).

Das Phantom ist mit einer 10 mM Nickelchloridlösung und mit 45 mM Natriumchlorid gefüllt. Zusammen mit der verbauten Kontrastampulle kann das Phantom im Rahmen der Qualitätssicherung zur Untersuchung von Auflösung, Geometrie und Anregungsschicht der MR-Aufnahmen dienen.

### Bewegungsphantom

Organe und Tumore im Abdomen und Thorax unterliegen aufgrund der Atmung einer andauernden Bewegung. Verschiedene Bewegungsmuster können mithilfe eines Bewegungsphantoms (siehe Abb. 3.4) nachgeahmt werden. Dieses wurde von Leiner et al. [47] innerhalb der Arbeitsgruppe entworfen und aufgebaut. Im Rahmen dieser Arbeit wurde es erstmals motorbetrieben am MR-Linac eingesetzt. Dabei dient ein CIRS Motor (CIRS Inc., Norfolk, Virginia, USA) zum Antrieb.



(a) Aufbau Bewegungsphantom am MR-Linac

(b) Bewegungsphantom mit beweglichem Zylinder

Abb. 3.4: Aufbau und Maße des Bewegungsphantoms. Das Bewegungsphantom wird über eine Stange von einem MR-kompatiblen Motor angetrieben (a). Innerhalb des Phantoms simuliert ein beweglicher Zylinder die Atembewegung (b).

Das Phantom besteht aus einem mit Wasser gefüllten Kubus, indem ein beweglicher Zylinder über eine Stange mit dem Motor verbunden ist. Im Zylinder befindet sich ein Gel aus 2,2 % Agarose und 0,4 mM Gadopentetat-Dimeglumin Kontrastmittel. Dadurch wird bezüglich der Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  Lebergewebe imitiert. Innerhalb des Zylinders befinden sich zusätzlich zwei Hohlkugeln aus Kunststoff mit einem Durchmesser von jeweils 40 mm. Diese sind mit einer Kontrastmischung aus Agarose-Gel und Magnevist gefüllt und sollen eine Läsion oder einen Tumor innerhalb der Leber nachahmen. Im Rahmen des Bewegungstrackings wurde die Position dieser Kontrastkugeln verfolgt.

## 3.2 Pulssequenzen

Aufgrund des geringen Magnetfeldes des MR-Linac wurden zur Bildgebung ausschließlich bSSFP-Sequenzen [48] verwendet. Diese besitzen aufgrund ihrer balancierten Gradienten das größte Signal-zu-Rausch-Verhältnis aller bekannter Sequenzen.

In diagnostischen Bildern wird typischerweise ein  $T_1$ -gewichteter,  $T_2$ -gewichteter oder Protonen-gewichteter Kontrast verwendet. Der Kontrast in bSSFP-Sequenzen entspricht dem Verhältnis aus  $T_2$  zu  $T_1$  und hebt dadurch Flüssigkeiten sowie Fett hervor.

Alle Pulssequenzen für die zweidimensionale Bildgebung hatten, sofern nicht anders angegeben, diese Sequenzparameter gemeinsam:

- $TR / TE = 3,14 \text{ ms} / 1,57 \text{ ms}$
- Pixelgröße =  $2,3 \times 2,3 \text{ mm}^2$
- Schichtdicke =  $7,5 \text{ mm}$
- Sichtfeld =  $300 \times 300 \text{ mm}^2$
- Flipwinkel =  $90^\circ$

### 3.2.1 Kartesische Aufnahme

Der MR-Linac verwendet im klinischen Betrieb ein kartesisches Aufnahmeschema des k-Raums, wie es in der Abbildung 2.1 gezeigt ist. Dabei wird eine feste Zeitauflösung von 4 Bildern pro Sekunde verwendet [35].

Die klinische Produktsequenz verwendet, abweichend zu den restlichen in dieser Arbeit gemachten kartesischen Aufnahmen, folgende Sequenzparameter:

$TR / TE = 2,10 \text{ ms} / 0,91 \text{ ms}$ , Pixelgröße =  $3,5 \times 3,5 \text{ mm}^2$ , Schichtdicke =  $7 \text{ mm}$ , Sichtfeld =  $350 \times 350 \text{ mm}^2$ , Flipwinkel =  $60^\circ$ .

Die klinischen Bilder besaßen eine Auflösung von  $100 \times 100$  Pixeln, die für die weitere Verarbeitung auf  $128 \times 128$  Pixel skaliert wurden. Dies änderte die Pixelgröße in  $2,7 \times 2,7 \text{ mm}^2$ .

### 3.2.2 Radiale Aufnahme

Eine ideale Abtastung des k-Raums mit radialen Linien (Speichen) wird bei einer homogenen Verteilung der Speichen mit einem konstanten Inkrement des Azimuthalwinkels erreicht. Durchläuft jede Speiche den kompletten k-Raum, so beträgt bei  $N$  Speichen das optimale Winkelinkrement

$$\Psi_{\text{homogen}} = \frac{180^\circ}{N}. \quad (3.1)$$

Dadurch ist jedoch die Zeitauflösung eines MR-Bildes bereits vor der Messung durch die Aufnahmedauer der  $N$  Speichen festgelegt.

### Klassischer Goldener Winkel

Dem gegenüber ermöglicht die Verwendung des Goldenen Winkels [49] als Inkrement zwischen den Speichen eine flexible Wahl der Zeitauflösung. Mit diesem kann die Größe des Rekonstruktionsfensters frei und sogar erst nach der Datenaufnahme retrospektiv festgelegt werden. Dies ermöglicht der Goldene Winkel durch eine fast homogene Abdeckung des  $k$ -Raums, unabhängig der Anzahl verwendeter Speichen. Jede weitere hinzugefügte Speiche befindet sich stets in einen der zuvor größten Winkellücken und unterteilt diese mit dem Goldenen Schnitt. So treten stets nur zwei bzw. drei verschieden große Winkellücken im Abtastungsprofil auf. Der Goldene Winkel  $\Psi_1$  ergibt sich durch die Teilung des Halbkreises mit dem Goldenen Schnitt  $\tau = (1 + \sqrt{5})/2 = 1,62\dots$  zu:

$$\Psi_1 = \frac{180^\circ}{\tau} = 111,25\dots^\circ. \quad (3.2)$$

### Kleine Goldene Winkel

Kleine Goldene Winkel [50] besitzen ebenfalls die Eigenschaft einer annähernd homogenen Abdeckung des  $k$ -Raums, sofern abhängig ihrer Größe eine Mindestzahl an Speichen verwendet wird. Der  $n$ -te kleine Goldene Winkel berechnet sich durch:

$$\Psi_n = \frac{180^\circ}{\tau + n - 1}. \quad (3.3)$$

Für  $n = 1$  erhält man den in der Literatur standardmäßig verwendeten Goldenen Winkel  $\Psi_1$ .

Kleine Goldene Winkel treten auch bei Pflanzen bei der Anordnung der Blätter um ihren Stamm auf. Dies dient der reduzierten Abschattung, um die Lichtausbeute für die Photosynthese zu maximieren.

### Sampling-Effizienz

Eine ungleichmäßige Verteilung der Speichen reduziert das SNR im Bild. Wie gut ein gegebener Goldener Winkel  $\Psi$  den  $k$ -Raum mit einer Anzahl von  $N$  Speichen relativ zu einem optimalen Winkelinkrement derselben Speichenanzahl abdeckt, kann durch die Sampling-Effizienz  $SE$  gemessen werden [49]:

$$SE_N^\Psi = \frac{SNR_N^\Psi}{SNR_N^{\text{homogen}}} = \sqrt{\frac{\pi^2/N}{\sum_{i=0}^{N-1} (\Delta \Psi_i)^2}}. \quad (3.4)$$

Dabei bezeichnet  $\Delta \Psi_i$  den gemittelten Azimuthalwinkel zwischen der  $i$ -ten Speiche zu den beiden benachbarten Speichen.

### 3.2.3 Mehrschicht-Aufnahmen

Die im Folgenden vorgestellte Pulssequenz habe ich ursprünglich in meiner Masterarbeit [51] entwickelt, in dieser Arbeit aber erstmals zur Videoanwendung benutzt sowie um eine dritte Schicht und um ein kartesisches Aufnahmeschema erweitert.

Die CROSSBARS-Pulssequenz (engl. *Crushed Rephased Orthogonal Slice Selection with Balanced golden Angle Radial Sampling*) dient der verzahnten Aufnahme zweier [52] oder mehrerer Schichten. Aufgrund des speziellen Aufbaus der Sequenz (siehe Abb. 3.5) erfolgt dies mit einer balancierten Magnetisierung, um ein möglichst hohes SNR zu erreichen. Dies ermöglicht den Einsatz auch bei geringen Magnetfeldern wie an dem in dieser Arbeit verwendeten MR-Linac. Das Grundkonzept ist die radiale Aufnahme innerhalb jeder Schicht, die zunächst ähnlich wie bei der klassischen zweidimensionalen Aufnahme aus Gradienten der Schichtselektion, der Schichtrephasierung und der radialen Auslese während des ADC der ersten Schicht (blaue Gradienten) besteht. Zwischen der Anregung und Aufnahme der ersten Schicht wird bereits die zweite Schicht (rote Gradienten) angeregt. Nach Aufnahme der ersten Schicht beginnen die Auslesegradienten der zweiten Schicht. Um die Beeinflussung zwischen den Schichten zu reduzieren, dephasieren jeweils zusätzliche Crusher-Gradienten (grün) das Signal einer Schicht, bevor die andere Schicht aufgenommen oder ausgelesen wird [52]. Invertierte Schichtanregungs-, Schichtrephasierungs- und Crusher-Gradienten sorgen jeweils für die Auslöschung des 0. Moments der einen Schicht zwischen Anregung und Aufnahme der anderen Schicht. Die matt dargestellten Auslesegradienten symbolisieren die zweite Gradientenkomponente, wenn Speichen mit einem von  $0^\circ$  unterschiedlichen Winkel aufgenommen werden. Schließlich wird am Ende der TR die Magnetisierung auf allen Gradientenachsen balanciert. Die Auslese ist genau in der Mitte der TR positioniert, sodass die Bedingung  $TE = TR/2$  gilt. Außerdem besitzen beide Schichten jeweils dieselbe TE und TR.

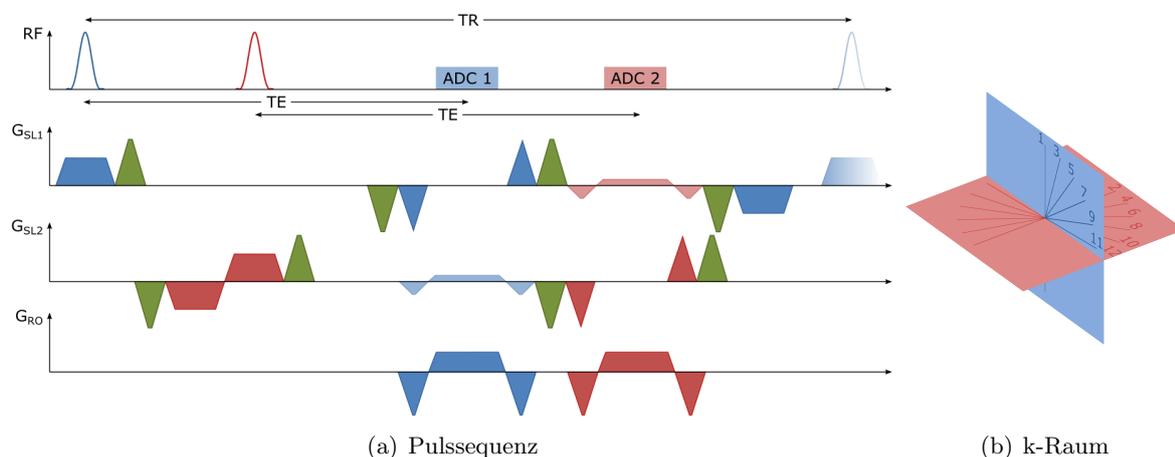


Abb. 3.5: CROSSBARS-Aufnahme zweier Schichten: Pulssequenz (a) und dazugehöriges Aufnahmeschema im k-Raum (b).

Anstelle einer radialen Auslese können die Schichten der CROSSBARS-Sequenz auch kartesisch aufgenommen werden. Hierfür wird die radiale Auslese in beiden Schichten durch eine klassische Phasenkodierung ersetzt.

### Erweiterung auf dritte Schicht

Die CROSSBARS-Sequenz kann um eine dritte Schicht erweitert werden, um weitere Bildinformationen zu erhalten (siehe Abb. 3.6). Sollen alle drei Schichten jeweils senkrecht aufeinanderliegen, so wird nach Anregung der zweiten Schicht auf der Gradientenachse für die bisherige Auslese ( $G_{SL3}$ ) zusätzlich die dritte Schicht angeregt und diese nach der zweiten Schicht ausgelesen. Der übrige Aufbau der Sequenz bleibt erhalten. Die Erweiterung auf eine dritte Schicht führt zu einer deutlich erhöhten TR. Auch hier gilt  $TE = TR/2$  und gleiche TR für alle drei Schichten.

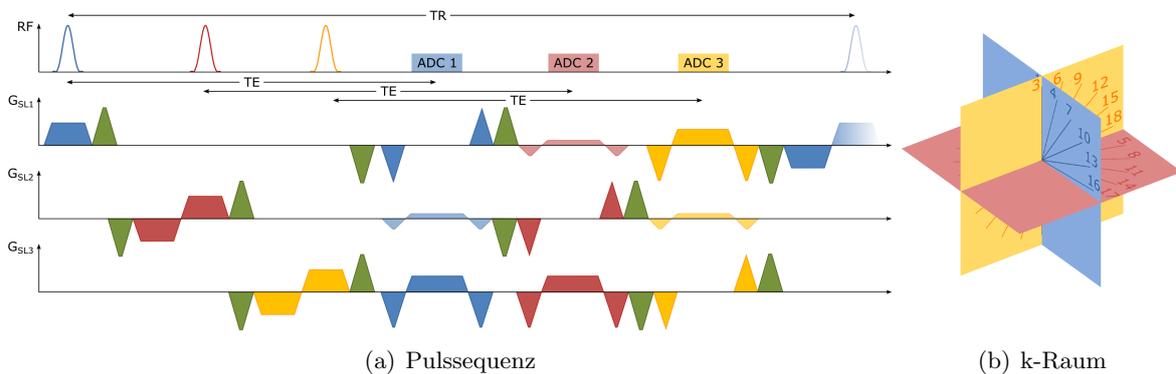


Abb. 3.6: CROSSBARS-Aufnahme dreier Schichten: Pulssequenz (a) und dazugehöriges Aufnahmeschema im k-Raum (b).

## 3.3 Bildrekonstruktion

Die Rekonstruktion der Bilder aus den Rohdaten des k-Raums sowie die weitere Bildverarbeitung und das Tumortracking wurde in Python3 (Python Software Foundation, Wilmington, Delaware, USA) implementiert. Für die NUFFT- und iterative SENSE-Rekonstruktionen wurden das Python-Paket `SigPy` Version 0.1.15 [53] verwendet, für die GRAPPA-Rekonstruktion das Python-Paket `pygrappa` [54].

### 3.3.1 Dichtekompensation radialer Aufnahmen

Bei kartesischen Aufnahmen ist die Messpunktdichte im k-Raum konstant. Dies ist bei radialen Aufnahmen nicht gegeben. Da jede Speiche durch das k-Raum-Zentrum verläuft, weist dieses eine höhere Messpunktdichte als äußere Regionen auf. Durch die Überrepräsentation des k-Raum-Zentrums kommt es ohne eine Korrektur zu einer Glättung und Unschärfe im MR-Bild (siehe Abb. 3.7). Ist die Messpunktdichte im k-Raum durch die Dichtekompensation homogen, sind Kanten und Strukturen gut zu erkennen.

Für die Dichtekompensation wird jede Speiche mit dem Ram-Lak-Filter multipliziert (siehe Abb. 3.8). Der Filter ist eine umgedrehte normierte Dreiecksfunktion. Damit die Messpunkte

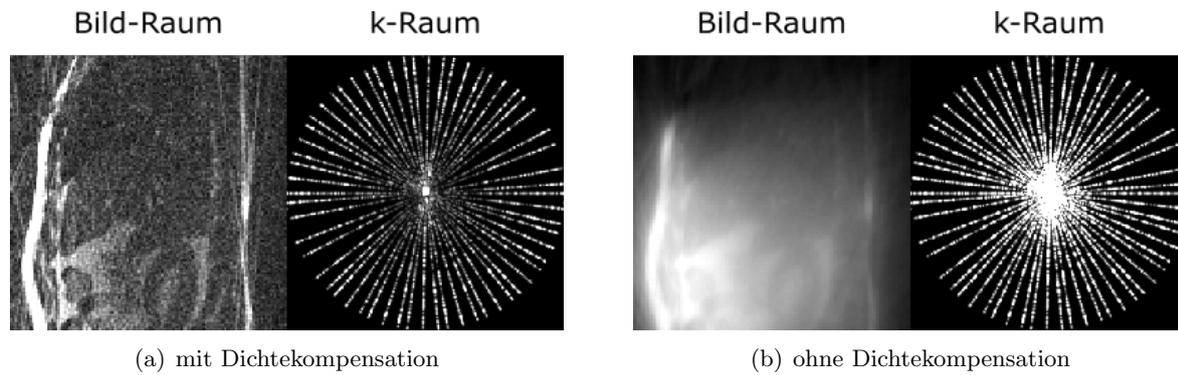


Abb. 3.7: Einfluss der Dichtekompensation auf die Bildrekonstruktion. Zu sehen sind die in-vivo-Bilder des Abdomens mit (a) und ohne (b) Dichtekompensation der k-Raum-Daten von 30 Speichen.

genau im k-Raum-Zentrum nicht komplett unterdrückt werden, wurde der Ram-Lak-Filter um 0,005 nach oben verschoben.

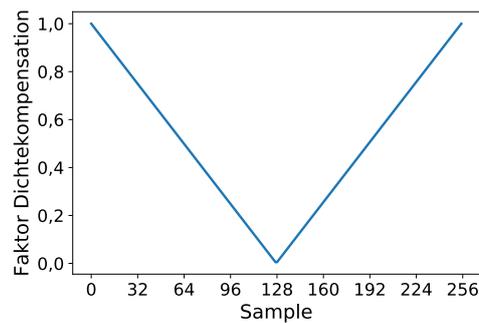


Abb. 3.8: Filterfunktion der Dichtekompensation für radiale Aufnahmen.

### 3.3.2 Kombination der Empfangskanäle

Jede Empfangsspule nimmt ein eigenständiges MR-Bild auf. Diese Einzelkanalbilder müssen zu einem Gesamtbild kombiniert werden. Dies kann durch verschiedene Methoden implementiert werden.

#### 3.3.2.1 Quadratsummen-Kombination

Die einfachste Methode der Zusammenführung der einzelnen Kanalbilder ist das Bilden der Quadratsumme (engl. *sum of squares*, SoS) bei gleicher Gewichtung aller Kanäle [18]. Jedes Pixel  $(i, j)$  des kombinierten Bildes ergibt sich durch die Quadratsumme des Signals  $S_k$  über alle  $N$  Kanäle an jener Position:

$$S_{\text{SoS}}(i, j) = \sqrt{\sum_{k=1}^N |S_k(i, j)|^2}. \quad (3.5)$$

### 3.3.2 Sensitivitätsgewichtete Kombination

Sind die Sensitivitätsprofile  $C_k$  der einzelnen Spulen bekannt, kann mithilfe dieser und ihrer komplexen Konjugationen  $C_k^*$  eine sensitivitätsgewichtete Kombination (engl. *sensitivity combine*, SC) mit höherem Signal-zu-Rausch-Verhältnis berechnet werden [55]:

$$S_{SC}(i, j) = \frac{\sum_{k=1}^N C_k^*(i, j) \cdot S_k(i, j)}{\sum_{k=1}^N C_k^*(i, j) \cdot C_k(i, j)}. \quad (3.6)$$

### 3.3.3 Sensitivitäts-Kodierung (SENSE)

Für schnelle MR-Aufnahmen kann der k-Raum nicht vollständig aufgenommen werden. Wird nur jede  $R$ -te k-Raum-Linie gemessen, zeigt das rekonstruierte Bild Einfaltungen (siehe Abb. 3.9). Diese können durch die Sensitivitäts-Kodierung (engl. *SENSitivity Encoding*, SENSE) [56] reduziert werden, da sich die eingefalteten Bilder für jeden Kanal unterscheiden.

Wird exemplarisch von einem Bild mit  $N \times N$  Pixeln nur jede zweite Linie ( $R = 2$ ) im k-Raum aufgenommen, halbiert dies die Bildgröße gegenüber einer vollständigen Messung des k-Raums ( $R = 1$ ). Alle Bildteile, die im vollständigen Bild einen Abstand von  $N/2$  entlang der Phasenkodierrichtung haben, liegen nun übereinander (siehe Abb. 3.9). Ist das Objekt in Phasenkodierrichtung genau so groß wie das Sichtfeld, entspricht  $R$  der Anzahl der Überlagerungen.

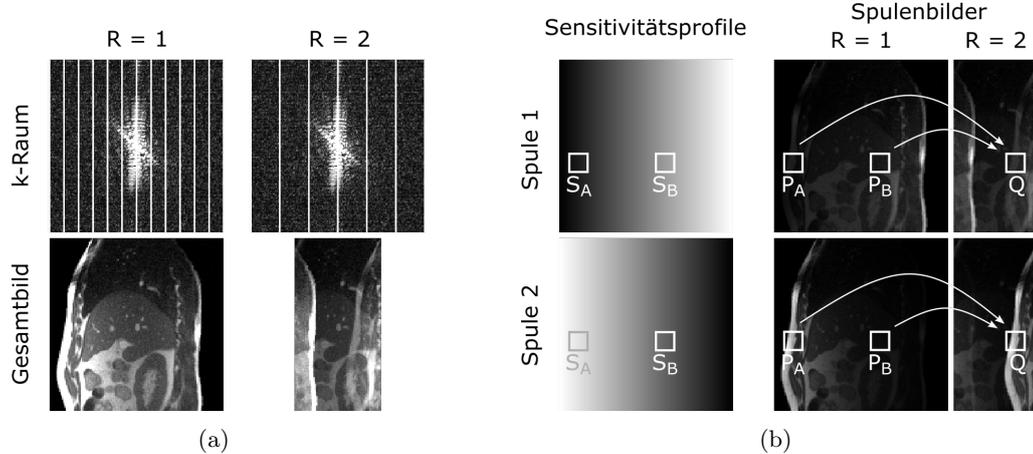


Abb. 3.9: Die Unterabtastung des k-Raums ( $R = 2$ ) führt zu Bildeinfaltungen im Gesamtbild (a). Diese unterscheiden sich zwischen den Spulen gemäß der jeweiligen Sensitivitätsprofile (b).

Jeder Punkt  $(i, j)$  im aufgenommenen Bild  $Q$  mit Einfaltungen kann durch das Sensitivitätsprofil  $S$  und das vollständige Bild  $P$  beschrieben werden [18]:

$$Q(i, j) = \sum_{k=0}^{R-1} S(i + kN/R, j) \cdot P(i + kN/R, j). \quad (3.7)$$

Dabei verläuft  $i$  entlang der Phasenkodierung und  $j$  entlang der Frequenzkodierung.

Dieses System linearer Gleichungen lautet in Matrix-Schreibweise:

$$\mathbf{Q} = \mathbf{S} \cdot \mathbf{P}. \quad (3.8)$$

Deren allgemeine Lösung ist durch die Pseudoinverse gegeben:

$$\mathbf{P} = \left[ (\mathbf{S}^H \boldsymbol{\Phi}^{-1} \mathbf{S})^{-1} \mathbf{S}^H \boldsymbol{\Phi}^{-1} \right] \mathbf{Q}, \quad (3.9)$$

wobei  $\boldsymbol{\Phi}$  die Spulenrauschen-Korrelationsmatrix darstellt.

Die Berechnung des Bildes  $\mathbf{P}$  ohne Einfaltungen ist in der Praxis sehr rechenaufwendig, sodass dieses inverse Problem typischerweise iterativ gelöst wird.

Durch die Beschleunigung der SENSE-Bildgebung um den Faktor  $R$  reduziert sich das  $SNR$ :

$$SNR_{\text{SENSE}} = \frac{SNR}{g \sqrt{R}}. \quad (3.10)$$

Hier beschreibt  $g$  einen zusätzlichen Geometrie-Faktor, der sich aus den Spulensensitivitäten und der Spulenrauschen-Korrelationsmatrix ergibt.

Die Spulensensitivitäten wurden in dieser Arbeit mittels ESPIRiT [57] aus 200 Speichen berechnet.

### 3.3.4 Iterative Rekonstruktion

Das inverse Problem aus Gl. 3.9 kann iterativ mit dem Konzept des Compressed Sensing [58] gelöst werden. Dabei ist die Rekonstruktion eines unterabgetasteten Signals außerhalb der Nyquist-Grenze möglich. Für das Compressed Sensing werden folgende drei Annahmen gemacht:

1. Sparsity:

Das MR-Bild  $x$  kann durch eine lineare Transformation  $\Theta$  (z. B. per Wavelet-Transformation) in einer spärlichen (engl. *sparse*) Form dargestellt werden, in der die meisten Bildeinträge 0 sind. Dann existiert eine Norm mit einem kleinen Wert für das Bild. Bei z. B. der Angiographie ist dies auch ohne Transformation bereits durch das hauptsächlich schwarze Bild gegeben.

2. Zufällige Rauschverteilung:

Die durch Unterabtastung hervorgerufenen Bildartefakte müssen rauschartig sein. Dies trifft bei einer zufälligen Abtastung des  $k$ -Raums mit zunehmender Messpunktdichte zum  $k$ -Raum-Zentrum zu. Bei radialen Aufnahmen des  $k$ -Raums entsteht eine pseudo-zufällige Abtastung, die zu den geforderten rauschartigen Artefakten führt.

3. Datenkonsistenz:

Das rekonstruierte Bild  $x$  muss mit den durch die Kodierung  $\boldsymbol{\Phi}$  erfassten  $k$ -Raum-Daten  $y$  konsistent sein:  $\boldsymbol{\Phi} x = y$ .

Die Bildrekonstruktion lässt sich durch Compressed Sensing in die Minimierung folgender Gleichung überführen:

$$\min_x \underbrace{\|\Phi x - y\|_2^2}_{\text{Datenkonsistenz}} + \lambda \cdot \underbrace{\|\Theta x\|_p}_{\text{Sparsity}}. \quad (3.11)$$

Aufgrund der geforderten Sparsity wird die  $p$ -Norm  $\|\Theta x\|_p$  iterativ minimiert. Der Regularisierungsparameter  $\lambda$  gewichtet dabei die beiden gegensätzlichen Summanden der Datenkonsistenz und der Sparsity zueinander und hat große Auswirkung auf das Ergebnis der Bildrekonstruktion. Wenn durch kleine  $\lambda$  die Datenkonsistenz eine stärkere Gewichtung hat, wird das unterabgetastete Bild verrauscht bleiben. Bei zu großen  $\lambda$  kann die Regularisierung zu einer zu starken Glättung des Bildes führen, sodass Details und kleine Strukturen verloren gehen.

In dieser Arbeit werden drei verschiedene iterative Rekonstruktionen miteinander verglichen: die SENSE-Rekonstruktion ohne Regularisierung [56, 59] sowie die Rekonstruktion mit der diskreten Wavelet-Transformation [58] und der Totalvariation [60] als Regularisierung.

$$\text{SENSE Rekonstruktion:} \quad \min_x \frac{1}{2} \|\Phi x - y\|_2^2 + \frac{\lambda}{2} \cdot \|x\|_2^2 \quad (3.12)$$

$$\text{L1-Wavelet regularisierte Rekonstruktion:} \quad \min_x \frac{1}{2} \|\Phi x - y\|_2^2 + \lambda \cdot \|Wx\|_1 \quad (3.13)$$

$$\text{Totalvariation regularisierte Rekonstruktion:} \quad \min_x \frac{1}{2} \|\Phi x - y\|_2^2 + \lambda \cdot \|Gx\|_1 \quad (3.14)$$

Der Aufnahmeoperator  $\Phi$  setzt sich aus dem Sampling-, dem Fourier-Transformations- und dem SENSE-Operator zusammen. Der Wavelet-Operator  $W$  und der Gradienten-Operator  $G$  dienen zur Überführung des Bildes in eine sparse Form.

In der Rekonstruktion wurde der Bereich des optimalen Regularisierungsparameters  $\lambda$  zunächst manuell auf zwei Größenordnungen genau gesucht und im Anschluss  $\lambda$  per Rastersuche optimiert.

### 3.3.5 Autokalibrierende partielle parallele Aufnahme (GRAPPA)

Anstatt Unterabtastungsartefakte erst im rekonstruierten Bild zu kompensieren wie bei SENSE, können alternativ dazu fehlende Daten bereits im  $k$ -Raum interpoliert werden. Dies eignet sich besonders bei kartesischen Aufnahmen.

Bei der Bildaufnahme mittels GRAPPA [61] (engl. *GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions*) wird nur jede  $G$ -te Zeile im  $k$ -Raum aufgenommen. Dabei wird  $G$  als GRAPPA-Faktor bezeichnet. Abweichend davon wird innerhalb einer Kalibrierungsregion im  $k$ -Raum-Zentrum jede Linie gemessen (siehe Abb. 3.10). Mit den Kalibrierungslinien werden Gewichtungen für den GRAPPA-Filter berechnet, mit dem fehlende Datenpunkte im  $k$ -Raum aus umliegenden Punkten interpoliert werden.

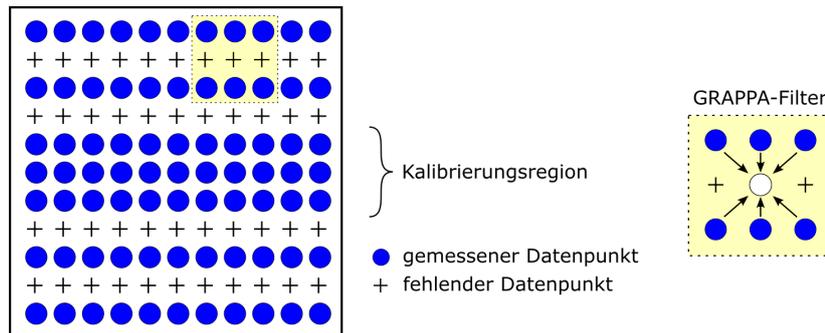


Abb. 3.10: Schematische Darstellung der GRAPPA-Bildrekonstruktion bei einem GRAPPA-Faktor von  $G = 2$  und drei Kalibrierungslinien.

Der nominelle GRAPPA-Faktor  $G$  gibt also an, dass jede  $G$ -te Linie außerhalb der Kalibrierungsregion aufgenommen wird. Durch die zusätzlichen Kalibrierungslinien verkürzt sich die Aufnahmedauer eines Bildes allerdings nicht um den Faktor  $G$ , sondern um den effektiven GRAPPA-Faktor  $G_{\text{eff}}$ . Der effektive GRAPPA-Faktor berechnet sich aus dem Verhältnis von den in dieser Arbeit verwendeten 128 Linien eines vollständig aufgenommenen Bildes zu allen tatsächlich gemessenen k-Raum-Linien.

### 3.3.6 Rekonstruktionsfenster

Für den Vergleich verschiedener Zeitaufösungen wurden die kontinuierlich aufgenommenen radialen bzw. kartesischen Daten retrospektiv mit unterschiedlichen Rekonstruktionsfenstern rekonstruiert.

Für radiale Sequenzen besaßen die Rekonstruktionsfenster unterschiedliche Größen. Um die Bilder dennoch bei zunehmender Zeitauföserung untereinander vergleichen zu können, wurden die Rekonstruktionsfenster jeweils zeitlich zentriert (siehe Abb. 3.11).

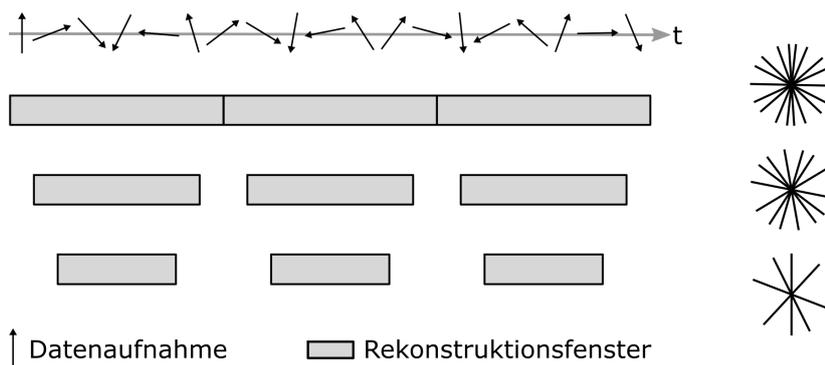


Abb. 3.11: Schematische Darstellung der radialen Unterabtastung unter Verwendung eines kleinen Goldenen Winkels. Modifizierte Darstellung aus Publikation [62].

Die Rekonstruktionsfenster der kartesischen Aufnahme hatten stets dieselbe Breite. Je nach gewünschter Zeitauflösung wurden entsprechende k-Raum-Linien retrospektiv gelöscht und durch Nullen ersetzt (siehe Abb. 3.12).

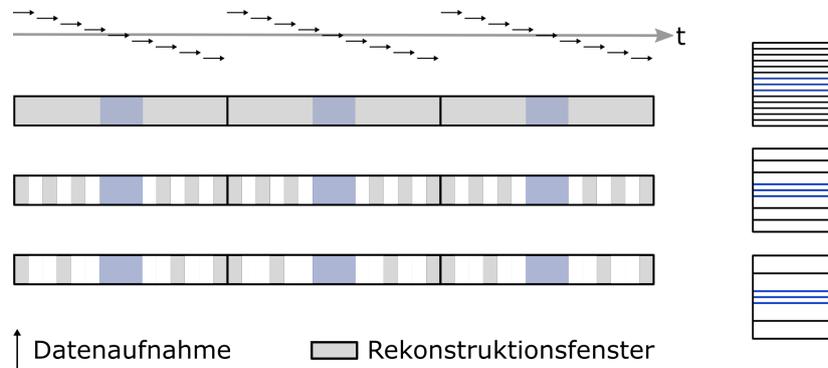


Abb. 3.12: Schematische Darstellung der kartesischen Unterabtastung mit exemplarischen GRAPPA-Faktoren von 1, 2 und 3 sowie mit Kalibrierungslinien im k-Raum-Zentrum (blau).

### 3.3.7 Rauschunterdrückung

Bei unvollständiger Abtastung des k-Raums entstehen Artefakte im rekonstruierten Bild, die sich in Abhängigkeit des Aufnahmeschemas unterscheiden. Sowohl diskrete Unterabtastungsartefakte (Geister-Artefakte, Streaking-Artefakte) als auch Bildrauschen wurden mit einer Bildnachverarbeitung, im Folgenden Rauschunterdrückung genannt, minimiert. Für die Rauschunterdrückung wurde ein künstliches neuronales Netzwerk verwendet. Dieses ist von der Architektur mit dem U-net identisch, welches auch für das Tumorttracking verwendet wurde, und wird in Abschnitt 3.4.1.3 ausführlich vorgestellt.

Zum Training wurden jeweils 50 Bildpaare aus einem unterabgetasteten radialen bzw. kartesischen Bild sowie als Referenz das korrespondierende Bild mit 128 Speichen bzw. 128 Linien verwendet. Abweichend zum Tracking wurde das U-net für die Rauschunterdrückung ohne Bild-Augmentation und mit 100 anstatt 150 Epochen trainiert.

## 3.4 Tumortracking

Für die MR-geführte Strahlentherapie ist neben schneller Bildgebung auch ein schnelles Tumortracking notwendig, welches automatisiert die Tumorkontur in dem aktuell aufgenommenen Bild generiert. Hierfür wurden die folgenden Tracking-Methoden verschiedener Komplexität in einem gemeinsamen Setup verglichen.

