

Nicht-invasive Kontrolle thermischer Therapien mit Hilfe des Ultraschalls:
Untersuchungen am Beispiel der Laser-Therapie

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

zur Erlangung des akademischen Grades

d o c t o r r e r u m n a t u r a l i u m

(Dr. rer. nat)

im Fach Biophysik

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Phys. Robert Lemor
23.7.1974, Saarbrücken

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin
Prof. Dr. Jürgen Mlynek

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I
Prof. Dr. Bernhard Ronacher

Gutachter: 1. Prof. Dr. Günter Fuhr
 2. Prof. Dr. Klaus Kramer
 3. Prof. Dr. Jürgen Beuthan

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2001

Zusammenfassung

Bei der Behandlung von Tumoren und Metastasen werden neben der moderaten Hyperthermie auch minimalinvasive, thermotherapeutische Verfahren als Alternativen zur chirurgischen Resektion und / oder zur Unterstützung der Radio- und Chemotherapie angewandt, bei denen das Gewebe lokal begrenzt zur gezielten Zerstörung durch Koagulation auf Temperaturen bis zu 100 °C erhitzt wird. Dabei zeigen besonders die interstitiellen Techniken bei der Behandlung von Lebermetastasen und Prostataerkrankungen vielversprechende Ergebnisse, jedoch steht derzeit neben der Magnetresonanztomographie kein kostengünstiges, routinemäßig einsetzbares Verfahren zur nicht-invasiven on-line Therapiekontrolle zur Verfügung, so daß diese Eingriffe meist „blind“, auf anatomische Normwerte und praktische Erfahrungen des Arztes gestützt, durchgeführt werden.

In dieser Arbeit werden die Möglichkeiten der nicht-invasiven Ultraschall Kontrolle der Thermotherapien am Beispiel der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie untersucht und zwei Ultraschallverfahren zur Therapiekontrolle vorgeschlagen.

Das erste Verfahren basiert auf der Auswertung von lokalen Veränderungen der Laufzeit des Schallsignals zur Ermittlung der Temperaturverteilung im Gewebe. Es beruht physikalisch auf der Temperaturabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit. Das zweite Verfahren basiert physikalisch auf den Dämpfungseigenschaften von biologischem Gewebe und deren Abhängigkeit von der Gewebestruktur. Mit diesem Verfahren werden Veränderungen in der Frequenzabhängigkeit der Dämpfung quantitativ ausgewertet und somit auf den Gewebezustand geschlossen.

Beide Verfahren werden im Hinblick auf den klinischen Einsatz entwickelt und in ein experimentelles System zur Therapiekontrolle implementiert, wobei besonderes Augenmerk auf die Entstehung von Störungen und Artefakten durch Patientenbewegungen gelegt und eine Methode zur Kompensation dieser Bewegungen vorgestellt wird. Anhand von in vitro Experimenten und einer ersten in vivo Messung wird gezeigt, daß beide Verfahren zur Therapiekontrolle von thermischen Therapien in Echtzeit tauglich sind. Sowohl anhand von Temperaturkarten als auch anhand von Strukturkarten kann die Läsionsausbreitung während der Therapie nicht-invasiv ermittelt und dargestellt werden.

Schlagwörter:

Ultraschall, Temperatur, Dämpfung, Thermotherapie, Kontrolle, Laser, LITT

Abstract

As alternatives to surgical resection and/or supportive to radio- or chemo-therapy of tumors and metastases minimal invasive thermal treatment procedures besides the moderate hyperthermia are used, by which the tissue is heated up locally to temperatures up to 100 ° C. Particularly the interstitial techniques show promising results with the treatment of liver metastases and prostate cancer. However beside nuclear magnetic resonance tomography there is no economical, by routine applicable procedure for non invasive therapy control at present disposal, so that these interventions are usually executed “blind“ by means of anatomical standard values and practical experience of the physician.

By the example of the laser induced interstitial thermo-therapy in this work the possibility of non invasive control of thermal therapies by means of ultrasound are evaluated. Two different ultrasonic procedures are proposed for therapy control. The first procedure is based on the analysis of local modifications in the time of flight of the ultrasound signal for determination of the temperature distribution in the tissue. It is based on the physical dependence of the sound velocity on temperature. The second procedure is based on the physical attenuation characteristics of biological tissue and their dependence on the tissue structure. With this procedure changes in the frequency dependence of the ultrasound attenuation are quantitatively analyzed yielding information on the tissue status.

Both procedures are developed with regard to the clinical application and are implemented in an experimental system for therapy control, whereby special attention was given to disturbances and artifacts due to patient movement and a method for compensating these movements is presented. With in vitro experiments and a first in vivo measurement it is shown, that both procedures are feasible for real time control of thermal therapies. During the treatment the formation of the therapeutic lesion can be observed and displayed through temperature mapping as well as structural mapping.

Keywords:

Ultrasound, Temperature, Attenuation, Thermo Therapy, Control, Laser, LITT

Inhalt

Einleitung	1
1 Stand der Technik.....	2
1.1 Thermische Therapien	2
1.1.1. Die laserinduzierte interstitielle Thermotherapie	2
1.2 Therapieplanung	4
1.2.1. Simulation	4
Die zeitabhängige Temperaturverteilung im Gewebe	4
Die zeitabhängige Auswirkung der Temperatur auf das Gewebe	7
1.2.2. Diskussion der Simulation.....	9
1.3 Kernspin - Therapiekontrolle	10
1.3.1. Wasserdiffusion	11
1.3.2. Protonenresonanzfrequenz und chemische Verschiebung.....	11
1.3.3. T1-Relaxationszeit	12
1.3.4. Kontrastmittel	13
1.3.5. Diskussion der Kernspin - Therapiekontrolle.....	15
2 Theoretischer Teil.....	17
2.1 Ultraschall	17
2.2 Grundlagen	18
2.3 Temperatur.....	20
2.3.1. Temperaturabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit	20
2.3.2. Bestimmung der Schallgeschwindigkeit	22
2.3.3. Temperaturabhängige Volumenänderung des Gewebes.....	22
2.3.4. Bestimmung der Temperatur in Reflexion.....	24
2.3.5. Ortsaufgelöste Bestimmung der Temperatur	25
2.3.6. Diskussion Temperaturbestimmung.....	28
2.4 Dämpfung.....	28
2.4.1. Dämpfungseigenschaften von Gewebe	28
2.4.2. Dämpfungsmechanismen	29
Divergenz	29
Streuung.....	29
Elastische Hysterese.....	29
Relaxation	30
2.4.3. Phänomenologische Beschreibung der Dämpfung	30
2.4.4. Die Dämpfung als Kontrollparameter	32
2.4.5. Mathematische Beschreibung des Signalverlaufs.....	34
1. Der Beugungsterm - $H(r_i, t)$	35
2. Der Dämpfungsterm - $A(r_i, t)$	36
3. Der Rückstreuungsterm - $U(r_i, f)$	37
2.4.6. Bestimmung des Dämpfungsparameters β (Centroid Methode)	38
Korrektur der Beugung.....	39
2.4.7. Ortsaufgelöste Bestimmung der Dämpfungskoeffizienten	42
Eignung zur Therapiekontrolle	42
2.4.8. Diskussion Dämpfung	43
3 Experimenteller Teil.....	44
3.1 Material und Methoden	44
3.1.1. Proben	44
3.1.2. Meßaufbau.....	44

Lasersystem.....	45
Temperaturfühler.....	46
Ultraschallsystem.....	46
Datenaufnahme.....	47
Computersystem.....	47
3.2 Auswertung.....	47
3.2.1. Temperatúrauswertung.....	48
Korrelation.....	49
Quadratische Interpolation.....	50
Energiekriterium.....	51
3.2.2. Dämpfungsauswertung.....	53
3.2.3. Bewegungsartefakte.....	55
Aktive Kompensation.....	56
Diskussion Bewegungskompensation.....	65
3.3 Darstellung.....	65
3.3.1. Rekonstruktion des Bildes.....	66
3.3.2. Farbskalen.....	66
3.3.3. Überlagerung von B-Bild und T-Bild / D-Bild.....	67
3.4 Implementierung der Software.....	67
3.5 Messungen und Ergebnisse.....	69
3.5.1. Bestimmung der Temperaturverteilung.....	69
Einzelpunktmessung Temperatur.....	69
Sektorbilder Temperatur.....	72
3.5.2. Bestimmung struktureller Veränderungen / Dämpfungsmessung.....	75
Einzelpunktmessung Dämpfung.....	75
Sektorbilder Dämpfung.....	77
3.5.3. Größe der Therapieläsion.....	77
3.5.4. Vergleich mit Simulationen.....	80
3.5.5. Vergleichende Messungen MR / US.....	81
3.5.6. In vivo Messung.....	84
3.5.7. Auflösungsvermögen des experimentellen Systems.....	86
Ortsauflösung.....	86
Temperaturauflösung.....	86
Dämpfungsauflösung.....	86
Zeitliche Auflösung.....	86
4 Diskussion.....	87
4.1 Kriterien zur Steuerung der Therapie / Vergleich der Methoden.....	87
5 Zusammenfassung.....	89
6 Ausblick.....	90
Abkürzungsverzeichnis.....	91
Literaturverzeichnis.....	93
Danksagung.....	105
Erklärung.....	106
Publikationsliste.....	107
Lebenslauf.....	110

Einleitung

Heutzutage sind die häufigsten Behandlungsarten von Tumoren die chirurgische Resektion, die Bestrahlung und die Chemotherapie. Seit den 80er Jahren wird zur Unterstützung der Radio- und Chemotherapie die Hyperthermie erfolgreich klinisch angewandt. Vermittelt durch elektrische Wechselfelder oder durch fokussierten Ultraschall werden dabei maligne Gewebeareale von außen auf Temperaturen von 43 °C erwärmt. Zu dieser moderaten Hyperthermie treten zunehmend thermotherapeutische Verfahren, bei denen das Gewebe lokal begrenzt auf Temperaturen zwischen 60 °C und etwa 100 °C zur gezielten Zerstörung durch Koagulation erhitzt wird. Diese Thermotherapie kann durch Ultraschall hoher Leistung erreicht werden, der von außen auf die Zielregion fokussiert wird, oder durch minimal invasive interstitielle Techniken.

Besonders bei der Behandlung von Lebermetastasen und Prostataerkrankungen zeigt die interstitielle Thermotherapie mit Lasern im Infrarot-Bereich oder Hochfrequenzapplikatoren vielversprechende Ergebnisse. Diese Verfahren befinden sich bereits im regulären Einsatz, beziehungsweise im Stadium der klinischen Evaluierung.

Soweit sich die therapeutisch genutzten Effekte der moderaten Hyperthermie von den Koagulations-Effekten der Thermotherapie unterscheiden, ist allen Therapieformen gemein, daß eine moderate, jedoch vollständige Zerstörung der malignen Bereiche unter Schonung der angrenzenden benignen Strukturen erreicht werden soll. Ein kostengünstiges, routinemäßig einsetzbares Verfahren zur nicht-invasiven on-line Therapiekontrolle ist derzeit nicht verfügbar, so daß diese Eingriffe meist „blind“, auf anatomische Normwerte und praktische Erfahrungen des Arztes gestützt, durchgeführt werden.

In dieser Arbeit werden die Möglichkeiten der Dosimetrie und Kontrolle von thermischen Therapien am Beispiel der interstitiellen Laser-Therapie mittels kostengünstiger nicht-invasiver Ultraschallverfahren untersucht.

Ein kurzer Abriß der Therapieform und der bestehenden Therapieplanungs- und Kontrollmöglichkeiten ist in Kapitel 1 gegeben. Im 2. Kapitel werden die Grundlagen zur Therapiekontrolle mittels Ultraschall erarbeitet und verschiedene theoretische Modelle entwickelt.

In den Kapiteln 3 und 4 wird das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte experimentelle System beschrieben, mit dem exemplarisch die Kontrolle der LITT in vitro vollzogen wurde. Ein Vergleich zu bestehenden Verfahren und eine Bewertung der Verfahren bezüglich der on-line Fähigkeit und unter Berücksichtigung von Störeinflüssen durch eine in vivo Messung werden durchgeführt. Abschließend werden die aus diesen Studien erhaltenen Ergebnisse diskutiert und zusammenfassend dargestellt.

1 Stand der Technik

1.1 Thermische Therapien

Die besondere klinische Bedeutung der interstitiellen thermischen Therapie beruht auf der patientenschonenden, minimalinvasiven Art dieser Behandlungsform. Ihr Einsatz ist vor allem bei Patienten interessant, für die aufgrund von Begleiterkrankungen nur eingeschränkt Behandlungsalternativen existieren. In der Regel kann die interstitielle Thermotherapie unter Lokalanästhesie ambulant durchgeführt werden.

Die zur Therapie benötigte Wärme kann durch unterschiedliche physikalische Verfahren, wie zum Beispiel hochfrequente Wechselfelder oder fokussierten Ultraschall, erzeugt werden. Die Betrachtungen zur Kontrolle der Thermotherapie richten sich im Weiteren auf die Erzeugung der Wärme mittels Laserlicht, ohne dabei die Übertragbarkeit auf andere wärmeerzeugende Verfahren einzuschränken.

1.1.1. Die laserinduzierte interstitielle Thermotherapie

Als laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bezeichnet man ein Verfahren, bei dem Laserstrahlung mit Hilfe eines Lichtwellenleiters direkt in das zu therapierende Gewebevolumen eingebracht wird. Zur einfachen Strahlungsübertragung durch Lichtleiter und aufgrund der vergleichsweise hohen Eindringtiefe der Photonen werden zur LITT Laser des nahen Infrarot Bereichs verwendet. Hierzu zählen vor allem Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm, die bereits klinisch weit verbreitet sind, beziehungsweise in neuerer Zeit auf den Markt gekommene Halbleiter-Laser mit Wellenlängen zwischen 800 nm und 950 nm. Mittels eines speziellen Laserapplikators wird das Laserlicht in dem Gewebe verteilt und dort durch Absorption in Wärme umgewandelt, welche die Verödung von malignen Gewebebereichen bewirkt.

Das Ausmaß der Gewebeschädigung kann bisher nur geschätzt werden, wobei zur Abschätzung davon ausgegangen wird, daß in dem Partialvolumen, in dem die Temperatur während der Behandlung höher als 60 °C ist, eine vollständige Denaturierung aller Proteine stattfindet, während in dem Partialvolumen mit rein hyperthermischer Belastung (43 °C – 60 °C) der Zelltod gemäß einer Wahrscheinlichkeitsfunktion eintritt. Diese Wahrscheinlichkeitsfunktion ist bedingt durch die unterschiedlichen thermischen Empfindlichkeiten verschiedener Gewebetypen. Aufgrund der speziellen Tumorphysiologie und des veränderten Stoffwechselstatus wird jedoch von einer höheren Thermosensibilität maligner Gewebe ausgegangen. Der Zelltod im hyperthermisch erwärmten Bereich kann eventuell erst mit einer Verzögerung von einigen Tagen bis Wochen eintreten.

Die Abschätzung der Dauer der Behandlung und der Leistung des Lasers richtet sich nach der gegebenen Läsionsgeometrie. Je nach Größe des zu therapierenden Gewebavolumens und Zahl der einzelnen Läsionen werden unter Umständen mehrere Applikatoren gleichzeitig verwendet. Die Applikatoren sind an ihrem distalen Ende derart präpariert, daß sich eine möglichst gleichmäßige, zirkumferre Abstrahlung des Laserlichtes mit dem Resultat einer ellipsoidalen Koagulationsnekrose ergibt. Entscheidend für die Ausmaße dieser Koagulationszone sind neben der Applikatorgeometrie sowohl die Parameter der Strahlungsleistung und Bestrahlungszeit als auch die spezifischen Gewebeeigenschaften wie optische Parameter oder der Wärmeabtransport durch Perfusion. Um großvolumige Koagulationszonen zu erzielen, muß eine Gewebekarbonisierung unbedingt vermieden werden. Durch die Verwendung von gekühlten Applikatorsystemen kann der kritische Wert der Laserleistung zur Erzeugung einer Karbonisierung von 3 W bis 10 W bei einem ungekühlten Applikator auf 25 W bis 30 W beim gekühlten System gesteigert werden. Dadurch können mit gekühlten Systemen größere Läsionen erzeugt werden.

Die maximale Wirkungszone der LITT ist, bedingt durch den Applikator, auf eine Größe von 50 mm im Durchmesser beschränkt. Innerhalb des therapierten Volumens können Temperaturen bis über 100 °C erreicht werden. Bei der Behandlung mit Nd:YAG-Lasern wird typisch eine Leistung von 32 W pro Applikator bei Behandlungszeiten bis 40 min eingesetzt. Strahlungszeiten über diesen Zeitraum hinaus führen zu keiner wesentlichen zusätzlichen Ausdehnung des geschädigten Bereiches, da sich ein thermisches Gleichgewicht einstellt.

Die LITT wird primär oder additiv zur chirurgischen Resektion sowie Radiatio- und/oder Chemotherapie eingesetzt. Der Anwendungsbereich umfaßt schwerpunktmäßig die Therapie von Lebermetastasen, zusätzlich werden auch umschriebene Weichteiltumoren der Kopf / Hals -Region, des Beckens und der Extremitäten sowie einzelne Lymphmetastasen behandelt. Erste Tests bei der Behandlung gutartiger Veränderungen der Prostata zeigen vielversprechende Ergebnisse.

Nach umfangreichen präklinischen Studien wird die LITT seit 1993 mit Erfolg am Menschen eingesetzt [Müller/95], [Vogl/00]. Die bisherigen Ergebnisse belegen, daß der Einsatz der LITT zur permanenten und erfolgreichen Ausschaltung von Tumoren und Metastasen, die von einem infektiösen Krankheitsherd ausgehen, geeignet ist. Die LITT wird mittlerweile routinemäßig klinisch eingesetzt. Ein Monitoring ist bisher jedoch nur mittels interventioneller Kernspintomographie und dem damit verbundenen technischen und finanziellen Aufwand möglich.

1.2 Therapieplanung

Die Therapieplanung der LITT wird anhand von präoperativen computer-tomographischen Röntgen- und Kernspin-Datensätzen durchgeführt. Dabei entscheidet die Größe und die Lage der pathologischen Gewebestrukturen über die Anzahl und Lage der Applikatoren, die eingestrahlte Energie und die Dauer der Applikation. Diese Werte werden im Allgemeinen vom Arzt anhand seiner Erfahrung abgeschätzt. Er kann jedoch hierbei durch präoperative Simulationsberechnungen unterstützt werden. Die Berechnungen beruhen auf der numerischen Simulation der Wärmeverteilung im Gewebe und des daraus resultierenden Koagulationsprozesses und werden im Weiteren vorgestellt.

1.2.1. Simulation

Als Eingangsgrößen für die zur Planung der Therapie benutzten Simulationen dienen neben den Absorptionseigenschaften und der Durchblutung des Gewebes Parameter wie die Geometrie der Applikatoren zueinander, die zugeführte Energie und die Behandlungszeit.

Zur Simulation der Läsionsausbreitung müssen sowohl die Temperaturverteilung im Gewebe, als auch die Wirkung der Wärme auf das Gewebe, über der Behandlungszeit betrachtet werden. Eine ausführliche Beschreibung der Simulation zur Dosimetrie der LITT findet sich in [Roggan/97]. Im Folgenden werden diejenigen Komponenten herausgegriffen, die zum Verständnis nötig sind und die direkten Einfluß auf die Kontrolle der LITT mit Ultraschall ausüben. Hierzu werden auch die in diese beiden komplexen Vorgänge eingehenden Parameter angeführt, die zum Teil nur schwer beherrschbar sind.

Die zeitabhängige Temperaturverteilung im Gewebe

Der zeitliche Verlauf der Temperaturverteilung in biologischem Gewebe bei der lokalen Erwärmung mittels Laserlicht ist durch die örtliche Entstehung von Wärme und die simultane Ausbreitung und Ableitung der Wärme bestimmt.

Der Wärmeeintrag ist durch die Lichtausbreitung im Gewebe und die Absorptionseigenschaften des Gewebes bestimmt. Zur Beschreibung dieser Vorgänge ist neben der Kenntnis der Strahlungsflußdichte Ψ des Lasers die Kenntnis des optischen Absorptionskoeffizienten μ_a des Gewebes notwendig. Dieser Parameter ist abhängig von der Temperatur und dem Gewebezustand, jedoch wurde er experimentell für einige Gewebearten in vitro bestimmt und durch klinische Erfahrungen korrigiert [Roggan/97], [Olsrund/99].

Der Wärmeabtransport hängt vor allem von der Wärmeleitung, der Blutperfusion und dem Stoffwechsel ab. Zur Beschreibung der Wärmeleitung wird die genaue Kenntnis

der thermischen Parameter: Wärmeleitfähigkeit λ , spezifische Wärmekapazität c_p und Dichte ρ , vorausgesetzt. Dies gilt sowohl für individuelle Gewebe als auch für den therapeutisch relevanten Temperaturbereich zwischen 30 °C und 100 °C. Diese Parameter können prinzipiell experimentell ermittelt werden [Roggan/97]. Bedingt durch die starke Abhängigkeit der Parameter vom Wassergehalt biologischen Gewebes (22 % - 83 %), ist es jedoch auch möglich, sie für verschiedene Gewebe und für eine Temperatur von 37 °C anhand folgender Approximation, bei der ω_{Wasser} den relativen Anteil von Wasser am Gesamtgewicht angibt, zu berechnen [Takata/77].

$$\lambda_{W,37^\circ C} = 4.19 \cdot (0.133 + 1.36 \cdot \omega_{Wasser}) \cdot 10^{-3} \quad [WK^{-1}cm^{-1}] \quad (1-1)$$

$$c_{p,37^\circ C} = 4.19 \cdot (0.37 + 0.63 \cdot \omega_{Wasser}) \quad [Jg^{-1}K^{-1}] \quad (1-2)$$

$$\rho_{37^\circ C} = 1.3 - 0.3 \cdot \omega_{Wasser} \quad [gcm^{-3}] \quad (1-3)$$

Die Wärmekapazität c_p kann in erster Näherung im Temperaturbereich zwischen 0 °C und 100 °C als konstant angenommen werden (Fehler <1%) [Roggan/97]. Die Temperaturabhängigkeit der Wärmeleitfähigkeit und der Dichte des Gewebes kann nach [Hill/67] weiterhin mit einer Approximation angenähert werden die für den bei der interstitiellen Thermotherapie relevanten Temperaturbereich gültig erscheint.

$$c_p(T) \cong c_{p,37^\circ C} \quad (1-4)$$

$$\lambda_W(T) = \lambda_{W,37^\circ C} (1 + \delta(T - 37)) \quad [Wm^{-1}cm^{-1}] \quad (1-5)$$

$$\rho(T) = \rho_{37^\circ C} (1 + \varepsilon_k(T - 37)) \quad [gcm^{-3}] \quad (1-6)$$

Die Temperaturabhängigkeit der Wärmeleitfähigkeit von verschiedenen Geweben wurde von Hill experimentell im Bereich von -25 °C bis 60 °C ermittelt und ergibt einen Koeffizienten $\delta = 2,5 \cdot 10^{-4}$. Nur für wenige biologische Gewebe sind Werte für den kubischen Expansionskoeffizienten ε_k bekannt, jedoch sind diese in Einklang mit den Werten für Wasser, so daß im untersuchten Temperaturbereich in guter Näherung ein Wert von $\varepsilon_k = 5.0 \cdot 10^{-4}$ [Roggan/97] angenommen werden kann. Der zur Berechnung der Parameter erforderliche Wert des relativen Wasseranteils für menschliches Lebergewebe wird von [Mitchell/45] mit 0.715 (Schweineleber 0,716, Rinderleber 0.699) angegeben.

Mit Hilfe der Wärmekapazität, der Wärmeleitfähigkeit und der Dichte kann die Wärmeleitung des Gewebes berechnet werden, der Wärmeabtransport aufgrund der Perfusion ist aus physikalischer Sicht jedoch nur schwer beherrschbar und unterliegt extremen inter- und intraindividuellen Schwankungen. Die Perfusion kann bei lokaler

Temperaturerhöhung in einem Organ wie der Leber so hohe Werte annehmen, daß die Temperaturverteilung erheblich beeinflußt wird. Eine experimentelle Bestimmung der Perfusionsrate in vivo ist unter Umständen möglich, jedoch kann dadurch keine Aussage über die Temperaturabhängigkeit und die Dynamik der Perfusion getroffen werden. Diese wird zum einen durch körpereigene Regelmechanismen („Vasomotorik“) und zum anderen durch therapiebedingte Veränderungen (Schrumpfung der Gefäße) beeinflußt. Als grober Richtwert für die Durchblutungsrate von Lebergewebe kann nach [Schmidt/83] ein Wert von $1.0 \text{ [cm}^3\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}\text{]}$ angenommen werden.

Anhand dieser Parameter kann unter Berücksichtigung aller Einflußfaktoren einschließlich einer räumlichen Verteilung der thermischen Gewebeparameter die zeitabhängige Temperaturverteilung durch die sogenannte Biowärmeleitgleichung beschrieben werden [Pennes/48].

$$\rho c_p \frac{\partial T(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot \lambda_w \nabla T(\vec{r}, t) + \mu_a \Psi(\vec{r}, t) + v_B^* \rho_B c_B (T_A - T(\vec{r}, t)) + Q_M(\vec{r}, t) \quad (1-7)$$

Der erste Term beschreibt die Wärmeleitung, der zweite Term ist der Quellterm der Wärmeentstehung, der dritte Term ist der Perfusionsterm und der vierte Term faßt Veränderungen der Energiebilanz durch Stoffwechseleränderungen und mögliche Phasenübergänge wie zum Beispiel Wasserverdampfung im behandelten Volumen zusammen.

Der aus Sicht der Simulation am schwierigsten beherrschbare Term ist hierbei der Perfusionsterm. In der Biowärmeleitgleichung wird ein thermisches Gleichgewicht zwischen dem strömenden Blut und dem umliegenden Gewebe vorausgesetzt, was nur für sehr kleine Gefäße angenommen werden kann. Dadurch geht die Temperatur des arteriellen Blutes T_A , die Massendichte des Blutes ρ_B , die spezifische Wärmekapazität c_B und die relative Perfusionsrate v_B^* ein. Weiterhin wird vorausgesetzt, daß ein isotroper Blutfluß ohne Vorzugsrichtung vorliegt, was jedoch nur in kapillaren Endstromgebieten der Fall ist. Beide Voraussetzungen führen dazu, daß nur die Areale korrekt beschrieben werden, die mit sehr kleinen Gefäßen versorgt werden. Besonders problematisch erscheint die Beschreibung der Perfusion pathologischen Gewebes, insbesondere bei Tumoren, die aufgrund ihrer zentralen Nekrotisierung häufig eine radiale Abhängigkeit der Perfusionsrate aufweisen.

Die analytische Lösung der Biowärmeleitgleichung für medizinisch relevante Fragestellungen ist, im Wesentlichen bedingt durch die Temperaturabhängigkeit der optischen Parameter und der Durchblutungsrate, nicht möglich. Zur Berechnung der Temperaturverteilung müssen daher numerische Verfahren wie die Finite Elemente Methode (FEM) oder die Methode der Finiten Differenzen (FDM) eingesetzt werden.

Für die eigentliche dosimetrische Planung der Therapie muß bei bekannter Temperaturverteilung in einem zweiten Simulationsschritt die durch die Temperaturerhöhung bewirkte Schädigung des Gewebes bestimmt werden.

Die zeitabhängige Auswirkung der Temperatur auf das Gewebe

Da die direkte Messung des Schädigungsstatus von Gewebe nicht möglich ist, hat sich zur Beschreibung der Gewebeerstörung durch Wärmeeinwirkung die Benutzung von Ratengleichungen etabliert [Henriques/47], [Welch/84], [Agah/94]. Hierbei wird die Gewebeerstörung dadurch quantifiziert, daß man den Anteil des durch Wärme zerstörten (koagulierten) Gewebes im Vergleich zu dem noch nicht koagulierten Gewebe betrachtet. Die Koagulation von Gewebe ist eine Folge der Denaturierung der einzelnen Proteine, aus denen das Gewebe zusammengesetzt ist. Die Denaturierung ist bedingt durch das Aufbrechen von Disulfid-Bindungen, durch das es zu einer irreversiblen chemischen Veränderung der räumlichen Molekülketten kommt. Die Beschreibung der Proteindenaturierung in Abhängigkeit der Temperatur baut auf der Reaktionsgeschwindigkeit auf. Nach Arrhenius hat die Reaktionsgeschwindigkeit folgende Abhängigkeit von der Temperatur [Arrhenius/1889]:

$$k' = A \cdot \exp\left(-\frac{E}{R_m T}\right) \quad (1-8)$$

k' bezeichnet die Rate, mit der Reaktionsprodukte aus dem Ausgangsprodukt gebildet werden. R_m ist die Gaskonstante und A und E stellen die sogenannten Arrhenius Parameter dar. Anhand der Reaktionsrate k' läßt sich die Proteindenaturierung quantifizieren. Bei konstanter Temperatur gilt:

$$\frac{\Delta c_n}{\Delta t} = -k' c_n, \quad (1-9)$$

wobei c_n die Konzentration nativer Proteine und Δc_n der im Zeitintervall Δt denaturierte Anteil davon ist. Die Integration ergibt die zeitabhängige Konzentration:

$$\Delta c_n(t) = c_n(0) \exp(-k't) \quad (1-10)$$

$$\Rightarrow -k't = \ln\left(\frac{c_n(t)}{c_n(0)}\right) \quad (1-11)$$

Setzt man Gleichung (1-11) in Gleichung (1-8) ein und berücksichtigt die Temperaturveränderung über der Zeit durch eine weitere Integration von k' über der Zeit, erhält man das sogenannte Schädigungsintegral Ω

$$\Omega(t) = -\ln\left(\frac{c_n(t)}{c_n(0)}\right) = A \int_0^t \exp\left(-\frac{E}{R_m T(\vec{r}, t)}\right) dt \quad (1-12)$$

Ω beschreibt den Verlust der biologischen Funktion der Proteine auf einer Skala von 0 bis unendlich. $\Omega=0$ bedeutet dabei rein native Proteine im Gewebe und $\Omega \rightarrow \infty$ beschreibt die vollständige Koagulation. Da ein natives Molekül bei der Umwandlung direkt in ein denaturiertes Molekül überführt wird, gilt für die Konzentration denaturierter Moleküle:

$$c_k(t) = c_n(0) - c_n(t) \quad (1-13)$$

Damit kann der relative Anteil F_k der denaturierten Proteine am Gesamtanteil wie folgt angegeben werden:

$$F_k(t) = 1 - \frac{c_n(t)}{c_n(0)} = 1 - \exp(-\Omega(t)) \quad (1-14)$$

Zur Berechnung der Anteile ist die Kenntnis der Ratenparameter der Proteine notwendig. Für Proteine wie Albumin (Eiweiß) und Hämoglobin sind diese experimentell ermittelt worden [Johnson/74]. Den aus einer Vielzahl von verschiedenen Proteinen zusammengesetzten unterschiedlichen Gewebetypen muß jedoch durch verschiedene Ratenparameter Rechnung getragen werden. Die wenigen in der Literatur angegebenen Ratenparameter für Gewebe sind starken Schwankungen unterworfen [Matthewson/87], [Jacques/91], wobei die Diskrepanz der gemessenen Werte sich teilweise anhand von Reparaturmechanismen erklärt, die die tatsächlich beobachtbare Gewebeschädigung beeinflussen können. Problematisch ist hierbei, daß die direkte Messung des Schädigungsstatus von Gewebe nicht möglich ist, so daß eine willkürliche Skalierung der Daten vorgenommen wird. Etabliert hat sich hier die Definition einer Schwelle zu einer irreversiblen Gewebeschädigung bei einem Wert von $\Omega \geq 1$, was einem relativen Anteil von 63 % geschädigten Gewebes entspricht. Die Definition einer Schwelltemperatur T_{krit} , der das Gewebe für $\Delta t = 1$ s ausgesetzt sein muß, um eine Schädigung von $\Omega = 1$ zu erhalten, ergibt sich damit zu:

$$T_{krit} = \frac{E}{R_m \ln(A)} \quad (1-15)$$

Eine gewisse Vereinfachung in Form einer Approximation des Arrhenius Formalismus schlägt [Sapareto/84] vor. Hierbei wird die Schädigung durch die folgende Berechnung eines Zeitäquivalents $t_{43^\circ\text{C}}$ zu einer Temperatur von 43°C angegeben.

$$t_{43^\circ\text{C}} = \sum_0^t C_0(T)^{(43-T_{\text{avg}})} \cdot \Delta t \quad (1-16)$$

T_{avg} ist die Durchschnittstemperatur im Zeitintervall Δt . Anhand vergleichender Berechnungen ergeben sich für den Äquivalenzparameter C_0 in verschiedenen Temperaturbereichen folgende Werte [Whelan/99].

Im unteren Temperaturbereich ($20 - 60^\circ\text{C}$)

$$C_0 = 0,5 \quad \text{für } T \geq 43^\circ\text{C}$$

$$C_0 = 0,25 \quad \text{für } T < 43^\circ\text{C}$$

Im höheren Temperaturbereich (bis 100°C)

$$C_0 = 0,5 \quad \text{für } T > 44^\circ\text{C}$$

Dies bedeutet eine Halbierung der benötigten Zeit zur Gewebeschädigung für jedes Grad Differenz über 44°C und eine Vervierfachung der benötigten Zeit für jedes Grad Differenz nach unten. Experimentell ermittelte Werte zeigen, daß bei einer Temperaturerhöhung von biologischem Gewebe auf 43°C über eine Stunde hinweg eine vollständige Zerstörung erfolgt ($\Omega \geq 1$) [Sapareto/84], [Whelan/99].

Anhand dieses Verfahrens wird zum Beispiel für Kaninchenleber eine Koagulationsschwelle T_{krit} nach Gleichung (1-15), bei der augenblicklich eine vollständige Koagulation des Gewebes erfolgt, bei 60°C angegeben [Whelan/99].

1.2.2. Diskussion der Simulation

Anhand des zur Simulation der LITT erarbeiteten Modells ist die Komplexität des Koagulationsvorganges gut einsehbar. So ist die alleinige Kenntnis der Temperaturverteilung im Gewebe zur Charakterisierung der Koagulationsausbreitung nicht ausreichend. Vielmehr muß im Sinne einer Dosimetrie die zeitabhängige Wirkung der Wärme auf das Gewebe betrachtet werden. Beide Prozesse, die Entstehung der Temperaturverteilung und die Wirkung dieser auf das Gewebe, sind voneinander abhängig. Unter der Voraussetzung der genauen Kenntnis der optischen Parameter des Gewebes kann die Wärmeentstehung im Gewebe simuliert werden. Bei der Simulation der entstehenden Temperaturverteilung über der Zeit sind jedoch die Einflüsse der Veränderung der optischen Parameter durch

Gewebekoagulation, der anfängliche Wärmeabtransport und die Veränderung der Perfusion während der Behandlung nur schwer beherrschbare Größen, die das Simulationsergebnis bezüglich der Temperaturverteilung stark beeinflussen können. Die Simulation der thermischen Wirkung auf das Gewebe ist selbst bei genauer Kenntnis der einzelnen Ratenparameter der im Gewebe vorhandenen Proteine nur mittels eines sehr einfachen, empirischen Modells möglich. Tatsächlich auftretende intra- und interindividuelle Schwankungen bezüglich der Zusammensetzung des Gewebes (Thermosensibilität) und der Einfluß der Veränderung des Stoffwechsels (Reaktion des Patienten auf die Behandlung) können nicht berücksichtigt werden. Dadurch ist der Einsatz der Simulation auf qualitative Vorhersagen zur Unterstützung der Planung der Therapie limitiert. Dies wurde auch im Weiteren in dieser Arbeit zur Definition der Laserleistung und Behandlungszeit für die experimentellen Untersuchungen genutzt und zeigt in vitro gute Ergebnisse bezüglich der Vorhersage der Größenordnungen der Koagulationszone (siehe Kapitel 3.5.4). Der tatsächliche Therapieverlauf kann jedoch durch die Simulation nicht hinreichend vorhergesagt werden.

Zur on-line Kontrolle der Therapie ist es notwendig, die Wirkung der Energieeinstrahlung während der Therapie zu messen und dem Arzt Kriterien zur Verfügung zu stellen, die eine Beurteilung des tatsächlichen aktuellen Therapieeffektes erlauben.

Da die direkte Messung der Gewebeschädigung jedoch mit bisherigen Verfahren nicht möglich ist, wird das Ausmaß des Therapieeffektes bisher nur über den Umweg der Messung der Temperaturverteilung und einer anschließenden Abschätzung der Wirkung, zum Beispiel anhand der Betrachtung der Isotherme der Schwellwerttemperatur T_{krit} , durchgeführt. Zur Bestimmung der Temperaturverteilung ist eine invasive Messung der Temperatur mit Hilfe von Temperaturfühlern nicht geeignet, da diese nur schwer im Gewebe zu plazieren sind und es zu unerwünschten Wechselwirkungen zwischen eingebrachter Energie und den Temperaturfühlern kommen kann. Außerdem liefern diese nur eine geringe Anzahl von geometrischen Stützstellen, so daß sich auf diese Weise nur ein unvollständiges Bild der Temperaturverteilung gewinnen ließe. Als einzige nicht-invasive Verfahren zur Therapiekontrolle werden bisher thermografische Verfahren aus der bildgebenden Kernspin-Tomografie verwendet.

1.3 Kernspin - Therapiekontrolle

Angeregt durch die ersten Berichte über die Nutzung der Magnetresonanztomographie zur Kontrolle und Steuerung von interstitiellen Lasertherapien von Jolesz und Ascher [Jolesz/88], [Ascher/90] wurde im letzten Jahrzehnt auf diesem Gebiet viel Arbeit geleistet. Einige Verfahren werden mittlerweile im klinischen

Einsatz vor allem bei Behandlungen an der Leber und am Gehirn erprobt [Gewiese/94],[Vogl/97].

Das Prinzip der Messungen beruht auf der Temperaturabhängigkeit verschiedener MR-Parameter, die mit Hilfe von speziell angepaßten MR-Sequenzen betont oder erst meßbar gemacht werden. Zur nicht-invasiven Abschätzung von Temperaturveränderungen im Gewebe eignen sich neben spektroskopischen Methoden, die im klinischen Betrieb weniger häufig eingesetzt werden, insbesondere solche, deren bildcharakterisierende Parameter entweder auf dem Diffusionskoeffizienten des Wassers, der chemischen Verschiebung oder der T1-Relaxationszeit beruhen.

1.3.1. Wasserdiffusion

Die Diffusion von Wassermolekülen in freiem Wasser ist durch die Brown'sche Molekularbewegung bestimmt. Mit Zunahme der Wassertemperatur nimmt auch die von den Wassermolekülen pro Zeiteinheit zurückgelegte Wegstrecke zu. In einem Gradientenfeld bewirkt die Ortsverschiebung der Wasserstoffkerne des Wassers eine Phasendispersion der Transversalmagnetisierung, die einen Signalverlust nach sich zieht (T2*-Effekt). Die Diffusionsempfindlichkeit einer MR-Sequenz hängt von der Stärke des Gradienten und seiner Dauer ab. Variationen des diffusionsempfindlichen Gradienten erlauben eine Quantifizierung der temperaturabhängigen Diffusionskoeffizienten des Wassers, wobei in homogenen Gelphantomen auf diese Weise mit einer Genauigkeit von ± 0.2 °C auf die Temperatur geschlossen werden kann [LeBihan/89], [Delannoy/91]. In biologischen Geweben werden der Diffusion jedoch durch die Zellwände Grenzen gesetzt. Dabei sind die Kompartimentgrößen der Extrazellulärräume kleiner als die mittlere freie Weglänge der Wasserdiffusion. Auch führen irreversible Veränderungen der Kompartimentgrößen, wie sie bei Gewebetemperaturerhöhungen auf über 45 °C erwartet werden, zu einer Änderung der Diffusionsstrecke. Darüber hinaus bewirkt in vivo die der Temperaturerhöhung entgegenwirkende Perfusionssteigerung ebenfalls eine Phasendispersion. Daher ist die Temperaturbestimmung über wasserdiffusionsempfindliche MR-Sequenzen in vivo ungenauer als im Gelphantom [Müller-Lisse/96].