### 3.4.1 Tracking-Algorithmen

#### 3.4.1.1 Multi-Template-Matching

Das Template-Matching ist ein methodisch einfaches Verfahren. Ein vorab bestimmtes Template mit bekannter Tumorkontur wird als Referenzbild über das aktuelle Bild gelegt. Pixelweise wird an jeder Position die Übereinstimmung des Templates mit dem jeweiligen Bildausschnitt berechnet (siehe Abb. 3.13). An der Position mit der höchsten normierten Kreuzkorrelation wird die Tumorkontur des Templates auf das aktuelle Bild übertragen. Beim Multi-Template-Matching (MTM) werden mehrere Templates parallel benutzt und bei jeder neuen Aufnahme individuell nach dem Template und dessen Position mit der höchsten Übereinstimmung gesucht.

Das Multi-Template-Matching ist eine rigide Bildregistrierung und verwendet in dieser Implementierung nur eine Translation der Templates. Prinzipiell kann es durch eine Rotation oder Größenskalierung der Templates erweitert werden.

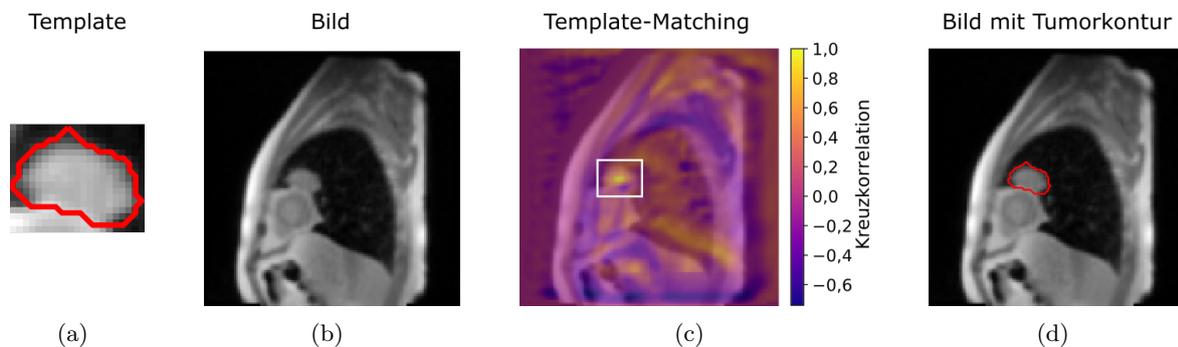


Abb. 3.13: Schematische Darstellung des Template-Matchings. Die Position des Templates (a, vergrößert) innerhalb des aktuellen Bildes (b) wird bestimmt, indem für jede Position die normierte Kreuzkorrelation berechnet wird (c). An gefundener Position wird die Tumorkontur des Templates auf das aktuelle Bild übertragen (d).

### 3.4.1.2 Deformierbare Bildregistrierung (B-spline)

Die Segmentierung mittels deformierbarer Bildregistrierung erfolgt in zwei Schritten. In einem ersten Schritt wird das aktuell zu segmentierende Bild mit einer Auswahl an Referenzbildern verglichen und das Referenzbild mit der größten normierten Kreuzkorrelation ausgewählt. Im zweiten Schritt wird aus diesen beiden Bildern eine Deformationskarte berechnet. Dies erfolgt mit dem B-spline-Algorithmus. Eine ideale Deformationskarte überführt das Referenzbild exakt auf das aktuelle Bild. Die Deformationskarte wird nun auf die zuvor manuell gezeichnete Tumorkontur des Referenzbilds angewandt, um die Kontur im aktuellen Bild zu generieren (siehe Abb. 3.14).

Bei diesem Prozess handelt es sich um eine nicht-rigide Bildregistrierung, da die Deformationskarte lokale Krümmungen berücksichtigt und nicht als lineare Transformation beschrieben werden kann.

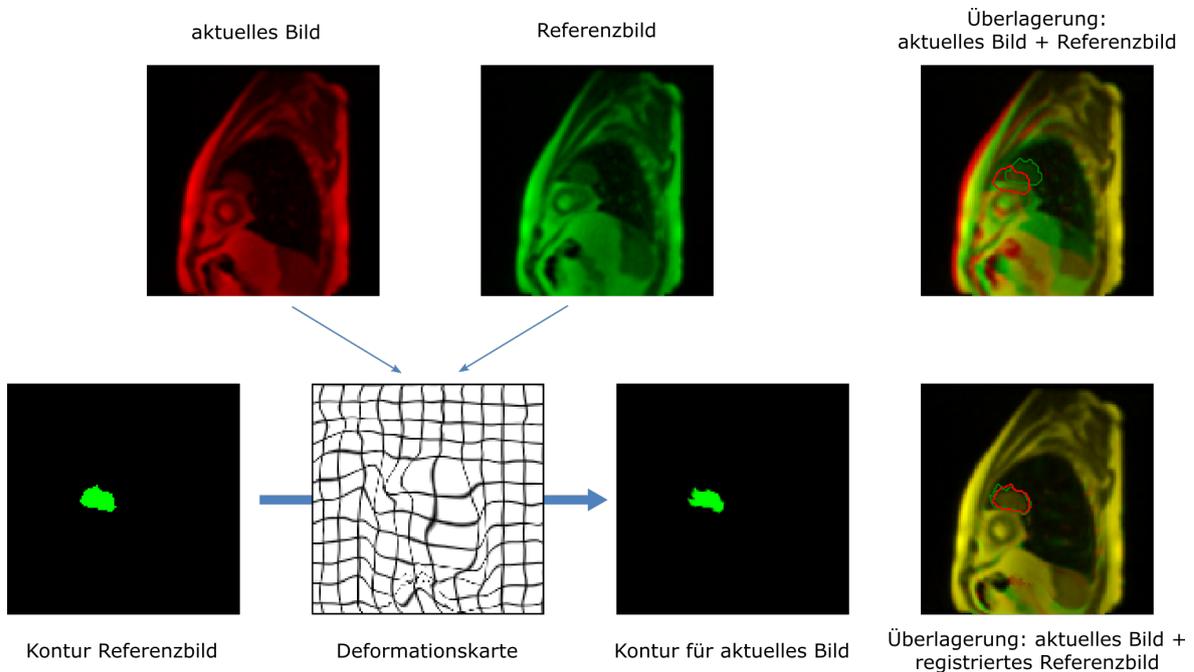


Abb. 3.14: Schematische Darstellung der deformierbaren Bildregistrierung. Die Deformationskarte wird aus dem aktuellen Bild (rot eingefärbt) und dem Referenzbild (grün eingefärbt) erstellt und auf die Kontur des Referenzbilds angewandt. Rechts ist die Überlagerung der Bilder vor und nach der Registrierung abgebildet.

### 3.4.1.3 Künstliches neuronales Netzwerk (U-net)

Künstliche neuronale Netzwerke werden gegenwärtig bei einer Vielzahl von Problemen verwendet. Mit ihnen lassen sich verschiedenste komplexe Aufgaben lösen, indem Merkmale in den Daten automatisch erkannt und verarbeitet werden. Dabei wird das Funktionsprinzip von Neuronen im Gehirn simuliert. Jedes Neuron verarbeitet mehrere Inputs in einem linearen Modell, gefolgt von einer nichtlinearen Aktivierungsfunktion (siehe Abb. 3.15). Ein neuronales Netzwerk besteht aus mehreren Schichten, wobei jede Schicht aus einer Vielzahl von Neuronen aufgebaut ist.

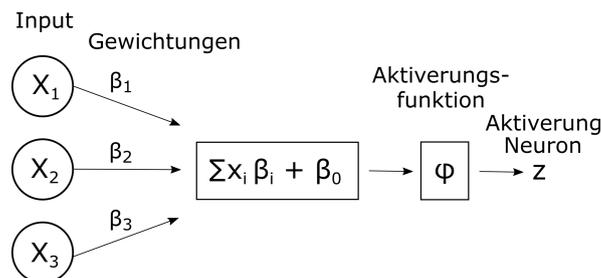


Abb. 3.15: Mathematische Repräsentation eines Neurons in einem künstlichen neuronalen Netzwerk.

Das in dieser Arbeit eingesetzte neuronale Netzwerk gehört zu der Klasse der Deep Convolutional Neural Networks, die sich besonders zur Bildverarbeitung eignen. Im Folgenden werden sein Aufbau und das Training zum Erlernen der Gewichtungsfaktoren dargestellt.

#### Netzwerk-Architektur

Das U-net [63] ist ein neuronales Netzwerk, dessen Architektur für die Bildsegmentierung entwickelt wurde. Es bringt die Vorteile mit sich, dass es, im Gegensatz zu vielen anderen neuronalen Netzwerken, bereits mit sehr wenigen Daten trainiert werden kann und so auch eine vergleichsweise kurze Trainingszeit besitzt.

Die Netzwerkarchitektur ist in der Abbildung 3.16 abgebildet. Das U-net besteht aus einer großen Anzahl an Schichten. Die blauen Boxen stellen mehrkanalige Feature-Karten dar. Eine Feature-Karte ist die Ausgabe einer Bildoperation (Filter), die auf die davor liegende Schicht angewendet wurde. Die Anzahl der Feature-Karten ist oben angegeben, ihre räumliche Dimension seitlich. Die Pfeile symbolisieren die verschiedenen Operationen, durch die das Bild beginnend oben links durch die verschiedenen Schichten propagiert wird. Rechts wird die Segmentierungskarte ausgegeben.

Die drei verwendeten Bildoperationen sind Convolution, Max-Pooling und Up-Convolution (siehe Abb. 3.17).

Convolution-Filter können aus dem Bild Features extrahieren und kommen auch in der klassischen Bildverarbeitung z. B. zur Glättung oder Kantenerkennung vor. Da die Input-Bilder eine vergleichsweise geringe Größe von  $128 \times 128$  Pixeln besitzen, wurde im Gegensatz zur Ursprungspublikation [63] die Umgebung des Bildes mit Nullen gefüllt, sodass die Bildgröße durch die Convolution unverändert blieb. Die der  $3 \times 3$ -Convolution folgende ReLU-Aktivierungsfunktion (engl. *rectified linear unit*, ReLU) besitzt die Form  $ReLU(x) = \max(0, x)$ .

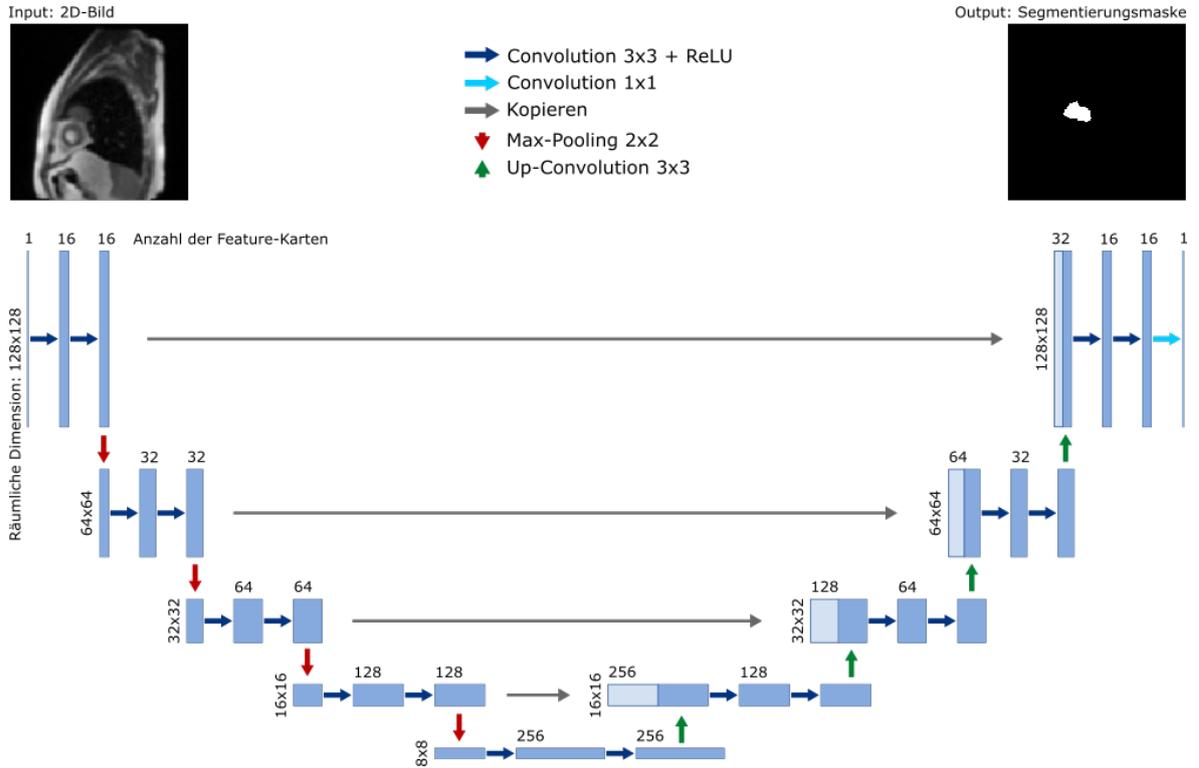


Abb. 3.16: Schematische Darstellung des neuronalen Netzwerkes mit U-net-Architektur. Modifizierte Abbildung aus [63].

Max-Pooling verringert die Größe der Feature-Karten und wirkt auf jeden Kanal einzeln. Dabei wird von jedem  $2 \times 2$ -Fenster nur der Maximalwert übernommen. Durch diese Kontraktion gehen räumliche Informationen verloren, dafür kann der Bildinhalt leichter interpretiert werden. Jedem Max-Pooling folgt eine Verdopplung der Feature-Kanäle.

Up-Convolutions erzeugen eine räumliche Expansion. Durch das Verketteten von Feature-Karten werden räumliche und inhaltliche Informationen zusammengeführt.

Die in der Abbildung 3.17 gezeigten Operationen lassen sich mathematisch formalisiert darstellen [63]. Dabei bezeichnet  $a$  eine Input-Feature-Karte mit  $K$  Kanälen,  $b$  eine Output-Feature-Karte mit  $L$  Kanälen,  $w$  die Gewichtungen und  $c$  den Bias.

$$\text{Convolution:} \quad b_{x,y,l} = \text{ReLU} \left( \sum_{\substack{i \in \{-1,0,1\} \\ j \in \{-1,0,1\} \\ k \in \{1,\dots,K\}}} w_{i,j,k,l} \cdot a_{x+i,y+j,k} + c_l \right) \quad (3.15)$$

$$\text{Max-Pooling:} \quad b_{x,y,k} = \max_{\substack{i \in \{0,1\} \\ j \in \{0,1\}}} (a_{2x+i,2y+j,k}) \quad (3.16)$$

$$\text{Up-Convolution:} \quad b_{2x+i,2y+j,l} = \text{ReLU} \left( \sum_{\substack{i \in \{0,1\} \\ j \in \{0,1\} \\ k \in \{1,\dots,K\}}} w_{i,j,k,l} \cdot a_{x,y,k} + c_l \right) \quad (3.17)$$

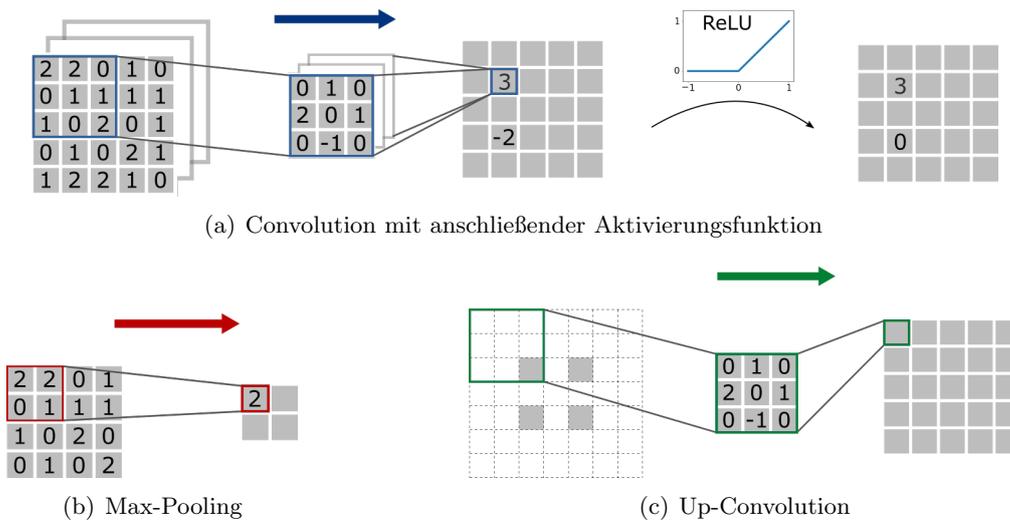


Abb. 3.17: Im U-net verwendete Operationen.

### Training und Bild-Augmentation

Bei der Segmentierung handelt es sich um ein Klassifizierungsproblem. Jedem Pixel muss binär entweder die Klasse Tumor oder Hintergrund zugeordnet werden. Dies geschieht, indem für jedes Pixel die Wahrscheinlichkeit berechnet wird, mit der es zum Tumor gehört. In der finalen Segmentierungsmaske des Tumors sind alle Pixel mit einer Wahrscheinlichkeit von  $\geq 0,5$  enthalten.

Ziel des Trainings ist es, die Menge falscher Zuordnungen zu reduzieren. Während des Trainings werden die Gewichtungen des neuronalen Netzwerkes so angepasst, dass die folgende Verlust-Funktion summiert über alle Pixel minimiert wird:

$$-(y \log(p) + (1 - y) \log(1 - p)). \quad (3.18)$$

Die Verlust-Funktion nimmt sehr hohe Werte an, wenn die berechnete Wahrscheinlichkeit  $p$  für einen Pixel stark von der tatsächlichen Klasse  $y$  mit den Werten 1 (für Tumor) und 0 (für Hintergrund) abweicht. Nähert sich das Modell der tatsächlichen Klasse an, verläuft die Fehlerfunktion flach zu kleinen Werten (siehe Abb. 3.18).

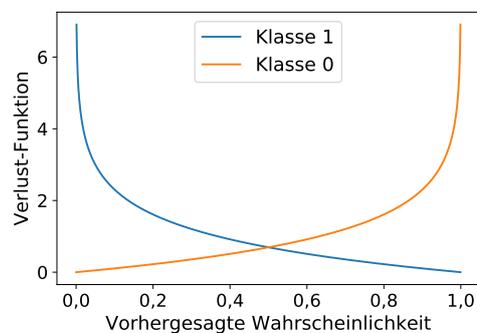


Abb. 3.18: Verlauf der Verlustfunktion.

Das Training verläuft über mehrere Epochen. Pro Epoche durchlaufen alle Trainingsbilder einmal das Netzwerk, wobei die Batch-Größe angibt, nach wie vielen Bildern jeweils die Gewichtungen des Netzwerkes angepasst werden. In dieser Arbeit wurde die Lernrate um einen Faktor 10 reduziert, sobald der Adam-Optimierer die Verlust-Funktion über 3 Epochen nicht reduzieren konnte. Das U-net wurde mit folgenden Hyperparametern implementiert:

- Anzahl Epochen = 150
- Batch-Größe = 1
- Lernrate =  $10^{-5}$

Bei schlechtem Training oder geringen Trainingsdaten kann es geschehen, dass ein neuronales Netzwerk zwar die Trainingsdaten akkurat verarbeitet, diese aber nicht auf unbekannte Bilder generalisieren kann. Eine solche Überanpassung an die Trainingsdaten kann verhindert werden, indem die Variation der Trainingsbilder durch Bild-Augmentation künstlich erhöht wird. In jeder Epoche wird jedes Bild und die dazugehörige Referenzkonktur einer Verschiebung, Rotation und Scherung unterzogen. Die Tabelle 3.1 listet die Bereiche auf, innerhalb derer die Bilder modifiziert wurden. Die Abbildung 3.19 zeigt den exemplarischen Einfluss jeder einzelnen Modifikation.

Verschiebung horizontal	10 % der Bildgröße
Verschiebung vertikal	5 % der Bildgröße
Rotation	$5^\circ$
Scherung	$10^\circ$

Tab. 3.1: Parameter der Bild-Augmentation.

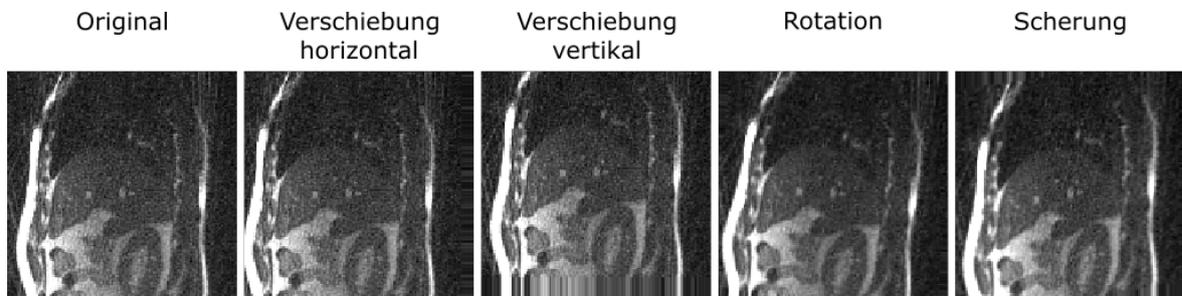


Abb. 3.19: Bild-Augmentation für eine größere Variation der Trainingsbilder.

### 3.4.1.4 3D-Tracking

Das Ziel des 3D-Trackings ist die Registrierung einer 3D-Aufnahme als Referenzbild auf eine aktuelle Mehrschicht-Aufnahme. Diese Form der Registrierung wird durch die unterschiedliche Dimension der beiden Aufnahmen erschwert: Während das zu trackende Objekt durch das 3D-Volumen vollständig abgebildet ist, repräsentiert die Mehrschicht-Aufnahme nur eine Teilmenge des Objekts. Für eine Machbarkeitsanalyse eines solchen 3D-Trackings mit den in dieser Arbeit erzeugten Mehrschicht-Aufnahmen wurde der kohärente Punktdrift-Algorithmus [64] verwendet und mit dem Python-Paket `pypcd` [65] in der Version 0.1 implementiert. Der kohärente Punktdrift-Algorithmus registriert zwei Punktwolken. Als Punktwolken dienen alle Voxel, die im 3D-Volumen durch die manuelle Segmentierung dem Tumor zugeordnet wurden, sowie diejenigen, die innerhalb der Mehrschicht-Aufnahmen durch das zuvor gezeigte 2D-Tumortracking gefunden wurden.

### 3.4.2 Tracking-Setup

Das Tracking wurde für verschiedene Tumore in jeweils 50 Bildern untersucht. Als Referenz für die tatsächliche Kontur wurde der Tumor in allen Bildern manuell segmentiert. Dazu wurden Bilder aus 128 Speichen bzw. 128 kartesischen Linien verwendet. Für die manuelle Segmentierung wurden die Bilder durch einen Gauß-Filter ( $\sigma = 0,75$  Pixel) geglättet. Sämtliches Tracking erfolgte mit den ungefilterten Bildern.

Die manuelle Segmentierung wurde in allen Bildern sowohl mit demselben, als auch mit einem zweiten Beobachter wiederholt. Durch einen Inter- und Intra-Beobachtervergleich konnte die Reproduzierbarkeit der Konturen eingeschätzt werden. Die Beobachter waren Physiker mit MR-Erfahrung.

Für eine höhere statistische Aussagekraft wurde das Tracking durch eine 5-fache Kreuzvalidierung getestet. Die 50 Bilder wurden dabei in 5 Teilgruppen unterteilt. Die Tracking-Methoden wurden fünfmal angewendet, wobei bei jedem Durchlauf eine andere Teilgruppe aus 10 Bildern als Trainings- bzw. Referenzdaten benutzt wurde. An den jeweils verbliebenen 40 Bildern wurde das Tracking getestet, sodass das Tracking an insgesamt 200 Bildern quantifiziert wurde.

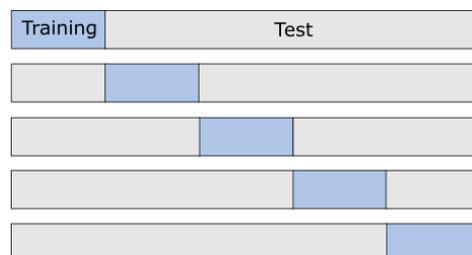


Abb. 3.20: Schematische Darstellung der 5-fachen Kreuzvalidierung.

### 3.4.3 Metriken zur quantitativen Auswertung

#### Metriken zur Bildanalyse

Das SNR gibt Aufschluss darüber, wie groß das Signal eines aufgenommenen Objektes in Relation zum Hintergrundrauschen in der Luft ist. Hierzu muss Folgendes berücksichtigt werden. Im rekonstruierten MR-Bild besteht jedes Pixel aus einem komplexen Wert. Analysiert wird typischerweise jedoch nur das Magnitudenbild, in dem sich das Rauschen von einer Gauß- in eine Rician-Verteilung umwandelt [66]. In Bereichen hoher Signalintensitäten können beide Verteilungen als gleich angenommen werden. Beim Rauschen in der Luft geht die Rician- in eine Rayleigh-Verteilung über, dessen Standardabweichung  $\sigma_{\text{Ray}}$  relativ zu der der Gauß-Verteilung  $\sigma_G$  korrigiert werden kann durch:

$$\sigma_{\text{Ray}} = \sigma_G \sqrt{2 - \frac{\pi}{2}}. \quad (3.19)$$

Im Magnitudenbild lässt sich nun mit dem mittleren Signal des aufgenommenen Objekts  $S$  und der korrigierten Standardabweichung des Hintergrundrauschens  $\sigma$  das SNR berechnen:

$$\text{SNR} = \frac{S}{\sigma / \sqrt{2 - \frac{\pi}{2}}} \approx 0,66 \frac{S}{\sigma}. \quad (3.20)$$

Um einen Tumor zu detektieren, ist aber primär nicht sein SNR, sondern der Kontrast zu seiner Umgebung entscheidend. Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (engl. *Contrast-to-Noise Ratio*, CNR) bemisst sich aus der Differenz des Signals im Vordergrund  $S_{\text{Tumor}}$  zum Signal der Umgebung  $S_{\text{Umgebung}}$  im Verhältnis zum Bildrauschen  $\sigma$  außerhalb des abgebildeten Objektes:

$$\text{CNR} = \frac{S_{\text{Tumor}} - S_{\text{Umgebung}}}{\sigma / \sqrt{2 - \frac{\pi}{2}}}. \quad (3.21)$$

#### Metrik zum Vergleich von Bildern

Die normierte Kreuzkorrelation (engl. *normalized cross-correlation*, CCORR) diene zum quantitativen Vergleich der Ähnlichkeit zwischen zwei Bildern  $A$  und  $B$  und nimmt bei zwei identischen Bildern den Wert 1 an:

$$\text{CCORR} = \frac{\sum_{i,j} (A(i,j) \cdot B(i,j))}{\sqrt{\sum_{i,j} A(i,j)^2 \cdot \sum_{i,j} B(i,j)^2}}. \quad (3.22)$$

### Metriken zur Auswertung des Trackings

Für die Beurteilung der Ergebnisse des Tumor-Trackings ist eine aussagekräftige Metrik essentiell. Die automatisch generierten Konturen wurden deshalb mit einer Flächen-basierten und mit zwei Konturen-basierten Metriken quantifiziert [67], wobei  $A$  die Pixelmenge des computerdetektierten Tumors und  $B$  die des manuell eingezeichneten Tumors darstellt.

Der Dice-Koeffizient berechnet die normierte Schnittmenge zweier Mengen und ist gegeben durch

$$dice(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}. \quad (3.23)$$

Somit nimmt der Dice-Koeffizient Werte zwischen 0 %, falls sich beide Flächen nicht überlappen, und 100 % an, falls beide Flächen deckungsgleich sind.

Der Hausdorff-Abstand (engl. *Hausdorff distance*, HD) misst den längsten Abstand, den ein Punkt der einen Menge zum am nächsten gelegenen Punkt der anderen Menge hat. Er ist definiert durch

$$HD(A, B) = \max \{hd(A, B), hd(B, A)\}, \text{ mit} \\ hd(A, B) = \max_{a \in A} \left\{ \min_{b \in B} \|a - b\| \right\}. \quad (3.24)$$

Der mittlere Konturenabstand (engl. *mean contour distance*, MCD) misst dementsprechend den mittleren Abstand, den die Punkte der einen Menge zum jeweils am nächsten gelegenen Punkt der anderen Menge haben und ist gegeben durch

$$MCD(A, B) = \max \{mcd(A, B), mcd(B, A)\}, \text{ mit} \\ mcd(A, B) = \text{mean}_{a \in A} \left\{ \min_{b \in B} \|a - b\| \right\}. \quad (3.25)$$

## 4 | Ergebnisse

Ein Ziel dieser Arbeit war die Erhöhung der Bildrate bei gleichzeitig robustem Tumorttracking an einem MR-Linac. Dadurch kann auf eine Bewegung des Tumors während der Bestrahlung schneller reagiert und gesundes Gewebe geschont werden. Im Folgenden wird gezeigt, wie zunächst geeignete Parameter für die Bildaufnahme gefunden wurden. Die damit aufgenommenen Rohdaten wurden mithilfe verschiedener Methoden rekonstruiert und optional einer Bildnachverarbeitung unterzogen, auch bei geringen Mengen an erhobenen Daten eine möglichst hohe Bildqualität zu erlangen. In den zweidimensionalen Aufnahmen von Tumoren wurden deren Konturen automatisch detektiert und die Genauigkeit verschiedener Tracking-Methoden quantitativ verglichen. Ein zweites Ziel war eine möglichst große räumliche Abdeckung eines zu trackenden Objektes. Dafür wurde in dieser Arbeit eine Sequenz zur zeitgleichen Aufnahme mehrerer Schichten weiterentwickelt, um dreidimensionales Tumor-Tracking zu ermöglichen. Abschließend wurde die Performance dieser Technik untersucht.

### 4.1 Optimierung der Bildaufnahme

Der hier verwendete MR-Linac unterscheidet sich in Magnetfeld und Aufbau von klassischen MRT-Scannern. Deshalb mussten der Flipwinkel und das Winkelinkrement zwischen den Speichen radialer Aufnahmen auf ihn angepasst werden.

#### 4.1.1 Tisch-Motor und Spulenauswahl

Vor Anpassung der Sequenzparameter an das MR-Linac-System wurde der Einfluss des Steuerelementes des Patiententisches und die Auswahl der Empfangsspulen auf die Qualität von MRT-Aufnahmen des Auflösungsphantoms untersucht (siehe Abb. 4.1). Bei eingeschalteter Tischsteuerung waren die Motoren für die Positionierung des Patiententisch betriebsbereit, haben sich aber während der Aufnahme nicht bewegt.

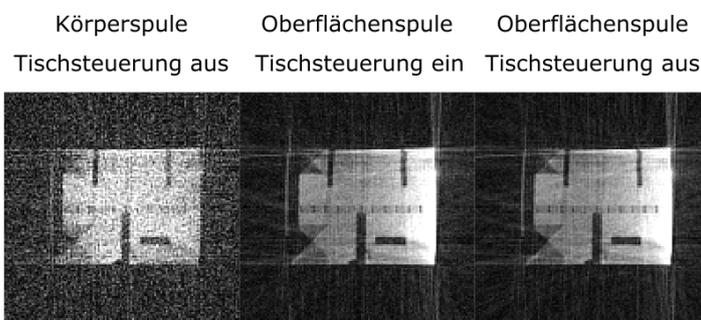


Abb. 4.1: Vergleich der Aufnahmen mit unterschiedlichen Empfangsspulen und in Abhängigkeit der Tischsteuerung. Alle drei Bilder wurden aus 40 Speichen rekonstruiert.

Das mit der im MR-Linac verbauten Körperspule aufgenommene Bild ( $\text{SNR} = 4,4$ ) weist ein deutlich größeres Rauschen auf als unter Verwendung der zwei Oberflächenspulen mit jeweils sechs Empfangskanälen. War bei den Aufnahmen mit den beiden Oberflächenspulen die Tischsteuerung des Patiententisches ausgeschaltet ( $\text{SNR} = 5,1$ ), steigert dies die Bildqualität gegenüber einer Aufnahme bei betriebsbereiter Tischsteuerung ( $\text{SNR} = 4,6$ ).

### 4.1.2 Flipwinkel

Es wurden sagittale in-vivo-Aufnahmen eines gesunden Probanden mit unterschiedlichen Flipwinkeln zwischen  $10^\circ$  und  $90^\circ$  aufgenommen (siehe Abb. 4.2). Bei kleinen Flipwinkeln ist das aufgenommene Signal der bSSFP-Sequenz gering und die einzelnen Organe (Leber und Niere) und Strukturen im Abdomen sind kaum erkennbar. Diese werden mit anwachsendem Flipwinkel immer deutlicher differenzierbar. Insbesondere bei einem Flipwinkel von  $90^\circ$  treten Gefäße in der Leber und der Lunge deutlich hervor. Für alle weiteren Messungen wurde, wenn nicht anders beschrieben, ein Flipwinkel von  $90^\circ$  beibehalten.

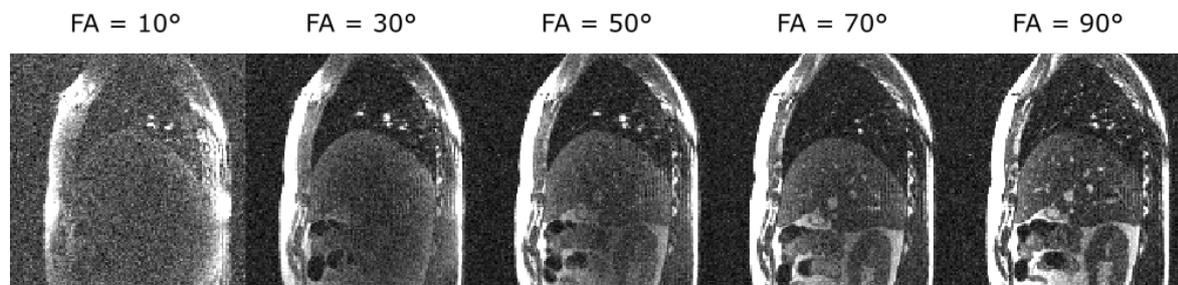


Abb. 4.2: Vergleich von sagittalen Aufnahmen des Abdomens mit unterschiedlichen Flipwinkeln (FA).

### 4.1.3 Winkelinkrement radialer Aufnahmen

Der Einfluss unterschiedlicher Winkelinkremente zwischen den Speichen bei radialen Aufnahmen wurde am Auflösungsphantom untersucht (siehe Abb. 4.3). Dabei wurde ein großes Rekonstruktionsfenster aus 201 Speichen gewählt, sodass keine Unterabtastungsartefakte auftraten. Bei den mit dem in der Literatur standardmäßig verwendeten Goldenen Winkel  $\psi_1$  aufgenommenen Bildern sind Artefakte zu erkennen. Diese werden minimiert, wenn ein kleiner Goldener Winkel verwendet wird. Deshalb wurde in der folgenden Arbeit für radiale Aufnahmen der zehnte kleine Goldene Winkel  $\psi_{10}$  verwendet.

$$\psi_1 = 111,25\dots^\circ \quad \psi_5 = 32,04\dots^\circ \quad \psi_{10} = 16,95\dots^\circ \quad \psi_{15} = 11,53\dots^\circ \quad \psi_{20} = 8,73\dots^\circ$$

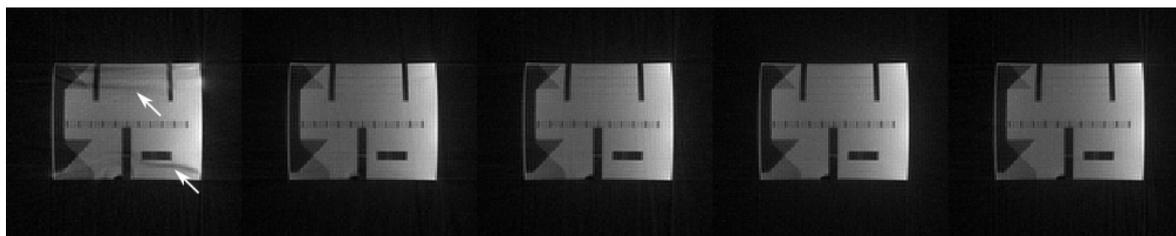


Abb. 4.3: Aufnahme des Auflösungsphantoms mit unterschiedlichen Goldenen Winkelinkrementen. Die bei  $\psi_1$  sichtbaren Bildartefakte (siehe Pfeile) tauchen bei kleineren Winkeln nicht mehr auf.

Gemäß der Gleichung 3.4 ergibt sich mit dem zehnten kleinen Goldenen Winkel die in der Abbildung 4.4 abgebildete Sampling-Effizienz in Abhängigkeit der Anzahl aufgenommener Speicher. Die Sampling-Effizienz bei mindestens 20 Speicher ist für  $\Psi_1 \geq 0,974$  bzw. für  $\Psi_{10} \geq 0,973$  und beträgt für beide Winkel im Bereich von 20 bis 128 Speicher durchschnittlich 0,981.

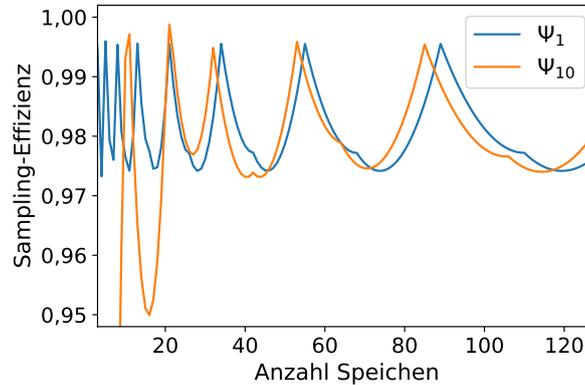


Abb. 4.4: Sampling-Effizienz des standardmäßig verwendeten Goldenen Winkels  $\Psi_1$  und des zehnten kleinen Goldenen Winkels  $\Psi_{10}$  relativ zu einem komplett gleichmäßigen radialen Sampling des k-Raums.

## 4.2 Bildrekonstruktion

Das Tumortracking profitiert von einer möglichst hohen Bildqualität. Diese ist besonders bei schnellen Aufnahmen, die den k-Raum nicht vollständig abtasten, herausfordernd. Deshalb werden im folgenden Abschnitt verschiedene Methoden der Bildrekonstruktion von unterabgetasteten Daten miteinander verglichen. Die beste Rekonstruktionsmethode und deren optimale Parameter wurden auf Basis sagittaler Aufnahmen des Abdomens eines gesunden Probanden ausgewählt. Anschließend werden die mit dieser Methode rekonstruierten Patientenbilder eines Lebertumors gezeigt.

### 4.2.1 Kombination der Empfangskanäle

Die insgesamt 12 Kanäle der beiden Oberflächen-Spulenarrays empfangen jeweils eigene MR-Signale, aus denen 12 Einzelkanalbilder resultierten (siehe Abb. 4.5). Da jede Spule vor allem das Signal aus den nahe gelegenen Spins detektierte, nahm jeder Kanal primär einen anderen Bereich des Bildes auf. Einige Kanäle konnten kaum Signal aufnehmen und deren Bilder zeigen vor allem Rauschen.

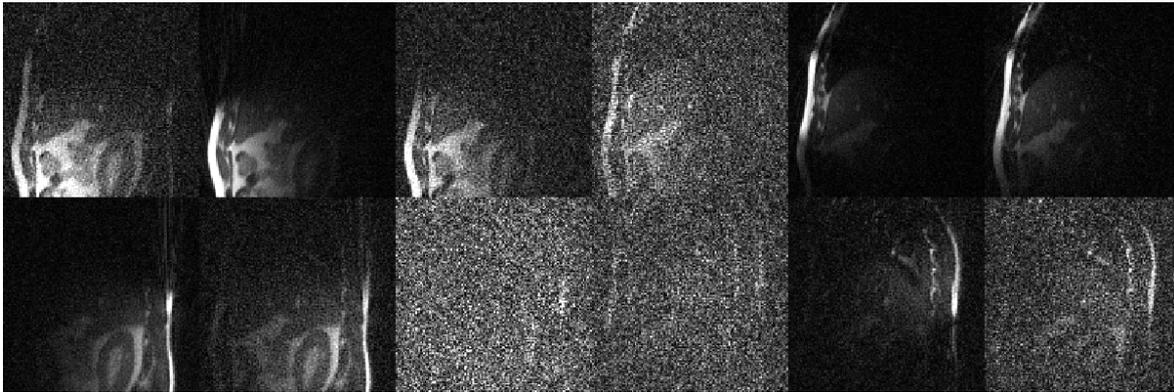


Abb. 4.5: Einzelbilder der 12 Empfangskanäle. Die Abbildung zeigt den Betrag der komplexen Bildpunkte. Die obere Bildreihe stammt aus der auf dem Oberkörper liegenden Oberflächenspule, die untere Bildreihe aus der unter dem Rücken liegenden Spule.

Diese Einzelbilder mussten zu einem gemeinsamen Bild kombiniert werden. Dies geschah im einfachsten Fall durch eine quadratische Addition des Signals aus den Empfangskanälen („Summe der Quadrate“). Für die rechenaufwendigeren Methoden der Sensitivitätskombination oder der iterativen SENSE-Rekonstruktion wurden die Sensitivitätskarten der einzelnen Kanäle benötigt. Die zu der Abbildung 4.5 korrespondierenden Sensitivitätskarten jeden Kanals wurden aus den ersten 200 Speichen derselben Messung mittels ESPIRiT berechnet (siehe Abb. 4.6). Die Regionen hoher Spulensensitivitäten weisen in den Einzelkanalbildern jeweils einen hohen Signalbeitrag auf. Umgekehrt stimmen die verrauschten Bilder mit den Karten geringer Spulensensitivität überein.

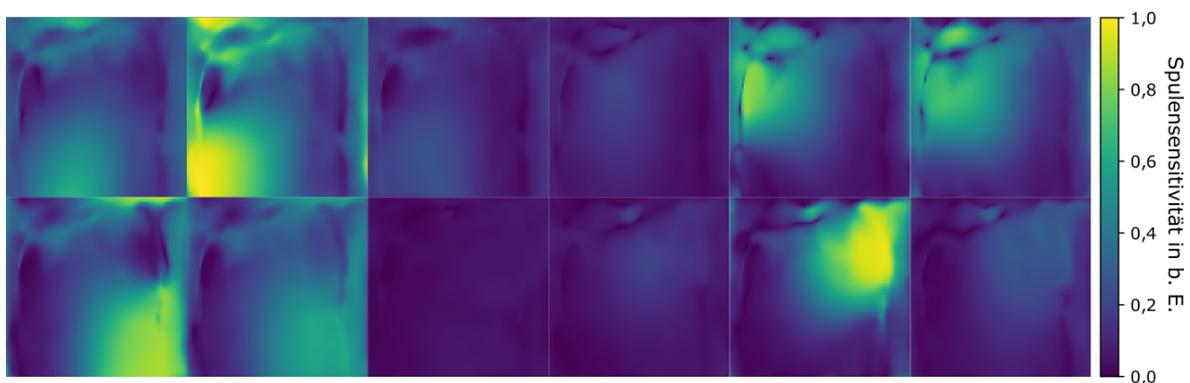


Abb. 4.6: Magnitudenbilder der Sensitivitätskarten der 12 Empfangskanäle.

Die Abbildung 4.7 zeigt eine Gegenüberstellung eines durch „Summe der Quadrate“ und durch Sensitivitätskombination zusammengeführten Gesamtbilds. Die Sensitivitätskombination reduzierte das Bildrauschen, was besonders in den signalschwachen Bereichen außerhalb des Körpers und durch einen kontrastreichen Übergang zwischen Leber und Lunge deutlich wird. Die höhere Übereinstimmung mit der Referenz wird in den Differenzbildern sichtbar. Die normierte Kreuzkorrelation steigt von 0,890 für die SoS-Kombination auf 0,914 für die SC-Kombination. Das Referenzbild hatte aufgrund der hohen Speichenanzahl eine Aufnahmedauer von über 0,6s und wurde zu einem Zeitpunkt ohne Atembewegung aufgenommen. Die 30

Speichen, die zur Rekonstruktion der unterabgetasteten Bilder verwendet wurden, bilden eine Untermenge der vollen Abtastung mit 200 Speichen.

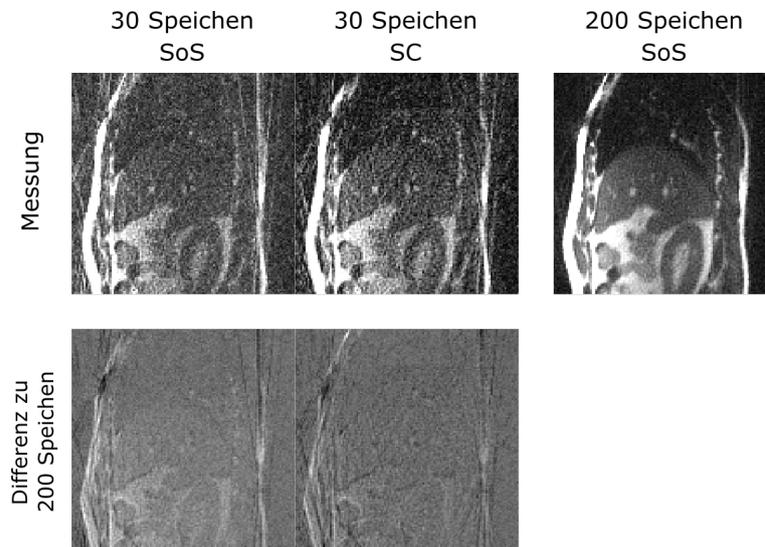


Abb. 4.7: Vergleich der beiden Methoden „Summe der Quadrate“ (SoS) und Sensitivitätskombination (SC) zur Kombination der Empfangskanäle zu einem Gesamtbild aus 30 Speichen. Unten ist die Differenz zu einem Referenzbild aus 200 Speichen gezeigt.

#### 4.2.2 Iterative Bildrekonstruktion

Die Bildqualität ließ sich durch eine iterative SENSE-Bildrekonstruktion weiter steigern. In der Abbildung 4.8 werden die drei verwendeten Regularisierungen miteinander verglichen. Die Optimierung des Regularisierungsparameter  $\lambda$  ist ein Kompromiss aus der Reduktion des Rauschens und dem Erhalt von Strukturen. Bei allen drei Methoden führte ein jeweils zu kleiner Regularisierungsparameter  $\lambda$  zu Bildern mit starkem Rauschen, welches sich mit anwachsendem  $\lambda$  reduzierte. Bei der mit Totalvariation und L1-Wavelet regularisierten Rekonstruktionen erzeugten zu große  $\lambda$  eine zunehmende Unschärfe im Bild. Details und innere Strukturen in den Organen gingen dadurch verloren. Die Bilder mit der jeweils maximalen normierten Kreuzkorrelation sind von ähnlicher Qualität. Bezüglich der normierten Kreuzkorrelation übertreffen sie die per „Summe der Quadrate“ oder per Sensitivitätskombination erzeugten Bilder. Die höchste normierten Kreuzkorrelation von 0,934 wies die iterative SENSE-Rekonstruktion mit einem  $\lambda = 7$  auf. Diese wurde im Folgenden für alle radialen Bilder verwendet.

Per Lineplot lassen sich die mit iterativer SENSE und „Summe der Quadrate“ rekonstruierten Bilder anschaulich vergleichen (siehe Abb. 4.9). Der Signalanstieg von der Lunge zur Leber ist bei der iterativen SENSE-Rekonstruktion stärker sichtbar und verläuft näher am Referenzbild aus 200 Speichen.

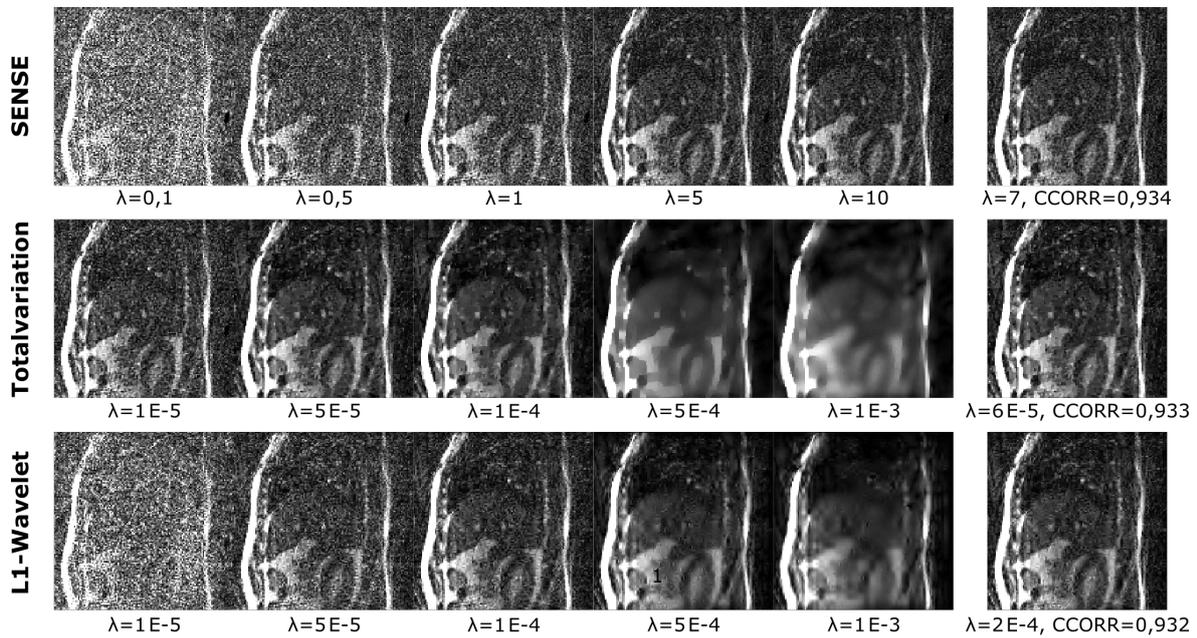


Abb. 4.8: Vergleich der drei iterativen Bildrekonstruktionen für Bilder aus 30 Speichen. Für jede Methode wurde der Regularisierungsparameter  $\lambda$  innerhalb eines Bereichs von zwei Größenordnungen per Rastersuche optimiert. Die Bilder mit der höchsten normierten Kreuzkorrelation (CCORR) zum Referenzbild aus 200 Speichen sind jeweils rechts abgebildet.

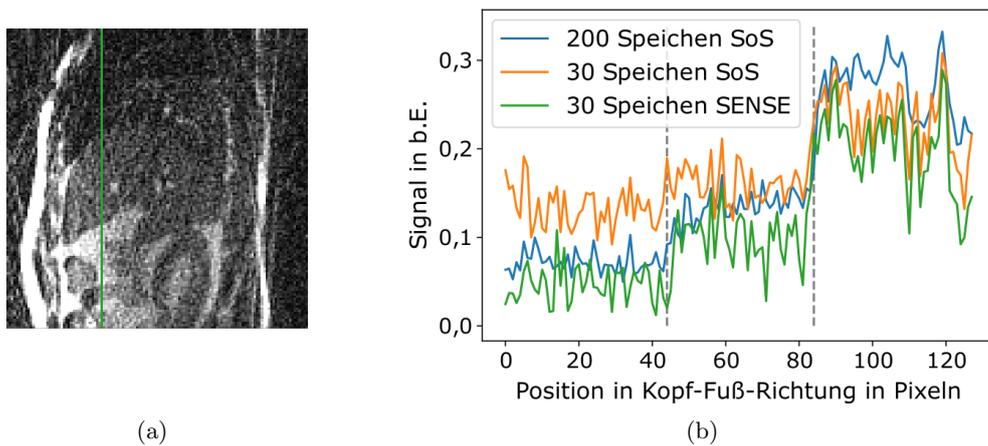


Abb. 4.9: Vertikale Lineplots durch Lunge, Leber und Fettgewebe (entlang der grünen Linie in a) für die mit „Summe der Quadrate“ (SoS) und iterativer SENSE-Rekonstruktion erzeugten Bilder aus 30 Speichen sowie dem Referenzbild aus 200 Speichen (b). Gestrichelte Linien geben den Bereich der Leber an.

### 4.2.3 Radiale Unterabtastung

Radiale Aufnahmen mit einem Goldenen Winkel können flexibel unterabtastet werden, da alle Speichen gleichwertige Informationen zum Bild beitragen. Die Abbildung 4.10 zeigt die Aufnahme eines Patienten mit Lebertumor bei unterschiedlichen Rekonstruktionsfenstern zwischen 128 und 10 Speichen. Hierfür wurde die iterative SENSE-Rekonstruktion verwendet. Der Lebertumor setzt sich als dunklere Region vom Lebergewebe ab. Wurden wenige Speichen pro Bild verwendet, verstärken sich Rauschen und Streaking-Artefakte, wodurch der Tumor schwieriger zu erkennen wird.

Diese Bilder wurden zusammen mit Aufnahmen weiterer Tumore für das Tumortracking in Abschnitt 4.3 verwendet.

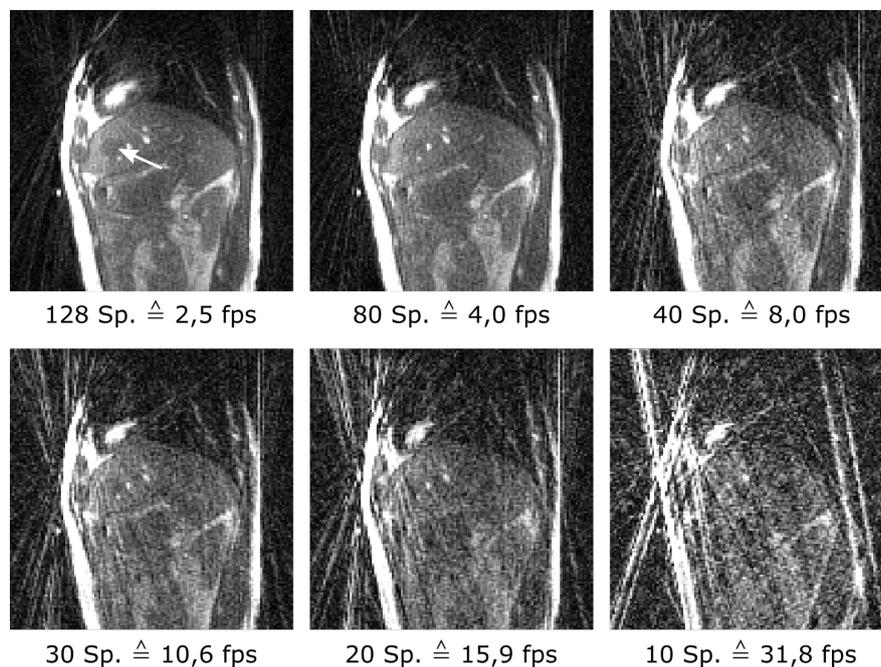


Abb. 4.10: Radiale Aufnahmen eines Lebertumors (Pfeil) bei zunehmender Unterabtastung. Das Rekonstruktionsfenster von 128 Speichen (Sp.) wurde bis auf 10 Speichen verkleinert, wodurch sich die Bildrate von 2,5 fps auf 31,8 fps erhöhte.

In Tabelle 4.1 sind Aufnahmedauer und Bildrate für die verwendeten Anzahlen an Speichen pro Bild aufgelistet.

Anzahl der Speichen:	128	80	40	30	20	10
Aufnahmedauer in ms:	402	251	126	94	63	31
Bildrate in fps:	2,5	4,0	8,0	10,6	15,9	31,8

Tab. 4.1: Übersicht von Aufnahmedauer und Bildrate der radialen Aufnahmen bei einer TR von 3,14 ms.

#### 4.2.4 Kartesische Unterabtastung

Die Aufnahmedauer von kartesischen Aufnahmen wurde durch die GRAPPA-Rekonstruktion verkürzt. Bei größer werdendem GRAPPA-Faktor  $G$  nahm das Rauschen im Bild zu (siehe Abb. 4.11). Wurden auf den fehlenden  $k$ -Raum-Linien die nicht vorhandenen Datenpunkte mit Nullen dargestellt, traten bei der anschließenden FFT-Rekonstruktion des Bildes Geisterartefakte auf.

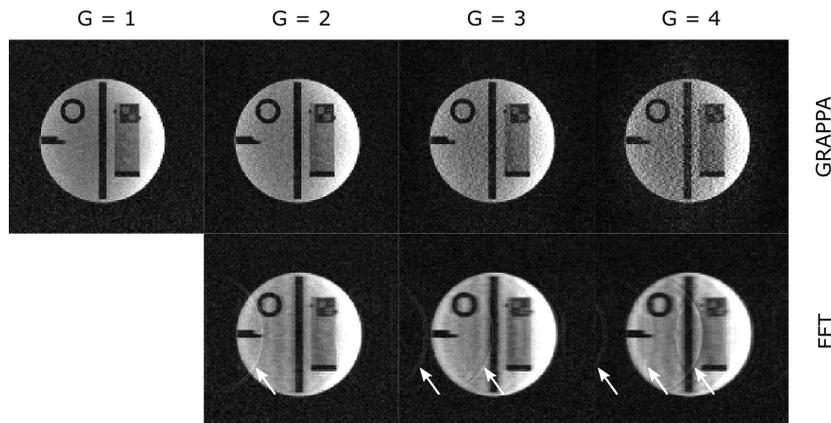


Abb. 4.11: Vergleich der GRAPPA- und FFT-Rekonstruktion des Auflösungsphantoms. Messungen mit 25 Kalibrierungslinien. Bei der FFT treten mit zunehmender Null-Füllung vermehrt Geisterartefakte auf (Pfeile).

Im Sinne der Vergleichbarkeit sollte bei der kartesischen Unterabtastung analog zur radialen eine kontinuierliche Datenaufnahme stattfinden und aus denselben Daten Videos mit verschiedenen Zeitauflösungen retrospektiv rekonstruiert werden. In der Abbildung 4.12 werden gemessene und simulierte GRAPPA-Bilder miteinander verglichen. Bei den simulierten Aufnahmen wurden zunächst alle Linien im  $k$ -Raum aufgenommen und retrospektiv ausgewählte Linien, dem GRAPPA-Faktor entsprechend, auf Null gesetzt. Simulierte und gemessene Bilder zeigen für alle GRAPPA-Faktoren eine hohe Übereinstimmung zueinander. So sind sich jeweils auch die Differenzbilder zu der vollständigen Abtastung des  $k$ -Raums ( $G = 1$ ) sehr ähnlich.

Um auch bei kartesischen Bildern sehr kurze Aufnahmedauern zu ermöglichen, wurde bei allen folgenden in-vivo-Aufnahmen eine Kalibrierungsregion von 5 Linien und ein GRAPPA-Kern von  $5 \times 5$  Punkten verwendet.

Von demselben Patienten mit Lebertumor, der zuvor mit einer radialen Sequenz aufgenommen wurde (siehe Abb. 4.10), wurde auch eine Serie von vollständigen kartesischen Aufnahmen gemacht. Die kartesischen Daten wurden anschließend mit unterschiedlichen GRAPPA-Faktoren rekonstruiert (siehe Abb. 4.13). Bei der Rekonstruktion aus 66 Linien ist im Vergleich zu 128 Linien nur ein geringer Abfall der Bildqualität zu sehen. Wurden die Linien pro Bild weiter reduziert, traten verstärkt Rauschen und Geisterartefakte durch Aliasing auf.

In Tabelle 4.2 sind für jede verwendete Anzahl an Linien pro Bild der GRAPPA-Faktor, die Aufnahmedauer und die Bildrate aufgelistet.

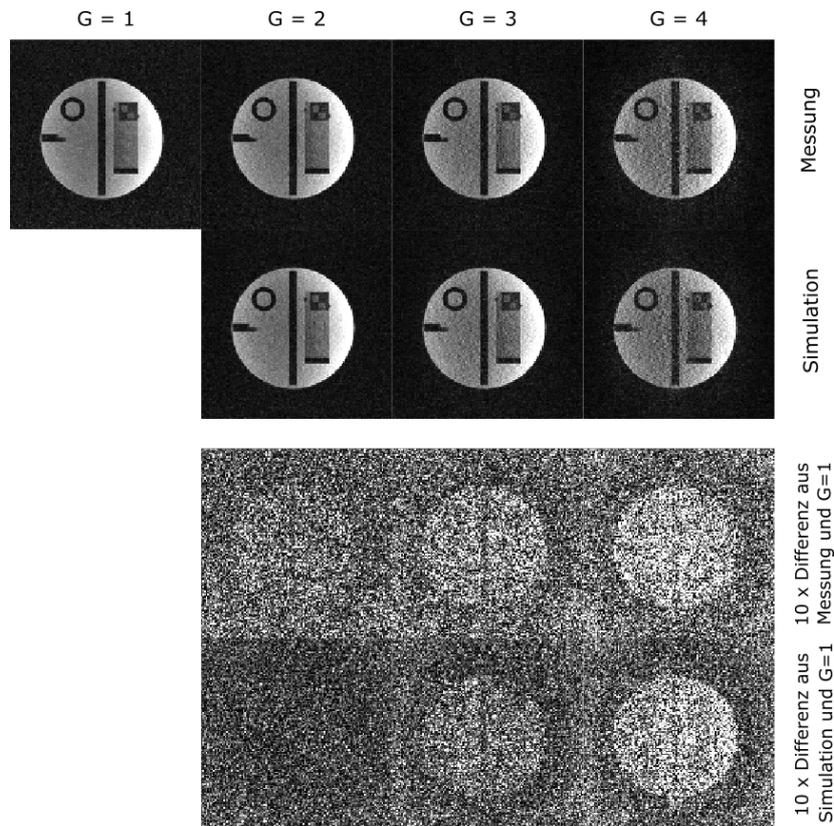


Abb. 4.12: Vergleich der gemessenen und simulierten Bilder mit GRAPPA-Rekonstruktion sowie deren Differenz zum vollständig aufgenommen Auflösungsphantom. Messungen mit 25 Kalibrierungslinien.

Anzahl der Linien:	128	66	46	30	20	10
GRAPPA-Faktor $G$ :	1	2	3	5	8	22
GRAPPA-Faktor $G_{\text{eff}}$ :	1,0	1,9	2,8	4,3	6,4	12,8
Aufnahmedauer in ms:	402	207	144	94	63	31
Bildrate in fps:	2,5	4,8	6,9	10,6	15,9	31,8

Tab. 4.2: Übersicht von nominellen ( $G$ ) und effektiven ( $G_{\text{eff}}$ ) GRAPPA-Faktoren sowie Aufnahmedauer und Bildrate der kartesischen Aufnahmen bei einer TR von 3,14 ms. Es wurden in jedem Bild 5 Kalibrierungslinien im k-Raum-Zentrum aufgenommen.

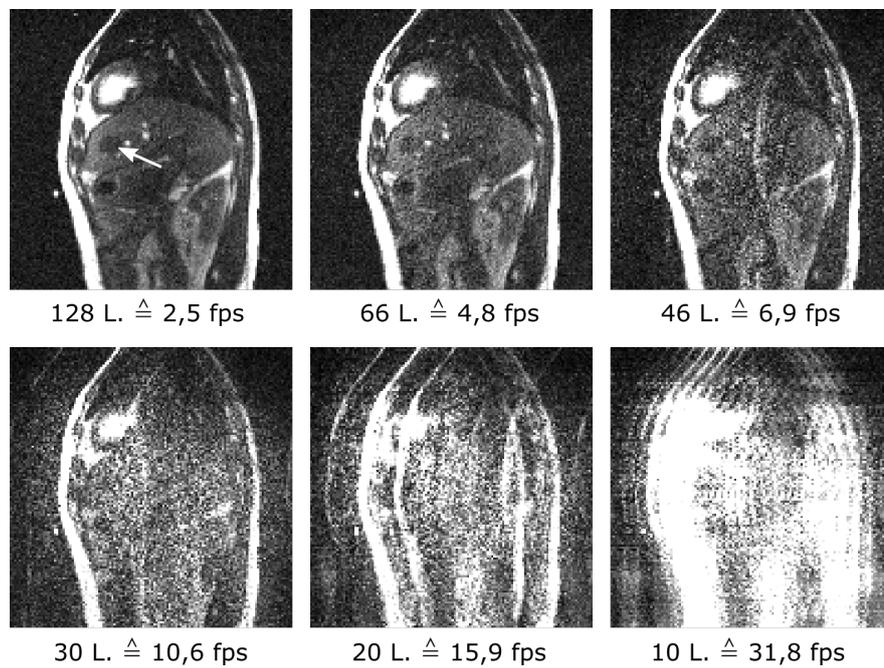


Abb. 4.13: Kartesische Aufnahmen eines Lebertumors (Pfeil) bei zunehmender Unterabtastung. Durch eine Verringerung der aufgenommenen k-Raum-Linien (L.) von 128 auf 10 erhöhte sich die Bildrate von 2,5 fps auf 31,8 fps.

#### 4.2.5 Vergleich von radialer und kartesischer Unterabtastung

Im direkten Vergleich eines kartesischen Bildes aus 128 Linien mit einem radialen Bild aus 128 Speichen ist der Tumor im kartesischen besser zu erkennen (siehe Abb. 4.14). Bei erhöhter Bildrate mit je 30 Linien bzw. Speichen ist der Tumor dahingegen qualitativ nur noch im radialen Bild zu erkennen, da hier Rauschen und Unterabtastungsartefakte weniger stark als im kartesischen Bild zunehmen.

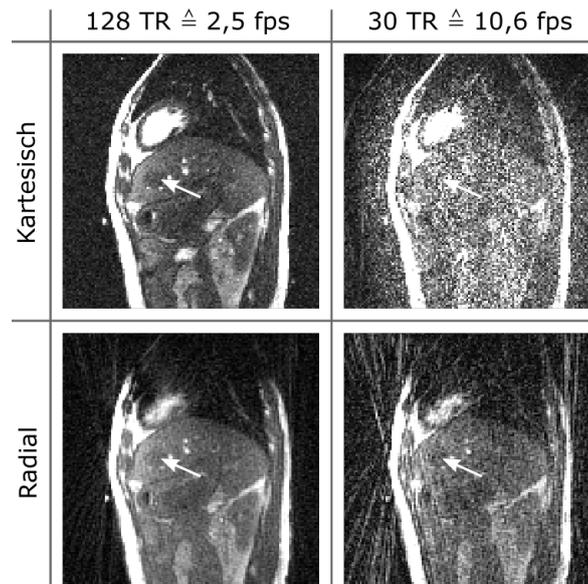


Abb. 4.14: Vergleich von kartesischen und radialen Bildern eines Lebertumors (Pfeil) mit jeweils 128 und 30 Linien bzw. Speichen.

#### 4.2.6 Rechenzeit

Alle Berechnungen liefen auf einem 64-bit Windows 10 Computer mit einer Intel Core i7-6700 CPU und 32 GB RAM. Die Rohdaten ließen sich per NUFFT deutlich schneller rekonstruieren als mit der iterativen SENSE (siehe Tab. 4.3). Der Code für die Rekonstruktionen war nicht auf die Laufzeit optimiert. Im Vergleich zu den Rekonstruktionen radialer Bilder beanspruchte eine GRAPPA-Rekonstruktion von 30 Linien eine Rechenzeit von  $1,2 \cdot 10^3$  ms.

Bildrekonstruktion	30 Speichen	128 Speichen
NUFFT + SoS	51 ms	79 ms
NUFFT + SC	60 ms	86 ms
SENSE	$8,9 \cdot 10^3$ ms	$15 \cdot 10^3$ ms

Tab. 4.3: Rechenzeit für die Bildrekonstruktion inklusive der Kombination der Empfangskanäle.

### 4.2.7 Rauschunterdrückung

Die Qualität der bereits rekonstruierten Bilder konnte durch eine Rauschunterdrückung verbessert werden. Dieser Schritt erfolgte mithilfe eines künstlichen neuronalen Netzwerks. Die Leistung des neuronalen Netzwerkes hing stark von dem für das Training verwendeten Datensatz ab. Dieser bestand in diesem Fall aus mehreren Bildpaaren: einem unterabgetasteten radialen bzw. kartesischen Bild als Eingabe sowie einem mit 128 Speichen bzw. Linien zum selben Zeitpunkt aufgenommenen Bild als Referenz. Das Ergebnis der Rauschunterdrückung bei verschiedenen großen Umfängen solcher Trainingsdatensätze wurde in Abb. 4.15 analysiert.

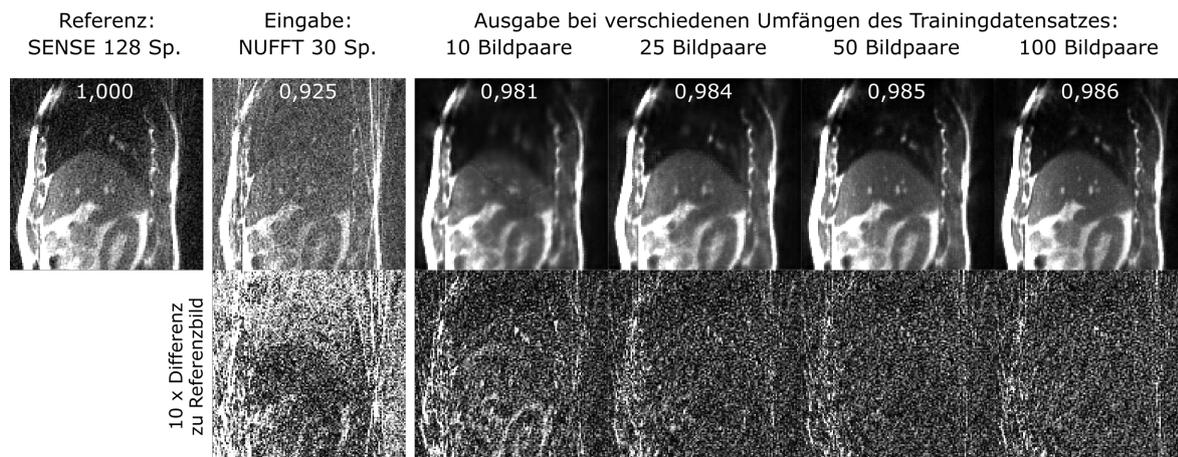


Abb. 4.15: Qualität der Rauschunterdrückung in Abhängigkeit der Größe des Trainingsset. Die Größe des Trainingsdatensatzes variierte von 10 bis 100 Bildpaaren, bestehend aus einem NUFFT-Bild aus 30 Speichen und einem SENSE-Bild aus 128 Speichen. Die Zahlen in den Bildern geben die normierte Kreuzkorrelation zum Referenzbild an.

In den rauschunterdrückten Ausgabe-Bildern ist das Rauschen im Vergleich zu den beiden Trainings-Bildern (Eingabe- und Referenzbild) deutlich reduziert. Dies gilt sowohl in Bezug auf das unterabgetastete Bild aus 30 Speichen als auch auf das Referenzbild aus 128 Speichen. In den Differenzbildern sind bei einem Trainingsdatensatz von 10 Bildpaaren noch die Niere sowie der Übergang von Lunge zu Leber sichtbar, die bei umfangreicherem Training verschwinden. Das verbleibende Rauschen in den Differenzbildern nach dem Training großer Datensätze ist nicht auf Rauschen im rauschunterdrückte Ausgabe-Bild, sondern auf das Rauschen im Referenzbild zurückzuführen. Im Ausgabe-Bild grenzen sich ab einer Trainingsgröße von 50 Bildpaaren die hellen Gefäße in der Leber scharf zur Umgebung ab. Im Eingabe-Bild sind diese aufgrund des geringen SNR schwer zu erkennen. Ebenso steigt mit der Trainingsgröße die normierte Kreuzkorrelation zum Referenzbild. Im Folgenden wurde die Rauschunterdrückung jeweils mit Datensätzen aus 50 Bildpaaren trainiert.

Die Rauschunterdrückung musste für jeden Patienten und für jede Schichtposition separat trainiert werden (siehe Abb. 4.16). Mit Trainingsbildern des Patienten A konnte das Rauschen in einem Testbild desselben Patienten reduziert werden. Wurden dagegen im Training Bilder eines Patienten B verwendet, konnten die verrauschten Bilder von Patient A zwar rauschreduziert werden, es traten dafür aber neue Artefakte auf. Diese machten es unmöglich, innere Strukturen wie beispielsweise die Leber oder die Bandscheiben der Wirbelsäule zu erkennen.