1.3.2. Protonenresonanzfrequenz und chemische Verschiebung

Innerhalb eines Körpers, der einem konstanten äußeren Magnetfeld ausgesetzt ist, wird die ortsabhängige Protonenresonanzfrequenz (PRF) bestimmt durch das gyromagnetische Verhältnis und das ortsabhängige Magnetfeld. Letzteres setzt sich wiederum aus der makroskopischen Magnetisierung und den durch die magnetische Suszeptibilität und die molekulare Abschirmkonstante modifizierten Fluß zusammen. Da sowohl die in fetthaltigen Geweben dominierende magnetische Suszeptibilität als

auch die in wasserhaltigen Geweben dominierende molekulare Abschirmkonstante temperaturabhängig sind, wird die Protonenresonanzfrequenz selbst zu einer Funktion der Temperatur. Dabei ist im Temperaturbereich zwischen Gefrierpunkt und Siedepunkt von Wasser die temperaturbedingte Änderung der ortsabhängigen PRF konstant und beträgt ca. $\alpha_p = 0.01 \text{ ppm/}^\circ\text{C}$ [Hindman/66].

Die chemische Verschiebung („chemical shift“, CS) läßt sich mit geeigneten Gradientenechosequenzen als Phasenverschiebung gegenüber einer Referenzphase für jedes Pixel bestimmen. Dabei ist die Phasenverschiebung direkt proportional zur Echozeit der eingesetzten Gradientenechosequenz und zum lokalen magnetischen Fluß. Sie beträgt zum Beispiel bei 1,5 Tesla und einer Echozeit TE von 50 ms $11 \text{ }^\circ\text{C}$ [Kahn/97]. Für die Bestimmung der Temperaturveränderung gilt [De Poorter/94]:

$$\Delta T = \frac{\Delta\phi}{\gamma TE \alpha B_0} \quad (1-17)$$

Dabei ist $\Delta\phi$ die Phasenverschiebung im Voxel nach Subtraktion vom Referenzphasenbild, γ das gyromagnetische Verhältnis von Wasserstoff, α die Proportionalitätskonstante, B_0 das Magnetfeld und TE die Echozeit.

Gegenüber den auf Wasserdiffusion beruhenden MRT-Verfahren zur Temperaturbestimmung ist die Temperaturänderungsmessung auf der Basis der chemischen Verschiebung relativ unabhängig von der Gewebekompartimentierung und von Perfusionsänderungen. Bei in vitro Untersuchungen zeigt sich auch eine relative Unabhängigkeit von der untersuchten Gewebeart [Harth/97]. [De Poorter/94A] gibt eine Genauigkeit von $\pm 0.2 \text{ }^\circ\text{C}$ bei Temperaturänderungen in Muskelgewebe in vivo an. Der Nachteil der CS-Methode liegt in der hohen Empfindlichkeit gegenüber Suszeptibilitätsänderungen, wie sie zum Beispiel an den Grenzen zwischen wasser- und fetthaltigen Geweben, aber auch bei Änderungen der Blutsauerstoffsättigung auftreten [Müller-Lisse/96]. Darüber hinaus ist der Phasenverschiebungseffekt bei geringeren Feldstärken deutlich kleiner, so daß die Meßgenauigkeit nachläßt.

1.3.3. T1-Relaxationszeit

Die longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit T1 ist im allgemeinen schwach abhängig von der Temperatur, wobei in das Verhältnis verschiedene Konstanten eingehen wie das gyromagnetische Verhältnis, die Planck'sche Wirkungskonstante, die Avogadrokonstante und die gewebeabhängigen Konstanten der Spinquantenzahl, der Permeabilität im Vakuum, des Abstandes zwischen zwei Spins in einem Molekül und der Viskosität [Abragam/61]. Für den bei in vivo Untersuchungen von Geweben interessierenden Temperaturbereich gilt

annäherungsweise $\Delta T_1 \propto \Delta T$, so daß bei hinreichender Meßgenauigkeit aus T1-gewichteten Karten unmittelbar auf die Temperaturverteilung geschlossen werden kann. Die typischerweise für die T1-Bestimmung in Geweben eingesetzten „Saturation-Recovery“-Spinecho Sequenzen [Hall/90] sind jedoch zu langsam für das Monitoring von Thermotherapien. Dagegen können sequentielle Messungen mit „TurboFlash“-Sequenzen bei geeigneter Parameterwahl die T1-Relaxationszeit in Meßphantomen in Meßzeiten von 90-210 s auf $\pm 2\%$ der mit „Inversion Recovery“-Methoden bestimmten Werte genau messen [Blüml/93]. Da das Monitoring von interstitiellen Thermotherapien in vivo jedoch noch kürzere Meßzeiten erfordert, werden dafür gegenwärtig verschiedene schnelle „T1W“-Sequenzen eingesetzt, bei denen nicht die reine T1-Relaxationszeit, sondern die davon abhängige Signalintensität als Funktion der Temperatur bestimmt wird. Dabei können mit „TurboSpinecho“ (TSE) –Sequenzen [Fried/96], [Matsumoto/94] und „Flash“-Sequenzen [Cline/94], [Kahn/96], [Matsumoto/94], [Müller-Lisse/96], [Vogl/97] Meßzeiten von 10-20 s pro Meßdurchgang, mit „Turbo-Flash“-Sequenzen [Harth/97], [Kahn/96], [Vogl/95] sogar von ca. 2 s pro Meßdurchgang erzielt werden. Bei geeigneter Parameterwahl ergeben sich im Temperaturbereich zwischen 20 °C und 60 °C hohe lineare Korrelationen (bis zu 0.98) zwischen Temperaturanstieg und Signalabnahme im Gewebe [Jäger/96], [Müller-Lisse/96]. Der Vorteil liegt in der generellen Verfügbarkeit in den klinischen MRT-Systemen, der Nachteil in ihrer Empfindlichkeit gegenüber temperaturinduzierten Perfusionsänderungen, die das Meßergebnis verfälschen können.

1.3.4. Kontrastmittel

In verschiedenen körperfremden Substanzen ist eine Verschiebung eines spektralen Peaks im NMR Spektrum in Abhängigkeit der Temperatur nachweisbar. Dieser Shift ist größer als der von Wasser (PRF Methode) und wird durch temperaturabhängige Wechselwirkungen zwischen einzelnen Teilen des Komplexes bewirkt. Verschiedene Chelatkomplexe mit Lanthanid-Zentralionen besitzen in ihrem ^1H -Spektrum Signale, die durch das paramagnetische Zentralion stark temperaturabhängige Resonanzfrequenzen aufweisen [Frenzel/96]. Als Kontrastmittel zur Thermometrie hat sich neben vielen anderen Lanthanid-Chelat-Komplexen der Komplex Pr-MOE-DO3A als besonders geeignet herausgestellt [Konstanczak/97], [Frenzel/96]. Er besitzt ähnlich den herkömmlichen MR-Kontrastmitteln wie Gd-DTPA eine hohe Stabilität und somit relativ geringe Toxizität und liefert ein temperaturabhängiges Meßsignal von einer Methoxygruppe, welches den Anforderungen an chemischer Verschiebung und den resultierenden Relaxationszeiten zur MR-Thermometrie genügt. Die Temperaturmessung geschieht dabei durch die Messung der Differenz der Resonanzfrequenzen der Wasser.-Resonanz und der Resonanz der

Methoxygruppe. Da das Wassersignal jedoch wesentlich größer (ca. Faktor 4000, [Noeske/00]) als das Methoxygruppensignal ist, muß zur sauberen Trennung der beiden Signale eine Unterdrückung des Wassersignals zum Beispiel durch eine frequenzselektive Anregung des Methoxygruppensignals erfolgen.

Die Veränderung der Differenz der beiden Resonanzfrequenzen ist unabhängig vom pH-Wert und von der Konzentration des Kontrastmittels [Frenzel/96] und zeigt im unteren Temperaturbereich einen linearen und im Temperaturbereich von 25 °C bis 65 °C nur leichte Abweichungen von einem linearen Verlauf. Die Verschiebung in Abhängigkeit der Temperatur kann im unteren Bereich zwischen 35 °C bis 45 °C mit $d\Delta f/dT = -14,637 \text{ Hz/}^\circ\text{C} = -0,117 \text{ ppm/}^\circ\text{C}$ beziehungsweise im gesamten Temperaturbereich mit ca. $-0,116 \text{ ppm/}^\circ\text{C}$ angegeben werden [Noeske/00].

Das paramagnetische Zentralion bewirkt außerdem eine Verkürzung der T1 und T2 Relaxationszeiten, was eine kurze Repetitionszeit der Messung ermöglicht, ohne eine Signalabschwächung durch Sättigungseffekte in Kauf nehmen zu müssen. Die Bestimmung der Resonanzfrequenzen kann durch eine automatisierte Bestimmung (HLSVD Hankel Lanczos Singular Value Decomposition) im mittels einer FID-Sequenz (Free Induction Decay) aufgenommenen Spektrum erfolgen. Hierzu eignet sich prinzipiell eine 4D-CSI (Chemical Shift Imaging) Sequenz, jedoch dauert dabei zum Beispiel die Datenaufnahme eines Volumens von $8*8*8 \text{ cm}^3$ mit einer räumlichen Auflösung von 1 cm^3 bei einer Temperaturentauung von $0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ mit einem 3 Tesla Tomographen ca. 80 s. Eine Schichtaufnahme einer $20*20 \text{ cm}^2$ Grundfläche mit derselben Voxelgröße von 1 cm^3 dauert mit einer 3D-CSI Sequenz ca. 60 s, jedoch ist hierbei die Wasserunterdrückung schlechter realisierbar. Durch die relativ lange Meßzeit kann mit solchen Sequenzen maximal eine Schicht in einer Atemhalteperiode aufgenommen werden. Die große Voxelgröße von $\geq 1 \text{ cm}^3$ ist durch das Signal / Rausch Verhältnis des Methoxygruppensignals bedingt. Dieses kann aufgrund der Toxizität des Kontrastmittels nicht durch eine Erhöhung der maximalen Konzentration von 1 mM/kg verbessert werden. Auch die Aufnahmezeit zwischen zwei Atemperioden kann nicht über einen Bereich von 20 s ausgedehnt werden. Bei einer Aufnahmezeit von 14 s kann bei 1 mM Konzentration eine Schicht von $20*20*1,6 \text{ cm}^3$ mit einer Auflösung von $12*12$ Voxeln gemessen werden.

Eine Verbesserung der Aufnahmezeit zu Lasten des Signal / Rausch Verhältnisses kann mit sogenannten EPSI (Echo Planar Spectroscopic Imaging) oder EBI (Echo-time-encoded Burst Imaging) Sequenzen erfolgen. Bei Benutzung einer 4D-EPSI Sequenz kann ein $24*24*24 \text{ cm}^3$ großes Volumen mit einer Voxelgröße von $1,5*1,5*1,5 \text{ cm}^3$ in einer Zeit von 14 s abgetastet werden. Die Temperaturentauung beträgt hierbei $\pm 0,45 \text{ }^\circ\text{C}$ [Noeske/00]. Der Verlust von etwa 20 % im Signal / Rausch Verhältnis im Vergleich zur CSI Sequenz muß dabei durch eine Vergrößerung der Voxel kompensiert werden. Außerdem müssen Artefakte in der Geometrie, die durch

die Verschiebung der Resonanzfrequenz entstehen können, korrigiert werden, und die Datenverarbeitung zur Erzeugung des FID ist bei der EPSI Sequenz komplexer als bei der CSI Sequenz. Mit beiden Verfahren ist jedoch bei geringer Ortsauflösung eine Verarbeitung der Daten in Echtzeit möglich.

Die hier zitierten Zeiten und Auflösungsvermögen sind anhand von Aufnahmen an Phantommaterialien ermittelt worden. Beim Einsatz in vivo müssen folgende Punkte beachtet werden. Durch Suszeptibilitätssprünge im Gewebe entstehen im Körper Feldinhomogenitäten, die zu einem Signalverlust führen. Weiterhin führt die Temperaturverteilung in den sehr großen Voxeln zu einer Verbreiterung der Linien und dadurch zu einem schnellen Signalabfall bzw. schlechten Signal / Rausch Verhältnis. Dies kann nur durch eine Verlängerung der Meßzeit kompensiert werden. Eine Überlagerung der Spektren der Methoxygruppe mit einem starken Signalpeak von körpereigenem Fett ist nicht auszuschließen, da diese in derselben spektralen Region liegen. Dies erschwert die Auswertung der Differenz zwischen Wasser und Methoxysignal. Die Empfangs-Spulen müssen empfindlich genug sein, um das Methoxygruppensignal zu detektieren, wodurch der Einsatz eines Ganzkörperresonators in-vivo nicht erfolversprechend erscheint. Vielmehr müssen für diese Anwendung in vivo spezielle Spulen entwickelt werden.

Die absolute Messung der Temperatur durch die gleichzeitige Messung der chemischen Verschiebung und der Referenz macht dieses Verfahren unanfällig für Artefakte durch Patientenbewegung oder Drift des B_0 -Feldes zwischen zwei Messungen.

Der Temperaturmeßbereich und die erzielbare Temporaufauflösung genügen den Anforderungen zur Kontrolle der LITT, jedoch erscheint die bisher erreichte räumliche Auflösung von ca. 1 cm^3 pro Voxel hierfür nicht ausreichend.

1.3.5. Diskussion der Kernspin - Therapiekontrolle

Alle hier genannten Verfahren eignen sich bezüglich der prinzipiell erreichbaren Auflösung von ca. $< 1 \text{ }^\circ\text{C}$ in der Bestimmung der Temperatur für den Einsatz als Werkzeug zur Bestimmung der Temperaturverteilung bei thermischen Therapien. Zwar sind die hier zitierten Messungen fast ausschließlich an Phantomen vorgenommen worden und beim Übergang zu biologischem Gewebe ist eine Verschlechterung der Genauigkeit zu erwarten, jedoch behalten die Verfahren für die Messung an biologischen Proben für bestimmte Temperaturbereiche ihre Gültigkeit. Dies gilt besonders im Bereich der moderaten Hyperthermie bis $43 \text{ }^\circ\text{C}$, bei der der strukturelle Aufbau des Gewebes nicht drastisch verändert wird. Oberhalb dieses Temperaturbereiches ist mit Einsetzen der Proteindanturierung die Sicherheit und Genauigkeit der auf Wasserdiffusion oder T1-Relaxationszeit beruhenden „Intensitätsverfahren“ in Frage zu stellen. Für die interstitielle Laser- und Hochfrequenztherapie bietet daher der Einsatz der spektroskopischen Verfahren wie

der Protonenresonanzfrequenz und die Nutzung von Kontrastmitteln Vorteile, da die Messung der Temperatur nicht durch die Veränderung der Perfusion in Mitleidenschaft gezogen wird.

Die absolute Bestimmung der Temperatur durch den Einsatz von Kontrastmitteln ist im Vergleich zur Bestimmung von Temperaturänderungen mittels der PRF Methode zu favorisieren, da keine Artefakte durch Patientenbewegung entstehen können. Limitierend für den Einsatz der Kontrastmittelmethode bei den interstitiellen Therapieformen ist jedoch die geringe räumliche Auflösung zur Charakterisierung der Temperaturverteilung bei lokal stark begrenzter Erwärmung. Weiterhin stehen die hohen technischen Anforderungen an die Empfangsempfindlichkeit des NMR-Systems bei diesem Verfahren einer klinischen Verbreitung im Wege.

Mittels der Methode der Protonenresonanzfrequenz kann die Temperaturverteilung im Gewebe mit einer für die LITT ausreichenden Orts-, Zeit- und Temporauflösung bestimmt werden. Durch den Vergleich der Phasenlage jedes Voxels zur Referenzphase desselben Voxels zu einem früheren Zeitpunkt ist dieses Verfahren jedoch anfällig für bewegungsbedingte Artefakte. Diese müssen unter in vivo Bedingungen kompensiert werden. Hierfür gelten die gleichen Betrachtungen zur Bewegungskompensation wie für den Ultraschall (siehe Kapitel 3.2.3.).

Die PRF- Methode kann prinzipiell in herkömmliche kommerzielle MRT-Systeme implementiert werden, so daß zur Messung der Temperaturverteilung zu den normalen Anschaffungs- und Betriebskosten eines MRT-Systems kaum zusätzliche Kosten hinzukommen.

Mit Hilfe der Temperaturverteilung ist allerdings nur der erste Schritt der tatsächlichen Therapiekontrolle bewerkstelligt, die Wirkung der Temperatur auf das Gewebe muß nach wie vor durch Abschätzung erfolgen und ist individuellen Schwankungen zwischen unterschiedlichen (pathologischen) Gewebetypen unterworfen (siehe Kapitel 1.2.1).

Diese Tatsache ist Motivation dieser Arbeit, alternative Verfahren zur Therapiekontrolle mittels Kernspintomographie zu betrachten. Im Folgenden werden die Möglichkeiten der Therapiekontrolle mit Hilfe von Ultraschall erarbeitet.

2 Theoretischer Teil

2.1 Ultraschall

Ultraschall wird als bildgebendes diagnostisches Instrument in der Medizin seit mehr als 50 Jahren verwendet. Benutzt werden dabei Schallfrequenzen zwischen 3 und 100 MHz, je nach untersuchter Struktur. Der niedere Schallbereich bis 10 MHz dient dabei, bedingt durch die höhere Eindringtiefe (siehe Kapitel 2.4), zur Darstellung tiefer gelegener Strukturen im Körper, während die höherfrequenten Anwendungen bei Untersuchungen im ophthalmologischen, dermatologischen und gefäßdiagnostischen Bereich eingesetzt werden. Die einfachste Art der Bildgebung zur klassischen Diagnostik beschränkt sich dabei auf Grauwertdarstellungen (B-Mode) und aus diesen Darstellungen abgeleitete Modi (M-Mode). Als erste bereits seit vielen Jahren etablierte Methode der funktionellen Diagnostik mittels parametrischer Auswertung von Ultraschallsignalen ist der Doppler-Mode zu nennen. In diesem Mode werden anhand von Frequenzverschiebungen des Ultraschallsignals oder Ortsverschiebungen von Streuerensembles orts aufgelöste Strömungsgeschwindigkeiten vom Blut errechnet und diese entweder farbige als sog. Color Flow Images überlagert mit dem B-Mode oder als statistische Verläufe der Geschwindigkeitsspektren über der Zeit (PWD) dargestellt.

Weitere Bestrebungen auf dem Gebiet der parametrischen Auswertung von Ultraschallsignalen beschäftigen die Forschung seit vielen Jahren. Dabei geht es in der Gewebecharakterisierung hauptsächlich um quantitative Aussagen über den Gewebestatus zur Erleichterung und Verbesserung der Diagnose [Wells/77], [Jones/84], [Taylor/89].

Zu den ersten Arbeiten zur Kontrolle interstitieller thermischer Therapien mittels Ultraschall zählen [Dachman/90], [Bosman/91], [Amin/93]. In diesen Arbeiten wurde der klassische Ultraschall B-Mode verwendet und versucht, anhand der Grauwertbilder eine Korrelation zur Läsionsausbreitung herzustellen. Auch aktuelle Arbeiten beschäftigen sich mit dieser Art der Bildgebung zur Kontrolle des Energieeintrages mittels fokussierten Ultraschall, jedoch kann aufgrund der Art der Bildentstehung damit nur eine sehr grobe und nicht direkt mit dem tatsächlichen Läsionsvolumen zusammenhängende Information gewonnen werden [Vaezy/01].

Andere Arbeiten beschäftigten sich mit der Charakterisierung der Läsionsausbreitung mittels konventioneller Dopplersonographie [Philipp/94], [Rohde/96], mit der jedoch hauptsächlich die Anzahl und Geschwindigkeit der entstehenden CO₂- und Wasserdampf-Blasen dargestellt wird. Auch diese Arbeiten ergeben keinen auswertbaren Zusammenhang zwischen tatsächlich zerstörtem Gewebe und der Ultraschall-Information.