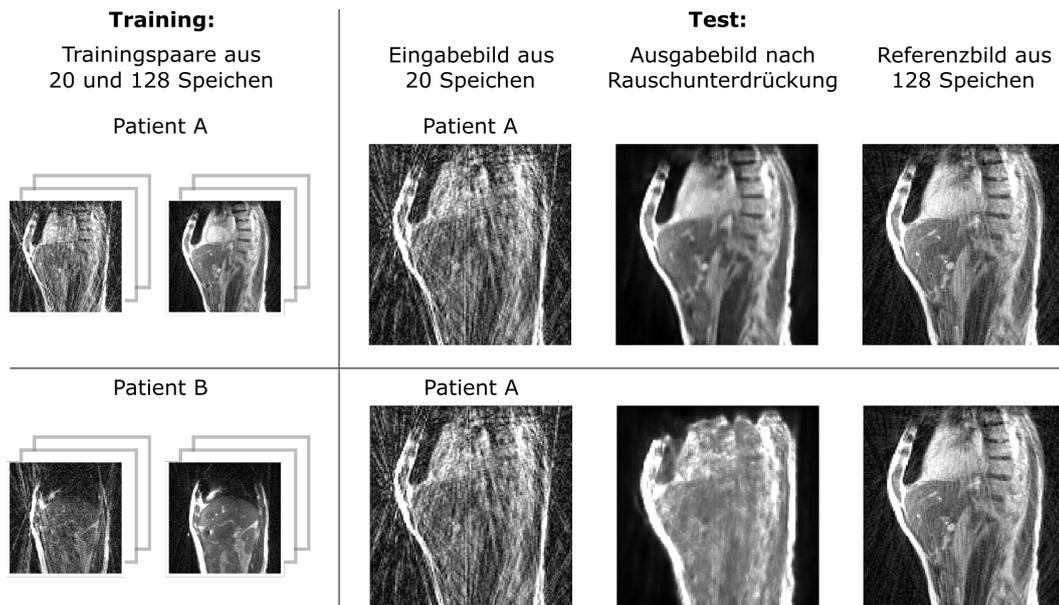


Abb. 4.16: Rauschunterdrückung in einem Testbild von Patient A nach dem Training mit Bildern desselben Patienten A bzw. nach Training mit Bildern eines zweiten Patienten B.

Im Folgenden wird die Rauschunterdrückung von radialen und kartesischen Bildern untersucht.

Die Abbildung 4.17 zeigt radiale Bilder sehr kleiner Rekonstruktionsfenster mit und ohne Rauschunterdrückung. Bei beiden Methoden steigt die normierte Kreuzkorrelation mit der Anzahl verwendeter Speichen an. Sowohl für die NUFFT- als auch für die SENSE-Rekonstruktion besitzen die Bilder mit Rauschunterdrückung jeweils eine höhere Kreuzkorrelation zum Referenzbild. Diese größere Ähnlichkeit ist auch in den Differenzbildern sichtbar. Die NUFFT-Bilder mit Rauschunterdrückung übertreffen die SENSE-Bilder ohne Rauschunterdrückung. Die höchste Übereinstimmung ist bei den SENSE-Bildern mit Rauschunterdrückung vorhanden. Bei der Rauschunterdrückung des NUFFT-Bildes aus 20 Speichen kam es im Bereich des Übergangs von der Lunge zur Leber zu einem Artefakt. Hier wurde durch das U-net Bildsignal entfernt, und in diesem Bereich ist die Differenz größer als im Bild ohne Rauschunterdrückung (markiert mit Pfeil).

In der Abbildung 4.18 wird die Rauschunterdrückung in kartesischen Bildern bei vorheriger NUFFT- bzw. GRAPPA-Rekonstruktion verglichen. Hier zeigt sich für beide Methoden eine deutliche Verbesserung der Bildqualität durch die Verwendung der Rauschunterdrückung. Bei den kartesischen Aufnahmen zeigen die rauschunterdrückten NUFFT-Bilder eine höhere Übereinstimmung mit dem Referenzbild als die GRAPPA-Bilder. Dies zeigt sich bezüglich der durchschnittlichen normierten Kreuzkorrelation und in den Differenzbildern.

Die Rauschunterdrückung reduzierte somit nicht nur das Bildrauschen in den radialen und kartesischen Aufnahmen, sondern entfernte auch die Streaking- und Geister-Artefakte aufgrund der Unterabtastung.

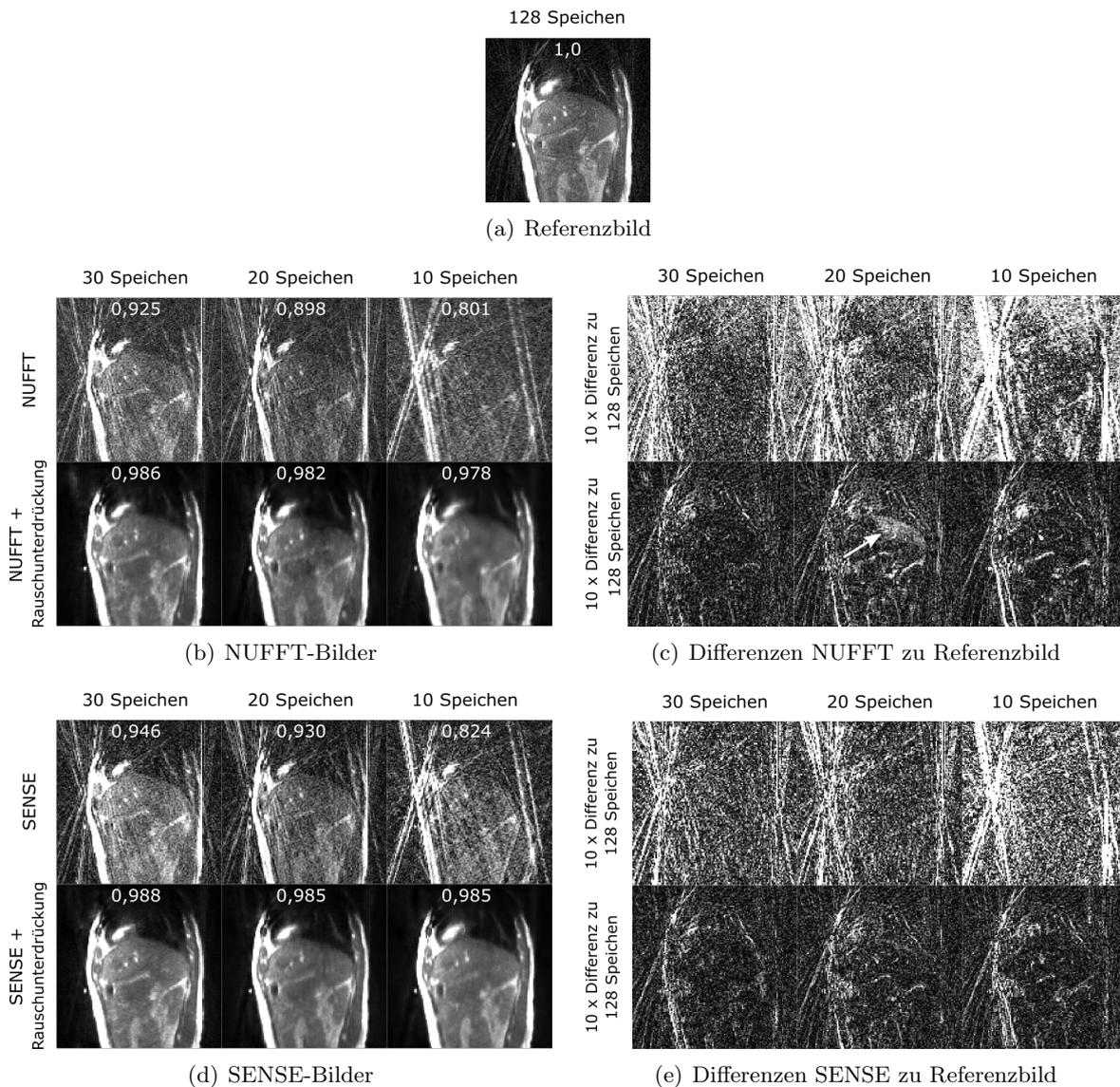


Abb. 4.17: Vergleich der Rauschunterdrückung bei radialen Aufnahmen aus 30 bis 10 Speichen. a: Referenzbild für die normierte Kreuzkorrelation (Zahlenwerte im Bild), rekonstruiert mittels SENSE aus 128 Speichen. b: Mit NUFFT rekonstruierte Bilder ohne/mit anschließender Rauschunterdrückung sowie c: jeweils die Differenz zum Referenzbild. d: Mit SENSE rekonstruierte Bilder ohne/mit anschließender Rauschunterdrückung sowie e: jeweils die Differenz zum Referenzbild.

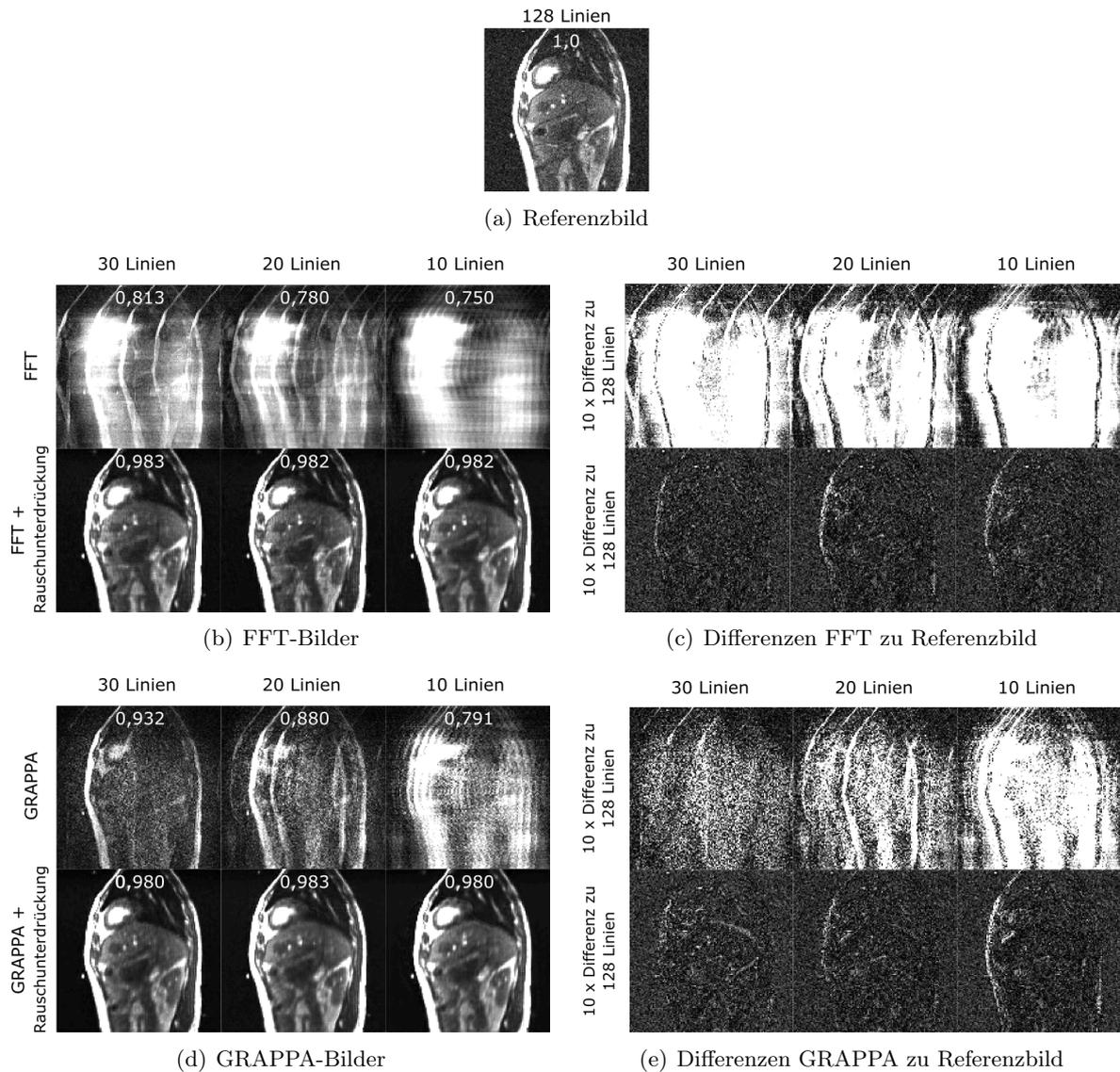


Abb. 4.18: Vergleich der Rauschunterdrückung bei kartesischen Aufnahmen aus 30 bis 10 Linien. a: Referenzbild für die normierte Kreuzkorrelation (Zahlenwerte im Bild), rekonstruiert mittels FFT aus 128 Linien. b: Mit FFT rekonstruierte Bilder ohne/mit anschließender Rauschunterdrückung sowie c: jeweils die Differenz zum Referenzbild. d: Mit GRAPPA rekonstruierte Bilder ohne/mit anschließender Rauschunterdrückung sowie e: jeweils die Differenz zum Referenzbild.

## 4.3 Tumorttracking

An den im vorherigen Abschnitt gezeigten radialen und kartesischen Aufnahmen von Patienten werden im Folgenden die Qualität des Trackings von Lebertumoren bei ansteigenden Bildraten untersucht. Zunächst werden die dafür verwendeten Tracking-Algorithmen an einem Bewegungsphantom und an, mit der Produktsequenz aufgenommenen, Lungentumoren analysiert.

### 4.3.1 Bewegungsphantom

Der Zylinder des Bewegungsphantoms sollte die Atembewegung eines Tumors möglichst realistisch nachahmen. Hierfür wurde die Bewegungstrajektorie des Motors an eine exemplarische Bewegung eines Lebertumors angepasst (siehe Abb. 4.19). Die Position des Tumors ergab sich durch den Schwerpunkt von 50 manuell eingezeichneten Masken in Bildern aus jeweils 128 Speichen. Der Fit einer  $\sin^4$ -Funktion an die Position des Tumors lieferte eine Amplitude von  $(4,7 \pm 0,4)$  cm und einen Atemzyklus von  $(4,25 \pm 0,04)$  s. Für eine größere Variation von Zeitabschnitten mit und ohne Bewegung wurde das Phantom mit einem etwas längerem Atemzyklus von 6 s und einer Amplitude von 4 cm betrieben.

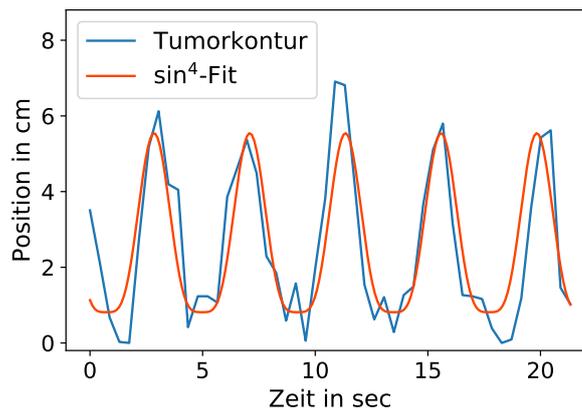


Abb. 4.19: Die durch Atmung hervorgerufene Bewegung eines Tumors (blau) in Kopf-Fuß-Richtung wurde durch den Fit einer  $\sin^4$ -Funktion angenähert (rot).

Innerhalb des beweglichen Zylinders des Bewegungsphantoms wurde eine Kontrastkugel getrackt (siehe Abb. 4.20). Da sich im Bewegungsphantom eine zweite Kontrastkugel befand, die der zu trackenden in Form und Größe glich, konnte das Multi-Template-Matching beide Kugeln nicht voneinander unterscheiden. Deshalb wurde am Phantom ausschließlich das Tracking von U-net, mit Augmentation der Trainingsdaten, und B-spline untersucht (siehe Tab. 4.4). Das U-net liefert für alle drei Metriken vergleichbare Resultate wie der Intra-Beobachervergleich, bei dem die manuellen Konturen von derselben Person zweifach eingezeichnet wurden. Die Ergebnisse von B-spline weichen mehrere Standardabweichungen vom Intra-Beobachervergleich ab und streuen selbst sehr viel stärker.

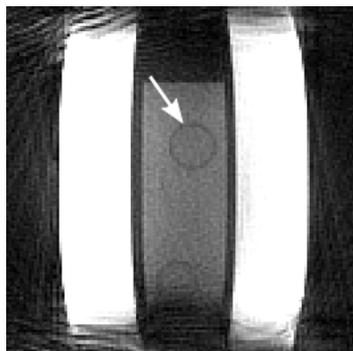


Abb. 4.20: Bewegungsphantom: im beweglichen Zylinder befinden sich zwei Kontrastkugeln, von denen die obere (Pfeil) getrackt wurde.

	Dice-Koeffizient in %	Hausdorff-Abstand in Pixeln	Mittlerer Konturenabstand in Pixeln
Intra-Beobachter	$96 \pm 2$	$1,3 \pm 0,4$	$0,4 \pm 0,2$
U-net	$96 \pm 3$	$1,2 \pm 0,4$	$0,4 \pm 0,2$
B-spline	$88 \pm 18$	$2,0 \pm 2,8$	$1,0 \pm 1,5$

Tab. 4.4: Ergebnisse des Trackings am Bewegungsphantom und Intra-Beobachtervergleich.

### 4.3.2 Patientendaten

Das Bewegungstracking wurde an drei Lungen- und drei Lebertumoren von Patienten im unmittelbaren Anschluss ihre Bestrahlung untersucht. Dabei wurden verschiedene Trackingmethoden verglichen. An den Lebertumoren wurde anschließend die Genauigkeit des Trackings bei zunehmend höheren Bildraten getestet. Im Folgenden werden zunächst die Tumore genauer charakterisiert.

#### Lungentumore

Die Bilder der Lungentumore wurden bei drei verschiedenen Patienten mit der klinischen Produktsequenz mit 4 fps aufgenommen (siehe Abb. 4.21). Lungentumore besitzen aufgrund ihrer Lage in der mit Luft gefüllten Lunge ein sehr hohes CNR.

Das Tracking wurde in 50 Bildern (entspricht einem Zeitraum von 12,5 s) analysiert, in denen die Tumorkontur manuell eingezeichnet wurde. Der Verlauf der Schwerpunktposition dieser Tumorkonturen repräsentiert die Atembewegung in Kopf-Fuß-Richtung (oben-unten) sowie in Posterior-Anterior-Richtung (hinten-vorn) (siehe Abb. 4.22). Für das Tracking dienten die manuellen Konturen als Grundwahrheit. Die Bewegungsmuster unterscheiden sich in der Amplitude der Bewegung sowie bei der Dauer der Atemzyklen. Zudem besitzt die Bildserie von Tumor 1 auch einen Abschnitt ohne Bewegung bei angehaltenem Atem.

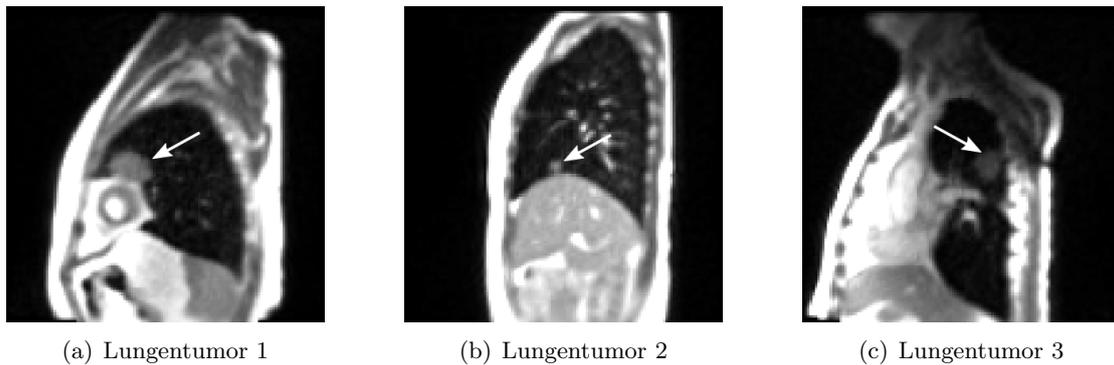


Abb. 4.21: Bilder der drei mit der Produktsequenz kartesisch aufgenommenen Lungentumore (Pfeil).

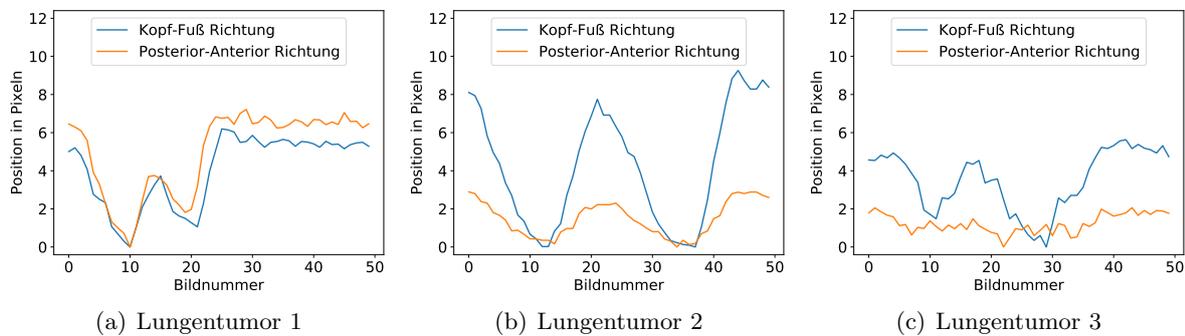


Abb. 4.22: Bewegungsmuster der drei mit der Produktsequenz kartesisch aufgenommenen Lungentumore. Die Pixelgröße beträgt 2,7 mm.

### Lebertumore

Für das Tracking bei unterschiedlicher Aufnahmedauer wurden die drei in der Abbildung 4.23 dargestellten Lebertumore verwendet und diese hierfür sowohl mit einer radial als auch einer kartesischen Pulssequenz aufgenommen. Dies geschah jeweils unter freier Atmung ohne spezielle Atemkommandos an die Patienten. Lebertumor 1 und 2 stammen von demselben Patienten.

Das durch die Atmung hervorgerufene Bewegungsmuster der Tumore ist in der Abbildung 4.24 gezeigt. Auch hier wurde in einer Serie von 50 Bildern die Kontur des Tumors manuell eingezeichnet. Diese Bilder wurden aus jeweils 128 radialen Speichen bzw. 128 kartesischen Linien rekonstruiert, wodurch sich eine Bildrate von 2,5 fps ergab (entspricht einem Zeitraum von 20,1 s). Die Bewegungsmuster zeigen, dass ca. 10 Bilder ausreichend sind, um einen Atemzyklus abzubilden. Die Atembewegung erfolgte bei Tumor 1 und 2 sowohl in der Amplitude als auch bezüglich der Frequenz sehr gleichmäßig. Tumor 3 weist eine etwas höhere Atemfrequenz auf (7 anstatt 5 Atemzyklen innerhalb der 50 Bilder) sowie stärkere Variationen im Bewegungsmuster.

Die Lebertumore unterschieden sich sehr stark in ihrer Größe und im CNR zum umgebenden Lebergewebe (siehe Tab. 4.5).

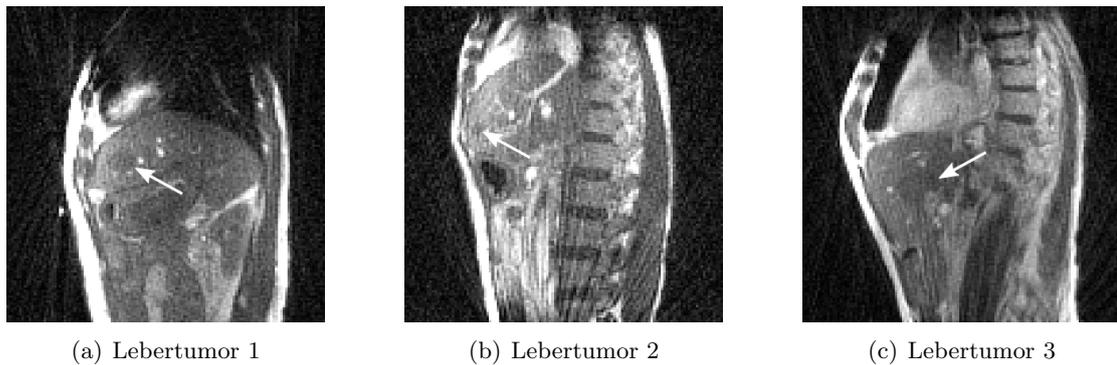


Abb. 4.23: Radiale Bilder der drei radial und kartesisch aufgenommenen Lebertumore (Pfeil).

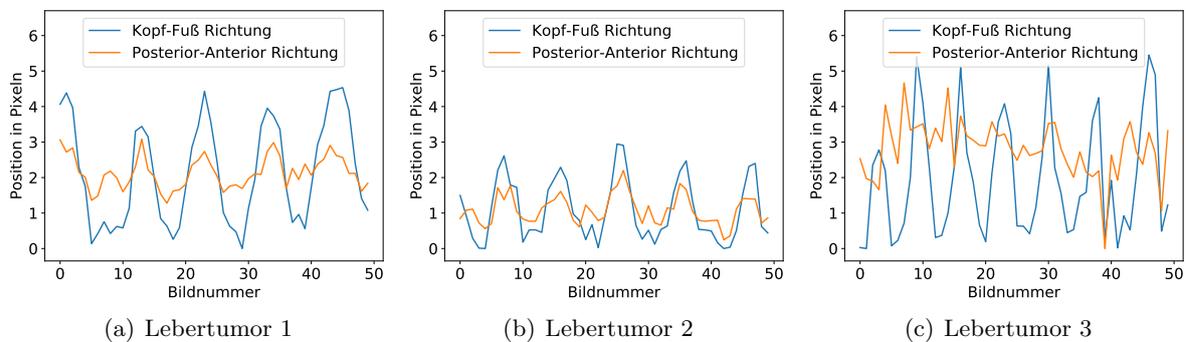


Abb. 4.24: Bewegungsmuster der drei radial aufgenommenen Lebertumore. Die Pixelgröße beträgt 2,3 mm.

	Lebertumor 1	Lebertumor 2	Lebertumor 3
Patient	# 1	# 1	# 2
Geschlecht, Alter in Jahren	M, 57	M, 57	M, 76
Tumorgroße in Pixeln	$70 \pm 5$	$18 \pm 2$	$130 \pm 15$
Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR)	2,44	1,84	1,30

Tab. 4.5: Statistik der drei radial aufgenommenen Lebertumore.

Die Tabelle 4.6 zeigt die Ergebnisse des Intra- und Inter-Beobachtervergleichs der Lebertumore mit radialen Aufnahmen. Beide Vergleiche besitzen zwischen den Tumoren dieselben Trends bezüglich der verschiedenen Metriken, wobei der Intra-Beobachtervergleich stets die höhere Übereinstimmung zeigt. Die Konturen der kontrastreicherer Tumore 1 und 2 besitzen einen vergleichbar kleinen Hausdorff-Abstand und mittleren Konturenabstand. Tumor 2 unterscheidet sich allerdings durch einen geringeren Dice-Koeffizienten. Bei Tumor 3 zeigen Hausdorff- und mittlerer Konturenabstand bereits bei demselben Beobachter starke Abweichungen, die sich bei zwei Beobachtern weiter erhöhen.

Die in Tabelle 4.7 gezeigten Werte des Intra-Beobachtervergleichs der kartesischen Aufnahmen unterscheiden sich nicht signifikant von ihren entsprechenden radialen Werten.

	Lebertumor 1		Lebertumor 2		Lebertumor 3	
Betrachter	1 vs. 1	1 vs. 2	1 vs. 1	1 vs. 2	1 vs. 1	1 vs. 2
Dice-Koeffizient in %	$94 \pm 3$	$83 \pm 5$	$89 \pm 7$	$76 \pm 11$	$88 \pm 5$	$76 \pm 9$
Hausdorff-Abstand in Pixeln	$1,0 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,9$	$8,6 \pm 5,6$
Mittlerer Konturenabstand in Pixeln	$0,3 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,3$	$2,4 \pm 1,5$

Tab. 4.6: Intra- (1 vs. 1) und Inter-Beobachtervergleich (1 vs. 2) der drei radial aufgenommenen Lebertumore.

	Lebertumor 1	Lebertumor 2	Lebertumor 3
Beobachter	1 vs. 1	1 vs. 1	1 vs. 1
Dice-Koeffizient in %	$94 \pm 2$	$92 \pm 6$	$89 \pm 4$
Hausdorff-Abstand in Pixeln	$1,2 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,8$
Mittlerer Konturenabstand in Pixeln	$0,3 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,3$

Tab. 4.7: Intra-Beobachtervergleich (1 vs. 1) der drei kartesisch aufgenommenen Lebertumore.

### 4.3.3 Wahl der Referenzbilder und Hyperparameter

Für alle drei Trackingmethoden wurde zunächst der Einfluss gemeinsamer Parameter, wie der Auswahl geeigneter Referenzbilder, untersucht. Des Weiteren wurde für das U-net eine geeignete Anzahl an Trainingsepochen gesucht.

#### Anzahl der Referenzbilder

Die Trackingmethoden können mit unterschiedlichen Anzahlen von Referenzbildern implementiert werden. Dies hat Einfluss auf die Genauigkeit der Konturen, was anhand eines gesunden Probanden untersucht wurde. Anstatt eines Tumors wurde deshalb die Position eines Querschnitts des Darms (siehe Abb. 4.25) verfolgt und dessen Kontur automatisiert eingezeichnet. Dieser wurde unter freier Atmung radial mit 4 fps aufgenommen. Aus der Bildserie von 50 Aufnahmen wurden die ersten  $x$  Bilder als Referenz für die Tracking-Methoden verwendet und die Performance des Trackings jeweils anhand der letzten 20 Bilder (Bildnummer 30 bis 50) validiert.

Die Anzahl der verwendeten Referenzbilder hatte einen großen Einfluss auf die Genauigkeit der gefundenen Konturen (siehe Tab. 4.8). Stand nur ein Referenzbild zur Verfügung, besitzen die mit B-spline generierten Konturen eine höhere Übereinstimmung mit den manuell gezeichneten Konturen als die beiden anderen Methoden. Das U-net schneidet für ein Referenzbild am schlechtesten, für sämtliche Anzahlen der Referenzbilder größer als 1 hingegen am besten ab. Das MTM konnte mit nur einem Referenzbild nicht in allen Testbildern die Position des Darms im Bild auffinden, was durch die sehr große Standardabweichung sichtbar wird. Wurden mehrere Referenzbilder verwendet, unterscheiden sich die Konturen durch B-spline und MTM nicht signifikant.

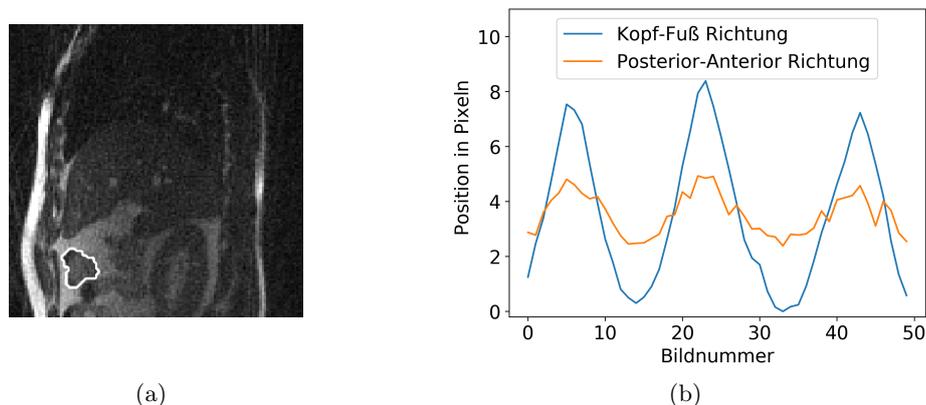


Abb. 4.25: Gesunder Proband (a), bei dem die Bewegung des weiß markierten Darms zeitlich verfolgt wurde (b). Die Pixelgröße beträgt 2,3 mm.

Anzahl Referenzbilder	1	5	10	15	20
U-net mit Augmentation	$74 \pm 8$	$93 \pm 2$	$95 \pm 1$	$94 \pm 2$	$95 \pm 2$
B-spline	$88 \pm 5$	$91 \pm 3$	$92 \pm 2$	$92 \pm 3$	$92 \pm 3$
MTM	$84 \pm 23$	$90 \pm 3$	$92 \pm 2$	$92 \pm 3$	$92 \pm 3$

Tab. 4.8: Vergleich der Anzahl von Referenzbildern auf das Bewegungstracking bei einem gesunden Probanden. Dargestellt ist der Dice-Koeffizient in % gemessen in 20 Bildern.

### Selektion der Referenzbilder

Anhand des Lungentumors 1 wurde die Relevanz einer möglichst großen Variation der Atemzustände in den Referenzbildern untersucht. So wurden als Referenz zum einen die ersten 10 Bilder verwendet, um möglichst alle Phasen der Atembewegung einmal abzudecken, und zum anderen die letzten 10 Bilder, die sich bei angehaltenem Atem kaum voneinander unterscheiden (siehe Abb. 4.22 a).

Den höchsten Dice-Koeffizienten erzielt das U-net mit Augmentation der Trainingsbilder unter Verwendung der sich durch Atmung stark unterscheidenden Referenzbilder 0 bis 9 (siehe Tab. 4.9). Wurden die Referenzbilder 40 bis 49 bei angehaltenem Atmen verwendet, zeigt das U-net in Abhängigkeit der Augmentation eine sehr unterschiedliche Performance. Mit Augmentation der Trainingsbilder, wird in allen Testbildern der Tumor gefunden und der Dice-Koeffizient ist nur eine Standardabweichung kleiner als mit den Referenzbildern 0 bis 9. Ohne Augmentation hingegen kann der Tumor in überhaupt nur 27 Bildern detektiert werden. Auch B-spline profitiert von einer Variabilität der Trainingsdaten, wohingegen dies beim MTM zu keinem signifikanten Unterschied führt.

Trainingsbilder	mit Atmung	ohne Atmung
	0 bis 9	40 bis 49
U-net mit Augmentation	$94 \pm 2$	$92 \pm 4$
U-net ohne Augmentation	$93 \pm 2$	$82 \pm 22^*$
B-spline	$93 \pm 1$	$89 \pm 7$
MTM	$91 \pm 3$	$92 \pm 3$

Tab. 4.9: Vergleich von Referenzbildern mit und ohne Atmung auf das Bewegungstracking bei Lungentumor 1. Dargestellt ist der Dice-Koeffizient in %, gemessen in den jeweils verbliebenen 40 Bildern. \*Dieses Ergebnis bezieht sich auf nur 27 Bilder, da nur in diesen der Tumor detektiert werden konnte.

### Auswahl der Epochenzahl

Das U-net kann mit unterschiedlich vielen Epochen trainiert werden, wobei pro Epoche alle Trainingsbilder einmal zur Optimierung der Netzwerkparameter verwendet werden. Der Trainingsfortschritt kann dabei durch den logarithmischen Verlust visualisiert werden. Dafür wurde das Netzwerk mit 10 Bildern mit Darmkonturen des gesunden Probanden trainiert und mit 20 Bildern getestet. Der Trainings- und Testverlust nimmt am Anfang des Trainings schnell ab und flacht dann ab (siehe Abb. 4.26). Nach 82 Epochen erreicht der Testverlust sein Minimum. Der Trainingsverlust wird erst nach 187 Epochen minimal. Im Folgenden verlief das Training stets über 150 Epochen.

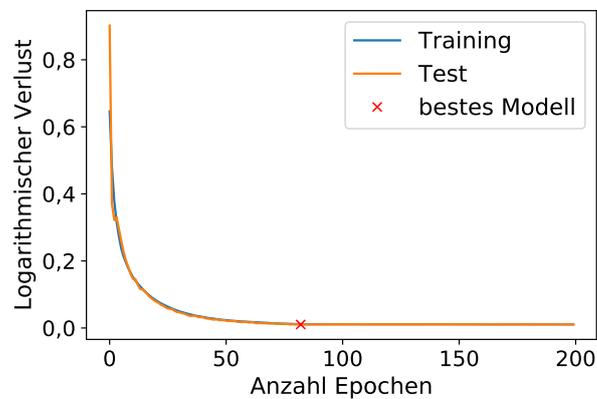


Abb. 4.26: Trainings- und Testverlust während des Trainings des U-net.

#### 4.3.4 Tracking der Lungentumore mit Bildern der Produktsequenz

Mit der nun gefundenen Wahl für die Referenzbilder und Hyperparameter wurden die drei Tracking-Methoden auf die Bilder der Produktsequenz angewendet. Mit den jeweils ersten 10 Lungentumorbildern als Referenz wurden die Tumorkonturen in den verbliebenen 40 Bildern automatisch generiert. Das Ergebnis wurde mit dem Dice-Koeffizienten quantifiziert (siehe Tab. 4.10).

Bei Lungentumor 1 und 3 liegt das U-net durchschnittlich nur 1 % unterhalb des Intra-Beobachtervergleichs und liefert damit die höchste Übereinstimmung. Beim zweiten, nur wenige Pixel großen Lungentumor, besitzt das MTM den höchsten Dice-Koeffizienten, der sich aber nicht signifikant von den Ergebnissen der beiden anderen Methoden unterscheidet.

	Lungentumor 1	Lungentumor 2	Lungentumor 3
Intra-Beobachter	95 ± 2	94 ± 4	92 ± 3
U-net	94 ± 2	90 ± 5	91 ± 2
B-spline	93 ± 1	90 ± 5	89 ± 3
MTM	91 ± 3	91 ± 5	89 ± 3

Tab. 4.10: Ergebnisse des Trackings der mit der Produktsequenz aufgenommenen Lungentumore gemessen mit dem Dice-Koeffizienten in %.

#### 4.3.5 Tracking der Lebertumore mit Bildern zunehmender Bildrate

Im Folgenden wird ausführlich das Tracking mit Bildern untersucht, die unterschiedliche Rekonstruktionsfenster und somit unterschiedliche Bildraten besitzen. Dafür wird die Genauigkeit der automatisch generierten Tumorkonturen bei radialen und kartesischen Aufnahmen unterschiedlicher Dauer quantifiziert.

##### Multi-Template-Matching

Zunächst wurde das MTM auf radiale Bilder mit kleinen Rekonstruktionsfenstern angewandt und separat betrachtet (siehe Tab. 4.11). Bei Bildern aus 128 Speichen wird noch ein durchschnittlicher Dice-Koeffizient von > 90 % erreicht, der schon bei 80 Speichen auf 72 % abfällt. Bei Bildern aus 40 Speichen ist das MTM nicht mehr in der Lage, den Tumor im Bild zu finden.

Anzahl Speichen	128	80	40
MTM	91 ± 4	72 ± 36	4 ± 19

Tab. 4.11: Ergebnisse des MTM des radial aufgenommenen Lebertumors 1 mit unterschiedlicher Speichenanzahl, gemessen mit dem Dice-Koeffizienten in %.

Aufgrund der schlechten Performance des MTM bei unterabgetasteten Bildern wurden im Folgenden nur noch die Tracking-Methoden U-net und B-spline verwendet.

### U-net und B-spline

Das automatische Detektieren der Konturen der drei Lebertumore mit den Tracking-Methoden U-net und B-spline wurde genauer untersucht. Dabei wurde die Genauigkeit des Trackings für Rekonstruktionsfenster zwischen 128 und 10 Speichen mit drei verschiedenen Metriken quantifiziert (siehe Abb. 4.27). Die Boxplots repräsentieren den Bereich vom ersten bis dritten Quartil mit einer Mittellinie für den Median. Die Antennen (Whiskers) decken Punkte im Bereich des maximal 1,5-fachen Interquartilsabstands außerhalb der Box ab. Weitere Ausreißer sind als einzelne Punkte abgebildet.

Die höchste Übereinstimmung zwischen Tumorkonturen liegt mit einer Ausnahme (Hausdorff-Abstand von Tumor 3) beim Intra-Beobachervergleich vor. Der Trend bei allen computer-generierten Tumorkonturen zeigt unabhängig von der verwendeten Tracking-Methode für kleiner werdende Rekonstruktionsfenster ein schlechter werdendes Tracking und eine Zunahme von Ausreißern auf: der durchschnittliche Dice-Koeffizient sinkt, Hausdorff- und mittlerer Konturenabstand steigen an.

Die mit dem U-net generierten Konturen zeigen in den meisten Fällen eine höhere Übereinstimmung mit den manuell gezeichneten Referenzkonturen als die durch B-spline erzeugten Konturen. Nur für manche sehr kleine Rekonstruktionsfenster zeigt B-spline eine bessere Performance, im Besonderen bezüglich des Dice-Koeffizienten. Allerdings gelingt es mit B-spline, in jedem Bild den Tumor zu detektieren ( $n$  beträgt immer 200). Dies gelingt U-net bei den stark unterabgetasteten Bildern nicht immer.

Wie im Intra-Beobachervergleich zeichnet sich auch das Tracking von Tumor 1 im Allgemeinen durch einen hohen Dice-Koeffizienten aus. Die Trackings von Tumor 1 und 2 besitzen beide geringe Hausdorff- und mittlere Konturenabstände. Betrachtet man nur Rekonstruktionsfenster von mindestens 30 Speichen, so erreicht das U-net für Tumor 1 einen durchschnittlichen Dice-Koeffizienten von  $\geq 90\%$ . Für Tumor 1 und 2 ist der Hausdorff-Abstand dabei  $\leq 1,4$  Pixel und der mittlere Konturenabstand  $\leq 0,5$  Pixel im Durchschnitt. Der mittlere Konturenabstand bei Tumor 3, der bereits eine hohe Intra-Beobachter-Abweichung hat, beträgt in diesem Bereich durchschnittlich  $\leq 1,0$  Pixel.

Werden dieselben Lebertumore innerhalb der kartesischen Aufnahmen getrackt (siehe Abb. 4.28) zeigt sich ein ähnliches Verhalten wie bei den radialen Bildern. Auch hier schneidet das U-net in fast allen Vergleichen besser ab als B-spline. Bei den kartesischen Aufnahmen gelingt es dem U-net, bis auf eine Ausnahme (Tumor 2 mit 10 Linien) nun auch für alle Test-Settings, in allen Bildern den Tumor zu finden. Zudem steigert sich die Tracking-Performance bei den kartesischen Bildern im Vergleich zu radialen insbesondere bei kleinen Rekonstruktionsfenstern, während sie bei großen Rekonstruktionsfenstern vergleichbar bleibt.

Unter Verwendung der kartesischen Bilder erreicht das U-net sogar bis zu einer Rekonstruktionsfenstergröße von mindestens 20 Linien bei Tumor 1 einen durchschnittlichen Dice-Koeffizienten von  $\geq 90\%$  sowie für Tumor 1 und 2 einen Hausdorff-Abstand von  $\leq 1,4$  Pixel und einen mittleren Konturenabstand von  $\leq 0,5$  Pixel im Durchschnitt. Selbst für Bilder aus 10 Linien variieren diese Werte nur um 1 % bzw. 0,1 Pixel.

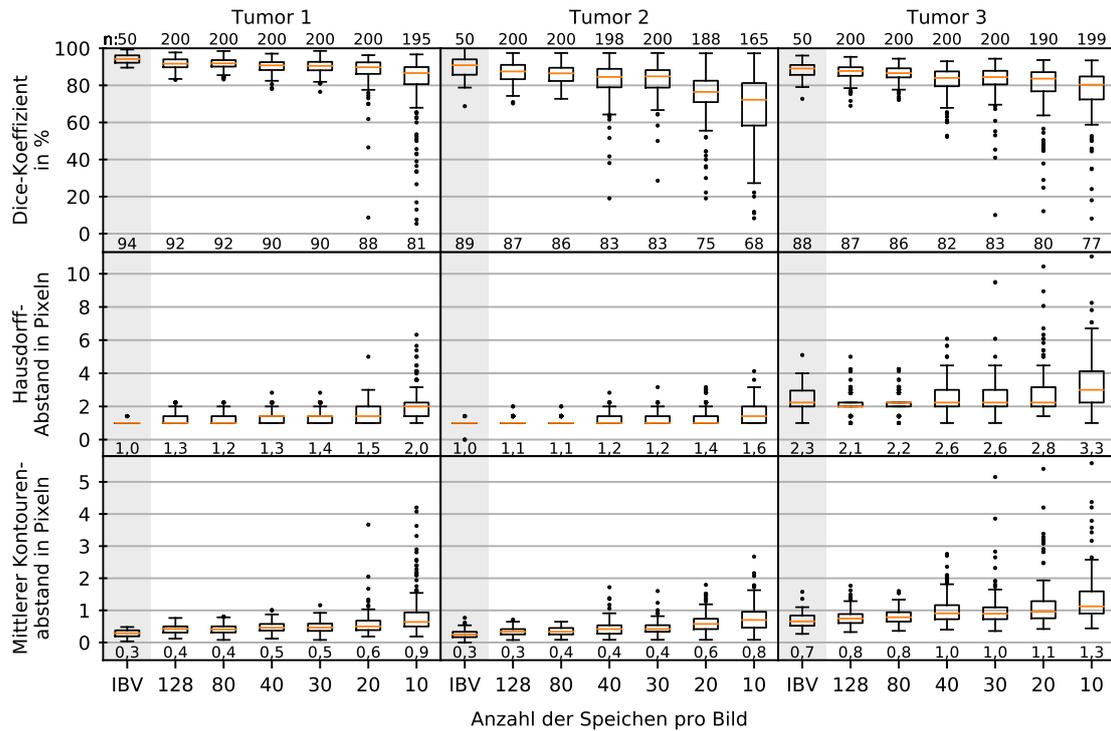
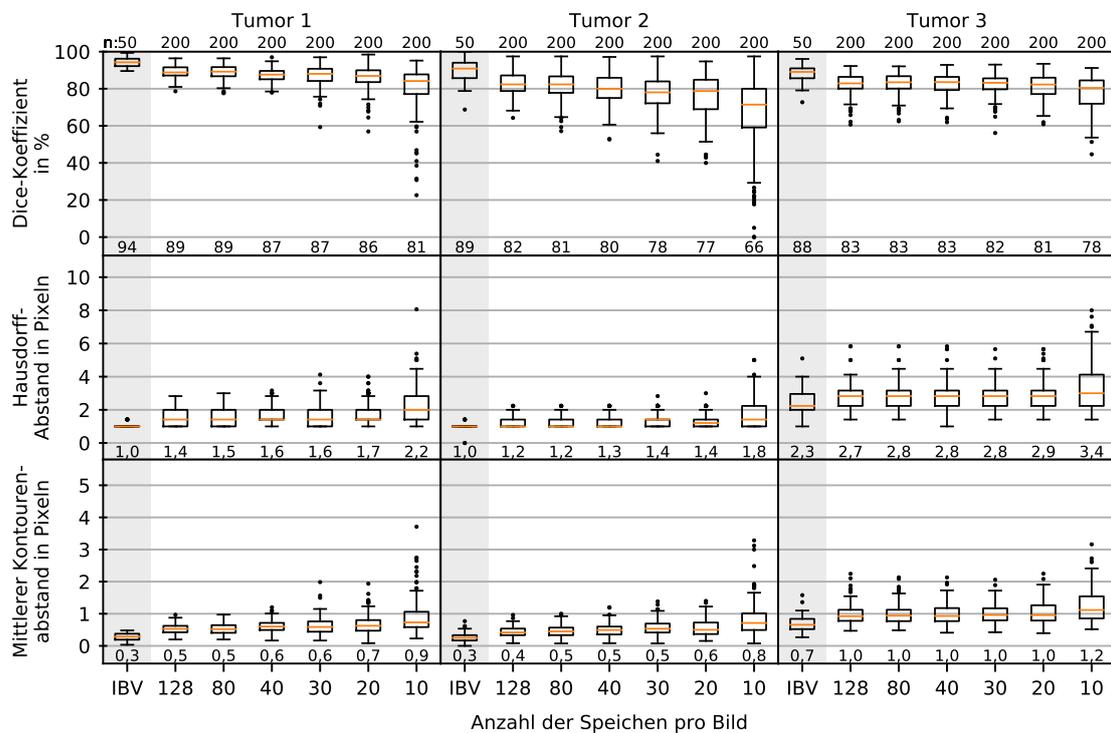
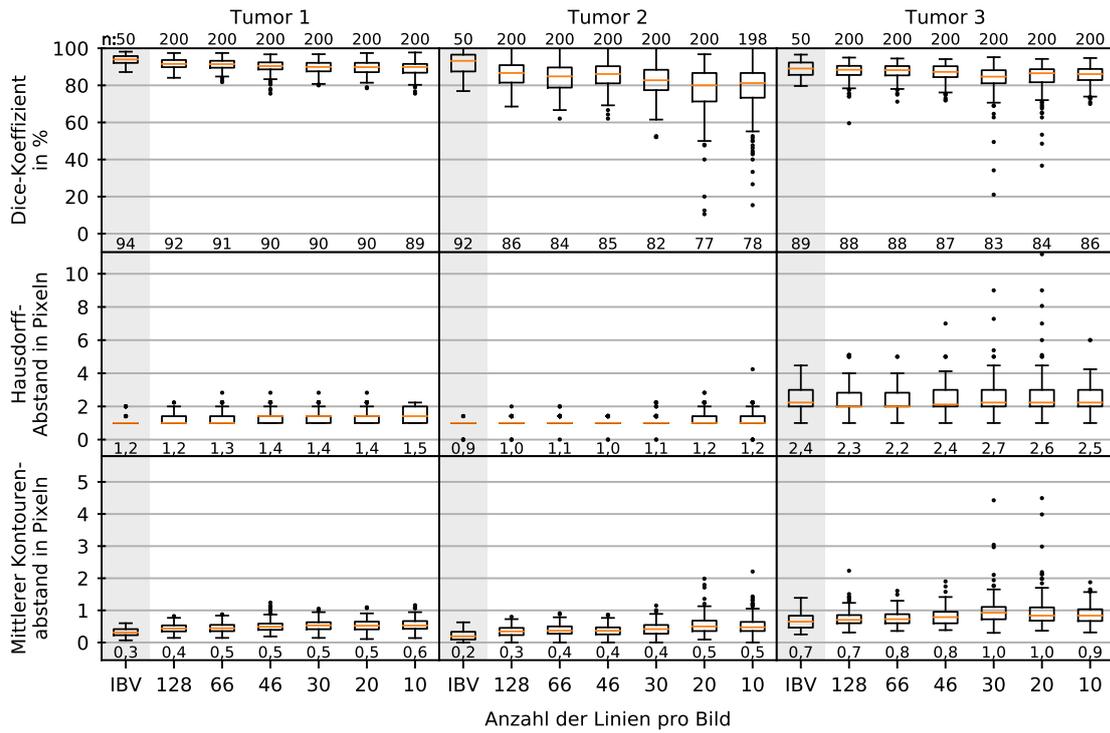
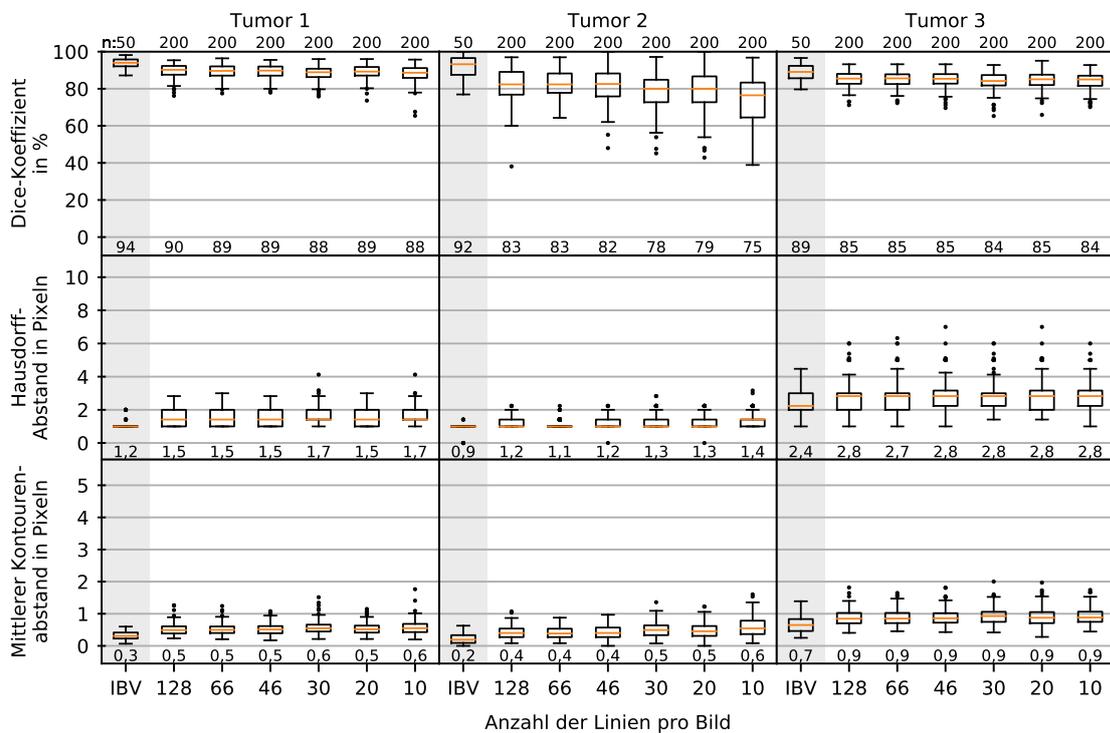
(a) Tracking-Methode: **U-net**(b) Tracking-Methode: **B-spline**

Abb. 4.27: Ergebnisse des Bewegungstrackings mittels U-net (a) und B-spline (b) der drei radial aufgenommenen Lebertumore mit unterschiedlichen Rekonstruktionsfenstern. Zusätzlich ist der Intra-Beobachervergleich (IBV, grau hinterlegt) gezeigt. Unterhalb der Boxplots ist der jeweilige Mittelwert angegeben. Die oberen Zahlen (n) geben die Gesamtheit der Bilder an, in denen ein Tumor detektiert wurde. Modifizierte Darstellung aus Publikation [62].



(a) Tracking-Methode: U-net



(b) Tracking-Methode: B-spline

Abb. 4.28: Ergebnisse des Bewegungstrackings mittels U-net (a) und B-spline (b) der drei kartesisch aufgenommenen Lebertumore mit unterschiedlichen Rekonstruktionsfenstern. Zusätzlich ist der Intra-Beobachtervergleich (IBV, grau hinterlegt) gezeigt. Unterhalb der Boxplots ist der jeweilige Mittelwert angegeben. Die oberen Zahlen (n) geben die Gesamtheit der Bilder an, in denen ein Tumor detektiert wurde.

Für eine größere statistische Aussagekraft wurde beim Tumortracking eine 5-fache Kreuzvalidierung verwendet. Die Abbildung 4.29 zeigt exemplarisch, dass innerhalb der Kreuzvalidierung keine signifikanten Unterschiede zwischen den fünf Durchläufen auftraten. Bei den beiden ausgewählten Test-Settings ist die Standardabweichung innerhalb eines Durchlaufs stets größer als die Schwankungen des Mittelwertes zwischen den Durchläufen.

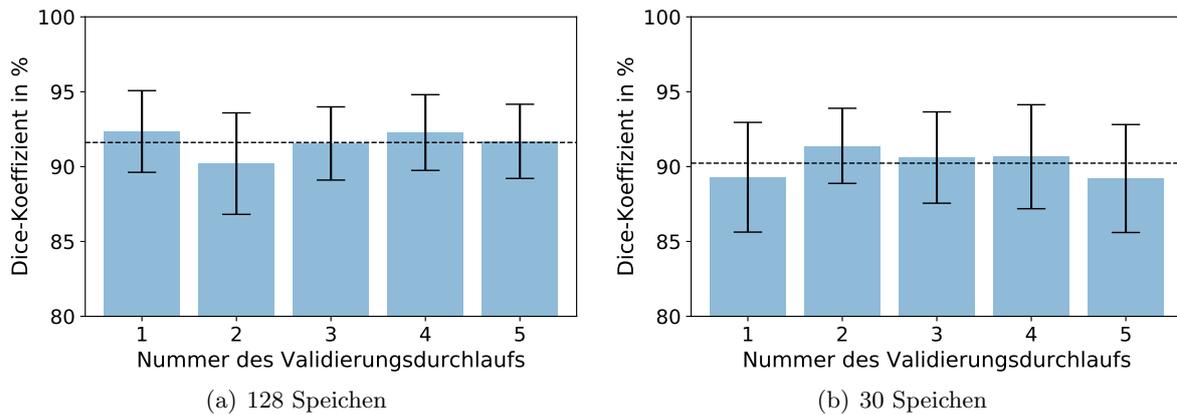


Abb. 4.29: Untersuchung der Tracking-Unterschiede innerhalb der 5-fachen Kreuzvalidierung bei radiellen Aufnahmen des Lebertumors 1 mit 128 Speicher (a) und 30 Speicher (b) pro Bild. Die Balkendiagramme zeigen Mittelwert und Standardabweichung des Dice-Koeffizienten sowie den Gesamtschnitt (gestrichelte Linie).

### 4.3.6 Rechenzeit

Die Rechenzeit zum automatischen Generieren der Tumorkontur pro Bild ist in der Tabelle 4.12 aufgelistet. Die schnellste Methode war das MTM, gefolgt vom U-net. Beim U-net kommt vor dem eigentlichen Tracking ein einmaliges Training von 7,5 min hinzu. Während des Trainings mussten insgesamt 2 161 361 Parameter gefunden und optimiert werden.

Tracking	Rechenzeit pro Bild
U-net	53 ms
B-spline	$7,0 \cdot 10^3$ ms
MTM	5,0 ms

Tab. 4.12: Rechenzeit der drei Tracking-Methoden.

### 4.3.7 Bilder mit Rauschunterdrückung

Gerade bei den Bildern kleiner Rekonstruktionsfenster kam es, wie im letzten Abschnitt gesehen, zu einem Abfall der Trackingperformance. Diesem Abfall wurde durch eine Rauschunterdrückung in der Bildnachverarbeitung versucht entgegenzuwirken. Im folgenden Vergleich mit jeweils unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden für radiale und kartesische Bilder wurde der Lebertumor 1 durch das U-net getrackt.

Die radialen Rohdaten wurden zunächst per NUFFT bzw. iterativer SENSE rekonstruiert und die Bilder im Anschluss optional der Rauschunterdrückung unterzogen. Die Rauschunterdrückung hatte einen großen Einfluss auf die Resultate des Trackings (siehe Abb. 4.30). Diese verbesserten sich sowohl bei den mit NUFFT als auch bei den mit SENSE rekonstruierten Bildern. So ließ sich der Tumor in den per Rauschunterdrückung optimierten NUFFT-Bildern genauer tracken als in den SENSE-Bildern ohne Nachverarbeitung. Generell liefern die SENSE-Bilder mit Rauschunterdrückung die höchste Übereinstimmung mit den manuell gezeichneten Konturen. Die Anzahl der Ausreißer reduziert sich und selbst beim kleinsten Rekonstruktionsfenster von 10 Speichen wird der Tumor in allen 200 SENSE-Bildern mit Rauschunterdrückung detektiert. Dabei liegt der durchschnittliche Dice-Koeffizient nur 2% unterhalb des Vergleichswerts von Bildern aus 128 Speichen. Bezüglich des mittleren Konturenabstandes liegt diese Abweichung bei nur 0,1 Pixel und der Mittelwert des Hausdorff-Abstands bleibt unverändert.

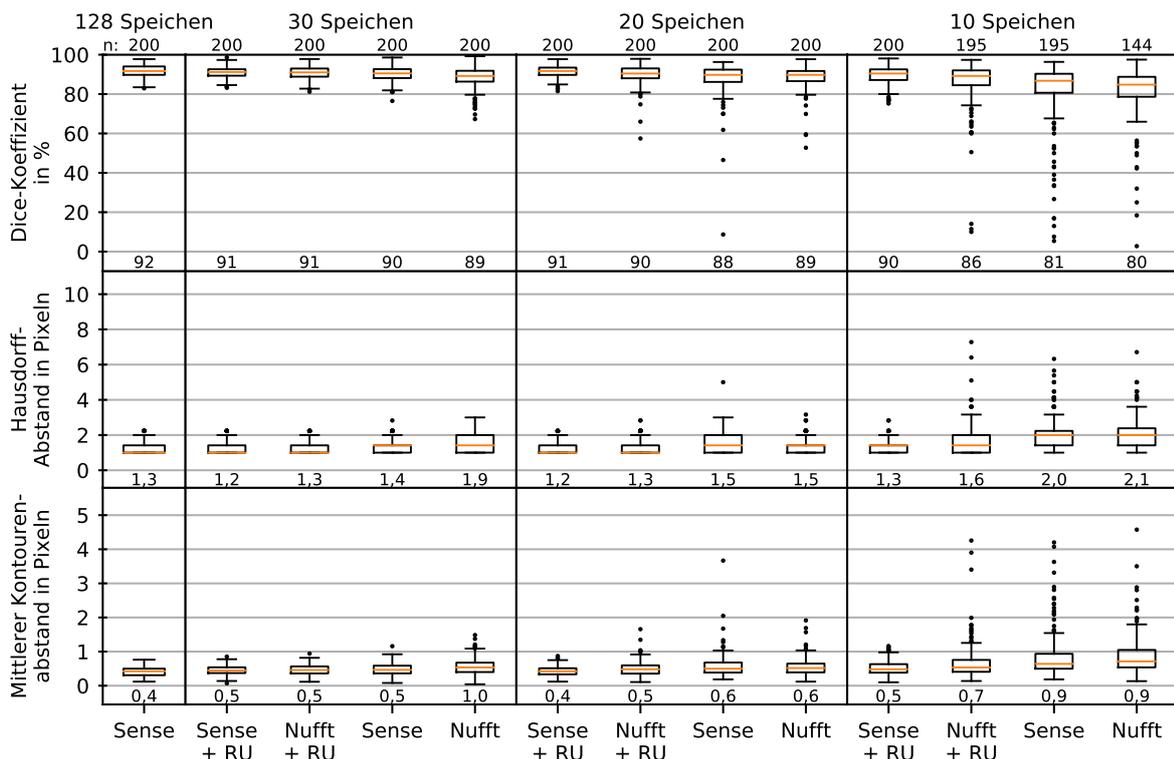


Abb. 4.30: U-net-Tracking bei radialen Bildern mit und ohne Rauschunterdrückung (RU). Verwendet wurden Aufnahmen des Lebertumors 1 mit verschiedenen großen Rekonstruktionsfenstern. Bei den NUFFT-Bildern aus 30 und 20 Speichen gab es wenige außerhalb der Skala liegende Ausreißer. Unterhalb der Boxplots ist der jeweilige Mittelwert angegeben. Die oberen Zahlen (n) geben die Gesamtheit der Bilder an, in denen ein Tumor detektiert wurde.

Bei den kartesischen Aufnahmen fällt die Veränderung durch die Rauschunterdrückung deutlich geringer aus (siehe Abb. 4.31). Das Tracking in den mit GRAPPA rekonstruierten Bildern zeigt aufgrund der Bildnachverarbeitung eine kleine Verbesserung. Bei den nach der Null-Füllung fehlender Linien mit FFT rekonstruierten Bildern ist dies nur bei einem Rekonstruktionsfenster aus 10 Linien zu beobachten. Die Trackingperformance der FFT-Bilder mit Rauschunterdrückung ist im Allgemeinen etwas besser als bei den GRAPPA-Bildern mit Rauschunterdrückung. Bei Rekonstruktionsfenstern aus nur 10 Linien besitzen die FFT-Bilder mit Rauschunterdrückung die beste Tracking-Performance: der durchschnittliche Dice-Koeffizient liegt nur 1 % unterhalb des Trackings von vollständig abgetasteten Bildern aus 128 Linien, der mittlere Konturenabstand nur 0,1 Pixel oberhalb und der Hausdorff-Abstand gleich auf.

Vergleicht man erneut radiale SENSE-Bilder mit kartesischen Aufnahmen, lässt sich bei allen untersuchten Rekonstruktionsfenstern nach der Anwendung der Rauschunterdrückung kein signifikanter Unterschied mehr feststellen.

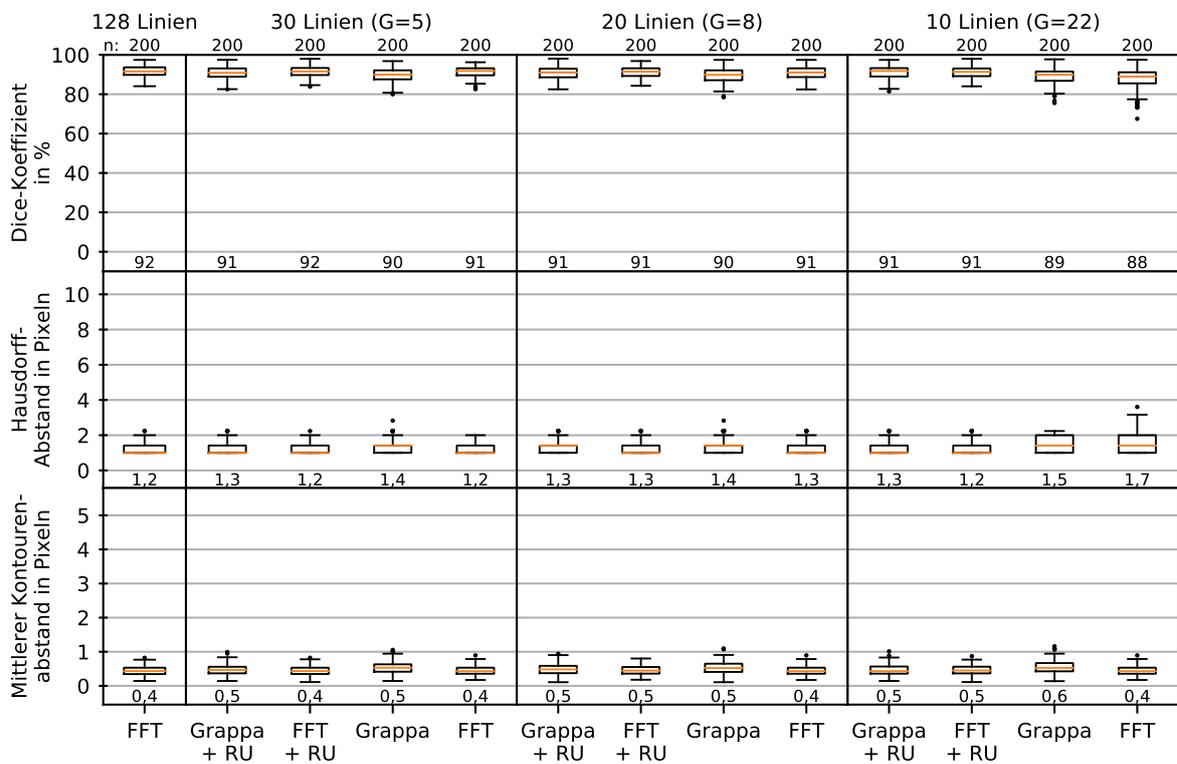


Abb. 4.31: U-net-Tracking bei kartesischen Bildern mit und ohne Rauschunterdrückung (RU). Verwendet wurden Aufnahmen des Lebertumors 1 mit verschiedenen großen Rekonstruktionsfenstern. Unterhalb der Boxplots ist der jeweilige Mittelwert angegeben. Die oberen Zahlen (n) geben die Gesamtheit der Bilder an, in denen ein Tumor detektiert wurde.

Die Trainingszeit des U-net für die Rauschunterdrückung betrug 24 min. Die Berechnung der Rauschunterdrückung eines Bildes nahm mit 53 ms dieselbe Laufzeit wie das Tracking in Anspruch.

## 4.4 Mehrschicht-Aufnahmen und 3D-Tracking

Im folgenden Abschnitt werden die mit der CROSSBARS-Sequenz aufgenommenen Mehrschicht-Aufnahmen untersucht. Diese wurden sowohl am Auflösungsphantom als auch in-vivo gemacht. Mithilfe der in-vivo-Bilder wurde die Atembewegung der Niere dreidimensional getrackt.

### 4.4.1 Auflösungsphantom

Die Abbildung 4.32 zeigt die verzahnte bSSFP-Aufnahme zweier mit der CROSSBARS-Sequenz aufgenommener Schichten. Das Auflösungsphantom wurde im Isozentrum des MR-Linac positioniert. Die Bilder wurden aus 128 Speichen bzw. Linien rekonstruiert. Die Aufnahme pro Speiche bzw. Linie dauerte deutlich länger als bei klassischen zweidimensionalen Aufnahmen:  $TR = 9,2 \text{ ms}$  und  $TE = 4,6 \text{ ms}$ . In allen 2-Schicht-Bildern ist zentral ein dunkler vertikaler Streifen geringer Signalintensität zu sehen, in dem sich die beiden aufgenommenen Schichten überlappen. Die Schichtdicke betrug  $7,5 \text{ mm}$  bei einem Sichtfeld von  $375 \times 375 \text{ mm}^2$ .

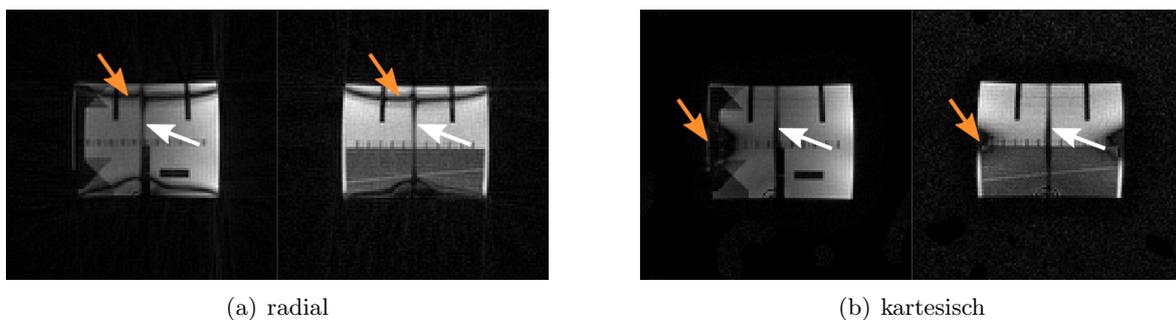


Abb. 4.32: Radiale (a) und kartesische (b) Aufnahmen von zwei orthogonalen Schichten des Auflösungsphantoms. Schichtorientierung von links nach rechts: sagittal, coronal. Es gibt Bereiche mit Signalauslöschung im Schnittbereich der beiden Schichten (weiße Pfeile) und aufgrund von Banding-Artefakte (orangefarbene Pfeile).

Werden in jeder TR Daten aus drei Schichten aufgenommen (siehe Abb. 4.33), verlängern sich die Zeiten noch weiter:  $TR = 13,6 \text{ ms}$  und  $TE = 6,8 \text{ ms}$ . In den 3-Schicht-Bildern sind nun ein vertikaler und ein horizontaler Streifen geringer Signalintensität zu sehen, wo sich die drei Schichten jeweils schneiden.

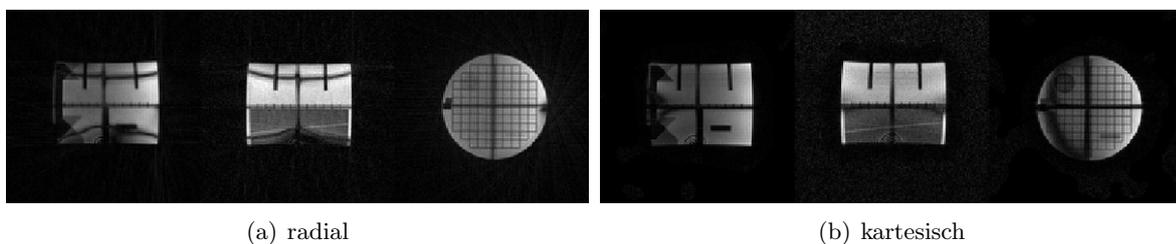


Abb. 4.33: Radiale (a) und kartesische (b) Aufnahmen von drei orthogonalen Schichten des Auflösungsphantoms. Schichtorientierung von links nach rechts: sagittal, coronal, transversal.

Bei allen radialen Aufnahmen, mit Ausnahme der transversalen Schicht, sind Banding-Artefakte zu beobachten. Bei der 3-Schicht-Aufnahme liegen diese näher am Bildzentrum als bei der 2-Schicht-Aufnahme.

#### 4.4.2 In-vivo

Für die in-vivo-Aufnahmen wurden dieselben Sequenzparameter wie beim Phantom verwendet. Hier wurden die Schichten so positioniert, dass sie sich innerhalb der Niere schneiden, wie an den dunklen Linien des Schnittbereiches sichtbar wird (siehe Abb. 4.34 und Abb. 4.35). In den in-vivo-Bildern treten im Vergleich zu den Phantom-Aufnahmen verstärkt Banding-Artefakte auf.