Ein grundsätzlicher Ansatz zur Therapiekontrolle mittels parametrischem Ultraschall liegt in der Bestimmung der Gewebetemperatur [Robinson/72], [Davis/85]. Hierzu wurden verschiedene Verfahren vorgeschlagen. [Bowen/87] beschreibt die Möglichkeit, thermisches Rauschen akustisch nachzuweisen und [Nasoni/87] ein Verfahren zur computertomografischen Temperatureauswertung [Maas-Moreno/95] und [Seip/96], [Simon/97] entwickeln ein Laufzeitverfahren zur Messung der Temperaturänderung bei der Hyperthermie. Andere Arbeiten betrachten die Änderungen der mittleren Abstände der im Gewebe „quasi-regulär“ angeordneten Streuer aufgrund von Temperatureinwirkungen [Seip/95], [Lizzi/97]. Ein weiterer grundsätzlicher Ansatzpunkt ist die Veränderung des Dämpfungsverhaltens von Gewebe aufgrund struktureller Veränderungen (Koagulation) [Bamber/79], [Gammel/79], [Bush/93], [Ribault/98].

Hier wird nun an diese Arbeiten angeknüpft. Zwei verschiedene Methoden zur Gewebecharakterisierung anhand der Auswertung von hochfrequenten Ultraschallsignalen werden erweitert und auf ihre Eignung zur Therapiekontrolle überprüft:

1. Temperaturbestimmung mittels Laufzeitänderungen

Aufbauend auf die Ergebnisse der Arbeiten zur Temperaturmessung bei der Hyperthermie wird ein Laufzeitverfahren zur Messung der Temperatur bei der LITT entwickelt und in ein experimentelles System implementiert.

2. Strukturauswertung mittels Dämpfungsänderung

Da jedoch auch nach Kenntnis der Temperaturverteilung im Gewebe nicht direkt auf den tatsächlichen Gewebezustand geschlossen werden kann (siehe Kapitel 1.2.1), wird mittels eines Verfahrens zur Gewebecharakterisierung, aufbauend auf der frequenzabhängigen Dämpfung, der direkte Nachweis der Gewebeerstörung durch den Wärmeeintrag ermittelt.

2.2 Grundlagen

Ultraschall für medizinische Anwendungen kann mit Hilfe von Kolbenstrahlern unter Ausnutzung des piezoelektrischen Effektes erzeugt werden. Das Schallfeld eines Kolbenstrahlers kann in Analogie zu einem ebenen Schallfeld, welches durch eine Lochblende hindurchgetreten ist, in Nah- und Fernfeld eingeteilt werden. Im Nahfeld (Fresnel-Zone) ist das Schallfeld starken Beugungserscheinungen unterlegen, was sich in starken örtlichen Amplitudenschwankungen äußert, wohingegen im Fernfeld (Fraunhofer-Zone, Grenze bei $z = a/\lambda$) eine zu $z^{-0,5}$ proportionale Intensitätsabnahme mit zunehmendem Abstand vorherrscht, was einer Durchmessererweiterung der Schallkeule entspricht. Zur orts aufgelösten Darstellung arbeitet man mit Pulsschall in Reflexion, so daß über die Laufzeitmessung des Schallpulses bei bekannter Ausbreitungsgeschwindigkeit eine Tiefeninformation gewonnen werden kann. Der ausgesendete Schallpuls entspricht dabei in seiner Intensität und

spektralen Zusammensetzung der Übertragungscharakteristik des Schallwandlers unter Berücksichtigung der Dauer und Art der elektrischen Anregung und der örtlichen Richtcharakteristik des Schallwandlers. Die empfangenen Amplituden des Ultraschalles nach rückwärtiger Umsetzung in Spannungen durch den Ultraschallwandler werden als sogenannte Roh- oder Hochfrequenz (HF)-Daten bezeichnet. Anhand von A-Scans, die durch Gleichrichtung und Glättung der Rohdaten aufgetragen über der Echolaufzeit entstehen, kann ein Grauwertbild (B-Mode) erstellt werden. Noch vor einer Veränderung des hochfrequenten Schallsignals durch Gleichrichtung oder Glättung kann jedoch mittels einer zeitlichen Auswertung die tiefenabhängige Veränderung des Schallpulses während der Ausbreitung im Gewebe analysiert werden und verschiedene Parameter können extrahiert werden.

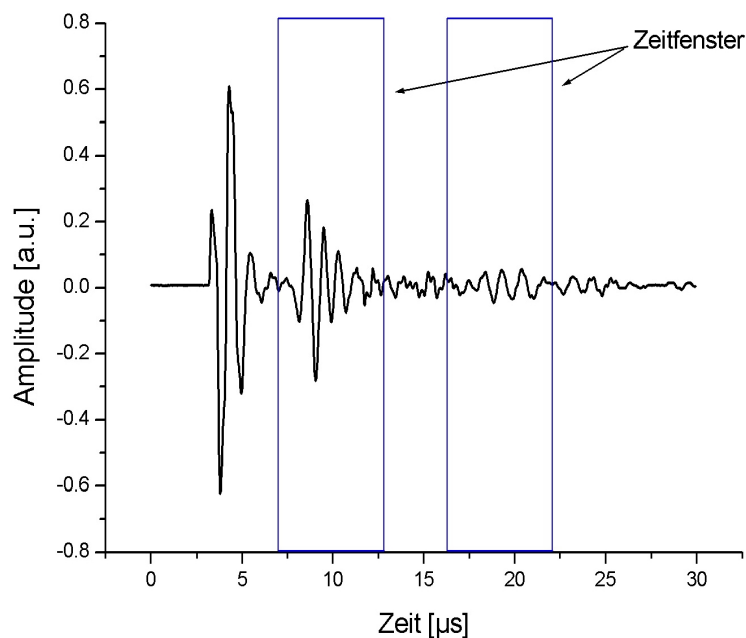


Abbildung 2.1: Ultraschall Zeitsignal (HF-Signal) mit Fensterung. Die Information innerhalb der Zeitfenster entspricht der jeweiligen Eindringtiefe, die sich anhand der Schallgeschwindigkeit ermitteln läßt.

Hierzu unterteilt man das Signal in zeitliche Fenster und betrachtet die in jedem einzelnen Fenster enthaltene Information als örtliche Information. Im einfachsten Fall wird zum Beispiel der gemittelte Amplitudenwert des A-Scans in einem Zeitfenster als Helligkeitsinformation für einen Ort gemäß Abstrahlrichtung dargestellt, was einer Brightness-Darstellung entspricht (B-Mode).

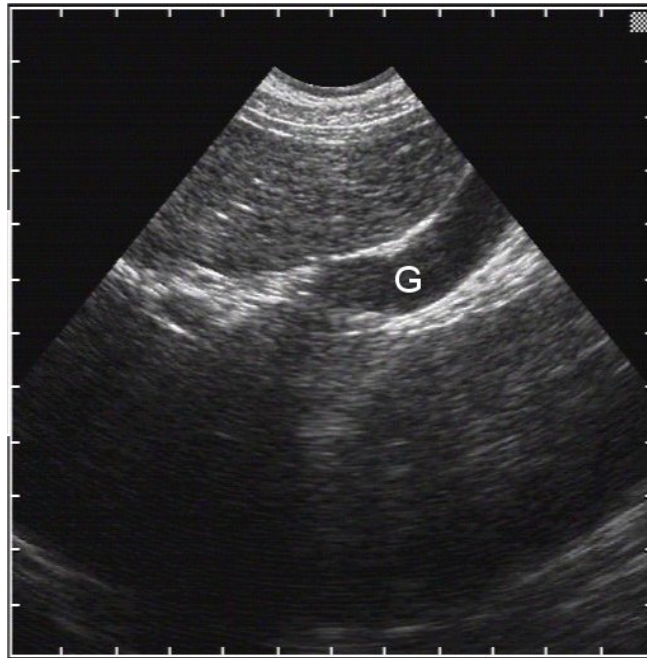


Abbildung 2.2: Ultraschall Brightness-Mode Darstellung einer Leber. Dargestellt ist der Längsschnitt über dem rechten Leberlappen aufgenommen mit 5 MHz Schallfrequenz. Man erkennt im rechten Bildbereich deutlich die Gallenblase (G).

Bei der parametrischen Auswertung des Signals werden Veränderungen in der Laufzeit sowie in der spektralen Zusammensetzung des Signals orts aufgelöst untersucht.

2.3 Temperatur

2.3.1. Temperaturabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Ultraschall in einem Medium ist eine von den elastischen Eigenschaften abhängige Materialkonstante. Für die Ausbreitungsgeschwindigkeit in Festkörpern gilt folgende Beziehung.

$$c = \sqrt{\frac{K + \frac{4}{3}G}{\rho}} \quad (2-1)$$

wobei K das adiabatische Kompressionsmodul, G das Schubmodul und ρ die Dichte des Materials ist. In Flüssigkeiten treten, außer an der Oberfläche, keine Scherkräfte auf, so daß $G=0$ gilt. Die elastischen Konstanten sind temperaturabhängig und somit ist die Schallgeschwindigkeit eine Funktion der Temperatur. Diese Temperaturabhängigkeit kann komplexe Formen annehmen, für destilliertes Wasser gilt der in Abbildung 2.3 dargestellte Verlauf der Schallgeschwindigkeit über der

Temperatur, der in sehr guter Näherung mit einem Polynom fünften Grades beschrieben werden kann [Greenspan/59].

Biologische Gewebe sind komplizierte Strukturen und ihre elastischen Konstanten sind nur schwer meßbar. Daher stützen sich die zuverlässigsten Aussagen über die Temperaturabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit bei biologischen Proben auf die direkte experimentelle Bestimmung. Auch diese ist nur eingeschränkt möglich, da die Schallgeschwindigkeit neben der Temperatur auch abhängig vom Probenzustand ist. Bei in vitro Proben spielt also die Zeit nach der Entnahme und die Art der Fixation eine wesentliche Rolle [Bamber/79]. Alterungsprozesse wie zum Beispiel die Autolyse des Gewebes werden durch Temperatureinwirkung beschleunigt. Eine Messung der Schallgeschwindigkeit über weite Temperaturbereiche im thermischen Gleichgewicht schließt also eine Veränderung des nativen Gewebes mit ein. Die Schallgeschwindigkeit in humaner Leber und in Proben von verschiedenen Säugetieren ist von einigen Gruppen [Bowen/77], [Bamber/79], [Gammel/79], [Nasoni/82], [Shin/97] in unterschiedlichen Temperaturbereichen gemessen worden. Dabei kamen hauptsächlich Verfahren, die die Schallaufzeit durch die Probe und die Probendicke gleichzeitig bestimmen, zum Einsatz [Ophir/89], [Hachiya/92]. Es ergibt sich ein relativ klares Bild des Verlaufs der Schallgeschwindigkeit über der Temperatur (Abb. 2.3).

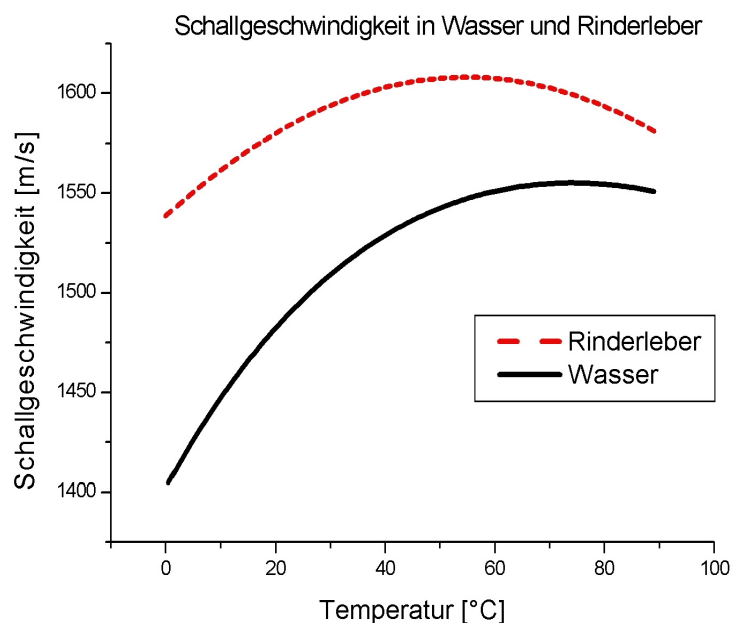


Abbildung 2.3: Schallgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Temperatur in Rinderleber und destilliertem Wasser.

Der Verlauf der Kurve ähnelt, wie in den meisten fettarmen Geweben [Ghaedian/97], dem von Wasser. Die Geschwindigkeit ist insgesamt höher als in Wasser und das Maximum ist nach links zu niedrigeren Temperaturen verschoben. Zwar

unterscheiden sich die Absolutwerte der einzelnen angegebenen Messwerte, was auf die Effekte der unterschiedlichen Probenfixation, des Probenalters und die Art der Erwärmung zurückzuführen ist, der Kurvenverlauf ist aber allgemein identisch und kann in guter Näherung wie folgt als Polynom zweiter Ordnung angegeben werden [Bamber/79].

$$c(T) = \sum_{i=0}^2 p_i T^i \quad (2-2)$$

Die indirekte Bestimmung der absoluten Temperatur anhand der Schallgeschwindigkeit wird sowohl durch die genannten Fehlerquellen in der Bestimmung der Absolutwerte der temperaturabhängigen Schallgeschwindigkeit erschwert als auch durch zu erwartende, interindividuelle Schwankungen der Absolutwerte der temperaturabhängigen Schallgeschwindigkeit zwischen einzelnen Patienten. Unter der Voraussetzung einer bekannten Anfangstemperatur ist jedoch eine Messung einer therapiebedingten, relativen Temperaturänderung in einem Gewebe möglich. Ein Verfahren zur orts aufgelösten Messung von Temperaturänderungen wird im Folgenden aufgebaut.

2.3.2. Bestimmung der Schallgeschwindigkeit

Die Messung der Schallgeschwindigkeit in einem Medium in Reflexion geschieht im Allgemeinen über die Beziehung:

$$c = \frac{2d}{t} \quad (2-3)$$

Wobei d der Abstand zwischen Sender und Reflektor ist und t die gemessene Laufzeit des Schallsignals. Nun sind jedoch sowohl die Geschwindigkeit c und damit die gemessene Laufzeit t als auch der Abstand d Funktionen der Temperatur, so daß sich Folgendes ergibt:

$$c(T) = \frac{2d(T)}{t(T)} \quad (2-4)$$

2.3.3. Temperaturabhängige Volumenänderung des Gewebes

Unter der Annahme der Zunahme der Dichte von biologischem Gewebe mit der Temperatur nach Kapitel 1.2.1 / Gleichung 1-6 ergibt sich ein Zusammenhang von Temperatur und Längenänderung des Gewebes entlang eines Schallweges wie folgt:

$$d(T) = \frac{d_0}{\sqrt[3]{1 + 0.00005 \cdot (T - T_0)}} \quad (2-5)$$

Im Temperaturbereich von 37 °C bis 100 °C kann diese Funktion durch einen linearen Verlauf angenähert werden. Der Fehler, der dadurch entsteht, liegt weit unter 1% und kann daher vernachlässigt werden.

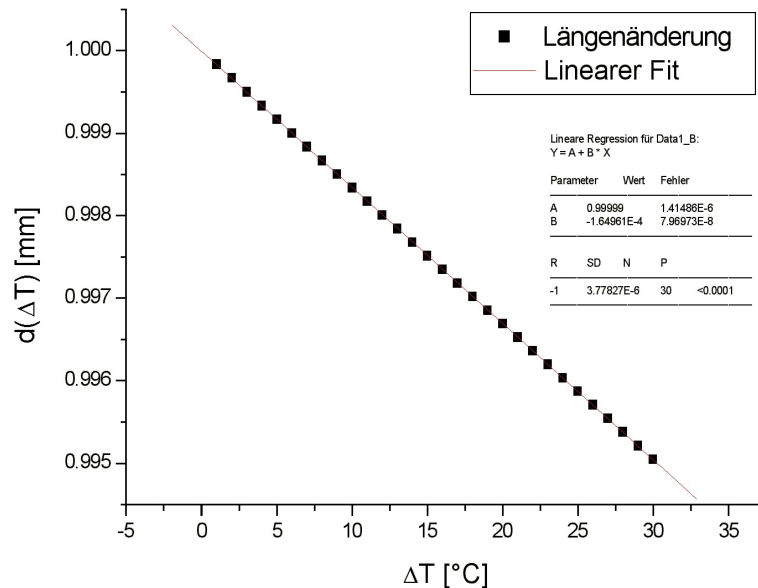


Abbildung 2.4: Linearer Fit der Längenänderung von biologischem Gewebe in Abhängigkeit der Temperatur.

Somit erhält man für die temperaturabhängige Längenveränderung folgenden Ausdruck:

$$d(T) = d_0(1 + \alpha'(T - T_0)) \quad (2-6)$$

Als mittleren Wert für verschiedene Gewebesorten kann man einen Längenänderungskoeffizienten $\alpha' = -1.95 \cdot 10^{-4} \text{ [K}^{-1}\text{]}$ annehmen [Mendez/60].

Dieses Modell der Längenveränderung ist eine starke Vereinfachung und auf ein komplexes Medium wie biologisches Gewebe nur beschränkt anwendbar. Im Experiment zeigt sich wie schon bei der Schallgeschwindigkeitsbestimmung, daß das Verhalten der Proben stark von dem Probenalter abhängt. So kann bei Proben in vitro sogar anstatt einer Schrumpfung anfänglich eine starke Ausdehnung registriert werden. Dies kann auf eine temperaturbedingte Ausdehnung von CO₂-Gasansammlungen im Gewebe zurückgeführt werden, die nicht schnell genug entweichen können, so daß sich ein gewisser Druck im Gewebe aufbaut, der das Gewebe aufbläht. Anhand der Untersuchung von MR-Datensätzen, die während

einer LITT-Behandlung in vivo aufgenommen wurden, lässt sich ein solches Verhalten jedoch nicht erkennen, und das oben entwickelte Modell erscheint in vivo gültig.

2.3.4. Bestimmung der Temperatur in Reflexion

Das Prinzip der Temperaturmessung wird an folgendem Diagramm erklärt. Ein Ultraschallpuls wird von einem Ort $d=0$ gesendet, läuft auf einen Streuer S im Abstand d^0 zu, wird dort zurückgestreut und erreicht den Ort $d=0$ wieder nach einer bestimmten Laufzeit t^0 . Verändert sich nun die Temperatur auf dem Weg zwischen dem Ultraschallwandler und dem Streuer, so verändert sich damit der Abstand d^0 zu d^1 und die benötigte Laufzeit t^0 zu t^1 . Die unterschiedlichen Ausbreitungsgeschwindigkeiten des Schallpulses in Abhängigkeit der Temperaturen T^0 / T^1 sind in Abbildung 2.5 durch unterschiedliche Steigungen der Signallaufzeit über dem Abstand berücksichtigt.

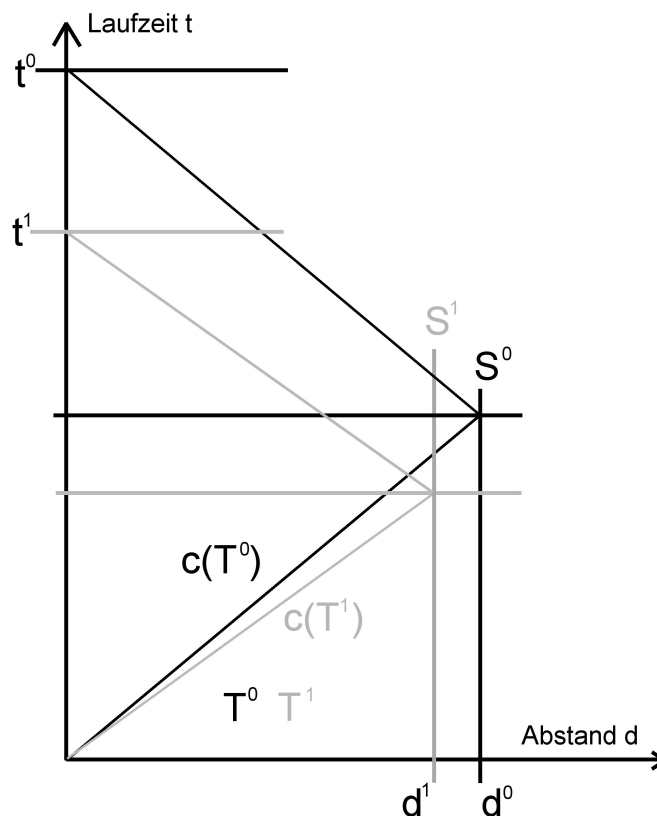


Abbildung 2.5: Schematische Skizze des Weg/Zeit Verhaltens eines Schallpulses. Der Fall vor einer Temperaturerhöhung (schwarz) und nach einer Temperaturerhöhung (grau) ist dargestellt. Die unterschiedlichen Schallgeschwindigkeiten äußern sich in unterschiedlichen Steigungen der Laufzeit über dem zurückgelegten Weg. Die Längenänderung des Gewebes ist durch die Ortsveränderung des Streuers S vom Abstand d_0 zum Abstand d_1 berücksichtigt. Es ergibt sich eine aus beiden Effekten zusammengesetzte Veränderung $\Delta t = t_0 - t_1$ der Laufzeit.

Sei $t^1 = t^0 + \Delta t$ die gemessene Laufzeit nach der Veränderung der Temperatur auf der aus der Strecke d^0 durch die temperaturbedingte Längenänderung entstandene Strecke d^1 , dann gilt unter Benutzung der Gleichungen (2-4) und (2-6) für die Schallgeschwindigkeit folgende Beziehung:

$$c(T^1) = \frac{2d(T^1)}{t + \Delta t} = \frac{2d^0(1 + \alpha'(T^1 - T^0))}{t^1} \quad (2-7)$$

Unter Zuhilfenahme von Gleichung (2-2) für $c(T)$ erhält man:

$$p_2(T^1)^2 + p_1T^1 + p_0 = \frac{2d^0(1 + \alpha'(T^1 - T^0))}{t^1} \quad (2-8)$$

Nach Auflösen der Gleichung nach t^1 erhält man für die Temperatur in Abhängigkeit von der Laufzeitänderung unter Voraussetzung einer bekannten Anfangstemperatur T^0 folgenden Ausdruck:

$$T^1(t^1) = -\left(\frac{p_1t^1 - 2d^0\alpha'}{2p_2t^1}\right) \pm \sqrt{\left(\frac{p_1t^1 - 2d^0\alpha'}{2p_2t^1}\right)^2 - \left(\frac{p_0t^1 - 2d^0(1 - \alpha'T^0)}{p_2t^1}\right)} \quad (2-9)$$

Eine Fallunterscheidung anhand des Temperaturbereichs (vor dem Maximum / nach dem Maximum der Schallgeschwindigkeit) entscheidet hierbei über das Vorzeichen des Wurzelterms.

2.3.5. Ortsaufgelöste Bestimmung der Temperatur

Zur ortsaufgelösten Bestimmung der Temperatur wird das Meßvolumen durch eine Fensterung in einzelne Bereiche eingeteilt. Innerhalb dieser Fenster wird jeweils eigenständig die Temperaturänderung anhand der Laufzeitänderung bestimmt. Da sich die Laufzeitänderungen der einzelnen Fenster entlang eines Laufweges jedoch aufsummieren, wird eine weitere Größe, die sogenannte Verschiebung, eingeführt. Sie stellt die meßbare Zeitdifferenz der Laufzeit nach der Temperaturänderung zu einem bestimmten Ort dar. Zur Veranschaulichung dient folgende Grafik: Zur Vereinfachung wurde die Laufzeit nur auf einem Weg dargestellt, in den Berechnungen taucht jedoch der Faktor 2 für Hin- und Rückweg wieder auf.

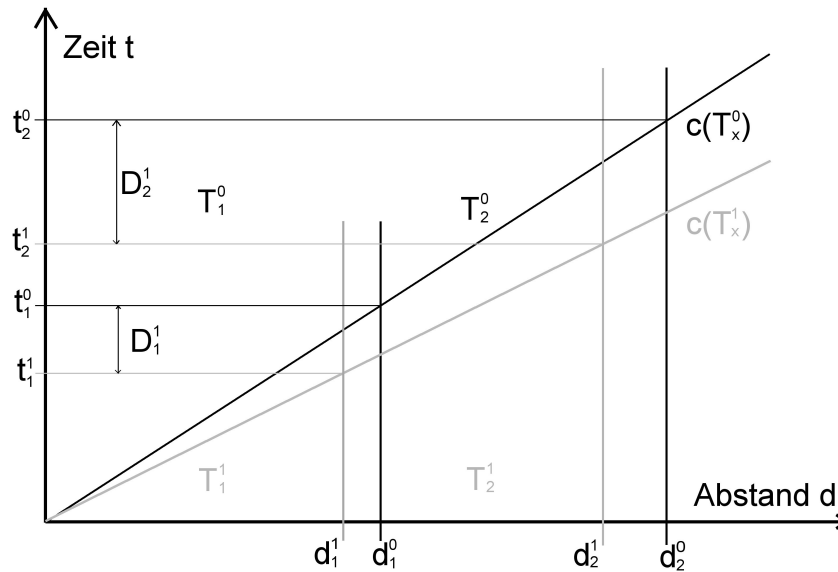


Abbildung 2.6: Schematische Skizze des Weg/Zeit Verhaltens eines Schallpulses für eine ortsaufgelöste Messung der Temperaturänderung. Der Fall vor einer Temperaturerhöhung (schwarz) und nach einer Temperaturerhöhung (grau) ist dargestellt. Die oberen Indices stehen für den Behandlungszeitpunkt (vor und nach Temperaturerhöhung), die unteren repräsentieren den geometrischen Ort (Fensternummer). Zur Vereinfachung wurde nur der einfache Signalweg gezeichnet. Es ergibt sich in jedem Fenster eine Laufzeitänderung wie in Abbildung 2.5. Die Laufzeitänderungen in den einzelnen Fenstern summieren sich jedoch zusätzlich noch über die Fenster zur meßbaren Verschiebung D auf.

D_n^j ist hierbei die Verschiebung des Echos im n -ten Fenster. Sie ist die Differenz der gemessenen Laufzeit des Schalls zum Ort d_n^j zum Behandlungszeitpunkt j und der gemessenen Laufzeit zum Ort d_n^{j-1} zum Zeitpunkt $j-1$. Um anhand der Verschiebung D_n^j die tatsächliche Laufzeitänderung für das n -te Fenster zu berechnen, muß die Verschiebung, die in den Fenstern 1 bis $n-1$ entstanden ist, abgezogen werden.

$$\Delta t_n^j = D_n^j - D_n^{j-1} \quad (2-10)$$

Seien t_n^j die Zeitpunkte, die anhand des Ultraschallsignals definiert sind und deren Verschiebung auf der Zeitachse verfolgt werden. Jeder Zeitpunkt t_n^j verschiebt sich also vom Behandlungszeitpunkt $j-1$ zum Behandlungszeitpunkt j um die Verschiebung D_n^j . Damit ergibt sich für t_n^j folgende Beziehung:

$$t_n^j = t_n^{j-1} + \Delta t_n^j \quad (2-11)$$

Die Signallaufzeit r_n^j , die der Schall zum Durchqueren des n-ten Fensters zum Zeitpunkt j benötigt, ergibt sich damit zu:

$$r_n^j = t_n^j - t_{n-1}^j \quad (2-12)$$

Die tatsächliche geometrische Lage des n-ten Fensters unter Berücksichtigung der Temperaturänderung und der damit verbundenen Längenänderung in den vorherigen Fenstern und in diesem Fenster für den Zeitpunkt j ergibt sich mit der Längenänderung aus Gleichung (2-6) zu:

$$d_n^j = d_{n-1}^j + (d_n^{j-1} - d_{n-1}^{j-1}) \cdot (1 + \alpha'(T_n^j - T_n^{j-1})) \quad (2-13)$$

Damit ergibt sich ein Schallweg im n-ten Fenster zum Zeitpunkt j von:

$$s_n^j = d_n^j - d_{n-1}^j \quad (2-14)$$

Weiterhin ist die Geschwindigkeitsänderung im n-ten Fenster zum Zeitpunkt j in Abhängigkeit von der Temperatur T_n^j gegeben durch:

$$c_n^j(T_n^j) = p_2 T_n^{j2} + p_1 T_n^j + p_0 \quad (2-15)$$

Zieht man beide Gleichungen (2-14) und (2-15) zusammen und setzt in Gleichung (2-4) ein, erhält man:

$$c_n^j(T) = \frac{s_n^j(T)}{r_n^j} \Rightarrow p_2 T_n^{j2} + p_1 T_n^j + p_0 = \frac{(d_n^{j-1} - d_{n-1}^{j-1}) \cdot (1 + \alpha'(T_n^j - T_n^{j-1}))}{r_n^j} \quad (2-16)$$

Durch algebraische Umformung erhält man einen nach T_n^j auflösbaren Term:

$$T_n^{j2} + \frac{p_1 r_n^j - 2(d_n^{j-1} - d_{n-1}^{j-1})\alpha'}{p_2 r_n^j} T_n^j + \frac{p_0 r_n^j - 2(d_n^{j-1} - d_{n-1}^{j-1}) \cdot (1 - \alpha' T_n^{j-1})}{p_2 r_n^j} = 0 \quad (2-17)$$

Das Auflösen der Gleichung nach T_n^j , analog zu Gleichung (2-9) gibt nun den Ausdruck, mit dem die Temperatur in einem örtlich begrenzten Fenster n zum Behandlungszeitpunkt j anhand der vorangegangenen Zeitpunkte und der gemessenen Verschiebung errechnet werden kann.

$$T_n^j = -\left(\frac{p_1 r_n^j - 2(d_n^{j-1} - d_{n-1}^{j-1})\alpha'}{2p_2 r_n^j}\right) \pm \sqrt{\left(\frac{p_1 r_n^j - 2(d_n^{j-1} - d_{n-1}^{j-1})\alpha'}{2p_2 r_n^j}\right)^2 - \left(\frac{p_0 r_n^j - 2(d_n^{j-1} - d_{n-1}^{j-1})(1 - \alpha' T_n^{j-1})}{p_2 r_n^j}\right)} \quad (2-18)$$

Durch schrittweises Versetzen des Schallbündels in einer Ebene analog zum konventionellen B-Mode ist ein 2-dimensionales Mapping der Temperaturveränderung über einen Behandlungszeitraum möglich.

2.3.6. Diskussion Temperaturbestimmung

Bei den Betrachtungen zur Bestimmung der Temperatur darf nicht der Eindruck entstehen, daß mit diesem Verfahren die Temperatur direkt gemessen wird. Vielmehr wird anhand von zwei sich überlagernden indirekten Effekten der Temperatur eine Veränderung der Temperatur abgeschätzt, wobei der erste Effekt der Schallgeschwindigkeitsänderung vergleichbar leicht zu handhaben ist, während der Effekt der Längenänderung aus physikalischer Sicht stark durch Schwankungen zwischen und innerhalb verschiedener Proben und Umgebungsbedingungen (in vitro / in vivo) beeinflusst wird. Hier sind zur sinnvollen Kalibrierung des Systems ausführliche statistische Auswertungen am Patienten erforderlich.

Eine weitere Vereinfachung ist die Vernachlässigung der Abhängigkeit der Schallgeschwindigkeit vom Gewebezustand. Wie in Kapitel 2.1 bereits erklärt wurde, ist diese Abhängigkeit jedoch nicht direkt messbar, da es unmöglich ist, die Schallgeschwindigkeit von nativem Gewebe über den gesamten Temperaturbereich zu messen. Anhand der von den verschiedenen Gruppen gemessenen Schallgeschwindigkeitskurven erscheint dieser Effekt jedoch gering und das hier erarbeitete Modell zur Temperaturabschätzung sinnvoll.

Ein davon unabhängiger Ansatz zur direkten Messung der Wirkung der Temperatur auf das Gewebe über eine Messung der Dämpfungseigenschaften wird im Folgenden beschrieben.

2.4 Dämpfung

2.4.1. Dämpfungseigenschaften von Gewebe

Eine Ultraschallwelle, die sich durch ein inhomogenes Medium bewegt, wird durch Effekte der Beugung, Brechung, Streuung, und Absorption beeinflusst. Als Schallschwächung oder Dämpfung bezeichnet man den aus diesen Effekten resultierenden Verlust der Intensität eines Schallsignals beim Durchgang durch das

Medium. Die Schallschwächung ist von der Frequenz des Ultraschalls und von den Materialeigenschaften des Mediums abhängig und kann zur Charakterisierung von Geweben herangezogen werden. Die einzelnen Ursachen, die eine Schwächung der Intensität des Schallsignals hervorrufen, können in folgende Dämpfungsmechanismen eingeteilt werden [Wells/69], [O'Donnel/79].

2.4.2. Dämpfungsmechanismen

Divergenz

Die Abweichung der Strahlform des Ultraschalls von einem parallelen Strahl verringert (bei divergenten Strahlen) die Energie pro Einheitsfläche (Energiestromdichte). Die Intensität ergibt sich als zeitlicher Mittelwert der Energiestromdichte und ist damit umgekehrt proportional zum Strahlquerschnitt. Diese Schwächung kann anhand von geometrischen Betrachtungen berechnet werden und soll hier nicht weiter betrachtet werden.

Streuung

Die Streuung von Ultraschall entsteht an elastischen Diskontinuitäten im Medium. Hierbei erscheint die Diskontinuität als streuende Oberfläche, deren Größe in Relation zur Wellenlänge als effektiver Streuquerschnitt die Art und Größenordnung der Streuung definiert. Die gestreute Energie der Welle bewegt sich nicht mehr in der ursprünglichen Richtung der Welle, wodurch die Intensität geschwächt wird. Streuzentren sind Materialinhomogenitäten der elastischen Konstanten, Dichte und Absorption. Besonders auffällige Streuerscheinungen können beobachtet werden, wenn die Streuzentren in regelmäßigen Abständen gelagert sind oder die Streuzentren selbst zu Eigenresonanzen angeregt werden.

Bei diesen beiden Effekten findet keine Umwandlung mechanischer Energie in andere Energieformen statt. Anders bei der Absorption, wobei die wichtigsten beiden Absorptionsvorgänge für Ultraschall folgende sind:

Elastische Hysterese

Als Elastische Hysterese bezeichnet man den Zustand, wenn eine durch eine adiabatische Druckänderung verursachte Verformung nicht linear proportional zu dieser Druckänderung ist. Dadurch ist die durch Dissipation umgesetzte Energie proportional zu der Verformung und nicht proportional zu der Änderung der Verformung wodurch ein Energieverlust entsteht, der konstant für jeden Spannungszyklus und unabhängig von der Periode ist. Damit ist die Absorption durch Hystereseeffekte direkt proportional zur Frequenz der Ultraschallwelle.

Relaxation

Ein anderer Mechanismus, durch den Absorption entstehen kann, liegt darin begründet, daß Energie in einem System in verschiedenen Formen vorliegen kann, z.B. als molekulare Vibrationsenergie, als Gittervibrationsenergie, als translatorische Energie usw.. Wenn eine Ultraschallwelle durch ein Medium passiert, entsteht eine Erhöhung der Energie in einer oder mehrerer dieser Energieformen. Alle diese Arten der Energiespeicherung sind miteinander auf verschiedene Weise gekoppelt. Wird nun also eine der Energieformen durch eine Ultraschallwelle erhöht, ist es nicht zwangsläufig so, daß diese Energieform ihre Energie wieder direkt an die Ultraschallwelle abgibt, sondern durch Modentransfer erst eine gewisse Zeitspanne später die Energie wieder an die Welle zurückgegeben wird. Durch diese Phasendifferenz zwischen der Welle und der zurückgegebenen Energie entsteht Absorption. Eine genaue Beschreibung dieses Phänomens der Relaxation findet man in [Lietovitz/59]. Die Größe der Absorption richtet sich nach der Zeitkonstanten des Relaxationsprozesses. Bei niederen Frequenzen ist die Phasendifferenz des Energietransfers vernachlässigbar und die Absorption ist klein. Mit zunehmender Frequenz nimmt dann die Absorption zu und erreicht einen Maximalwert, wenn die verteilte Energie in Anti-Phase steht. Die maximale Absorption in biologischen Materialien, bedingt durch Relaxationsprozesse, geschieht im Frequenzbereich zwischen 2 MHz und 5 MHz. Weitere Maxima entstehen bei sehr hohen Frequenzen, ca. 1 GHz, die dann aber durch Resonanzeffekte bedingt werden.

2.4.3. Phänomenologische Beschreibung der Dämpfung

Leider ist es bis heute nicht gelungen, eine allgemeingültige Theorie zu entwickeln, die alle Effekte, auf denen die Dämpfung beruht, beinhaltet und eine zuverlässige Grundlage für die Berechnung der Dämpfung in beliebigen Medien anhand mikroskopischer und makroskopischer Mechanismen bildet. Gerade für biologisches Gewebe ist es bisher nicht möglich, eine Zusammenführung der mathematischen Beschreibungen der einzelnen Vorgänge zu einer einheitlichen Theorie zu erzielen. Dies mag darin begründet sein, daß die Absorption in biologischem Gewebe durch eine Mischung all dieser Effekte entsteht, bei denen unter Umständen verschiedene Effekte dominieren. Diese Umstände sind schwer zu beschreiben und anhand der experimentellen Ergebnisse nur schwer zu deuten. Bei der Arbeit mit biologischen Proben erschwert die starke Streuung der Meßwerte die Reproduzierbarkeit und Deutung der Ergebnisse. Eine Schlußfolgerung anhand von in vitro Ergebnissen wird dadurch beeinträchtigt, daß sogar stark gegensätzliche Verhalten beim Vergleich von in vitro zu in vivo Messungen beobachtet wurden. Selbst die in vitro Ergebnisse hängen stark von der Art und dem Zustand, beziehungsweise dem Alter und der Fixation der Probe ab [Freese/68],[Bamber/77],[O'Donnel/77]. Unterschiedliche

Meßmethoden, die mit unterschiedlichen Fehlern behaftet sind, erschweren weiterhin den direkten Vergleich von Meßwerten unterschiedlicher Forschungsgruppen [Dunn/61].

Nichts desto trotz hat sich anhand der vielen experimentellen Arbeiten auf diesem Gebiet jedoch eine klare, phänomenologische Beschreibung der Dämpfung durchgesetzt. Die Dämpfung folgt einem exponentiellen Verlauf über dem Laufweg. Man kann daher die Abschwächung des Signals wie in Gleichung (2-19) in phänomenologischer Weise betrachten, wobei I die Intensität und f die Frequenz des Ultraschalls ist, d die Materialdicke angibt und α als Dämpfungskoeffizient bezeichnet wird.

$$I(d, f) = I_0(d, f) \cdot \exp(-\alpha(f) \cdot d) \quad (2-19)$$

Im Bereich des diagnostischen Ultraschalles zwischen 1 und 10 MHz gilt für Weichgewebe in guter Näherung eine lineare Proportionalität der Dämpfung zur Frequenz [Kuc/76], [Kuc/79],[Ophir/82], [Ophir/84], wobei der Dämpfungskoeffizient α zwischen 0,3 und 1,5 dB/cm/MHz liegt [Wells/77]. Man kann also die Funktion $\alpha(f)$ in folgender Form angeben, wobei f_0 die Mittenfrequenz des Ultraschallwandlers ist.

$$\alpha(f) = \alpha_0(f_0) + \beta(f - f_0) \quad (2-20)$$

In Abbildung 2.7 ist der Dämpfungskoeffizient α für verschiedene Gewebesorten in Abhängigkeit der Schallfrequenz angegeben. Eine sehr umfangreiche Zusammenstellung von Ultraschalleigenschaften verschiedener Gewebe findet man in [Goss/64] [Goss/80] .