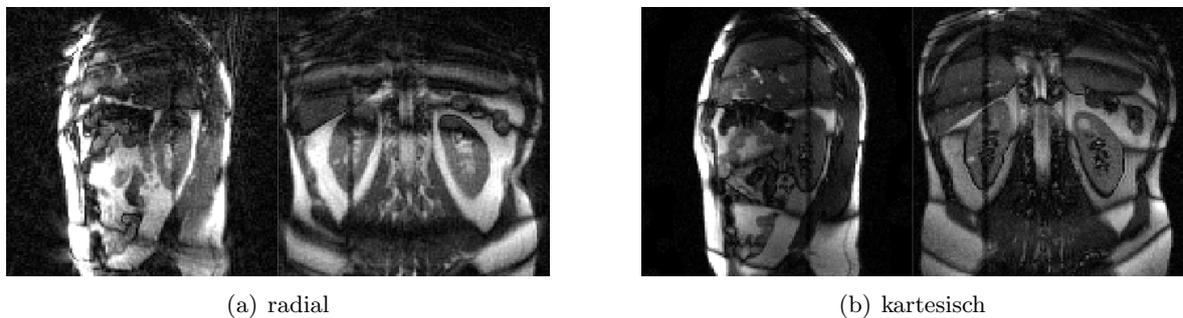


Abb. 4.34: Radiale (a) und kartesische (b) in-vivo-Aufnahmen von zwei orthogonalen Schichten eines gesunden Probanden. Schichtorientierung von links nach rechts: sagittal, coronal.

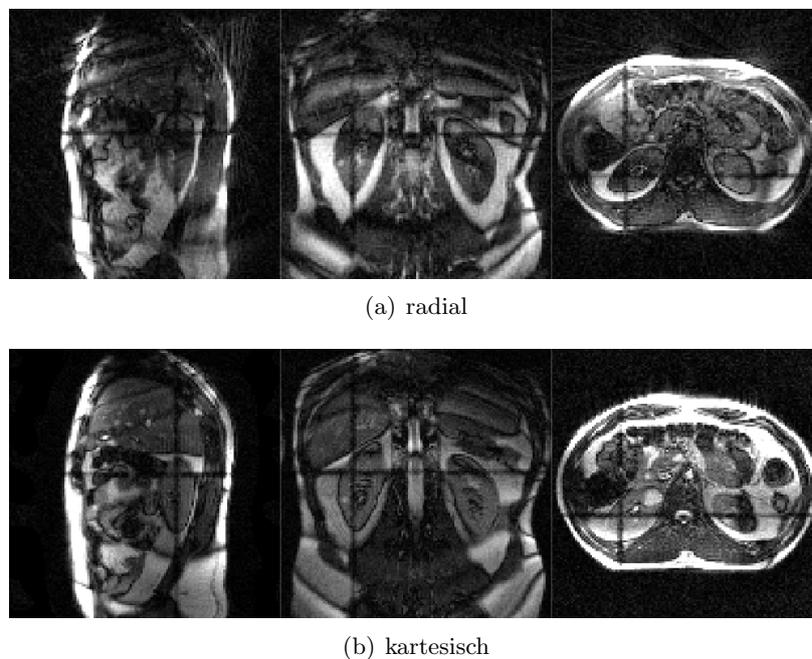


Abb. 4.35: Radiale (a) und kartesische (b) in-vivo-Aufnahmen von drei orthogonalen Schichten eines gesunden Probanden. Schichtorientierung von links nach rechts: sagittal, coronal, transversal.

### Schichtdicke

Die in-vivo-2-Schicht-Aufnahmen wurden neben der bislang verwendeten Schichtdicke von 7,5 mm auch mit 5,5 mm Schichtdicke gemacht (siehe Abb. 4.36). Dadurch verlängerte sich die TR von 9,2 ms auf 11 ms. Der limitierende Faktor war dabei die Stärke der Gradienten. Bei größerer TR bewegen sich die Banding-Artefakte in Richtung der Bildmitte (Pfeile). Wird die Schichtdicke reduziert, so beeinflusst dies auch das SNR im Bild. Das SNR der Niere reduziert sich in der sagittalen Schicht von 3,0 auf 2,8 und in der coronalen Schicht von 3,4 auf 3,1.

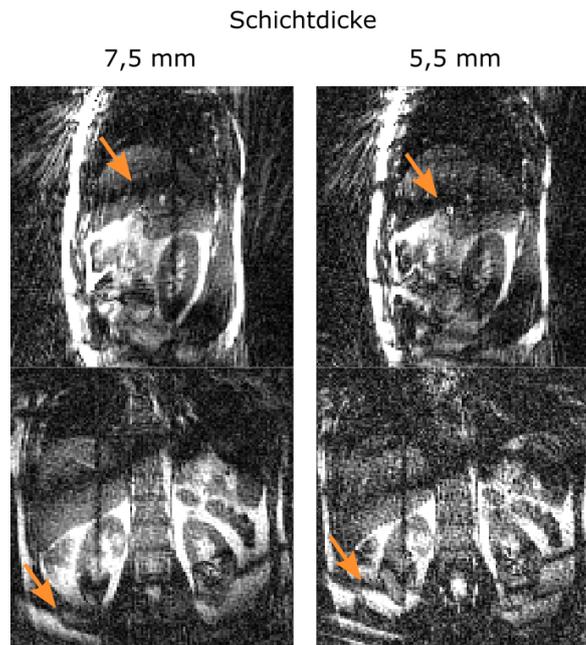


Abb. 4.36: Einfluss der durch die Schichtdicke bedingten TR auf die Banding-Artefakte (Pfeil). Bilder aus 54 Speichen.

### 4.4.3 3D-Tracking

Abschließend wurden mit den radialen 2-Schicht-Aufnahmen des gesunden Probanden die Atembewegung der Niere in allen drei Raumrichtungen getrackt. Das Tracking erfolgte durch die Registrierung eines 3D-Referenzbildes auf die beiden in Echtzeit aufgenommenen Schichten. Dabei kamen die in dieser Arbeit zuvor gezeigten Methoden für zweidimensionale Bilder zum Einsatz.

Zunächst wurde ein vollständiges 3D-Bild der Niere aus 32 Schichten bei angehaltenem Atem aufgenommen (siehe Abb. 4.37). Die Niere wurde in allen Schichten manuell segmentiert. Dieses Bild diente als Referenz.

Die CROSSBARS-Sequenz nahm sagittale und coronale Bilder mit jeweils 18 Speichen auf. Dies entspricht einer Bildrate von 6,0 fps pro Doppelschicht. Zum Maximieren der Bildqualität wurden die Bilder durch die iterative SENSE rekonstruiert und anschließend der Rauschunterdrückung unterzogen. Die Rauschunterdrückung wurde vorab mit 50 Bildpaaren aus 18 und 54 Speichen (2,0 fps) trainiert (siehe Abb. 4.38).

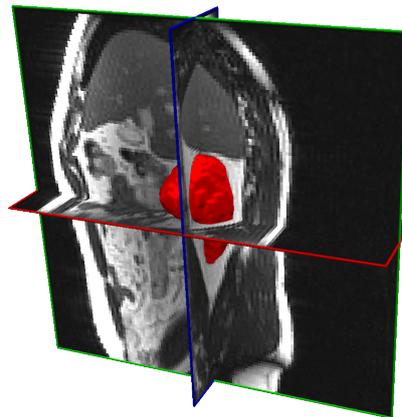


Abb. 4.37: 3D-Aufnahme der manuell segmentierten Niere als Referenzvolumen für das 3D-Tracking.

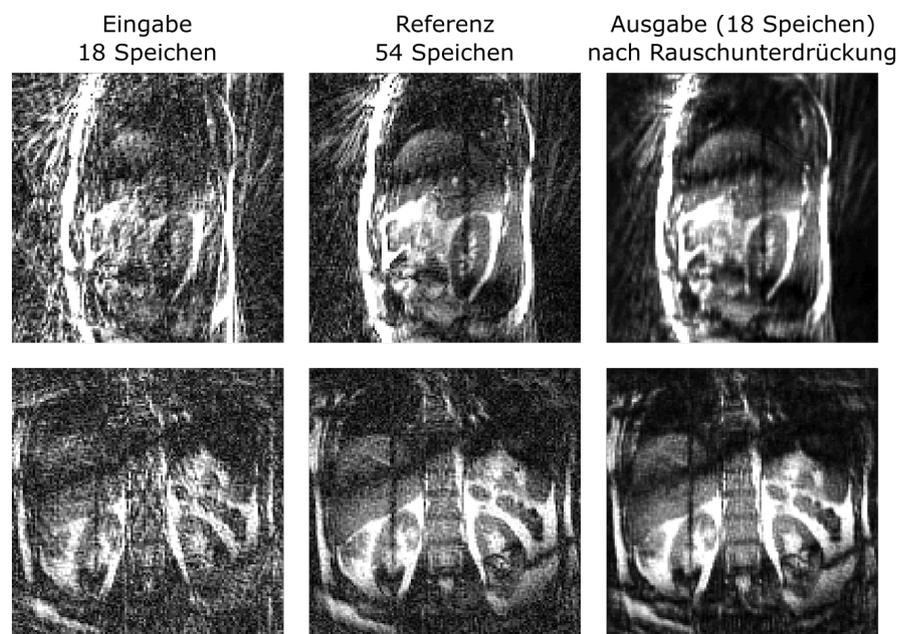


Abb. 4.38: 2-Schichtaufnahmen aus 18 Speichen für das 3D-Tracking vor und nach der Rauschunterdrückung. Zum Training dienten Bilder aus 54 Speichen.

Ein zweites U-net generierte in den resultierenden Bildern die Kontur der Niere. Wie zuvor wurden hierfür 10 Referenzbilder mit manuell eingezeichneter Kontur verwendet. Die automatisch generierten Konturen waren von dem Bereich geringer Signalintensität unbeeinflusst (siehe Abb. 4.39 a).

Für das 3D-Tracking wurden ausschließlich die binären Segmentierungs-Masken der Niere verwendet. In den 40 Bildern einer Videoaufnahme wurden auf die beiden senkrecht aufeinander stehenden Masken der Niere die Voxel des 3D-Referenzbildes mittels kohärenten Punktdrift registriert. Die jeweilige Verschiebung des Referenzvolumens entlang der drei Raumrichtungen lieferte die Bewegung der Niere (siehe Abb. 4.39 b-d).

Zur Validierung des 3D-Trackings wurde die Position der Niere innerhalb der sagittalen und coronalen Schicht jeweils zusätzlich auch noch per Multi-Template-Matching bestimmt. So konnte die 3D-Verschiebung des kohärenten Punktdrifts mit den 2D-Verschiebungen des MTM verglichen werden. Im Falle eines idealen Trackings sollten in jedem Plot alle Bewegungskurven genau übereinander liegen. Die durch MTM gefundene Position in Kopf-Fuß-Richtung unterscheidet sich zwischen sagittaler und coronaler Schicht um durchschnittliche  $(0,2 \pm 0,6)$  Pixel. Die Kurve des kohärenten Punktdrifts weicht sowohl von dem sagittalen als auch vom coronalen MTM um  $(0,1 \pm 0,4)$  Pixel ab. Die Bewegungsamplitude der Niere beim Atmen ist in Anterior-Posterior- und Rechts-Links-Richtung deutlich geringer. Beim 2D-Tracking ist der Atemzyklus in diesen beiden Richtungen noch schwach erkennbar. Für das 3D-Tracking ist dies nicht mehr möglich. 2D- und 3D-Tracking liegen bezüglich der Anterior-Posterior-Bewegung um  $(1,1 \pm 0,9)$  Pixel und bei der Rechts-Links-Bewegung um  $(0,7 \pm 0,6)$  Pixel auseinander.

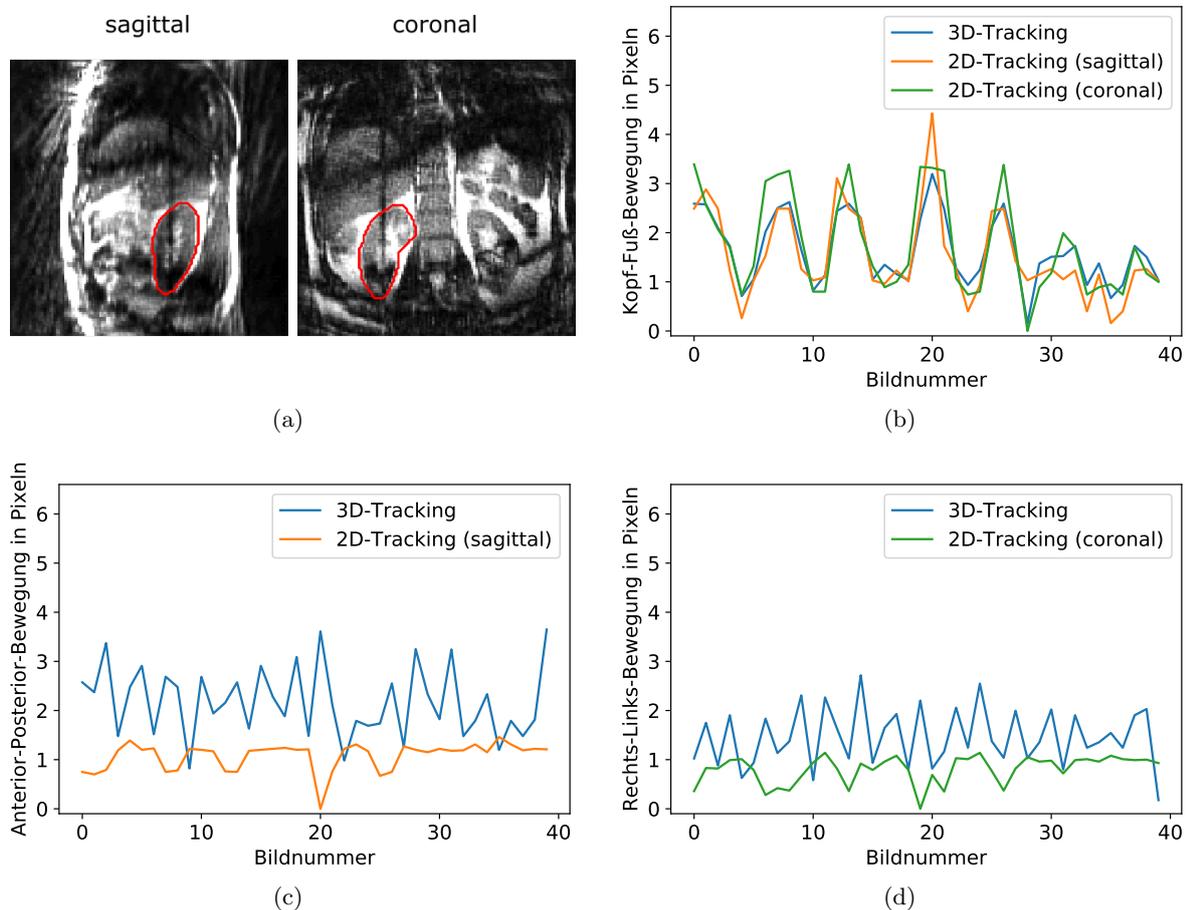


Abb. 4.39: Ergebnisse des 3D-Trackings. Auf die automatisch erzeugten Nierenkonturen der zwei orthogonalen Schichten (a) wurde das Referenzvolumen durch kohärenten Punktdrift registriert (3D-Tracking). Dies liefert die Bewegung entlang der drei Raumrichtungen (b-d). Zusätzlich wurde die Position jeweils innerhalb beider Schichten durch ein Multi-Template-Matching bestimmt (2D-Tracking).

## 5 | Diskussion

### 5.1 Optimierung der Bildaufnahme

Aufgrund des geringen Magnetfelds erzeugt der MR-Linac signalschwache Bilder im Vergleich zu klassischen MRT-Scannern. Deshalb musste die Aufnahme der Rohdaten zum Zweck einer möglichst hohen Signalausbeute angepasst werden. In früheren Studien wurden bislang an MR-Linacs mit 0,35 T primär kartesische Aufnahmen gemacht bzw. radiale Aufnahmen bei MR-Linacs mit 1,5 T (wie z. B. [68]). Deshalb wurden in dieser Arbeit die Möglichkeiten von radialen Aufnahmen an einem Niedrigfeld-MR-Linac untersucht und mit kartesischen verglichen.

Wird das MR-Signal mit den eng am Patienten anliegenden Oberflächenspulen empfangen, vergrößert dies die Sensitivität im Vergleich zu der im MR-Linac verbauten Körperspule. Zudem ermöglichen mehrere Empfangskanäle eine parallele Bildgebung. Die räumliche Anordnung der Spulen liefert zusätzliche Informationen für die Bildrekonstruktion. Durch zusätzliche Sensitivitätsprofile können in jedem Einzelkanalbild die Bereiche hoher Signalbeiträge identifiziert werden. Bereiche geringer Signalintensitäten, die für Bildrauschen verantwortlich sind, können so bei der Kombination der Einzelkanäle unterdrückt und das Rauschen im Gesamtbild reduziert werden.

Die geringe Magnetfeldstärke  $B_0$  des hier verwendeten MR-Linac reduziert nicht nur das SNR, sondern beeinflusst auch den optimalen Flipwinkel der Magnetisierung. Der für eine bSSFPF-Sequenz optimale Flipwinkel erhöht sich im Vergleich zu klinischen MRT-Geräten mit 1,5 T und kann Werte von bis zu  $130^\circ$  annehmen [69]. In dieser Arbeit wurde ein Flipwinkel von  $90^\circ$  gewählt. Prinzipiell soll mit dem Flipwinkel das für das Tracking entscheidende CNR maximiert werden. Dieses ist vom jeweiligen Tumor und dem umgebenden Gewebe abhängig. Für eine schnelle Bildgebung soll gleichzeitig eine möglichst kleine TR verwendet werden. Dies führt in Kombination mit großen Flipwinkeln zu einem Anstieg der spezifischen Absorptionsrate (SAR). Die SAR beschreibt die dem Körper durch die Hochfrequenzpulse zugefügte Wärme und ist proportional zum Quadrat des Flipwinkels sowie zum Quadrat der Magnetfeldstärke. Durch die geringe Magnetfeldstärke von 0,35 T ist hier für eine kleine TR aber nicht die SAR, sondern die Anstiegsrate und die maximale Stärke des Gradientensystems der limitierende Faktor.

Für eine schnelle Echtzeit-Bildgebung wird typischerweise ein radiales Aufnahmeschema verwendet [70]. Dabei ist der Goldene Winkel als Speicheninkrement aufgrund seiner vorteilhaften Abtasteigenschaften weit verbreitet: Unabhängig der Anzahl verwendeter Speichen im Rekonstruktionsfenster wird der k-Raum annähernd homogen abgedeckt. Dies ermöglicht eine retrospektiv frei wählbare Zeitauflösung durch eine Rekonstruktion von unterschiedlich vielen Speichen [49]. Der Goldene Winkel als Winkelinkrement ist somit vorteilhaft für den retrospektiven Vergleich verschiedener Bildraten zu Forschungszwecken. Unter Verwendung

des in der Literatur standardmäßig verwendeten Goldenen Winkels von  $111,25\dots^\circ$  traten bei Phantomaufnahmen jedoch Bildartefakte auf, die auf schnell wechselnde Wirbelströme zurückzuführen sein könnten [50]. Wirbelströme können durch stark wechselnde Magnetfelder in den stromleitenden Bauteilen des Magneten hervorgerufen werden. Dieser Effekt könnte aufgrund der zusätzlich verbauten Elektronik und Abschirmung des Linearbeschleunigers im hier verwendeten MR-Linac stärker als in konventionellen MRT-Scannern auftreten. Die daraus folgenden veränderlichen Inhomogenitäten des Magnetfelds können in bSSFP-Sequenzen Signalauslöschungen hervorrufen [71]. Durch eine Anpassung des Gradientenschemas konnten diese Artefakte minimiert werden. Dafür wurde in unseren Aufnahmen das Winkelinkrement vom standardmäßig verwendeten Goldenen Winkel zum 10. kleinen Goldenen Winkel auf  $16,95\dots^\circ$  [50] reduziert. Unter Verwendung von kleinen Winkeln verschwanden die Bildartefakte.

Auch die kleinen Goldenen Winkel besitzen eine annähernd homogene Abdeckung des  $k$ -Raums. Werden vom  $n$ -ten kleinen Goldenen Winkel entweder exakt  $n$  oder mindestens  $2n$  Speichen verwendet, verläuft die Abtastung des  $k$ -Raums in einem vergleichbar effizienten Rahmen wie unter Verwendung des standardmäßig verwendeten Goldenen Winkels. Im Fall des 10. kleinen Goldenen Winkels ist dies also für genau 10 Speichen bzw. ab einer Mindestanzahl von 20 Speichen der Fall. Würden Rekonstruktionsfenster zwischen 10 und 20 Speichen analysiert werden, sollte ein kleiner Goldener Winkel mit größerem Winkelinkrement verwendet werden. Trotz allem besitzen sowohl die kleinen als auch die standardmäßig verwendeten Goldenen Winkel stets eine leicht schlechtere Sampling-Effizienz als eine komplett gleichmäßige radiale Abtastung des  $k$ -Raums. Ist die Zeitauflösung einer radialen Aufnahme in einer späteren klinischen Anwendung also vorab festgelegt und konstant, sollte anstatt eines Goldenen Winkels eine komplett gleichmäßige Abtastung verwendet werden.

Die bestmögliche Vergleichbarkeit verschiedener Zeitaufösungen lieferte in dieser Arbeit der kleine Goldene Winkel, da die Konturen des Tumors pro Aufnahme nur einmal eingezeichnet werden mussten. So konnten die einmal manuell gezeichneten Tumorkonturen für verschiedene Bildraten verwendet werden. Bei mehrfacher Zeichnung der Konturen kommt es selbst beim selben Beobachter zu Abweichungen, wie der Intra-Beobachtervergleich zeigte.

Prinzipiell müssen für MR-Aufnahmen an einem MR-Linac viele weitere Qualitätsprüfungen durchgeführt werden. In Abhängigkeit der Gantry-Position des Linac können Bildverzerrungen auftreten [72]. Außerdem führen Ungenauigkeiten im Gradientensystem (z. B. durch zeitliche Verzögerungen) bei nicht-kartesischen Aufnahmen leichter zu Artefakten als bei kartesischen Aufnahmen [73]. Der Einfluss dieser Effekte sollte in weiteren Studien am MR-Linac näher analysiert werden.

## 5.2 Bildrekonstruktion

Ziel der Bildrekonstruktion aus den aufgenommenen Rohdaten ist im Allgemeinen ein möglichst hohes SNR. Komplexere und rechenaufwendigere Bildrekonstruktionen können die Bildqualität steigern.

Die Empfangsspulen nehmen das MR-Signal an unterschiedlicher Stelle und mit unterschiedlicher Stärke auf. Hierbei nimmt die Empfangssensitivität im Allgemeinen mit zunehmendem Abstand zur Spule ab. Ein geringes Signal innerhalb eines Kanals kann allerdings auch anatomischen Ursprungs sein. Die luftgefüllte Lunge liefert kaum Signal im Vergleich zu Organen und Fettgewebe im Abdomen. Ebenso kann das empfangene Signal durch fehlerhafte Elektronik oder Störungen reduziert werden. Somit besitzen nicht alle Kanäle das gleiche SNR. Das Rauschen im Einzelkanalbild kann sich bei der Kombination der Kanäle in das resultierende Gesamtbild übertragen. Dies kommt insbesondere zum Tragen, wenn die einzelnen Kanalbilder durch die „Summe der Quadrate“ kombiniert werden.

Der Einfluss von Rauschen aus Einzelkanalbildern lässt sich reduzieren, wenn zur Berechnung des Gesamtbildes statt der „Summe der Quadrate“ eine Sensitivitätskombination verwendet wird. Dies ist mit zusätzlichem Rechenaufwand verbunden, da zunächst für jeden Kanal eine Sensitivitätskarte erstellt werden muss. Diese zeigt für jeden Kanal die Regionen hoher Signalsensitivitäten im MR-Bild an. Stammt das Bildrauschen aus Regionen geringer Signalsensitivität, wird es bei der Kombination weniger stark gewichtet. Das SNR im Gesamtbild lässt sich auf diesem Weg steigern.

Die iterative Bildrekonstruktion kann die Bildqualität noch weiter erhöhen, benötigt aber signifikant mehr Rechenzeit. Bei den mit L1-Wavelet und Totalvariation regularisierten Rekonstruktionen sieht man bei zu hohen Werten für den Regularisierungsparameter  $\lambda$ , wie der Sparsity-Term zu stark gewichtet und das Bild dadurch zu stark geglättet wird. Bei unvorteilhafter Wahl der Parameter wird also Rauschen reduziert, dadurch aber neue Artefakte erzeugt. Ein quantitativer Vergleich der verwendeten Rekonstruktionsmethoden und -parameter zeigt, dass die iterative SENSE-Rekonstruktion Bilder mit höheren normierten Kreuzkorrelationen zu einem Referenzbild aus 200 Speichen erzeugt als die Rekonstruktionen mit Regularisierung, obwohl die hier verwendeten Bilder des Abdomens an sich nicht sparse sind.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Sensitivitätskarten nur einmalig zu Beginn der Aufnahme berechnet und im weiteren Verlauf als konstant angenommen. Die Annahme der Konstanz der Sensitivitätskarten über die gesamte Messzeit hinweg ist aufgrund der Atembewegung nur eine Annäherung. Diese spart Rechenzeit, da die Sensitivitätskarten nur einmal berechnet werden müssen. Zudem wurde jedes Bild individuell rekonstruiert. Eine Optimierungsmöglichkeit der iterativen Rekonstruktion wäre z. B. die Berücksichtigung der Sparsity bezüglich der Zeitachse [74]. Hierbei kann ausgenutzt werden, dass sich ein Großteil des Bildes zwischen zwei Aufnahmen kaum verändert. Ein Vorteil der Sensitivitätskombination gegenüber der iterativen Rekonstruktion ist die wesentlich kürzere Rechenzeit. Außerdem müssen keine Parameter, wie etwa für die Regularisierung, eingestellt und optimiert werden. Für eine klinische Anwendung muss die Rekonstruktion in Echtzeit verlaufen. Dies ist auch für iterative Rekonstruktionen durch eine Implementierung auf einer Grafikkarte möglich [75].

Die mit kleinen Goldenen Winkeln aufgenommenen Daten lassen sich flexibel für beliebige Zeitaufösungen rekonstruieren, da jede zusätzliche Speiche durch das k-Raum-Zentrum verläuft und in der gegenwärtig größten Lücke des k-Raums positioniert wird. Diese Eigenschaft ist bei kartesischen Aufnahmen nicht gegeben. Für den Vergleich verschiedener Zeitaufösungen wurden hier retrospektiv Linien gelöscht, um zu simulieren, dass diese erst gar nicht gemessen wurden. Im Phantom konnte gezeigt werden, dass diese Methode in guter Übereinstimmung mit einer Messung ist, bei der tatsächlich nur die für die Rekonstruktion verwendeten Linien gemessen wurden.

Die GRAPPA-Rekonstruktion interpoliert die Messpunkte in den fehlenden k-Raum-Linien. Das dadurch zusätzlich erzeugte Rauschen ist im Bild nicht gleich verteilt. So können bei den kartesischen Aufnahmen die Trackingresultate nicht nur von der Bildrate, sondern auch von der Position des Tumors im Bild abhängen. Auch bei der GRAPPA-Rekonstruktion kann eine Berücksichtigung der Sparsity bezüglich der Zeitachse vorteilhaft sein [76] und könnte daher in künftigen Studien näher untersucht werden.

Die Bildqualität im direkten Vergleich von radialen und kartesischen Bildern hängt stark von der Anzahl aufgenommener Speichen bzw. Linien ab. Für die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Einstellungen sind nach 128 TR im kartesischen Bild genau einmal alle k-Raum-Linien vollständig aufgenommen. Das Bild zeigt keine Unterabtastungsartefakte, die beim radialen Bild nach gleicher Aufnahmezeit noch vorhanden sind. Im radialen Bild ist die Dichte aufgenommener Punkte in den äußeren Bereichen des k-Raums geringer als bei der kartesischen Messung. Des Weiteren werden die leichten Kontrastunterschiede zwischen radialen und kartesischen Bildern von der Wahl des Filters zur Dichtekompensation radialer Rohdaten bedingt. Werden für beide Aufnahmen nur 30 TR verwendet, sind beide Bilder stark unterabgetastet und entsprechend artefaktbehaftet. Hier lässt sich der Tumor rein optisch nur noch im radialen Bild erkennen.

Für die Suche einer möglichst guten Rekonstruktion für in-vivo-Messungen am MR-Linac war es wichtig, dass dies nicht gleich mit einem später analysierten Tumor, sondern mit einem gesunden Probanden geschah. Dadurch wird eine Überanpassung (engl. *overfitting*) an einen speziellen Tumor verhindert. Würden die Parameter an einem im Folgenden auch analysierten Tumoraufnahmen optimiert werden, könnte dieser Tumor überdurchschnittlich gut im Vergleich zu neuen Tumoren abschneiden und wäre somit nicht repräsentativ. Gleiches gilt für die Anpassung der Tracking-Parameter, bei der die Anzahl der Referenzbilder anhand der Ergebnisse eines gesunden Probanden ausgewählt wurden.

### **Rauschunterdrückung**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Rauschunterdrückung basierend auf einem künstlichen neuronalen Netzwerk entwickelt und angewendet mit dem Ziel, das Tumortracking weiter zu verbessern und zu beschleunigen. Die realisierte Rauschunterdrückung minimiert Unterabtastungsartefakte und Bildrauschen sowohl in radialen als auch kartesischen Aufnahmen sehr effektiv. In den rauschunterdrückten radialen Bildern aus 10 bis 30 Speichen ist sogar weniger Rauschen als in den Referenzbildern aus 128 Speichen vorhanden, welche zum Training des neuronalen Netzwerkes verwendet wurden. Da mit 50 Bildpaaren, bestehend aus Referenzbildern mit 128 Speichen bzw. Linien und einem dazugehörigen unterabgetasteten Bild, trainiert

wurde, konnte das U-net vermutlich erkennen, dass das Rauschen keine übergeordnete Entsprechung hatte und hat deshalb über die Rauschverteilung in den Trainingsbildern gemittelt, sodass das Rauschen reduziert wurde.

Die Rauschunterdrückung wird patientenspezifisch erlernt und kann in der hier verwendeten Form nicht auf andere Patienten oder andere Schichten desselben Patienten übernommen, sondern muss für jede Aufnahme jeweils neu trainiert werden. In der klinischen Anwendung muss diese Trainingsdauer in der Zeitplanung berücksichtigt werden. Kann sie zwischen einer Bildgebungssitzung am Vortag der Bestrahlung und der eigentlichen Bestrahlungssitzung durchgeführt werden, muss es dadurch nicht zwangsläufig zu einer Verzögerung im klinischen Ablauf kommen. Hierfür muss in weiteren Studien überprüft werden, ob der Trainingsdatensatz für die Rauschunterdrückung der späteren Echtzeit-Bildgebung ähnlich genug ist.

Die Rauschunterdrückung durch das U-net kann die Bildqualität zwar erhöhen, es können aber auch zusätzliche Artefakte oder Bildfehler unbeabsichtigt hinzugefügt werden (siehe Signalverlust innerhalb der Leber in Abb. 4.17). Deshalb ist insbesondere bei neuronalen Netzwerken, bei denen die erlernte Wirkungsweise nicht komplett nachempfunden werden kann, die Qualitätssicherung von hoher Bedeutung. Es konnte in dieser Arbeit jedoch gezeigt werden, dass die Rauschunterdrückung sowohl die Kreuzkorrelation zu den Referenzbildern erhöht als auch tatsächlich bessere Tracking-Ergebnisse liefert.

Bei radialen Aufnahmen sind die SENSE-Bilder mit und ohne Rauschunterdrückung jeweils der Referenz ähnlicher als die entsprechenden NUFFT-Bilder. Dies liegt an den Sensitivitätskarten, die bei SENSE als zusätzliche Information in die Rekonstruktion einfließen, wodurch bereits eine Rauschreduktion erreicht wird.

Bei den kartesischen Bildern verhält sich dies anders. Wurde hier die Rauschunterdrückung auf die FFT-Bilder angewandt, resultierte daraus eine höhere Übereinstimmung mit der Referenz als bei den GRAPPA-Bildern. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei der GRAPPA-Bildrekonstruktion zwar Aliasing verhindert wird, dies aber auf Kosten von zusätzlichem Rauschen geschieht. Im Gegensatz zur SENSE-Bildrekonstruktion fließen hierbei keine zusätzlichen Informationen ein. Das zusätzlich erzeugte Rauschen ist für das U-net schwieriger zu entfernen als die ursprünglichen Geisterartefakte durch Aliasing.

Das Erstellen von Trainingsdaten neuronaler Netzwerke, die Tumortracking ermöglichen, ist zeitintensiv, da die Trainingsbilder manuell segmentiert werden müssen. Für die Rauschunterdrückung ist dies im Gegensatz zum Tumortracking allerdings nicht der Fall. Das Netzwerk für die Rauschunterdrückung benötigt ausschließlich computergenerierte Bilder (mit verschiedenen großen Rekonstruktionsfenstern) und kann deshalb ohne zusätzlichen manuellen Arbeitsaufwand trainiert werden. Die Trainingsdaten der Rauschunterdrückung können also in großer Menge erstellt werden.

## 5.3 Tumortracking

Für die Tumorsegmentierung wurden in der Literatur bereits viele verschiedene Methoden verwendet, die je nach verfolgtem Organ im Abdomen und je nach lokalem Bildkontrast unterschiedlich gut abschnitten [77]. So konnten automatisch generierte Konturen in der Lunge vergleichbare Ergebnisse wie die manuelle Segmentierung liefern [67]. In dieser Arbeit wurden drei methodisch unterschiedliche Trackingverfahren untersucht.

Die durch die Atmung hervorgerufene Bewegung eines Tumors im Abdomen ließ sich mit einer  $\sin^4$ -Funktion annähern. Diese Beobachtung entspricht der Literatur [78]. Erste Untersuchungen der unterschiedlichen Trackingverfahren wurden an einem Bewegungsphantom durchgeführt. Die Trackingergebnisse beim Bewegungsphantom sind jedoch nur von begrenzter Aussagekraft, da die hier verwendete, sich periodisch wiederholende Zylinder-Bewegung eine starke Vereinfachung darstellt. Dies spiegelt sich allerdings nur beim U-net in guten Trackingergebnissen wider. B-spline schnitt im Vergleich dazu schlecht ab. Dies könnte durch die scharfe Abtrennung des inneren beweglichen Zylinders zu dem ansonsten starren Phantom liegen. Diese scharfe Trennung von Bereichen mit und ohne Bewegung erschwert die Berechnung der Deformationskarten und somit die Detektion des zu trackenden Objektes. Die Methode des Multi-Template-Matchings war für das Bewegungsphantom ungeeignet, da es nicht zwischen den beiden Kontrastkugeln im beweglichen Zylinder unterscheiden konnte, von denen die obere getrackt werden sollte. Dies könnte optimiert werden, indem anstatt im gesamten Bild nur in einem vorab definierten Bildausschnitt das MTM durchgeführt wird.

Die mit der Produktsequenz aufgenommenen Lungentumore ließen sich mit U-net, B-spline und MTM gut tracken (durchschnittlicher Dice-Koeffizient  $\geq 89\%$  für alle Methoden und alle Lungentumore). Dies wurde durch den hohen Kontrast der Tumore zur umgebenden Lunge vereinfacht.

Bei den Lebertumoren erschwerte der geringe Kontrast das Tracking deutlich. Dies ließen kleinere Dice-Koeffizienten bereits beim Intra-Beobachtervergleich vermuten. Die Kontur der Lebertumore 1 und 2 ließen sich aufgrund des höheren CNR reproduzierbarer einzeichnen als bei Lebertumor 3. Der Dice-Koeffizient von Tumor 2 war aufgrund dessen kleiner Größe ( $18 \pm 2$  Pixel) geringer als von Tumor 1 ( $70 \pm 5$  Pixel). Eine geringe Anzahl fehlender Pixel übte somit beim kleinen Tumor bereits einen relativ starken Einfluss auf den normierten Dice-Koeffizienten aus. Bei Tumor 3 ließ sich die Kontur nicht in allen Bildern klar identifizieren. Die Abweichungen innerhalb des Intra- und Inter-Beobachtervergleichs zeigen, dass die Segmentierung durch das manuelle Einzeichnen der Tumorkonturen personenabhängig und nicht perfekt reproduzierbar ist, sondern von Kontrast, Form und Größe des Tumors abhängt. Somit unterliegt auch die für das Tracking verwendete Grundwahrheit einer Ungenauigkeit.