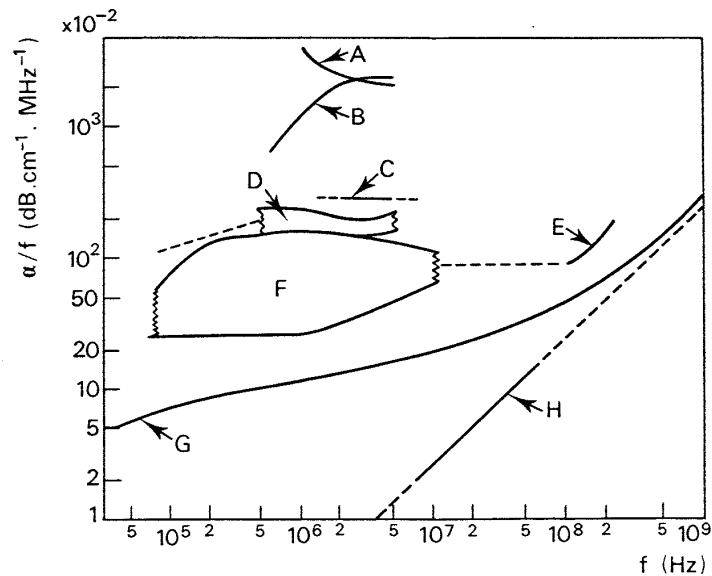


Abbildung 2.7: Die Dämpfung als Funktion der Frequenz ($\alpha(f)$) für biologisches Gewebe nach den Hauptklassen. A: Lunge, B: Schädelknochen, C: Knochen, D: Muskel, E: Niere, F: Weichgewebe, G: Hämoglobin (0.15g/ml³, 15 °C), H: Wasser (15°C). Aus: [Wells/87].

2.4.4. Die Dämpfung als Kontrollparameter

Die Ausnutzung der dämpfenden Eigenschaften von Gewebe zur Beschreibung des Gewebezustandes für diagnostische Zwecke beschäftigt seit vielen Jahren die Forschung und zahlreiche Arbeiten sind auf diesem Gebiet bereits veröffentlicht worden. Hierbei sind besonders die Arbeiten von [Kuc/80], [Maklad/84], [Narayana/83] zur Leberdiagnostik und von [Ophir/82], [Miller/83] zur Muskelcharakterisierung hervorzuheben. Der Auswertung dieses Parameters für diagnostische Zwecke stehen die starken Schwankungen der Absolutwerte der Dämpfung innerhalb eines Organs und innerhalb verschiedener Patienten im Wege. Trotzdem erscheint gerade die Betrachtung dieses Parameters zur Charakterisierung von thermischen Therapieläsionen als besonders geeignet, da die Dämpfung sehr stark von den elastischen Eigenschaften und dem strukturellen Aufbau des Gewebes beeinflusst wird, genau den Parametern also, die durch eine thermische Behandlung mittels einer Koagulation stark verändert werden.

Zu den ersten Arbeiten, die eine Veränderung der dämpfenden Eigenschaften von Gewebe während einer thermischen Einwirkung auf die Denaturierung von Proteinen zurückführen, zählt [Robinson/72]. Er untersuchte die Schallgeschwindigkeit und Dämpfung in Abhängigkeit der Temperatur in Katzenhirn. Seine Ergebnisse sind in Abbildung 2.8 dargestellt. Die Dämpfung zeigt dabei einen plötzlichen, rapiden Anstieg im Temperaturbereich zwischen 50 °C und 60 °C, welcher der Denaturierung der Proteine zugeordnet wird.

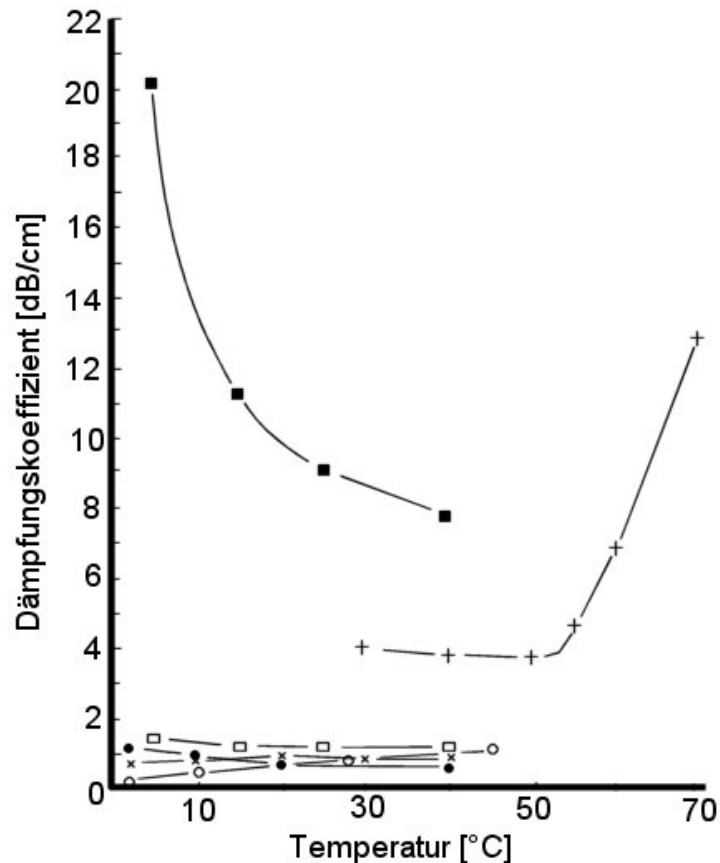


Abbildung 2.8: Die Dämpfung von Ultraschall in Abhängigkeit der Temperatur und der Frequenz. Verschiedene Literaturdaten: Dunn/Brady (1974) Dämpfung in Rückenmark von Mäusen bei ●0.5 MHz, ×0.7 MHz, ○ 1.0MHz; Kremkau et al. (1978) Dämpfung in menschlichem Hirn □1.0 MHz, ■5.0 MHz; Robinson und Lele (1972) Dämpfung in Katzenhirn +4.2 MHz. Besondere Beachtung gilt hierbei dem starken Anstieg der Dämpfung bei ca. 60 °C in Katzenhirn (+), der mit einer Denaturierung der Proteine in Verbindung gebracht wird. Aus [Bamber/79]

Weitere Arbeiten von [Bamber/79] und [Gammel/79] beschreiben den Verlauf der Dämpfung über der Temperatur an Proben von Human- und Schweineleber. Da diese Arbeiten dazu dienten, die Streuung der angegebenen Dämpfungswerte für bestimmte Gewebe zwischen einzelnen Gruppen zu erklären, sind in beiden Arbeiten hauptsächlich die Temperaturbereiche zwischen Raumtemperatur und knapp überhöhter Körpertemperatur betrachtet. Beide Gruppen berichten jedoch über einen starken Anstieg der Dämpfung im Temperaturbereich bis 65 °C, der auf Denaturierungsprozesse zurückgeführt wird. Die neueren Arbeiten auf diesem Gebiet [Bush/93], [Ribault/98] betrachten dagegen gezielt die Veränderung der Dämpfungswerte in Läsionen, die durch HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) erzeugt wurden. Die Arbeiten bestätigen die früheren Vermutungen und zeigen nach der Behandlung Veränderungen der Dämpfungskoeffizienten von über 100 % im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung. Diese therapiebedingten

Veränderungen liegen oberhalb der Variationen der Werte, die innerhalb eines Organs bei einem Patienten, sowie innerhalb verschiedener Patientenkollektive beobachtet werden. Dieser Sachverhalt soll hier nun genutzt werden, um die Läsionsausbreitung während der LITT zu messen.

Die Betrachtungen zur Dämpfung in dieser Arbeit zielen also nicht auf eine Absolutmessung der Dämpfung, wie von vielen anderen Autoren vorgeschlagen wurde, sondern auf eine vergleichende Messung des Zustands vor der Behandlung und nach der Behandlung.

2.4.5. Mathematische Beschreibung des Signalverlaufs

Bedingt durch die Komplexität von biologischem Gewebe beschränkt man sich zur mathematischen Beschreibung normalerweise auf ein einfacheres Modell, in dem Punktstreuer in ein homogenes, dämpfendes Medium eingelagert sind [Flax/81], [Goodsitt/81]. Weiterhin soll die Bornsche Näherung gültig sein, die besagt, daß der Intensitätsverlust der einfallenden Welle an einem Streuer vernachlässigbar klein ist, so daß die einfallende Welle nach dem Streuer gleich der einfallenden Welle vor dem Streuer ist. Unter der Voraussetzung dieses Modells kann der Signalverlauf der rückgestreuten Welle mathematisch durch folgenden Term beschrieben werden.

$$y(t) = \sum_i e(t) * i_i(t) * h(\vec{r}_i, t) * a(\vec{r}_i, t) * u(\vec{r}_i, t) * a(\vec{r}_i, t) * h(\vec{r}_i, t) * i_r(t) \quad (2-21)$$

Die Summierung läuft hierbei über alle Streuer, die im Strahlengang der Ultraschallwelle liegen und deren Position durch den Ortsvektor r_i gegeben ist. Die Terme dieser Faltungskette sind im Einzelnen:

- $e(t)$ repräsentiert den Spannungspuls, der an den Ultraschallwandler angelegt wird
- $i_i(t) / i_r(t)$ ist die Impulsantwort des Wandlers beim Senden und Empfangen
- $h(r_i, t)$ ist der Term zur Berücksichtigung von Beugungseffekten
- $a(r_i, t)$ ist der Term zur Berücksichtigung der Dämpfung
- $u(r_i, t)$ ist der Term zur Berücksichtigung der Rückstreuung am Ort r_i

Die Faltung der Terme $e(t)$ und $i(t)$ ergibt die Zeitabhängigkeit der akustischen Welle im Medium. Diese pflanzt sich bis zum Streuer an der Position r_i fort und wird dort, bestimmt durch den Term $u(r_i, t)$, zurückgestreut. Die Terme $h(r_i, t)$ und $a(r_i, t)$ sind doppelt vorhanden, da das Signal auf dem Hin- und Rückweg zum Ort r_i von ihnen beeinflusst wird.

Nimmt man nun die Fourier Transformierte der Gleichung (2-21) und zieht alle Terme, die nicht vom Ort r_i abhängig sind, nach vorne, erhält man

$$Y(f) = I_r(f) \cdot I_t(f) \cdot E(f) \cdot \sum_i H^2(\vec{r}_i, f) \cdot A^2(\vec{r}_i, f) \cdot U(\vec{r}_i, f) \quad (2-22)$$

Die verschiedenen Transferfunktionen in Großbuchstaben sind die Fouriertransformierten der entsprechenden Funktionen des Zeitbereichs. Man erhält also ein invariantes Spektrum des Ultraschallwandlers, gegeben durch die ersten drei Terme, welches von einer Filterfunktion, die abhängig von der Scantiefe ist, deformiert wird. Die Filterfunktion setzt sich aus drei Termen zusammen, die nun näher betrachtet werden.

1. Der Beugungsterm - $H(r_i, t)$

Durch Beugungseffekte wird die Schallwelle in ihrer spektralen Zusammensetzung verändert. Dieser Mechanismus kann in erster Näherung für einen nicht fokussierten Kolbenstrahler durch den Formalismus zur Beschreibung der Beugungs-Impuls-Antwort von [Stephanishen/71] behandelt werden. Hier soll jedoch nur eine kurze Erläuterung dessen stattfinden, da die Beugung in den weiteren Überlegungen nur von untergeordneter Bedeutung ist und eine einmalige Korrektur dieses Effektes für das gesamte System vorgenommen werden kann.

Da der Ultraschallwandler gegenüber einer Punktquelle eine endliche Apertur besitzt, hat die beobachtbare Perturbation durch das akustische Signal an der Stelle r_i eine gewisse zeitliche Dauer. Die Wellen, die von den Punkten auf der Wandleroberfläche ausgesendet werden, die am Nächsten zum Ort r_i sind, kommen zuerst an, gefolgt von den Wellen, die von weiter von r_i entfernten Punkten am Wandler ausgesendet werden und damit länger brauchen, um den Ort r_i zu erreichen. Die Beugungs-Impuls-Antwort $h(r_i, t)$ hat dadurch eine endliche Dauer und die zugeordnete Transferfunktion im relevanten Frequenzbereich zeigt so den Effekt eines Tiefpasses. Der Effekt ist in Abbildung 2.9 schematisch für den einfachen Fall von Streuern auf der z-Achse des Wandlers dargestellt. Eine genaue Beschreibung des Effektes kann in [Cardoso/83] gefunden werden.

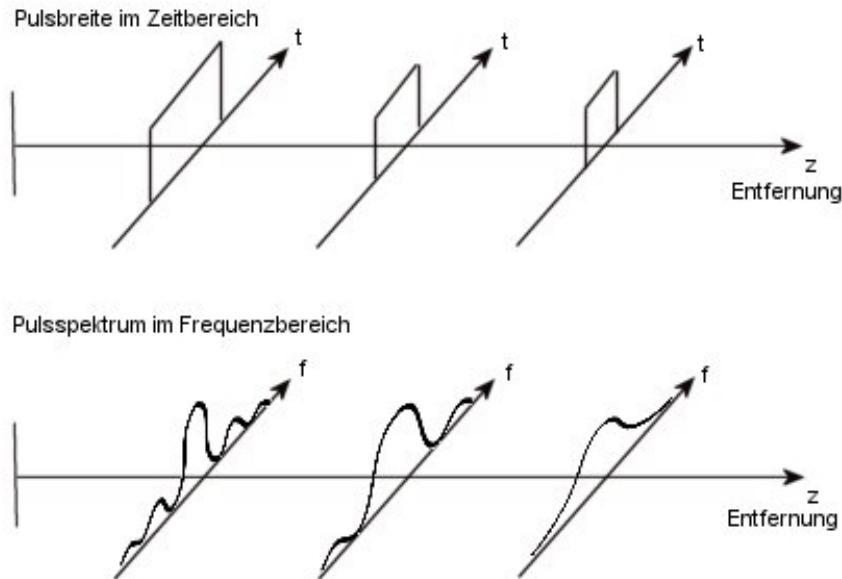


Abbildung 2.9: Beugungs-Impulsantwort eines Streuers auf der z-Achse eines planaren Ultraschallwandlers. Aufgetragen sind die Pulsbreite und die spektrale Verteilung des Schallfeldes in Abhängigkeit der Entfernung auf der Z-Achse vom Ultraschallwandler. Die Pulsbreite im Zeitbereich wird schmaler, dadurch wird die spektrale Verteilung breitbandiger. Der Tiefpasseffekt der Signalverlängerung im Zeitbereich nimmt mit zunehmender Entfernung ab. Es entsteht eine spektrale Veränderung des Schallsignals mit der Entfernung.

Zur weiteren mathematischen Beschreibung des Signalverlaufs setzt man nun die Beugungsfunktion als bekannt voraus und betrachtet sie als ortsunabhängig. Diese Annahme ist gerechtfertigt, da die Beugungsfunktion für ein System experimentell ermittelt werden kann, und der begangene systematische Fehler anhand einer ortsabhängigen Normierung korrigiert werden kann (siehe Kapitel 2.4.4).

2. Der Dämpfungsterm - $A(r_i, t)$

Beim Durchgang der Welle durch ein dämpfendes Medium ist über den Filtereffekt durch die Beugung weiterhin die aus Kapitel 2.4.3, Gleichung (2-19) bekannte Funktion der Dämpfung überlagert. Analog zur Gleichung (2-20) kann die zugehörige Transfer Funktion wie folgt ausgedrückt werden:

$$A(r_i, f) = \exp(-(\alpha_0(f_0) + \beta \cdot (f - f_0)) \cdot 2d) \quad (2-23)$$

Es sollte hierbei erwähnt werden, daß im Nahfeld eines Wandlers die Beugung und die Dämpfung in engem Zusammenhang stehen und die Faltungsoperation der Terme $h(r_i, t)$ und $a(r_i, t)$ nur bedingt gültig ist. Eine genauere Beschreibung dieses Mechanismus kann in [Auphan/82] gefunden werden.

3. Der Rückstreuungsterm - $U(r_i, f)$

Die Welle wird nun am Ort r_i , nach der Funktion $u(r_i, t)$, die durch die Streucharakteristik der Streuer am Ort r_i gegeben ist, gestreut. Für einen Punkstreuer in der Größenordnung der Wellenlänge gilt hierbei in erster Näherung eine Proportionalität der auf die Signalamplitude bezogenen Transferfunktion $U(r_i, f)$ zu f^2 . Im Gegensatz dazu ist für Streuer, die im Vergleich zur Wellenlänge groß sind, die Transferfunktion unabhängig von der Frequenz f . Die Fälle dazwischen werden durch eine Abhängigkeit von f^n mit $n=0...2$ beschrieben. Hier ist nur die direkte Rückstreuung von Interesse. Vernachlässigt man nun zur weiteren mathematischen Beschreibung die Interferenzerscheinungen, die aufgrund der zufälligen Verteilung der Streuer im Medium auftreten und die das Spektrum des Signals verrauschen, kann man auch diesen Term als ortsunabhängig ansehen.

Setzt man diese drei Filterterme unter den oben angegebenen Voraussetzungen in Gleichung (2-21) ein und zieht dann alle Streuer aus einer Entfernung $|r_i|=d$ vom Ultraschallwandler zusammen, die somit das Signal nach einer Zeit $t=2d/c$ erzeugen, erhält man folgenden Ausdruck für das lokale Spektrum des Signals aus der Entfernung d .

$$Y(d, f) \cong E(f) \cdot I(f) \cdot U(f) \cdot \exp(-2(\alpha_0(f_0) + \beta \cdot (f - f_0)) \cdot 2d) \cdot \exp\left(i \cdot \frac{2\pi f}{c} \cdot d\right) \quad (2-24)$$

Der letzte Term repräsentiert die Ausbreitung der Welle. Im Allgemeinen drückt man dies jedoch als Power-Spektrum aus und definiert:

$$S(d, f) \cong Y(d, f) \cdot Y^*(d, f) = P(f) \cdot \exp(-2(\alpha_0(f_0) + \beta \cdot (f - f_0)) \cdot 2d) \quad (2-25)$$

$P(f)$ repräsentiert nun alle Terme, die nicht vom Abstand d abhängen. Für einen optimalen Puls nimmt $P(f)$ eine Gaussverteilung mit den Parametern f_0 und σ an:

$$P(f) = \exp\left(\frac{-(f - f_0)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (2-26)$$

Dies eingesetzt ergibt folgende Beziehung für den spektralen Verlauf eines Schallpulses beim Durchgang durch biologisches Gewebe:

$$S(d, f) \cong \exp\left(\frac{-(f - f_0)^2}{2\sigma^2}\right) \cdot \exp(-2(\alpha_0(f_0) + \beta \cdot (f - f_0)) \cdot 2d) \quad (2-27)$$

Betrachtet man nun den Verlauf des Spektrums $S(d,f)$ in Abhängigkeit von der Entfernung d , erkennt man mit zunehmender Eindringtiefe eine von der Steigung β abhängige Verschiebung des Spektrums zu niedrigeren Frequenzen.

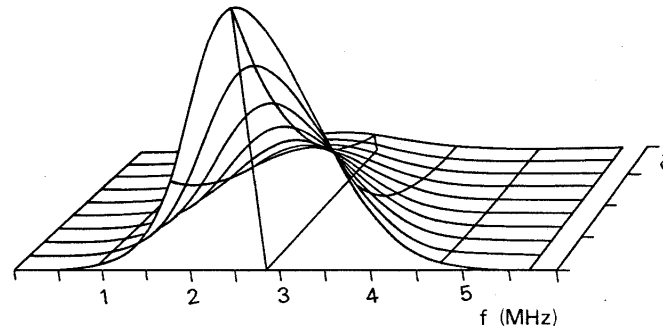


Abbildung 2.10: Veränderung des Powerspektrums eines Ultraschallsignals beim Durchgang durch Materie in Abhängigkeit der Distanz d vom Schallwandler. Man erkennt in diesem einfachen Modell mit zunehmender Entfernung d die erwartete Verschiebung der Mittenfrequenz zu niedrigeren Frequenzen.