Sowohl für das radiale als auch das kartesische Aufnahmeschema erreichte das U-net bei den unterabgetasteten Lebertumoren im Tracking die beste Übereinstimmung mit den manuellen Konturen. Bei starken Unterabtastungsartefakten misslang das MTM völlig. Hierbei profitieren U-net und B-spline von der Tatsache, dass sie das Bild als Ganzes analysieren, während MTM nur lokale Bildausschnitte mit dem Tumor-Template vergleicht.

Bei neuronalen Netzwerken kann es innerhalb des Trainings zu einer Überanpassung der Netzwerkparameter an den Trainingsdatensatz kommen. Die Trainingsbilder werden dann zwar mit hoher Genauigkeit verarbeitet, jedoch ohne diese Aufgabe zu generalisieren, sodass

die Performance bei neuen unbekanntem Daten stark abnimmt. Aus diesem Grund musste das Training nach einem geeigneten Zeitpunkt (150 Epochen) abgebrochen werden. Auch bei 200 Epochen war noch keine starke Überanpassung zu beobachten. Dabei wurde die Batch-Größe beim Training mit 1 sehr klein gewählt. Dies bedeutet, dass nach jedem einzelnen Trainingsbild die Netzwerkparameter neu angepasst wurden.

Die Hyperparameter, wie etwa die Anzahl der Referenzbilder und Trainingsepochen, wurden anhand von Bildern eines gesunden Probanden festgelegt. Dies sollte eine Überanpassung an einen speziellen Tumor verhindern und so realistische Werte für verschiedene, später zu testende Tumore liefern. Es gibt gerade bei neuronalen Netzwerken eine Vielzahl von Optimierungsoptionen. Da das Tracking mit den hier verwendeten Einstellungen bereits Werte nahe des Beobachtervergleichs liefern konnte, wurde auf weitere Anpassungen, wie z. B. alternative Verlustfunktionen, verzichtet.

Neuronale Netzwerke werden häufig mit Tausenden Bildern trainiert. Wird, wie in dieser Arbeit, für jeden Patienten die Kontur des Tumors manuell eingezeichnet, ist das Generieren von Trainingsbildern eine zeitintensive Arbeit, und es steht nur eine geringe Menge Bilder als Referenz zur Verfügung. Deshalb wurde als Netzwerk-Architektur das U-net ausgewählt, da dieses schon bei sehr kleinem Trainingsumfang eine sehr gute Bildsegmentierung erreicht [63] und bei vielen Segmentierungswettbewerben führend ist [79]. Da bereits 10 manuell gezeichnete Konturen für das Tracking ausreichen und die Trainingszeit des U-net kurz ist, sind diese beiden Arbeitsschritte für jeden Patienten in wenigen Minuten möglich.

In einer früheren Vergleichsstudie mit Aufnahmen bei 1,5 T schnitten das Multi-Template-Matching und die deformierbare Bildregistrierung besser ab als ein pulsgekoppeltes neuronales Netzwerk [67]. Dies zeigt den großen Einfluss, den die Wahl eines geeigneten Netzwerkes auf das automatische Generieren von Tumorkonturen hat. Bei Verwendung des U-net wurde hier das neuronale Netzwerk zur überlegenen Tracking-Methode.

Die verwendeten Rechenmethoden wurden nicht auf Laufzeit optimiert, sodass die Bildrekonstruktion und das Tracking schneller implementiert werden könnten. Die Lerdauer könnte mit vortrainierten Netzwerken verkürzt werden [80]. Typischerweise findet in der klinischen Routine bereits am Vortag der Bestrahlung eine Bildgebung des Tumors am MR-Linac statt, sodass die Trainingsdauer kein limitierendes Kriterium darstellen muss. Auch hierfür müsste untersucht werden, ob sich Trainings- und Echtzeit-Aufnahmen für das Tracking nicht zu sehr unterscheiden.

In dieser Arbeit wurde das Tracking durch die Tatsache begünstigt, dass sich die Tumore zwar innerhalb der Bildschicht bewegten, dabei aber kaum in ihrer Größe deformiert wurden und die Bildschicht während des Atemzyklus nicht verließen. Die Referenzbilder waren also den Testbildern sehr ähnlich. Inwiefern plötzliche untrainierte Veränderungen der Bewegung, wie Husten oder eine Bewegung des Tumors aus der Bildebene heraus, Einfluss auf die Genauigkeit des Trackings haben, muss in weiteren Patientenstudien untersucht werden.

Entgegen ersten Erwartungen funktionierte das Tracking auch bei sehr starker Unterabtastung (Rekonstruktionsfenster von 30 TR und weniger) von kartesischen Aufnahmen noch sehr genau. In diesen ließen sich im Vergleich zu radialen Aufnahmen die Konturen sogar besser generieren, obwohl der Tumor in radialen Bildern qualitativ besser zu erkennen war. Dies lässt sich vermutlich bis zu einem gewissen Grad auf die Ähnlichkeit zwischen Trainings- und

Testbildern zurückführen. Befindet sich der Tumor innerhalb der Leber immer an einem festen Ort und behält während der Atmung eine feste Form, so reicht es, in den unterabgetasteten Bildern die Leber zu lokalisieren. Die Positionsbestimmung des Tumors kann dann in Relation zur Leber geschehen, auch wenn der Tumor selbst nicht zu erkennen ist, was aufgrund der Größe des Organs verlässlicher ist. Ein weiterer Vorteil von kartesischen Bildern ist, dass sich Rauschen und Artefakte durch Unterabtastung immer gleich verhalten. Bei radialen Aufnahmen variieren aber die Streaking-Artefakte, was vermutlich das Tracking erschwert.

Mithilfe neuronaler Netzwerke ist es sogar möglich, die gesamte Bildrekonstruktion zu berechnen [81]. So könnte mit einem Netzwerk auch eine Tumorkontur direkt aus den Messwerten des  $k$ -Raums generiert werden. In dieser Arbeit wurde stattdessen das Vorgehen verwendet, zunächst ein unterabgetastetes Bild mit einer etablierten Methode zu rekonstruieren und ein neuronales Netzwerk im Anschluss für das Tracking zu verwenden. So kann qualitativ während einer Bestrahlung kontrolliert werden, ob die aktuell generierte Kontur mit dem Tumor im Bild übereinstimmt.

Diese Arbeit zeigt, dass die Bildrate für das Tumortracking mit den hier verwendeten Methoden deutlich erhöht werden kann. Bei der Beurteilung, bis zu welcher Geschwindigkeit dies für die klinische Anwendung sinnvoll ist, muss zwischen den Vorteilen einer höheren Bildrate und der damit verbundenen größeren Ungenauigkeit im Tracking möglicherweise individuell abgewogen werden.

### **Tracking nach Rauschunterdrückung**

Die hier verwendete Rauschunterdrückung bewirkte eine starke Reduktion von Bildartefakten in radialen und kartesischen Bildern. Qualitativ stieg dadurch die Bildqualität stark an. Die Beurteilung, ob sich dies auch tatsächlich positiv auf das Tumortracking auswirkt, ist von der Aufnahmetechnik abhängig.

Das Tracking mit radialen Aufnahmen profitierte sehr von der Rauschunterdrückung, da die dominanten und von Bild zu Bild verschiedenen Streaking-Artefakte verschwanden und so die Genauigkeit des Trackings anstieg.

Das Tracking mit kartesischen Aufnahmen veränderte sich kaum durch die Rauschunterdrückung. Nur mit dem kleinsten Rekonstruktionsfenster von 10 Linien war eine Verbesserung feststellbar. In den rauschunterdrückten GRAPPA-Bildern ließ sich der Tumor nicht besser als in den rauschunterdrückten FFT-Bildern tracken. Durch GRAPPA verschwinden zwar die sich überlagernden Geisterartefakte, jedoch auf Kosten von zusätzlichem Bildrauschen. Das U-net wird allerdings von den Geisterartefakten nicht beeinträchtigt. In der Folge besitzen die GRAPPA-Bilder zwar eine höhere Korrelation mit den Referenzbildern, durch das höhere Rauschen wird das Tracking allerdings nicht verbessert.

## 5.4 Mehrschicht-Aufnahmen und 3D-Tracking

Konventionell wird bei der bildgeführten Bestrahlungstherapie nur eine Bildschicht aufgenommen, in der sich die Bewegung des Tumors abspielt. Jedoch kann sich ein Tumor aufgrund veränderter Atmung aus der Bildebene heraus bewegen. Die zeitgleiche Aufnahme mehrerer Schichten bietet den Vorteil, dass Bewegungsinformationen für alle drei Raumrichtungen erlangt werden können. Dies ist während der Bestrahlung vorteilhaft und ermöglicht außerdem eine retrospektive Berechnung der verabreichten Strahlendosis.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit von Mehrschicht-Aufnahmen während der Bestrahlung ist z. B. bei schwer sichtbaren Lebermetastasen gegeben. Sind diese nur in diagnostischen Aufnahmen oder bei angehaltenem Atem erkennbar, kann in diesem Fall ausschließlich die ganze Leber als Referenz getrackt werden. Die Position der einzelnen Metastasen kann dann über ihre Lage innerhalb des Organs ermittelt werden. In den meisten Fällen ist das Ziel von Mehrschicht-Aufnahmen aber eine retrospektive Dosisberechnung [82]. Die Bestimmung der tatsächlich verabreichten Dosis im Tumor ermöglicht, nach jeder Bestrahlungssitzung den Bestrahlungsplan für die weiteren Sitzungen anzupassen. So kann die über alle Sitzungen kumulierte Gesamtdosis genau mit der Planung in Übereinstimmung gebracht werden. Der Nachteil von Mehrschicht-Aufnahmen ist der Zeitverlust durch längere Aufnahmedauern und somit eine niedrigere Bildrate. In der Literatur wurden bereits verschiedene Methoden der Mehrschicht-Aufnahmen gezeigt. Die Schichten können zueinander parallel [83] oder senkrecht [84] orientiert sein.

In dieser Arbeit wurden Mehrschicht-Aufnahmen mit dem Ziel aufgenommen, die Bewegung eines ganzen Organs in allen drei Raumrichtungen zu verfolgen. Aufgrund des geringen Magnetfeldes des MR-Linac mit 0,35 T musste dabei eine bSSFP-Pulssequenz verwendet werden, deren balancierte Magnetisierung für ein ausreichend hohes SNR sorgte. Dies ermöglicht die CROSSBARS-Sequenz [51], die in dieser Arbeit erstmals für Echtzeitbildgebung verwendet und um eine dritte Schicht und ein kartesisches Aufnahmeschema erweitert wurde.

Eine anhaltende balancierte Magnetisierung zweier oder mehr Schichten ist nur mit einer verschachtelten Aufnahme möglich, bei der wechselseitig in den Schichten eine Speiche bzw. Linie aufgenommen wird (vergleiche Sequenzdiagramm in Abb. 3.5). Dabei wird in jeder TR genau eine Speiche bzw. Linie pro Bildschicht aufgenommen. Hierdurch können die für eine balancierte Magnetisierung notwendigen Bedingungen erfüllt werden: konstante TR und konstante TE mit  $TE = TR/2$ . Würden die Bilder in den beiden Schichten nicht verschachtelt, sondern jeweils nacheinander aufgenommen werden, wäre keine balancierte Magnetisierung über mehrere Aufnahmen hinweg möglich. Ein Nachteil verschachtelter Aufnahmen ist die deutlich verlängerte TR, was zu Banding-Artefakten führt.

Im Schnittbereich beider Schichten kommt es zu einer Signalauslöschung. Die Kernspins in dieser Region erfahren zwei bzw. drei anstatt einem Hochfrequenzpuls pro TR. Dies verhindert eine balancierte Magnetisierung und reduziert das Signal in diesem Bereich.

Die CROSSBARS-Sequenz kann mit unterschiedlicher Anzahl an Schichten implementiert werden. Die Aufnahmen zweier Schichten besitzt schon ein deutlich höheres TR als die klassischen zweidimensionalen Aufnahmen. Da eine dritte Schicht die TR noch weiter erhöhte, wurden für die Echtzeit-Bildgebung nur 2-Schicht-Aufnahmen betrachtet.

Prinzipiell sind in der MRT dünne Schichten für eine hohe räumliche Auflösung wünschenswert und halten zudem bei Mehrschicht-Aufnahmen den Schnittbereich mit geringer Intensität klein. Dicke Schichten erhöhen dem gegenüber aber das SNR. Bei einer Schichtdicke von 7,5 mm konnten mit der CROSSBARS-Sequenz kürzere TR realisiert werden als bei dünneren Schichten. Dies ist für hohen Zeitaufösungen wichtig und verhindert, dass Banding-Artefakte zu weit in die Bildmitte vordringen. Die Schichtdicke liegt damit noch im Bereich der auch klinisch verwendeten Dicken von 5 mm bis 10 mm [14]. Die Wahl der Schichtdicke muss die Größe des zu trackenden Tumors oder Organs berücksichtigen. Dieses Objekt muss deutlich größer als die Schichtdicke sein, sodass es nicht ausschließlich im Signal-schwachen Schnittbereich der beiden Schichten liegt und somit nicht sichtbar wäre.

Wie bei den 2D-Bildern sind die über eine Dauer von 128 TR aufgenommenen kartesischen Bilder detailreicher als die radialen. Die kartesischen Bilder sind mit 128 Linien vollständig abgetastet, während 128 Speichen bei radialen Bildern eine Unterabtastung in den äußeren Bereichen des k-Raums bedeuten. Die Echtzeit-Bilder müssen mit deutlich weniger TR aufgenommen werden, sodass eine Unterabtastung für beide Aufnahmeschemata sowieso nicht vermieden werden kann. Die dabei auftretenden Unterabtastungsartefakte können durch die bereits diskutierte Rauschunterdrückung reduziert werden.

Mithilfe der Rauschunterdrückung konnten sehr kleine Rekonstruktionsfenster gewählt werden, die trotz der großen TR eine Bildrate von 6,0 Bildern pro Sekunde und pro Schicht ermöglichen.

In dieser Arbeit wurde für jedes Bild immer ein komplett neuer Datensatz an Messungen im k-Raum verwendet. Alternativ kann das Rekonstruktionsfenster auch nur um eine gewisse Anzahl Speichen verschoben werden (engl. *sliding window*). Dies ermöglicht eine flexible Erhöhung zu sehr großen Bildraten, sodass eine Tumorbewegung schneller detektiert und die Präzision der Bestrahlung erhöht werden kann. Dabei werden zu einem Zeitpunkt aufgenommene Speichen in mehreren Bildern zur Rekonstruktion verwendet. Da die Methode des sliding windows durch die stark erhöhte Rechenzeit für die Gesamtheit der Bilder limitiert wird, wurde im Rahmen dieser Arbeit keine sliding window Rekonstruktion verwendet.

Abschließend wird das Tracking zur dreidimensionalen Positionsbestimmung eines kompletten Organs diskutiert. Die Position eines Organs kann z. B. als Bezugspunkt für kaum sichtbare Tumore dienen. Für die Positionsbestimmung wurde hier ein kohärenter Punktdrift-Algorithmus verwendet, der ein 3D-Referenzvolumen auf die zwei in Echtzeit aufgenommen senkrechten Schichten registriert. Dieser Algorithmus war für das 3D-Tracking allerdings nur sehr eingeschränkt geeignet. Theoretisch sollten alle Plots des 3D-Trackings mit denen des 2D-Trackings für eine der beiden Schichten deckungsgleich sein. Dies ist aber nur für die Bewegung in Kopf-Fuß-Richtung annähernd der Fall. In den beiden anderen Bewegungsrichtungen gelingt es dem 3D-Tracking nicht, die Atembewegung widerzuspiegeln. Dies liegt vermutlich an der Methodik des verwendeten Algorithmus, der zwei Punktwolken registriert. Durch Verwendung von binären Punkten geht die in den Grauwerten des Bildes steckende Information verloren. Außerdem deckt die Punktwolke des 3D-Referenzbildes das Volumen der Niere vollständig ab, während die Punktwolke der 2-Schicht-Aufnahmen die Niere nur als zwei Flächen und somit unvollständig abbildet.

Es konnte also gezeigt werden, dass sich die CROSSBARS-Sequenz für Mehrschicht-Aufnahmen in Echtzeit am MR-Linac eignet. Für die Bewegungserfassung eines Organs in allen drei Raumrichtungen müssen künftig weitere 3D-Tracking-Methoden (z. B. [85]) untersucht werden.

## 5.5 Ausblick

Das Tracking mit erhöhten Bildraten muss an weiteren Tumoren und einer größeren Anzahl an Patienten untersucht werden. Dabei gilt es im Besonderen, den Einfluss der Position des Tumors im Körper, dessen Form und Größe sowie des CNR auf die Tracking-Performance zu analysieren. Größere Abweichungen in den Testbildern zu den Referenzaufnahmen, wie z. B. plötzliche Bewegungen durch Husten oder Kurzatmigkeit, erschweren vermutlich das Tracking. Dies kann in weiteren Studien näher analysiert werden und ggf. durch spezielle Atemkommandos während der Aufnahme der Referenzbilder berücksichtigt werden (Abfolge von Kommandos für normales, schnelles sowie langsames Atmen in einem Referenzdatensatz).

Durch eine nähere Untersuchung und Optimierung der verschiedenen Sequenz-, Rekonstruktions- und Tracking-Parameter können die Bild- und Trackingqualität möglicherweise weiter erhöht werden. Der Ram-Lak-Filter zur Dichtekompensation radialer Daten erhöhte beispielsweise den Bildkontrast auf Kosten von Bildrauschen, da er hohe  $k$ -Raum-Frequenzen verstärkt. Mit alternativen Filter (z. B. Shepp-Logan-Filter, Hamming-Filter, ...) könnte nach dem optimalen Verhältnis zwischen Kontrast und Rauschen gesucht werden. Die GRAPPA- und iterative SENSE-Rekonstruktion haben das Potenzial, durch Berücksichtigung der sparsen Zeitachse Rauschen noch stärker zu reduzieren. Das U-net generierte bereits Tumorkonturen mit hoher Genauigkeit. Dennoch könnten verbleibende Abweichungen mit komplexeren Verlust-Funktionen weiter reduziert werden.

Die radiale CROSSBARS-Sequenz konnte erfolgreich für Mehrschicht-Aufnahmen angewandt werden. Jedoch waren die Bilder stark artefaktbehaftet. Die Artefakte können durch Limitationen im Gradientensystem mitverursacht sein, welches deshalb bezüglich des Timings und der Linearität vermessen werden sollte. Zudem muss für ein verlässliches 3D-Tracking eine geeignete Slice-to-Volume-Registrierung gefunden werden. Eine alternative Aufnahmetechnik zu der CROSSBARS-Sequenz stellt die simultane Multi-Schicht-Bildgebung [86] dar, bei der mit nur einem Hochfrequenzpuls mehrere parallel orientierte Schichten angeregt werden können. So ist zu untersuchen, ob parallele oder senkrechte Schichten für das 3D-Tracking besser geeignet sind.

## 5.6 Zukunft der MR-geführten Therapie

Die MR-Bildgebung gewinnt innerhalb der Strahlentherapie rapide an Bedeutung. MR-Linacs erlauben durch den hohen Weichteilkontrast in der MRT eine zuvor nicht mögliche Präzision der Bestrahlung beweglicher Tumore, ohne eine zusätzliche Strahlendosis durch die Bildgebung. Dabei wird es in Zukunft interessant sein zu sehen, ob sich ein Niedrigfeld-MR-Linac mit beispielsweise 0,35 T oder ein MR-Linac mit 1,5 T in der klinischen Anwendung besser etablieren kann oder ob sich diese Systeme je nach Indikation und Anforderungen an die Bestrahlung ergänzen werden.

Neben der Standardtherapie mit Photonen können Tumore auch mit Protonen und Schwerionen bestrahlt werden [87]. Ionen unterscheiden sich zu Photonen durch eine am Ende ansteigende und dann schnell abfallende Tiefen-Dosis-Kurve mit dem sogenannten Bragg-Peak. Dies ermöglicht eine höhere Dosis im Tumor bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes und der Organe in der Umgebung durch scharfe Abgrenzungen von Bereichen großer und geringer Dosis. Gerade hierbei ist eine genaue Kenntnis der Lage des Tumors wichtig, da kleine Positionsveränderungen einen viel stärkeren Einfluss auf die Dosisverteilung als bei der Photonentherapie haben. So wird bereits an der MR-geführten Ionentherapie geforscht [88], die MR-Linacs in Zukunft als weitere Hybrid-Geräte ergänzen könnten.

Doch MRT ist nicht nur für die Positionskontrolle relevant. Aus MR-Bildern können künstliche CT-Bilder berechnet werden [23]. Die CT-Bildgebung ist die Grundlage für die Bestrahlungsplanung, appliziert aber zusätzliche Strahlung in den Körper. Gelingt es, die Abschwächungskoeffizienten für die Bestrahlung rein auf der Basis von MR-Bildern verschiedener Bildkontraste zu berechnen, könnte die durch CT-Bilder zusätzlich zugeführte Strahlendosis eingespart werden.

Der Einsatz von neuronalen Netzwerken wird in diversen Forschungsfeldern gegenwärtig untersucht und zeigt vielversprechende Ergebnisse. Bei der MR-Bildgebung wurden sie bereits unter anderem zur Rekonstruktion von Bildern aus Rohdaten des k-Raums verwendet [89] oder zur Segmentierung [90] eingesetzt. In dieser Arbeit wurden sie zur Rauschunterdrückung und zum Generieren von Tumorkonturen verwendet. Die Einsatzmöglichkeiten erscheinen vielfältig. Ob es neuronalen Netzwerken tatsächlich gelingt, etablierte Methoden zu ersetzen und der Qualitätssicherung zu genügen, um in die klinische Anwendung vorzudringen, werden weiterführende Forschungsergebnisse und Studien zeigen.

## 6 Zusammenfassung

Die Entwicklung und klinische Zulassung von MR-Linac-Hybridgeräten war ein Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie. Erstmals ist ein Tumor während der Bestrahlung in Echtzeit durch MR-Bildgebung sichtbar. Dies ermöglicht die Anpassung der Bestrahlung an Veränderungen des Tumors zwischen zwei Bestrahlungssitzungen (z. B. aufgrund verkleinertem Tumolvolumen) und an die Bewegung des Tumors innerhalb einer Bestrahlungsfraction (z. B. durch Atmung). Somit kann dem Zielvolumen eine höhere Strahlendosis bei gleichzeitiger Schonung von Risikoorganen zugeführt werden. Die MRT besitzt einen für die Tumorbildgebung wichtigen hohen Weichgewebekontrast und führt zu keiner zusätzlichen Strahlendosis. Bei klinischen Behandlungen mittels Photonenbestrahlung am hier untersuchten MR-Linac mit dem geringen Magnetfeld von 0,35 T werden MRT-Videos mit einer Bildrate von 4 fps und einer kartesischen Auslese des k-Raums aufgenommen. In jedem Bild wird die Lage des Tumors bestimmt und verfolgt, auch Tracking genannt, um die Bestrahlung zu unterbrechen, sobald sich der Tumor nicht mehr im Zielvolumen befindet.

Die Ziele dieser Arbeit waren eine Verkürzung der Aufnahmedauer pro Bild bei gleichzeitig robustem Tumortracking und eine möglichst große räumliche Abdeckung eines zu trackenden Organs. Hierfür wurde eine radiale Bildgebung an einem Niedrigfeld-MR-Linac implementiert. Radiale Aufnahmen des k-Raums eignen sich für eine schnelle Bildgebung, da sie ein geringes Auftreten von Bewegungs- und Unterabtastungsartefakten besitzen. Die radialen Bilder wurden mit kartesischen verglichen. Zum automatischen Generieren der Tumorkonturen bei zunehmender Unterabtastung wurden verschiedene Methoden wie eine rigide (Multi-Template-Matching) und eine deformierbare Bildregistrierung (B-spline) sowie ein künstliches neuronales Netzwerk (U-net) verwendet.

Die radiale Pulssequenz musste an den MR-Linac angepasst werden. Unter Verwendung des in der Literatur standardmäßig verwendeten Goldenen Winkels ( $111,25\dots^\circ$ ) als Winkelinkrement zwischen den Speichen traten Bild-Artefakte auf. Diese könnten auf schnell und stark variierende Gradientenfelder zurückzuführen sein, welche Wirbelströme in den leitenden Strukturen des MRT-Systems erzeugen. Wurden stattdessen kleine Goldene Winkel (z. B.  $16,95\dots^\circ$ ) verwendet, verschwanden die Artefakte.

Nach Anpassung der Aufnahmeparameter an den MR-Linac wurden die gemessenen Rohdaten auf verschiedene Weise rekonstruiert. Eine iterative SENSE-Rekonstruktion der radialen Rohdaten steigerte die Bildqualität im Vergleich zur Rekonstruktion durch eine inhomogene schnelle Fourier-Transformation (NUFFT). Die normierte Kreuzkorrelation (CCORR) eines unterabgetasteten Bildes aus 30 Speichen zu einem Referenzbild steigerte sich durch die iterative SENSE-Rekonstruktion von 0,890 auf 0,934. Eine zusätzliche Regularisierung mit Totalvariation oder L1-Wavelets konnte die Bildqualität nicht weiter steigern. Bei den unterabgetasteten kartesischen Bildern wurde eine GRAPPA-Rekonstruktion verwendet bzw. alternativ fehlende Linien mit Nullen gefüllt und mit einer schnellen Fourier-Transformation (FFT) rekonstruiert.

Zur Untersuchung des Trackings bei verschiedenen Zeitauflösungen wurden drei Lebertumore bei freier Atmung radial und kartesisch aufgenommen. Die Rohdaten wurden retrospektiv mit verschiedenen großen Rekonstruktionsfenstern zwischen 128 und 10 Speichen bzw. Linien rekonstruiert. Dies entspricht Zeitauflösungen von 2,5 fps bis 31,8 fps.

Aufgrund der hohen Zeitauflösungen konnte der k-Raum nicht vollständig abgetastet werden. Die durch Unterabtastung hervorgerufenen Bildartefakte unterscheiden sich je nach Aufnahmeschema. Die radialen Bilder werden zunehmend verrauscht und es treten diskrete Streaking-Artefakte auf. In kartesischen Bildern sind Geisterartefakte aufgrund von Aliasing charakteristisch, die auf Kosten einer großen Verstärkung von Bildrauschen durch eine GRAPPA-Rekonstruktion reduziert werden können. So ließ sich ein Tumor in radialen Bildern aus 30 Speichen noch qualitativ erkennen, im Gegensatz zu kartesischen Bildern aus 30 Linien.

Zur Reduktion des Rauschens und der aufgetretenen Bildartefakte wurde eine Rauschunterdrückung entwickelt. Diese wurde auf die rekonstruierten Bilder angewandt. Für beide Aufnahmeschemata ließ sich so die Bildqualität deutlich erhöhen. Für die Rauschunterdrückung wurde ein U-net mit derselben Netzwerkarchitektur wie für das spätere Tumortracking verwendet. Dieses wurde mit 50 Bildpaaren, bestehend aus Referenzbildern mit 128 Speichen bzw. Linien und einem dazugehörigen unterabgetasteten Bild, trainiert. Die höchste Übereinstimmung erreichten die mit iterativer SENSE rekonstruierten Bilder mit anschließender Rauschunterdrückung (CCORR = 0,988). Die rauschunterdrückten NUFFT-Bilder waren den SENSE-Bildern ohne Rauschunterdrückung überlegen. Auch die kartesischen Bilder profitierten von der Rauschunterdrückung, die sowohl bei den FFT- als auch GRAPPA-Bildern Unterabtastungsartefakte sehr deutlich reduzieren konnte (CCORR = 0,983).

Anschließend wurde untersucht, wie gut sich Lungen- und Lebertumore bei verschiedenen Bildraten und Aufnahmeschemata tracken ließen. Hierfür wurden die computergenerierten Konturen der Tumore mit flächen- sowie abstands-basierten Metriken quantifiziert. Alle drei Trackingmethoden nutzen 10 Bilder als Referenz, bei denen die Tumorkontur manuell eingezeichnet wurde.

Im ersten Schritt wurden die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Methoden zur automatischen Tumorkonturierung auf Bilddatensätze von drei verschiedenen Lungentumoren angewendet, die mit der klinisch zugelassenen Produktsequenz aufgenommen wurden. Hierbei lieferten U-net, B-spline und Multi-Template-Matching vergleichbare Konturen. Im nächsten Schritt wurden die Methoden zur automatischen Tumorkonturierung auf Bilddatensätze von drei Lebertumoren mit einer höheren Bildrate und folglich einer höheren Unterabtastung angewendet. Die Genauigkeit nahm für alle Trackingmethoden bei zunehmender Unterabtastung ab. Aufgrund der Unterabtastungsartefakte misslang das Tracking per Multi-Template-Matching. Das U-net zeigte in fast allen Vergleichen die höchste Übereinstimmung zu den manuell gezeichneten Tumorkonturen. So konnte das U-net bei zwei gut erkennbaren Lebertumoren für alle Bildraten aus mindestens 30 Speichen bzw. Linien pro Bild (10,6 fps) jeweils Konturen mit einem durchschnittlichen Hausdorff-Abstand von  $\leq 1,4$  Pixeln und einem durchschnittlichen mittleren Konturenabstand von  $\leq 0,5$  Pixeln gegenüber den manuell gezeichneten Referenzkonturen generieren. Der größere dieser beiden Lebertumore besaß in diesem Bereich einen durchschnittlichen Dice-Koeffizienten von  $\geq 90\%$ . Diese Werte wurden sowohl für die radialen also auch die kartesischen Aufnahmen erreicht. Wurden noch kleinere Rekonstruktionsfenster gewählt, hatte das Tracking mit kartesischen Bildern eine höhere Genauigkeit als mit radialen.

Durch eine Rauschunterdrückung konnte die Qualität des Tumortrackings weiter verbessert werden. Dieser Effekt war bei sehr kleinen Rekonstruktionsfenstern am stärksten, da bei diesen die Unterabtastungsartefakte das Tracking erschwerten. So konnte beim gut erkennbaren, großen Lebertumor selbst bei radialen Bildern aus nur 10 Speichen (31,8 fps) die Kontur im Durchschnitt mit einem Dice-Koeffizienten von 90 %, einem Hausdorff-Konturenabstand von 1,3 Pixeln und einem mittleren Konturenabstand von 0,5 Pixeln generiert werden. Diese Werte waren somit um nur 2 % bzw. bis zu 0,1 Pixel schlechter als bei Bildern aus 128 Speichen (2,5 fps). Diese Ergebnisse sind mit den kartesischen Aufnahmen vergleichbar.

Nachdem im Rahmen dieser Arbeit die Machbarkeit des Tumortrackings auch für hohe Bildraten über 10 fps gezeigt wurde, kann die Methode künftig auf weitere Tumorentitäten und -größen angewendet und evaluiert werden. Bedingungen, die von den Standardbedingungen abweichen, wie größere Variationen im Bewegungszyklus (z. B. bei plötzlichem Husten oder einer Bewegung des Tumors aus der Bildebene heraus), können die Performance des Trackings beeinflussen und sollten daher in weiterführenden Studien untersucht werden.

Kann die Position eines kleinen Tumors nur in Relation zu einem größeren Organ bestimmt werden, muss die dreidimensionale Position dieses Organs getrackt werden. Zu diesem Zweck wurde eine Sequenz (CROSSBARS) untersucht, die zwei zueinander senkrecht stehende Schichten verschachtelt aufnimmt. Diese wurde explizit auf einen Niedrigfeld-MR-Linac angepasst, da sie ein bSSFP-Signal für ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis mit einer parallelen Aufnahme mehrerer Schichten kombiniert. Des Weiteren wurden die entwickelten Rekonstruktionsmethoden für die 2D-Rekonstruktion (SENSE, Rauschunterdrückung) ebenfalls auf in-vivo-Bilder von zwei zueinander senkrecht stehenden Schichten angewendet. In den resultierenden Doppelschichtbildern mit einer Bildrate von 6,0 fps pro Doppelschicht konnte die Position einer Niere getrackt werden. Somit ist es mit der CROSSBARS-Sequenz möglich, höhere Bildraten für Doppelschicht-Aufnahmen im Vergleich zu klinischen Aufnahmen von nur einer Schicht zu erreichen. Für ein quantitativ genaueres Tracking muss eine alternative Methode zu dem hier verwendeten kohärenten Punktdrift-Algorithmus verwendet werden.

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Arbeit gezeigt, dass die Bildrate am MR-Linac um ein Vielfaches erhöht werden kann (klinisch: 4 fps, vorliegende Studie: bis ca. 10,6 fps ohne Rauschunterdrückung und 31,8 fps mit Rauschunterdrückung) und dass ein künstliches neuronales Netzwerk (hier U-net) ein hohes Potenzial für das Tracking in unterabgetasteten Bildern besitzt. Somit kann die Tumorposition schneller als bisher detektiert und die Bestrahlung schneller gestoppt werden, sobald sich der Tumor aus seinem Zielvolumen bewegt.



## 7 | Anhang

### 7.1 Publikationen

Im Rahmen dieser Arbeit sind folgende Veröffentlichungen entstanden:

Artikel in Fachzeitschriften:

- **Florian Friedrich**, Juliane Hörner-Rieber, C. Katharina Renkamp, Sebastian Klüter, Peter Bachert, Mark E. Ladd und Benjamin R. Knowles. „Stability of conventional and machine learning-based tumor auto-segmentation techniques using undersampled dynamic radial bSSFP acquisitions on a 0.35 T hybrid MR-Linac system.“ *Medical Physics* (2020), <https://doi.org/10.1002/mp.14659>
- Benjamin R. Knowles, **Florian Friedrich**, Carola Fischer, Daniel Paech und Mark E. Ladd. „Beyond T2 and 3T: new MRI techniques for clinicians.“ *Clinical and translational radiation oncology* 18 (2019): 87-97, <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.04.009>

Konferenzbeiträge als Erstautor:

- Vortrag: **Florian Friedrich**, C. Katharina Spindeldreier, Juliane Hörner-Rieber, Sebastian Klüter, Peter Bachert, Mark E. Ladd und Benjamin R. Knowles. „Comparison of tumor autosegmentation techniques from an undersampled dynamic radial bSSFP acquisition on a low-field MR-Linac“. *Proceedings of the 28. Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, virtuelle Konferenz (2020)  
Dieser Beitrag erhielt die Auszeichnung „**ISMRM Merit Award: Magna cum Laude**“.
- E-Posterpräsentation: **Florian Friedrich**, Philipp Mann, C. Katharina Spindeldreier, Peter Bachert, Mark E. Ladd, Sebastian Klüter und Benjamin R. Knowles. „Motion-Adaptive Temporal Resolution for Radial Real-Time Imaging at a Low-Field MR-Linac“. *Proceedings of the 27. Annual Meeting of the ISMRM*, Montreal (2019)
- Vortrag: **Florian Friedrich**, Mark E. Ladd und Florian Maier. „bSSFP Imaging of Two Interleaved Orthogonal Slices with Dynamic Temporal Resolution for 3D Online Motion Quantification in MR-Guided Radiation Therapy“. *12. Interventional MRI Symposium*, Boston (2018)
- Posterpräsentation: **Florian Friedrich**, Sebastian Flassbeck, Nicolas G. R. Behl, Benjamin R. Knowles, Peter Bachert, Mark E. Ladd und Florian Maier. „Selbstadaptierende radiale Echtzeit-MRT mit dynamischer Zeitauflösung für die Bewegungserfassung unter freier Atmung“. *49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik & 21. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM*, Nürnberg (2018)

weitere Vorträge:

- Eingeladener Vortrag: **Florian Friedrich**. „Real-time motion tracking in MRI“ *2nd DKFZ Summer School „Novel Methods in Image Guided Radiotherapy“*, Heidelberg (2018)

Konferenzbeiträge als Koautor:

- Vortrag: Carola Fischer, **Florian Friedrich**, Peter Bachert, Mark E. Ladd und Benjamin R. Knowles. „Diaphragm motion prediction with a LSTM network using MRI k-space data“. *Proceedings of the 28. Annual Meeting of the ISMRM*, virtuelle Konferenz (2020)

eingereichte Konferenzbeiträge:

- **Florian Friedrich**, Juliane Hörner-Rieber, Peter Bachert, Mark E. Ladd und Benjamin R. Knowles. „Neural network based denoising of high temporal resolution cine images for tumor tracking in MR-guided radiotherapy“. *Proceedings of the 29. Annual Meeting of the ISMRM*, virtuelle Konferenz (2021), Annahme ausstehend

## 7.2 Literaturverzeichnis

- [1] Wilhelm Konrad Röntgen. Über eine neue Art von Strahlen. *Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen Gesellschaft Würzburg*, 1895.
- [2] Godfrey Newbold Hounsfield. *A method of and apparatus for examination of a body by radiation such as X-or gamma-radiation*. British Patent No. 1.283.915, 1972.
- [3] Paul C. Lauterbur. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 242(5394):190–191, 1973.
- [4] Ruomin Hu, Dennis Kleimaier, Matthias Malzacher, Michaela A. U. Hoesl, Nadia K. Paschke und Lothar R. Schad. X-nuclei imaging: Current state, technical challenges and future directions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 51(2):355–376, 2020.
- [5] Nikos K. Logothetis. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197):869–878, 2008.
- [6] Kristine Glunde, Dmitri Artemov, Marie-France Penet, Michael A. Jacobs und Zaver M. Bhujwala. Magnetic Resonance Spectroscopy in Metabolic and Molecular Imaging and Diagnosis of Cancer. *Chemical Reviews*, 110(5):3043–3059, 2010.
- [7] Robert J. Gillies, Natarajan Raghunand, Maria L. Garcia-Martin und Robert A. Gatenby. pH imaging. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 23(5):57–64, 2004.
- [8] Michael Markl, Alex Frydrychowicz, Sebastian Kozerke, Mike Hope und Oliver Wieben. 4D flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(5):1015–1036, 2012.
- [9] Viola Rieke und Kim Butts Pauly. MR thermometry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 27(2):376–390, 2008.
- [10] Leopold Freund. Ein mit Röntgen-Strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 47:428–434, 1897.
- [11] Lauren Henke, Rojano Kashani, Deshan Yang, Tianyu Zhao, Olga Green, Lindsey Olsen, Vivian Rodriguez, H. Omar Wooten, H. Harold Li, Yanle Hu, Jeffrey Bradley, Clifford Robinson, Parag Parikh, Jeff Michalski, Sasa Mutic und Jeffrey R. Olsen. Simulated Online Adaptive Magnetic Resonance-Guided Stereotactic Body Radiation Therapy for the Treatment of Oligometastatic Disease of the Abdomen and Central Thorax: Characterization of Potential Advantages. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 96(5):1078–1086, 2016.
- [12] Anna Kirilova, Gina Lockwood, Perry Choi, Neelufer Bana, Masoom A. Haider, Kristy K. Brock, Cynthia Eccles und Laura A. Dawson. Three-Dimensional Motion of Liver Tumors Using Cine-Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 71(4):1189–1195, 2008.
- [13] Benjamin W. Fischer-Valuck, Lauren Henke, Olga Green, Rojano Kashani, Sahaja Acharya, Jeffrey D. Bradley, Clifford G. Robinson, Maria Thomas, Imran Zoberi, Wade Thorstad, Hiram Gay, Jiayi Huang, Michael Roach, Vivian Rodriguez, Lakshmi Santanam, Harold Li, Hua Li, Jessica Contreras, Thomas Mazur, Dennis Hallahan, Jeffrey R. Olsen, Parag Parikh, Sasa Mutic und Jeff Michalski. Two-and-a-half-year clinical experience with the world’s first magnetic resonance image guided radiation therapy system. *Advances in Radiation Oncology*, 2(3):485–493, 2017.
- [14] Sebastian Klüter. Technical design and concept of a 0.35 T MR-Linac. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 18:98–101, 2019.
- [15] Felix Bloch. Nuclear induction. *Physical Review*, 70(7-8):460–474, 1946.

- [16] Edward M. Purcell, Henry Cutler Torrey und Robert V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical review*, 69(1-2):37, 1946.
- [17] Robert W. Brown, E. Mark Haacke, Y.-C. Norman Cheng, Michael R. Thompson und Ramesh Venkatesan. *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2014.
- [18] Matt A. Bernstein, Kevin F. King und Xiaohong Joe Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier Academic Press, 2004.
- [19] Jeffrey A. Fessler und Bradley P. Sutton. Nonuniform fast Fourier transforms using min-max interpolation. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 51(2):560–574, 2003.
- [20] Shuo Zhang, Kai Tobias Block und Jens Frahm. Magnetic resonance imaging in real time: Advances using radial FLASH. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1):101–109, 2010.
- [21] David I. Thwaites und John B. Tuohy. Back to the future: the history and development of the clinical linear accelerator. *Physics in Medicine and Biology*, 51(13):343–362, 2006.
- [22] C. Kontaxis, G. H. Bol, B. Stemkens, M. Glitzner, F. M. Prins, L. G.W. Kerkmeijer, J. J.W. Lagendijk und B. W. Raaymakers. Towards fast online intrafraction replanning for free-breathing stereotactic body radiation therapy with the MR-linac. *Physics in Medicine and Biology*, 62(18):7233–7248, 2017.
- [23] Jinsoo Uh, Thomas E. Merchant, Yimei Li, Xingyu Li und Chiaho Hua. MRI-based treatment planning with pseudo CT generated through atlas registration. *Medical Physics*, 41(5):051711, 2014.
- [24] Hermann Holthusen. Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. *Strahlentherapie*, 57:254–269, 1936.
- [25] Lauren E. Henke, Rojano Kashani, Jessica Hilliard, Todd A. DeWees, Austen Curcuru, Daniel Przybysz, Olga Green, Clifford G. Robinson und Jeffrey D. Bradley. In Silico Trial of MR-Guided Midtreatment Adaptive Planning for Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Centrally Located Thoracic Tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 102(4):987–995, 2018.
- [26] Sahaja Acharya, Benjamin W. Fischer-Valuck, Rojano Kashani, Parag Parikh, Deshan Yang, Tianyu Zhao, Olga Green, Omar Wooten, H. Harold Li, Yanle Hu, Vivian Rodriguez, Lindsey Olsen, Clifford Robinson, Jeff Michalski, Sasa Mutic und Jeffrey Olsen. Online Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Radiation Therapy: First Clinical Applications. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 94(2):394–403, 2016.
- [27] Shyama Tetar, Anna Bruynzeel, Roosje Bakker, Marloes Jeulink, Ben J. Slotman, Swie Oei, Cornelis Haasbeek, Karel De Jong, Suresh Senan und Frank Lagerwaard. Patient-reported Outcome Measurements on the Tolerance of Magnetic Resonance Imaging-guided Radiation Therapy. *Cureus*, 10(2), 2018.
- [28] Kathryn Mittauer, Bhudatt Paliwal, Patrick Hill, John E. Bayouth, Mark W. Geurts, Andrew M. Baschnagel, Kristin A. Bradley, Paul M. Harari, Stephen Rosenberg, Jeffrey V. Brower, Andrzej P. Wojcieszynski, Craig Hullett, R. A. Bayliss, Zacariah E. Labby und Michael F. Bassetti. A New Era of Image Guidance with Magnetic Resonance-guided Radiation Therapy for Abdominal and Thoracic Malignancies. *Cureus*, 10(4), 2018.
- [29] Robert Timmerman, Ronald McGarry, Constantin Yiannoutsos, Lech Papiez, Kathy Tudor, Jill DeLuca, Marvene Ewing, Ramzi Abdulrahman, Colleen DesRosiers, Mark Williams und James Fletcher. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(30):4833–4839, 2006.

- [30] Daniel T. Chang, Anand Swaminath, Margaret Kozak, Julie Weintraub, Albert C. Koong, John Kim, Rob Dinniwell, James Brierley, Brian D. Kavanagh, Laura A. Dawson und Tracey E. Schefter. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. *Cancer*, 117(17):4060–4069, 2011.
- [31] Yoshikazu Maeda, Yoshitaka Sato, Satoshi Shibata, Sayuri Bou, Kazutaka Yamamoto, Hiroyasu Tamamura, Nobukazu Fuwa, Shigeyuki Takamatsu, Makoto Sasaki, Yuji Tameshige, Kyo Kume, Hiroki Minami, Yusuke Saga und Makoto Saito. Effects of organ motion on proton prostate treatments, as determined from analysis of daily CT imaging for patient positioning. *Medical Physics*, 45(5):1844–1856, 2018.
- [32] Yaoqin Xie, David Djajaputra, Christopher R. King, Sabbir Hossain, Lijun Ma und Lei Xing. Intrafractional Motion of the Prostate During Hypofractionated Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 72(1):236–246, 2008.
- [33] Sophia C. Kamran, Matthias M. Manuel, Linda P. Cho, Antonio L. Damato, Ehud J. Schmidt, Clare Tempny, Robert A. Cormack und Akila N. Viswanathan. Comparison of outcomes for MR-guided versus CT-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in women with locally advanced carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology*, 145(2):284–290, 2017.
- [34] David Asher, Kyle R. Padgett, Ricardo E. Llorente, Benjamin S. Farnia, John C. Ford, Shefali R. Gajjar, Shahil Mehta, Garrett N. Simpson, Nesrin Dogan und Lorraine Portelance. Magnetic Resonance-guided External Beam Radiation and Brachytherapy for a Patient with Intact Cervical Cancer. *Cureus*, 10(5):1–6, 2018.
- [35] Sasa Mutic und James F. Dempsey. The ViewRay System: Magnetic Resonance-Guided and Controlled Radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 24(3):196–199, 2014.
- [36] Angela U. Pathmanathan, Nicholas J. van As, Linda G. W. Kerkmeijer, John Christodouleas, Colleen A. F. Lawton, Danny Vesprini, Uulke A. van der Heide, Steven J. Frank, Simeon Nill, Uwe Oelfke, Marcel van Herk, X. Allen Li, Kathryn Mittauer, Mark Ritter, Ananya Choudhury und Alison C. Tree. Magnetic Resonance Imaging-Guided Adaptive Radiation Therapy: A “Game Changer” for Prostate Treatment? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 100(2):361–373, 2018.
- [37] B. W. Raaymakers, J. J. W. Lagendijk, J. Overweg, J. G. M. Kok, A. J. E. Raaijmakers, E. M. Kerkhof, R. W. Van Der Put, I. Meijnsing, S. P. M. Crijns, F. Benedosso, M. Van Vulpen, C. H. W. De Graaff, J. Allen und K. J. Brown. Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: Proof of concept. *Physics in Medicine and Biology*, 54(12), 2009.
- [38] B. W. Raaymakers, I. M. Jürgenliemk-Schulz, G. H. Bol, M. Glitznier, A. N. T. J. Kotte, B. Van Asselen, J. C. J. De Boer, J. J. Bluemink, S. L. Hackett, M. A. Moerland, S. J. Woodings, J. W. H. Wolthaus, H. M. Van Zijp, M. E. P. Philippens, R. Tijssen, J. G. M. Kok, E. N. De Groot-Van Breugel, I. Kiekebosch, L. T. C. Meijers, C. N. Nomden, G. G. Sikkes, P. A. H. Doornaert, W. S. C. Eppinga, N. Kasperts, L. G.W. Kerkmeijer, J. H. A. Tersteeg, K. J. Brown, B. Pais, P. Woodhead und J. J. W. Lagendijk. First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: Clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Physics in Medicine and Biology*, 62(23):41–50, 2017.
- [39] Georges Decker, Petra Mürtz, Jürgen Gieseke, Frank Träber, Wolfgang Block, Alois M. Sprinkart, Christina Leitzen, Timo Buchstab, Christiana Lütter, Heinrich Schüller, Hans H. Schild und Winfried A. Willinek. Intensity-modulated radiotherapy of the prostate: Dynamic ADC monitoring by DWI at 3.0 T. *Radiotherapy and Oncology*, 113(1):115–120, 2014.
- [40] Paul J. Keall, Michael Barton und Stuart Crozier. The Australian Magnetic Resonance Imaging-Linac Program. *Seminars in Radiation Oncology*, 24(3):203–206, 2014.
- [41] H. L. Byrne, G. Le Duc, F. Lux, O. Tillement, N. M. Holmes, A. James, U. Jelen, B. Dong,

- G. Liney, T. L. Roberts und Z. Kuncic. Enhanced MRI-guided radiotherapy with gadolinium-based nanoparticles: Preclinical evaluation with an MRI-linac. *Cancer Nanotechnology*, 11(1):1–14, 2020.
- [42] B. G. Fallone, B. Murray, S. Rathee, T. Stanescu, S. Steciw, S. Vidakovic, E. Blosser und D. Tymofichuk. First MR images obtained during megavoltage photon irradiation from a prototype integrated linac-MR system. *Medical Physics*, 36(6):2084–2088, 2009.
- [43] Biagio Gino Fallone. The Rotating Biplanar Linac-Magnetic Resonance Imaging System. *Seminars in Radiation Oncology*, 24(3):200–202, 2014.
- [44] K. Wachowicz, N. De Zanche, E. Yip, V. Volotovskyy und B. G. Fallone. CNR considerations for rapid real-time MRI tumor tracking in radiotherapy hybrid devices: Effects of B0 field strength. *Medical Physics*, 43(8):4903–4914, 2016.
- [45] C. Kirkby, B. Murray, S. Rathee und B. G. Fallone. Lung dosimetry in a linac-MRI radiotherapy unit with a longitudinal magnetic field. *Medical Physics*, 37(9):4722–4732, 2010.
- [46] Oliver Schrenk, Claudia Katharina Spindeldreier, Lucas Norberto Burigo, Juliane Hoerner-Rieber und Asja Pfaffenberger. Effects of magnetic field orientation and strength on the treatment planning of nonsmall cell lung cancer. *Medical Physics*, 44(12):6621–6631, 2017.
- [47] Lukas Leiner, Gernot Echner, Matthias Borutta, Reiner Umathum, Arthur W. Magill, Steffen Seeber, Sebastian Flassbeck, Florian Friedrich, Anna Fischer, Nicolas G. R. Behl, Mark E. Ladd und Florian Maier. A Phantom for Evaluation of Motion Quantification Methods in MR-Guided Radiotherapy. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 26, 2018.
- [48] Klaus Scheffler und Stefan Lehnhardt. Principles and applications of balanced SSFP techniques. *European Radiology*, 13(11):2409–2418, 2003.
- [49] Stefanie Winkelmann, Tobias Schaeffter, Thomas Koehler, Holger Eggers und Olaf Doessel. An optimal radial profile order based on the golden ratio for time-resolved MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(1):68–76, 2007.
- [50] Stefan Wundrak, Jan Paul, Johannes Ulrici, Erich Hell und Volker Rasche. A small surrogate for the golden angle in time-resolved radial MRI based on generalized fibonacci sequences. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(6):1262–1269, 2015.
- [51] Florian Friedrich. *Selbstadaptierende radiale Echtzeit-MRT mit dynamischer Zeitauflösung für die Bewegungserfassung unter freier Atmung*. Masterarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2018.
- [52] Axel J. Krafft, Jaane Rauschenberg, Florian Maier, Jürgen W. Jenne und Michael Bock. Crushed rephased orthogonal slice selection (CROSS) for simultaneous acquisition of two orthogonal proton resonance frequency temperature maps. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(6):1510–1520, 2013.
- [53] Frank Ong und Michael Lustig. SigPy: A Python Package for High Performance Iterative Reconstruction. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 27, 2019. *Python-Paket SigPy*. <http://github.com/mikgroup/sigpy>. Abgerufen am 10. September 2020.
- [54] Nicholas McKibben. *Python-Paket pygrappa*. <https://github.com/mckib2/pygrappa>. Abgerufen am 10. September 2020.
- [55] Robert Grimm. *Reconstruction Techniques for Dynamic Radial MRI*. Dissertation an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 2015.
- [56] Klaas P. Pruessmann, Markus Weiger, Markus B. Scheidegger und Peter Boesiger. SENSE: Sensitivity Encoding for Fast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(5):952–962, 1999.
- [57] Martin Uecker, Peng Lai, Mark J. Murphy, Patrick Virtue, Michael Elad, John M. Pauly, Shreyas S.

- Vasanawala und Michael Lustig. ESPIRiT - An eigenvalue approach to autocalibrating parallel MRI: Where SENSE meets GRAPPA. *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(3):990–1001, 2014.
- [58] Michael Lustig, David Donoho und John M. Pauly. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(6):1182–1195, 2007.
- [59] Klaas P. Pruessmann, Markus Weiger, Peter Bornert und Peter Boesiger. Advances in sensitivity encoding with arbitrary k-space trajectories. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46(4):638–651, 2001.
- [60] Kai Tobias Block, Martin Uecker und Jens Frahm. Undersampled radial MRI with multiple coils. Iterative image reconstruction using a total variation constraint. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(6):1086–1098, 2007.
- [61] Mark A. Griswold, Peter M. Jakob, Robin M. Heidemann, Mathias Nittka, Vladimir Jellus, Jianmin Wang, Berthold Kiefer und Axel Haase. Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions (GRAPPA). *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6):1202–1210, 2002.
- [62] Florian Friedrich, Juliane Hörner-Rieber, C Katharina Renkamp, Sebastian Klüter, Peter Bachert, Mark E Ladd und Benjamin R Knowles. Stability of conventional and machine learning-based tumor auto-segmentation techniques using undersampled dynamic radial bSSFP acquisitions on a 0.35 T hybrid MR-linac system. *Medical Physics*, 2020.
- [63] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer und Thomas Brox. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*. Springer, Cham, 2015. S. 234–241.
- [64] Andriy Myronenko und Xubo Song. Point set registration: Coherent point drifts. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 32(12):2262–2275, 2010.
- [65] Daniel Maturana. *Python-Paket pypcd*. <https://github.com/dimatura/pypcd>. Abgerufen am 10. September 2020.
- [66] Arturo Cárdenas-Blanco, Cristian Tejos, Pablo Irrarrazaval und Ian Cameron. Noise in magnitude magnetic resonance images. *Concepts in Magnetic Resonance Part A: Bridging Education and Research*, 32(6):409–416, 2008.
- [67] Martin F. Fast, Björn Eiben, Martin J. Menten, Andreas Wetscherek, David J. Hawkes, Jamie R. McClelland und Uwe Oelfke. Tumour auto-contouring on 2d cine MRI for locally advanced lung cancer: A comparative study. *Radiotherapy and Oncology*, 125(3):485–491, 2017.
- [68] Tom Bruijnen, Bjorn Stemkens, Jan J. W. Lagendijk, Cornelis A. T. Van Den Berg und Rob H. N. Tijssen. Multiresolution radial MRI to reduce IDLE time in pre-beam imaging on an MR-Linac (MR-RIDDLE). *Physics in Medicine and Biology*, 64(5), 2019.
- [69] Shams Rashid, Fei Han, Yu Gao, Kyunghyun Sung, Minsong Cao, Yingli Yang und Peng Hu. Cardiac balanced steady-state free precession MRI at 0.35 T: A comparison study with 1.5 T. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 8(7):627–636, 2018.
- [70] Martin Uecker, Shuo Zhang, Dirk Voit, Alexander Karaus, Klaus-Dietmar Merboldt und Jens Frahm. Real-time MRI at a resolution of 20 ms. *NMR in Biomedicine*, 23(8):986–994, 2010.
- [71] Oliver Bieri, M. Markl und Klaus Scheffler. Analysis and compensation of eddy currents in balanced SSFP. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(1):129–137, 2005.
- [72] S. Dorsch, P. Mann, A. Elter, A. Runz, C. K. Spindeldreier, S. Klüter und C. P. Karger. Measurement of isocenter alignment accuracy and image distortion of an 0.35 T MR-Linac system. *Physics in Medicine and Biology*, 64(20):0–12, 2019.
- [73] Kai Tobias Block und Martin Uecker. Simple Method for Adaptive Gradient-Delay Compensation

- in Radial MRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 19, 2011.
- [74] Ricardo Otazo, Daniel Kim, Leon Axel und Daniel K. Sodickson. Combination of compressed sensing and parallel imaging for highly accelerated first-pass cardiac perfusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(3):767–776, 2010.
- [75] Thomas Sangild Sørensen, David Atkinson, Tobias Schaeffter und Michael Schacht Hansen. Real-time reconstruction of sensitivity encoded radial magnetic resonance imaging using a graphics processing unit. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(12):1974–1985, 2009.
- [76] Feng Huang, James Akao, Sathya Vijayakumar, George R. Duensing und Mark Limkeman. K-t GRAPPA: A k-space implementation for dynamic MRI with high reduction factor. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(5):1172–1184, 2005.
- [77] Yuan Feng, Iwan Kawrakow, Jeff Olsen, Parag J. Parikh, Camille Noel, Omar Wooten, Dongsu Du, Sasa Mutic und Yanle Hu. A comparative study of automatic image segmentation algorithms for target tracking in MR-IGRT. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(2):441–460, 2016.
- [78] Yvette Seppenwoolde, Hiroki Shirato, Kei Kitamura, Shinichi Shimizu, Marcel Van Herk, Joos V. Lebesque und Kazuo Miyasaka. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 53(4):822–834, 2002.
- [79] Fabian Isensee, Jens Petersen, Simon A. A. Kohl, Paul F. Jäger und Klaus H. Maier-Hein. nnu-net: Breaking the spell on successful medical image segmentation. *arXiv preprint arXiv:1904.08128*, 1:1–8, 2019.
- [80] Yongzhou Lu, Jinqiu Lin, Sheng Chen, Hui He und Yuantao Cai. Automatic Tumor Segmentation by Means of Deep Convolutional U-Net with Pre-Trained Encoder in PET Images. *IEEE Access*, 8:113636–113648, 2020.
- [81] Roberto Souza, Mariana Bento, Nikita Nogovitsyn, Kevin J. Chung, Wallace Loos, R. Marc Lebel und Richard Frayne. Dual-domain cascade of U-nets for multi-channel magnetic resonance image reconstruction. *Magnetic Resonance Imaging*, 71:140–153, 2020.
- [82] Bjorn Stemkens, Markus Glitzner, Charis Kontaxis, Baudouin Denis De Senneville, Fieke M. Prins, Sjoerd P. M. Crijns, Linda G. W. Kerkmeijer, Jan J. W. Lagendijk, Cornelis A. T. Van Den Berg und Rob H. N. Tijssen. Effect of intra-fraction motion on the accumulated dose for free-breathing MR-guided stereotactic body radiation therapy of renal-cell carcinoma. *Physics in Medicine and Biology*, 62(18):7407–7424, 2017.
- [83] David A. Feinberg und Kawin Setsompop. Ultra-fast MRI of the human brain with simultaneous multi-slice imaging. *Journal of Magnetic Resonance*, 229:90–100, 2013.
- [84] Erik Tryggestad, Aaron Flammang, Russell Hales, Joseph Herman, Junghoon Lee, Todd McNutt, Teboh Roland, Steven M. Shea und John Wong. 4D tumor centroid tracking using orthogonal 2D dynamic MRI: Implications for radiotherapy planning. *Medical Physics*, 40(9):1–12, 2013.
- [85] Enzo Ferrante und Nikos Paragios. Slice-to-volume medical image registration: A survey. *Medical Image Analysis*, 39:101–123, 2017.
- [86] Markus Barth, Felix Breuer, Peter J. Koopmans, David G. Norris und Benedikt A. Poser. Simultaneous multislice (SMS) imaging techniques. *Magnetic Resonance in Medicine*, 75(1):63–81, 2016.
- [87] Daniela Schulz-Ertner und Hirohiko Tsujii. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *Journal of Clinical Oncology*, 25(8):953–964, 2007.
- [88] Bradley M. Oborn, Stephen Dowdell, Peter E. Metcalfe, Stuart Crozier, Radhe Mohan und

- Paul J. Keall. Future of medical physics: Real-time MRI-guided proton therapy. *Medical Physics*, 44(8):77–90, 2017.
- [89] Bo Zhu, Jeremiah Z. Liu, Stephen F. Cauley, Bruce R. Rosen und Matthew S. Rosen. Image reconstruction by domain-transform manifold learning. *Nature*, 555(7697):487–492, 2018.
- [90] Sérgio Pereira, Adriano Pinto, Victor Alves und Carlos A Silva. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images. *IEEE transactions on medical imaging*, 35(5):1240–1251, 2016.

## 7.3 Abbildungsverzeichnis

1.1	Der MR-Linac kombiniert einen MRT-Scanner mit einem Linearbeschleuniger	2
1.2	Beispielhafte Aufnahme des MR-Linac mit Atembewegung eines Lungentumors	3
1.3	Schematische Darstellung der in dieser Arbeit verwendeten Schritte der Bildgebung und -verarbeitung für die MR-geführte Strahlentherapie . . . . .	3
2.1	Pulssequenz und korrespondierende Abtastung im k-Raum bei kartesischer Aufnahme . . . . .	9
2.2	Kartesische und radiale Abtastung des k-Raums . . . . .	10
2.3	Bedeutung der Regionen des k-Raums für die Bildrekonstruktion . . . . .	10
2.4	Artefakte bei kartesischer und radialer Unterabtastung des k-Raums . . . . .	11
3.1	MR-Linac mit Proband auf Patiententisch . . . . .	14
3.2	Oberflächenspule mit sechs Empfangskanälen . . . . .	15
3.3	Auflösungsphantom . . . . .	15
3.4	Bewegungsphantom . . . . .	16
3.5	Pulssequenz für CROSSBARS-Aufnahme zweier Schichten . . . . .	19
3.6	Pulssequenz für CROSSBARS-Aufnahme dreier Schichten . . . . .	20
3.7	Einfluss der Dichtekompensation auf die Bildrekonstruktion . . . . .	21
3.8	Filterfunktion der Dichtekompensation für radiale Aufnahmen . . . . .	21
3.9	Bildeinfaltungen aufgrund von Unterabtastung . . . . .	22
3.10	Schematische Darstellung der GRAPPA-Bildrekonstruktion . . . . .	25
3.11	Schematische Darstellung der radialen Unterabtastung . . . . .	25
3.12	Schematische Darstellung der kartesischen Unterabtastung . . . . .	26
3.13	Schematische Darstellung des Template-Matchings . . . . .	27
3.14	Schematische Darstellung der deformierbaren Bildregistrierung . . . . .	28
3.15	Mathematische Repräsentation eines Neurons in einem künstlichen neuronalen Netzwerk . . . . .	29
3.16	Schematische Darstellung des neuronalen Netzwerkes mit U-net-Architektur .	30
3.17	Im U-net verwendete Operationen . . . . .	31
3.18	Verlauf der Verlustfunktion . . . . .	31
3.19	Bild-Augmentation für eine größere Variation der Trainingsbilder . . . . .	32
3.20	Schematische Darstellung der 5-fachen Kreuzvalidierung . . . . .	33
4.1	Vergleich der Aufnahmen mit unterschiedlichen Empfangsspulen und in Abhängigkeit der Tischsteuerung . . . . .	36
4.3	Aufnahme des Auflösungsphantoms mit unterschiedlichen Goldenen Winkelinkrementen . . . . .	37
4.4	Sampling-Effizienz des klassischen und kleinen Goldenen Winkels . . . . .	38
4.5	Einzelbilder der 12 Empfangskanäle . . . . .	39
4.6	Magnitudenbilder der Sensitivitätskarten der 12 Empfangskanäle . . . . .	39
4.7	Vergleich der beiden Methoden „Summe der Quadrate“ (SoS) und Sensitivitätskombination (SC) . . . . .	40
4.8	Vergleich der drei iterativen Bildrekonstruktionen für Bilder aus 30 Speichen	41
4.9	Lineplots durch Lunge, Leber und Fettgewebe von SoS- und SENSE-Bildern .	41
4.10	Radiale Aufnahmen eines Lebertumors bei zunehmender Unterabtastung . . .	42

4.11 Vergleich der GRAPPA- und FFT-Rekonstruktion des Auflösungsphantoms .	43
4.12 Vergleich der gemessenen und simulierten Bilder mit GRAPPA . . . . .	44
4.13 Kartesische Aufnahmen eines Lebertumors bei zunehmender Unterabtastung	45
4.14 Vergleich von kartesischen und radialen Bildern eines Lebertumors mit jeweils 128 und 30 Linien bzw. Speichen im k-Raum . . . . .	46
4.15 Qualität der Rauschunterdrückung in Abhängigkeit der Größe des Trainingsset	47
4.16 Rauschunterdrückung in einem Testbild von Patient A nach dem Training mit Bildern desselben Patienten A bzw. eines zweiten Patienten B . . . . .	48
4.17 Rauschunterdrückung bei radialen Aufnahmen . . . . .	49
4.18 Rauschunterdrückung bei kartesischen Aufnahmen . . . . .	50
4.19 Fit einer $\sin^4$ -Funktion an die Atembewegung . . . . .	51
4.20 Bewegungsphantom mit Kontrastkugel . . . . .	52
4.21 Bilder der drei mit der Produktsequenz kartesisch aufgenommenen Lungentumore	53
4.22 Bewegungsmuster der drei mit der Produktsequenz kartesisch aufgenommenen Lungentumore . . . . .	53
4.23 Bilder der drei radial und kartesisch aufgenommenen Lebertumore . . . . .	54
4.24 Bewegungsmuster der drei radial aufgenommenen Lebertumore für die Ver- gleichsstudie . . . . .	54
4.25 Zeitliche Verfolgung der Darmbewegung bei einem gesunden Probanden . . .	56
4.26 Trainings- und Testverlust während des Trainings des U-net . . . . .	57
4.27 Ergebnisse des Bewegungstrackings mittels U-net und B-spline der drei radial aufgenommenen Lebertumore . . . . .	60
4.28 Ergebnisse des Bewegungstrackings mittels U-net und B-spline der drei karte- sisch aufgenommenen Lebertumore . . . . .	61
4.29 Untersuchung der Tracking-Unterschiede innerhalb der 5-fachen Kreuzvalidie- rung bei radialen Aufnahmen des Lebertumors 1 . . . . .	62
4.30 Tracking bei radialen Bildern mit und ohne Rauschunterdrückung . . . . .	63
4.31 Tracking bei kartesischen Bildern mit und ohne Rauschunterdrückung . . . .	64
4.32 Radiale und kartesische Aufnahmen von zwei orthogonalen Schichten des Auflösungsphantoms mit der CROSSBARS-Sequenz . . . . .	65
4.33 Radiale und kartesische Aufnahmen von drei orthogonalen Schichten des Auflösungsphantoms mit der CROSSBARS-Sequenz . . . . .	65
4.34 Radiale und kartesische in-vivo-Aufnahmen von zwei orthogonalen Schichten eines gesunden Probanden . . . . .	66
4.35 Radiale und kartesische in-vivo-Aufnahmen von drei orthogonalen Schichten eines gesunden Probanden . . . . .	66
4.36 Einfluss der durch die Schichtdicke bedingten TR auf die Banding-Artefakte .	67
4.37 3D-Aufnahme der manuell segmentierten Niere als Referenzvolumen für das 3D-Tracking . . . . .	68
4.38 2-Schichtaufnahmen aus 18 Speichen für das 3D-Tracking vor und nach der Rauschunterdrückung . . . . .	68
4.39 Ergebnisse des 3D-Trackings . . . . .	69

## 7.4 Tabellenverzeichnis

2.1	Übersicht über die in Anwendung und in Entwicklung befindlichen MR-Linac-Systeme. . . . .	12
3.1	Parameter der Bild-Augmentation . . . . .	32
4.1	Übersicht von Aufnahmedauer und Bildrate der radialen Aufnahmen . . . . .	42
4.2	Übersicht von GRAPPA-Faktoren, Aufnahmedauern und Bildraten der kartesischen Aufnahmen . . . . .	44
4.3	Rechenzeit für die Bildrekonstruktion . . . . .	46
4.4	Ergebnisse des Trackings am Bewegungsphantom und Intra-Beobachtervergleich. . . . .	52
4.5	Statistik der drei radial aufgenommenen Lebertumore. . . . .	54
4.6	Intra- und Inter-Beobachtervergleich der drei radial aufgenommenen Lebertumore . . . . .	55
4.7	Intra-Beobachtervergleich der drei kartesisch aufgenommenen Lebertumore . . . . .	55
4.8	Vergleich der Anzahl von Referenzbildern auf das Bewegungstracking . . . . .	56
4.9	Vergleich von Referenzbildern mit und ohne Atmung auf das Bewegungstracking . . . . .	57
4.10	Ergebnisse des Trackings der mit der Produktsequenz aufgenommenen Lungentumore . . . . .	58
4.11	Ergebnisse des MTM des radial aufgenommen Lebertumors 1 mit unterschiedlicher Speichenzahl . . . . .	58
4.12	Rechenzeit für das Tumortracking . . . . .	62

## 7.5 Abkürzungsverzeichnis

ADC	..... Analog-Digital-Wandler	..... <i>analog-to-digital converter</i>
B <sub>0</sub>	..... Grundmagnetfeld	
bSSFP	..... <i>balanced steady-state free precession</i>	
CNR	..... Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis	..... <i>contrast-to-noise ratio</i>
CCORR	..... normierte Kreuzkorrelation	..... <i>normalized cross-correlation</i>
CROSSBARS	<i>Crushed Rephased Orthogonal Slice Selection with Balanced golden Angle Radial Sampling</i>	
FFT	..... schnelle Fourier-Transformation	..... <i>fast Fourier transform</i>
fps	..... Bilder pro Sekunde	..... <i>frames per second</i>
GRAPPA	.... Autokalibrierende partielle parallele Aufnahme	<i>GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions</i>
Linac	..... Linearbeschleuniger	..... <i>linear accelerator</i>
MR	..... Magnetresonanz	..... <i>magnetic resonance</i>
MRgRT	..... Magnetresonanz-geführte Strahlentherapie	..... <i>magnetic resonance guided radiotherapy</i>
MR-Linac	... Hybridsystem aus MRT-Scanner und Linearbeschleuniger	
MRT	..... Magnetresonanztomographie	
MTM	..... Multi-Template-Matching	
NUFFT	..... inhomogene schnelle Fourier-Transformation	... <i>non-uniform fast Fourier transform</i>
ReLU	..... Rectifier-Aktivierungsfunktion	..... <i>rectified linear unit</i>
SAR	..... Spezifische Absorptionsrate	
SC	..... Sensitivitätsgewichtete Kombination	..... <i>sensitivity combine</i>
SENSE	..... Sensitivitäts-Kodierung	..... <i>SENSitivity Encoding</i>
SNR	..... Signal-zu-Rausch-Verhältnis	..... <i>signal-to-noise ratio</i>
SoS	..... Summe der Quadrate	..... <i>sum of squares</i>
TE	..... Echozeit	..... <i>echo time</i>
TR	..... Repetitionszeit	..... <i>repetition time</i>

## 7.6 Danke!

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich im Laufe meiner Promotion unterstützt haben. Mein besonderer Dank geht an:

*Professor Dr. Peter Bachert* – für die freundliche Betreuung, die Übernahme des Erstgutachtens und die Vertretung meiner Arbeit gegenüber der Fakultät für Physik und Astronomie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.

*Professor Dr. Lothar R. Schad* – für die Übernahme des Zweitgutachtens.

*Professor Dr. Mark Ladd* – für die Möglichkeit, diese Promotion in seiner Abteilung „Medizinische Physik in der Radiologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) durchführen zu können.

*Dr. Benjamin Knowles* – für die hervorragende Betreuung meiner Arbeit in seiner Projektgruppe „MR-guided Therapy“, die Unterstützung bei allen Projekten und die vielfältige Hilfsbereitschaft.

*Dr. Katharina Renkamp* und *Dr. Sebastian Klüter* – für die hilfreiche Unterstützung am MR-Linac im Universitätsklinikum Heidelberg.

*Dr. Juliane Hörner-Rieber* – für die produktive Zusammenarbeit bei der Patientenstudie. Hierbei auch ein Dank an alle Probanden, ohne die Forschung nicht möglich wäre.

*Markus Wunderlich* – für die die Unterstützung bei den Patientenaufnahmen.

*Dr. Philipp Mann* – für die Zusammenarbeit beim Aufbau des Bewegungsphantoms.

alle *Kollegen* in der „7T Gruppe“ – für die Hilfsbereitschaft, die produktive und schöne Arbeitsatmosphäre und die gemeinsamen Konferenzteilnahmen.

meine *Freunde* und *Kommilitonen* – ihr habt mein Studium und meine Promotion zu einer unvergesslichen Zeit gemacht.

meine *Familie* – die immer für mich da ist; ein herzliches Dankeschön!  
In dankbarer und liebevoller Erinnerung an meinen Vater, der mein Interesse an Physik stets gefördert hat.