Diese Verschiebung des Spektrums ist im empfangenen Ultraschallsignal meßbar, wodurch eine reine Bestimmung der Steigung β des Dämpfungskoeffizienten möglich wird. Hierzu wird meist die Verschiebung des Spektrums anhand der Mittenfrequenz (Centroid-Methode) charakterisiert [Kuc/80], [Kuc/81]. Dies setzt eine gewisse Kenntnis von $P(f)$ voraus [Fink/83] und ist nicht dazu geeignet, sowohl die Steigung als auch den Nulloffset der Dämpfungsfunktion zu bestimmen. Zur Ermittlung des Offsets α und der Steigung β gibt es die Multi Narrow Band – Methode, die auf linear interpolierte Differenzen von Spektren in verschiedenen Tiefen basiert [Ophir/78], [Ophir/82]. Da jedoch diese Bestimmung beider Parameter amplitudenabhängig ist und damit stark von der Geometrie der Probe (Eintrittswinkel, Eintrittsoberfläche) abhängt, soll hier im Weiteren nur auf die in dieser Arbeit benutzte, für in vivo Bedingungen besser geeignete Centroid - Methode zur spektralen Abschätzung der Steigung β der Dämpfungsfunktion eingegangen werden. Einen Überblick über andere Verfahren geben [Ophir/84] und [Kuc/84].

2.4.6. Bestimmung des Dämpfungsparameters β (Centroid Methode)

Der in Gleichung (2-25) angegebene spektrale Signalverlauf gibt die Beziehung zwischen der meßbaren Größe, also dem Spektrum in Abhängigkeit vom Abstand d und den zu ermittelnden Parametern, den Dämpfungskoeffizienten α und β , vor. Die Gleichung gilt jedoch nur unter der Annahme, daß der Einfluß der Beugung ortsunabhängig ist. Dies ist in einem realen System nicht der Fall, so daß eine

Korrektur zwischen den tatsächlich gemessenen Spektren und den zur Berechnung der Dämpfungsparameter genutzten Spektren eingeführt werden muß.

Korrektur der Beugung

Der in Kapitel 2.4 beschriebene Effekt der Beugung kann experimentell für ein System ermittelt und statistisch korrigiert werden [Cardoso/83], [Cloostermans/83], [O'Donnel/83]. Dabei ist zu beachten, daß die Beugungserscheinungen materialabhängig sind, so daß eine Kalibrierung des Systems anhand eines Materials vollzogen werden muß, dessen Eigenschaften ähnlich dem für das Experiment zur Verfügung stehenden Material sind. Die sogenannte Inverse Diffraction Filtering (IDF) Methode beruht auf der einmaligen Bestimmung der spektralen Signalverteilung des Wandlers. Dazu geht man wie folgt vor [Cardoso/83].

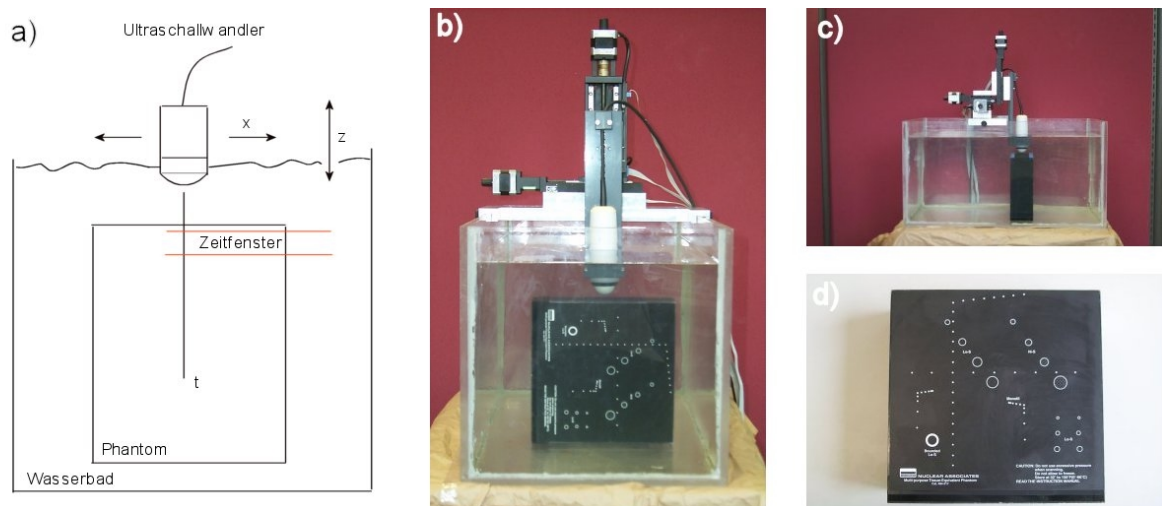


Abbildung 2.11: Schema und experimenteller Aufbau zur Messung der Spektren zur Beugungskorrektur. b) und c) zeigen das automatisierte System zur Aufnahme der spektralen Verteilung, d) Gewebephantom (Nuclear Associates)

Ein in ein Wasserbecken gelagertes Streuer-Phantom wird von einem Wandler beschallt (siehe Abbildung 2.11). Das rückgestreute Signal aus einer knapp unterhalb der Oberfläche des Phantoms liegenden Schicht wird mittel eines gewichteten Zeitfensters (Hanning) ausgewählt. Das Fenster ist um den Zeitpunkt τ zentriert und das Power-Spektrum des Signals im Fenster wird berechnet. Damit erhält man das für das System (Wandler und Phantom) spezifische Spektrum $S_{\text{sys}}(d, f)$ in der Entfernung $d = \tau \cdot c / 2$ (c : Schallgeschwindigkeit im Wasser). Die niedrige Dämpfung des Wassers kann hierbei vernachlässigt werden. Zur Bestimmung eines mittleren Beugungsfilters für verschiedene Streuerverteilungen mittelt man über die Power-Spektren aus ca. 100 Messungen, die während einer Verschiebung des Wandlers auf einer zur Oberfläche des Phantoms parallelen Ebene aufgenommen

werden. Dieselbe Prozedur wird für verschiedene Abstände zwischen Wandler und Phantom angewendet. Die Messungen hierzu wurden an einem automatisierten Meßsystem durchgeführt (siehe Abbildung 2.11). Man erhält so die spektrale Signalverteilung des Ultraschallwandlers in Abhängigkeit der Entfernung. Diese ist in Abbildung 2.12 für Entfernungen auf der z-Achse vom Wandler aufgetragen.

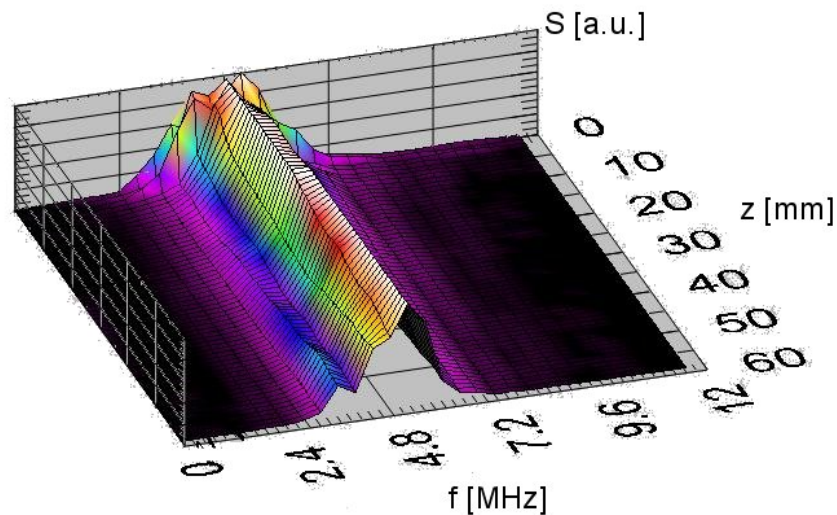


Abbildung 2.12: gemessene Ultraschallspektren des Wandlers in Abhängigkeit der Entfernung, man erkennt im Gegensatz zum Dämpfungseffekt eine Betonung der höheren Frequenzanteile mit zunehmender Entfernung vom Wandler

Mit Hilfe dieser Verteilung kann nun die spektrale Verteilung während einer Messung kalibriert und der tatsächliche Effekt der Dämpfung bestimmt werden. Zur Kalibrierung teilt man das aufgenommene Signal durch das systemspezifische Spektrum im entsprechenden Abstand und erhält somit den Term.

$$S_{\text{korr}}(d, f) = \frac{S(d, f)}{S_{\text{sys}}(d, f)} \quad (2-28)$$

Anhand der korrigierten Spektren $S_{\text{korr}}(d, f)$ können nun mit Hilfe der Gleichung (2-25) die Dämpfungsparameter wie folgt bestimmt werden. Man definiert die Mittenfrequenz des Spektrums als Repräsentant für die Signalenergie im Frequenzbereich wie folgt als Schwerpunkt:

$$\tilde{f}_c(d) = \frac{\int_a^b f \cdot S_{\text{korr}}(d, f) df}{\int_a^b S_{\text{korr}}(d, f) df} \quad (2-29)$$

Die Konstanten a und b schränken hierbei den Frequenzbereich zur Integration anhand der Bandbreite des Ultraschallwandlers ein. Ist $P(f)$, also die zusammengesetzte Streu- und Systemantwort aus Gleichung (2-25), nun ein gaussförmiger Puls und die Dämpfung im Medium linear abhängig von der Frequenz, was für biologisches Gewebe im unteren MHz Frequenzbereich angenommen wird [Kuc/80], [Narayana/83], [Maklad/84], kann man zeigen, daß die dämpfungsbedingte Verschiebung der Mittenfrequenz des Spektrums als Funktion der Eindringtiefe d in der folgenden Form ausgedrückt werden kann [Kuc/81], [Fink/83]:

$$\tilde{f}_c(d_0) - \tilde{f}_c(d_1) = 0.93 \cdot (d_1 - d_0) \cdot \beta \cdot \sigma^2, \quad (2-30)$$

wobei f_c in MHz, d in cm, σ in MHz und damit die Dämpfung in [dB/cm/MHz] ausgedrückt ist. Nun ist die Annahme, daß $P(f)$ eine Gaussche Verteilung annimmt, zwar gerechtfertigt, um einen möglichst simplen Zusammenhang zwischen der Verschiebung des Spektrums und des Dämpfungskoeffizienten zu bekommen, jedoch ist dies in den meisten Fällen nicht gegeben. Erstens sind die meisten Pulsformen von Ultraschallwandlern an sich nicht gaussförmig und zweitens ergibt die Multiplikation mit der an sich unbekanntem Streufunktion weitere Veränderungen. Daher ist es nötig, diese Annahme zu verwerfen und eine weitere Korrektur durchzuführen. Eine Methode hierzu, die die Varianz (Breite) des Spektrums auswertet, wurde von [Fink/83] eingeführt. Die Varianz ergibt sich durch:

$$\Sigma^2(d) = \frac{\int_a^b (f - \tilde{f}_c(d))^2 S_{korr}(d, f) df}{\int_a^b S_{korr}(d, f) df} \quad (2-31)$$

Setzt man dies in Gleichung (2-30) ein ergibt sich die modifizierte Funktion für β :

$$\frac{\tilde{f}_c(d_1) - \tilde{f}_c(d_0)}{(d_1 - d_0)} = -0.93 \cdot \beta \cdot \Sigma^2(d) \quad (2-32)$$

Der erste Term stellt die lokale Steigung der Mittenfrequenz in MHz als Funktion vom Ort d dar und der zweite die Abhängigkeit zur Varianz. Anhand dieser beiden Größen, die aus jedem Spektrum ermittelt werden, kann nun β in [dB/cm/MHz] ermittelt werden. Hierbei sollte angemerkt werden, daß dies nur unter der Voraussetzung gilt, daß die Dämpfung eine lineare Abhängigkeit von der Frequenz aufweist. Sollte dies nicht der Fall sein, so geben diese Gleichungen einen Effektivwert β_{eff} an, der nur für ein bestimmtes Frequenzband gültig ist. Zusammengesetzt ergibt sich also für β in Abhängigkeit der Entfernung:

$$\beta(d) = \frac{-(\tilde{f}_c(d_1) - \tilde{f}_c(d_0))}{(d_1 - d_0) \cdot 0.93 \cdot \Sigma^2(d)} \quad (2-33)$$

2.4.7. Ortsaufgelöste Bestimmung der Dämpfungskoeffizienten

Analog zur ortsaufgelösten Messung der Schallgeschwindigkeit wird zur Bestimmung der ortsaufgelösten Dämpfungsparameter das empfangene Ultraschallsignal aus einer Abstrahlrichtung in zeitliche Fenster eingeteilt. In diesen Fenstern, die aus unterschiedlichen Eindringtiefen des Signals in das Gewebe stammen, werden dann unter Zuhilfenahme der Kalibrierungsspektren die Power-Spektren berechnet. Unter Zuhilfenahme einer mittleren Schallgeschwindigkeit wird dann der Abstand von jeweils zwei Fenstern bestimmt und damit die Steigung β der Funktion $\alpha(f)$.

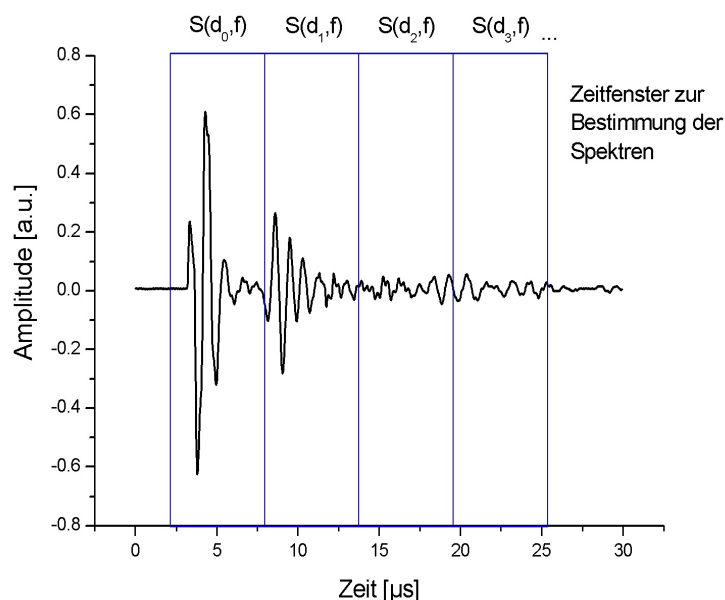


Abbildung 2.13: Dämpfungsbestimmung anhand mehrerer Fenster. Innerhalb der jeweiligen Zeitfenster werden die Powerspektren bestimmt und mit den Korrekturspektren korrigiert. Anhand der dann bestimmten Mittenfrequenzen und Varianzen dieser Spektren und des Abstandes der Fenster zueinander können dann örtlich aufgelöst die Dämpfungsparameter bestimmt werden.

Eignung zur Therapiekontrolle

Durch Vergleich der Dämpfungskoeffizienten β am Ort n zum Behandlungszeitpunkt j mit dem Dämpfungskoeffizienten $\beta'(f)$ am Ort n zum Behandlungszeitpunkt $j-1$ kann die Veränderung der Frequenzabhängigkeit der Dämpfung $\Delta\beta$ über den Behandlungszeitraum dargestellt werden. Somit kann die Wirkung der therapeutischen Temperaturerhöhung auf das Gewebe direkt gemessen werden.

2.4.8. Diskussion Dämpfung

Die orts aufgelöste Messung der Steigung $\beta(f)$ der Dämpfungsfunktion $\alpha(f)$ im Gewebe besteht also aus dem Vergleich der spektralen Information des Ultraschallsignals aus zwei verschiedenen Tiefen im Medium im Abstand d zueinander. Betrachtet man nur die Frequenzabhängigkeit β der Dämpfung, ist die Messung unabhängig von den Amplituden des Zeitsignals, und Fehler, bedingt durch geometrische Effekte wie Einstrahlwinkel und unbekannte Rückstreuoeffizienten, werden minimiert. Der Abstand zwischen den gemessenen Spektren wird anhand der Schallgeschwindigkeit ermittelt. Da diese nun temperaturabhängig ist, muß prinzipiell eine Korrektur dieses Effektes berücksichtigt werden. Da jedoch der Fehler, den man begeht, wenn man diese Korrektur vernachlässigt, weit unter der Genauigkeit der Bestimmung der Dämpfungskoeffizienten in Reflexion mittels spektraler Methoden liegt, kann diese Korrektur ausgelassen werden. Dies vereinfacht die Ermittlung der Dämpfungskoeffizienten insofern, daß die oben ermittelte Temperatur und damit die Längenänderung des Gewebes, welche nur durch ein sehr einfaches Modell beschrieben werden kann, nicht benötigt werden. Hierdurch minimiert sich der Fehler auf Ungenauigkeiten in der spektralen Bestimmung, ist jedoch nicht mehr direkt abhängig von empirisch ermittelten Funktionen, die von Patient zu Patient und Gewebetyp zu Gewebetyp stark variieren können.

3 Experimenteller Teil

Zur Durchführung der Messungen in dieser Arbeit und zur Demonstration der Machbarkeit der Verfahren wurde ein experimentelles System erstellt, mit dem es möglich ist, eine LITT Behandlung unter Ultraschallkontrolle durchzuführen.

3.1 Material und Methoden

3.1.1. Proben

Zur Entwicklung der Algorithmen und zur experimentellen Überprüfung wurden Messungen an Phantomen vorgenommen. Da es nicht möglich ist, mit synthetischen Phantommaterialien gleichzeitig die akustischen, optischen und thermischen Eigenschaften von Gewebe zu simulieren, wurden die Messungen an schlachtfrischen Leberproben vom Schwein und vom Rind durchgeführt. Anhand der Arbeiten von [Bamber/77], [Bush/93] ist bekannt, daß das Dämpfungsverhalten sowie die Schallgeschwindigkeit stark vom Probenalter abhängen, jedoch bis zu einer Dauer von ca. 6 Stunden nach Schlachtung und Entnahme [Bamber/79] die in vitro Eigenschaften der Gewebeproben unter Berücksichtigung von kleinen Korrekturfaktoren auf in vivo Bedingungen übertragen werden können. Dies kann nach eigenen experimentellen Erfahrungen bestätigt werden.

Die Leberproben wurden direkt nach der Entnahme in 0.9 % Kochsalzlösung gelagert und in einem Zeitraum von wenigen Stunden untersucht. Vor der Untersuchung wurden mögliche Gasansammlungen aus den äußeren Schichten des Gewebes durch leichtes manuelles Massieren entfernt. Gasansammlungen in den inneren Gewebeschichten bleiben davon unbeeinflusst. Die in vitro Untersuchungen der Proben selbst fanden in einem mit Kochsalzlösung gefüllten Becken statt.

3.1.2. Meßaufbau

Der Meßaufbau für das System besteht aus einem Laser zur Erzeugung der Wärme und einem Ultraschallgerät und Computer zur Datenaufnahme. Zur Durchführung der einzelnen Experimente wurden unterschiedliche mechanische Aufbauten verwendet, die bei den jeweiligen Versuchen beschrieben sind.



Abbildung 3.1: Experimentelles System bestehend aus Laser (rechts), Ultraschallgerät mit Zugriff auf die HF-Signale und Computer.

Lasersystem

Als Lasersystem dient ein ND:YAG Laser der Firma Dornier, Model Medilas Fibertom 4060. Die Wellenlänge des Infrarotlasers ist 1064 nm. Zur Applikation des Laserlichtes in die Proben wurden ungekühlte Applikatoren der Firma Dornier Medtech (Typ H-6190-I) sowie ein flüssigkeitsgespültes Kathetersystem der Firma Somatex mit einem Applikator der Firma Hüttinger Medizintechnik (Typ SN-FN A12112) benutzt. Die benutzte Laserfaser der Firma Dornier hat einen Kerndurchmesser von 1 mm und ein angeschliffenes distales Ende von 1,5 cm Länge, die der Firma Hüttinger hat einen Kerndurchmesser von 400 μm mit einer aktiven Länge von 2,5 cm.

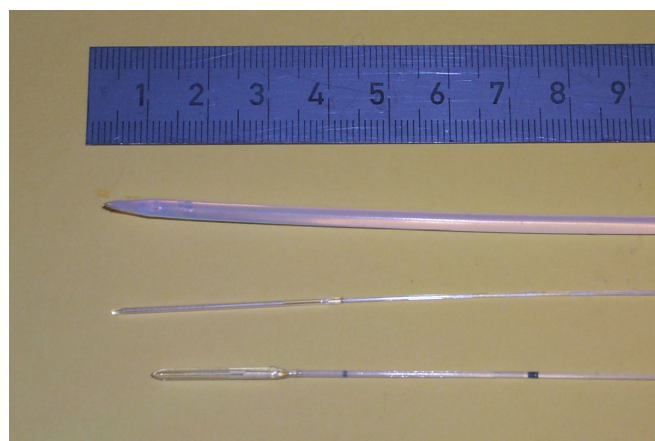


Abbildung 3.2: Verschiedene Laserapplikatoren. Oben: Kühlkatheter (Somatex), Mitte: Laserapplikator für Kühlkatheter (Hüttinger Mikrodom Applikator), Unten: ungekühlter Applikator (Dornier MedTech)

Temperaturfühler

Zur invasiven Kontrolle der Temperaturen wurden in den Versuchen teilweise Temperaturfühler eingesetzt. Diese sind PT-100 Elemente, die an einen analog/digital Messwertumsetzer gekoppelt sind. Die Genauigkeit im Temperaturbereich bis 100 °C ist mit $\pm 1\%$ angegeben. Die Messung der Temperatur mit diesen Temperaturfühlern ist jedoch aufgrund ihres invasiven Verfahrens fehlerbelastet, so daß diese Messungen nur zu orientierenden Zwecken verwendet wurden. Zur genauen Bestimmung der Temperatur bei einem Vergleich von Ultraschall und Kernspinverfahren wurde ein flouoptischer Temperaturfühler der Firma Luxtron verwendet.

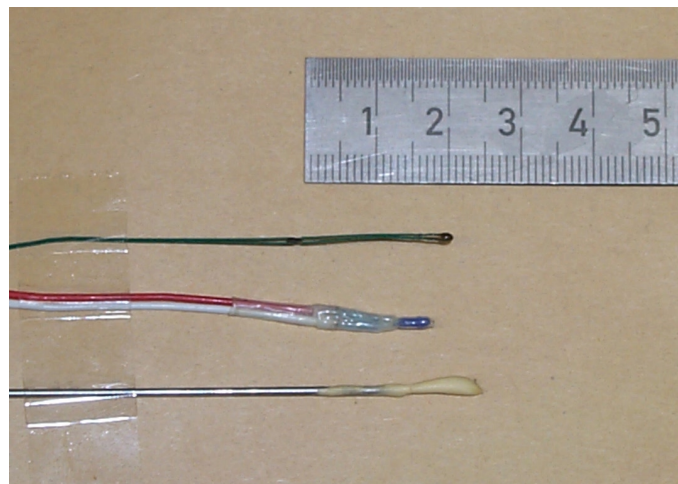


Abbildung 3.3: Verschiedene PT-100 Temperatursensoren

Ultraschallsystem

Zur Datenaufnahme während der Behandlung wurde ein diagnostisches Ultraschallgerät der Firma Kretz, Model Combison 310 A verwendet. Das Gerät wurde mit einem HF-Abgriff auf die ungefilterten HF-Ultraschalldaten versehen, und zu Synchronisationszwecken und zur Reduzierung der anfallenden Datenmenge wurde eine PC-Einsteckkarte entwickelt, die es ermöglicht, auf dem Ultraschall-Monitor eine in Größe und Lage steuerbare Region of Interest (ROI) auszuwählen. Während auf dem Ultraschallmonitor das gesamte Sektorbild als Überblick zu verfolgen ist, werden nur die HF Daten des Ultraschallsignals aus der ROI an den PC übermittelt. Der benutzte Ultraschallwandler ist ein mechanisch schwenkender Sektorscanner mit einem Öffnungswinkel von 76 Grad und hat eine Mittenfrequenz von 5 MHz bei einer 6dB-Bandbreite von 18 %. Der Fokus des Wandlers liegt bei einer Entfernung von 30 ± 3 mm.

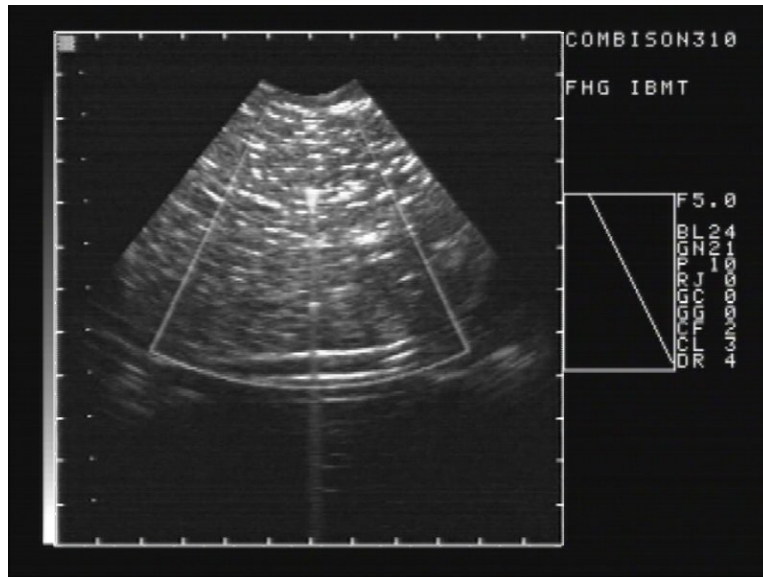


Abbildung 3.4: Ultraschallmonitor mit eingblendeter Region of Interest (ROI). Man erkennt in der Mitte der ROI das scharfe Echo des Laserapplikators.

Datenaufnahme

Die Digitalisierung der HF Ultraschalldaten aus der ROI erfolgt mittels einer Analog/Digital-Wandlerkarte der Firma Fast Comtech, Model PCI 208. Die Karte ermöglicht eine 8-bit Digitalisierung der Ultraschalldaten mit einer Digitalisierungsfrequenz von bis zu 200 MHz. In den Versuchen wurden die Ultraschalldaten mit einer Frequenz von 50 MHz digitalisiert. Die Synchronisation der Aufnahme erfolgt durch die ROI-Karte, die die benötigten Triggersignale für Bild- und Zeilenanfang generiert. Mittels dieser Triggersignale werden die Daten aus der ROI linienweise aufgenommen. Das Bild wird dann aus einer festen Anzahl von Linien, die unter bekanntem Winkel aufgenommen werden, zusammengesetzt.

Computersystem

Das Computersystem basiert auf einem Personal Computer mit einem Intel Pentium II Prozessor mit 450 MHz Prozessortakt. Zur Bearbeitung der anfallenden Datenmengen wurde der Hauptspeicher des Computers auf 1 Gbyte RAM erweitert. Die Softwareumgebung basiert auf der WIN32 Plattform von Microsoft mit Windows 98 als Betriebssystem. Die Software wurde unter den Entwicklungsumgebungen Visual C++ 6.0 von Microsoft und LABVIEW 5.01 von National Instruments erstellt.

3.2 Auswertung

Die Auswertung der Ultraschalldaten bezüglich ihrer Temperaturparameter und Dämpfungsparameter ist im Folgenden genauer beschrieben. Es ist hier anzumerken, daß die Auswertelgorithmen nur in axialer Richtung arbeiten und

primär keine laterale Filterung der Daten erfolgt. Das bedeutet, daß bei dem vorhandenen mechanisch schwenkenden Ultraschallsystem die einzelnen Scanlinien separat behandelt werden können und die Information in lateraler Richtung durch die Verarbeitung eines ganzen Bildes in Linienform entsteht. Im Weiteren ist daher unter dem Begriff Ultraschallsignal das digitalisierte Zeitsignal einer Scanlinie zu verstehen. Die Verarbeitung aller Scanlinien ist identisch. Die Verfahren zur Auswertung werden auf die HF-Daten vor einer Scankonvertierung angewendet, die tatsächliche Umrechnung in geometrische Verhältnisse wird erst zur bildgebenden Darstellung bzw. Bewegungskompensation durchgeführt.

3.2.1. Temperaturauswertung

Zur Abschätzung der Temperatur im Gewebe muß das empfangene Zeitsignal einer Linie des Ultraschallwandlers aus dem betrachteten Volumen, wie in Kapitel 2.1 Abbildung 2.1 beschrieben, ortsaufgelöst ausgewertet werden. Hierzu wird das Ultraschallsignal in einzelne Fenster unterteilt, deren Positionen im Zeitsignal anhand des charakteristischen Signalstücks im betreffenden Fenster über den Behandlungszeitraum verfolgt werden können und die Verschiebung als Eingangsgröße für den in Kapitel 2.3. beschriebenen Algorithmus liefern.

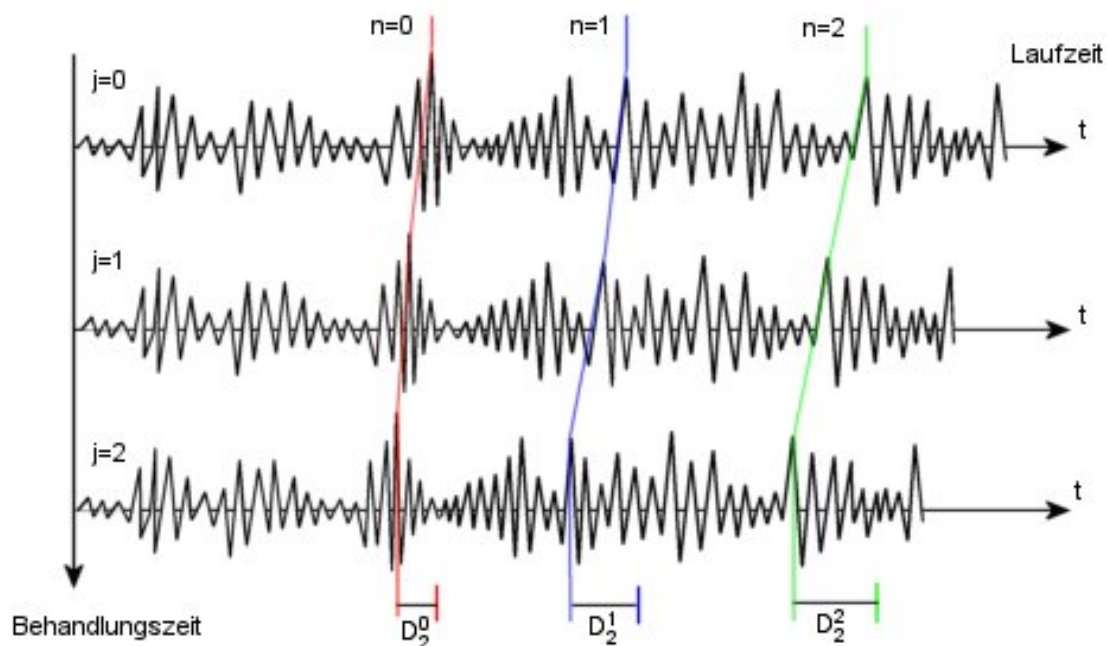


Abbildung 3.5: Signalverschiebung durch Temperatureffekt über Behandlungszeitraum.

Die Größe der Fenster muß dabei so gewählt werden, daß die sich entgegenstehenden Anforderungen an eine zuverlässige Korrelation bei ausreichender Ortsauflösung erfüllt sind. In dieser Arbeit hat sich für Lebergewebe bei einer Schallmittenfrequenz von 5 MHz und einer Samplingfrequenz von 50 MHz eine Fensterlänge von 100 Samplingpunkten, also ca. 2 μ s, bewährt. Dies entspricht

im Gewebe einer Fensterlänge von ca 1.5 mm, aus denen die entstehenden Ultraschallsignale eine charakteristische, wiedererkennbare Signalform gewährleisten. Durch eine überlappende Fensterung kann die Ortsauflösung gesteigert werden, jedoch entsteht dadurch ein Filtereffekt, der auf der Faltung des Zeitsignals mit der Fensterfunktion beruht und in der Theorie einem Mittelungsfiler ähnelt, der die Meßwerte verwischt. In der Praxis hat sich eine 20 %ige Überlappung der Fenster bewährt. Das empfangene Zeitsignal wird also in 100 Punkte lange Zeitfenster unterteilt, die anfänglich in einem Abstand von 80 Samplingpunkten zueinander liegen.

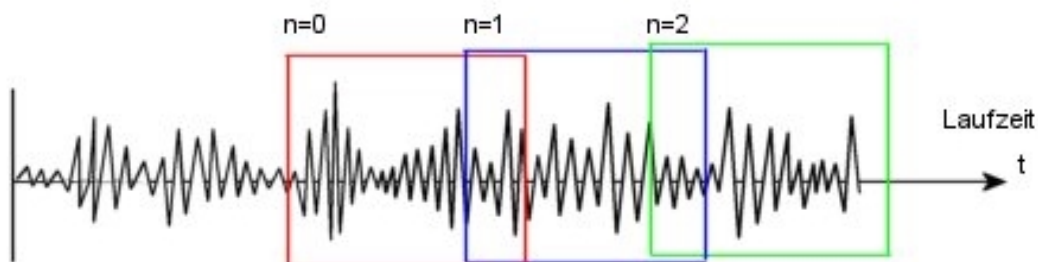


Abbildung 3.6: Zeitsignal mit Fensterung.

Korrelation

Durch diese Fensterung ist eine Messung der Verschiebung der einzelnen Echosegmente zueinander möglich. Diese Verschiebung kann durch eine Kreuzkorrelation von zwei im Behandlungszeitraum aufeinander folgenden Signalen ermittelt werden. Man korreliert dabei den Signalverlauf in einem bestimmten Fenster zum Zeitpunkt t mit dem Zeitsignal im entsprechenden Fenster zum Zeitpunkt $t+1$. In diskreter Formulierung ergibt sich für die Ähnlichkeit der Signale in den ausgewählten Fenstern folgender Ausdruck:

$$C = \frac{\sum_i v_i \cdot \sum_i n_i}{\sum_i v_i \cdot n_i} \quad (3-1)$$

Die Summen laufen hierbei über die Fensterlänge und v_i beziehungsweise n_i bezeichnen die Amplitudenwerte des Vorgänger- beziehungsweise Nachfolgefensers. Zur Ermittlung der Verschiebung des Signals wird nun das Nachfolgesignal mathematisch um den Wert τ verschoben und man errechnet die Ähnlichkeit der Signalfenster zu jedem Verschiebungspunkt. Dadurch erhält man die eigentliche Korrelationsfunktion C in diskreter Form:

$$C(\tau) = \frac{\sum_i v_i \cdot \sum_i n_{i+\tau}}{\sum_i v_i \cdot n_{i+\tau}} \quad (3-2)$$

C ist normiert, läuft also von -1 bis $+1$ und hat bei dem Verschiebungswert τ , bei dem die Signale in den Fenstern die maximale Übereinstimmung haben, ein Maximum. In Abbildung 3.7 ist dies bei $\tau = -D$ der Fall.

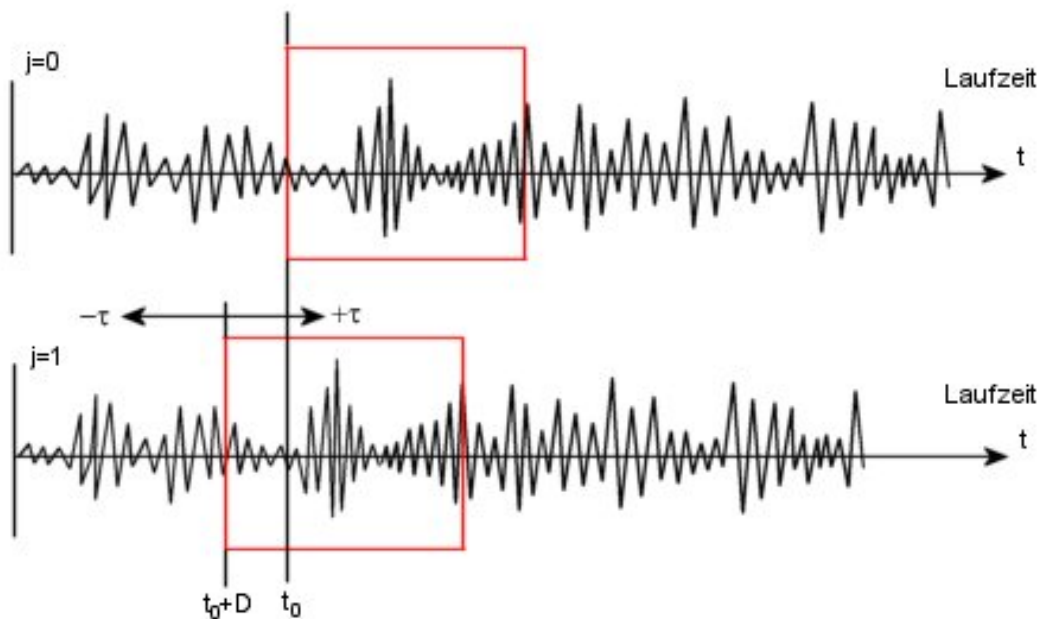


Abbildung 3.7: Signalfenster mit Verschiebung zur Bestimmung der Korrelationsfunktion.

Quadratische Interpolation

Die mögliche kleinste Verschiebung τ ist anhand der Digitalisierungsrate des Signals definiert. Da jedoch die Verschiebung bei hoher zeitlicher Messfrequenz in der gleichen Größenordnung der Samplingrate ist, wird weiterhin ein sogenanntes Subsampling vorgenommen. Hierzu wird das Maximum der Korrelationsfunktion C und der dazugehörige Verschiebungswert durch eine quadratische Interpolation der Korrelationsfunktion anhand des diskreten Maximums und der direkten Nachbarn vorgenommen.

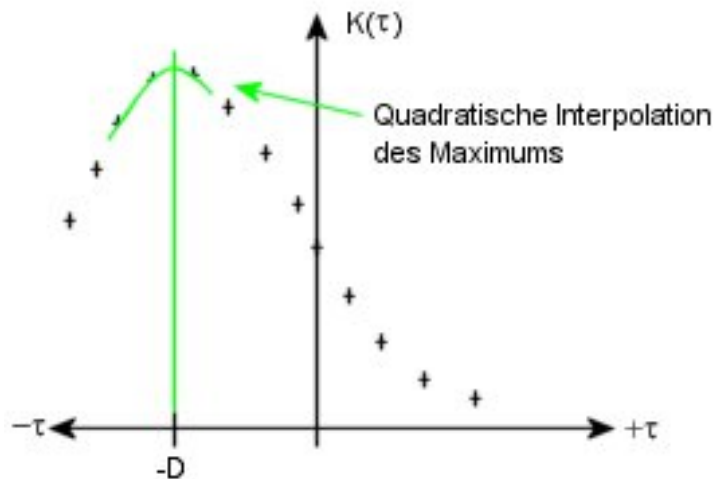


Abbildung 3.8: X^2 -Fit für die diskrete Korrelationsfunktion. Anhand des Maximalwertes und der direkten Nachbarn wird eine quadratische Interpolation berechnet, die eine Bestimmung des Maximalwertes der Korrelationsfunktion unterhalb der Diskretisierungswerte erlaubt.

Hierdurch wird eine Steigerung der Bestimmung der Verschiebung um den Faktor 10 erreicht [Cespedes/95]. Man erzielt also eine ca. 10 fache höhere Auflösung als durch die Digitalisierungsrate festgelegt ist. Damit ist es bei einer Digitalisierungsfrequenz von 50 MHz prinzipiell möglich, eine minimale Verschiebung des Signals von 0,002 μ s nachzuweisen.

Energiekriterium

Um diese Genauigkeit erreichen zu können, müssen jedoch Signale mit ausreichender Amplitude im Fenster vorhanden sein. Ein Fenster, in dem hauptsächlich Rauschen den Signalverlauf kennzeichnet, kann nicht sinnvoll mit einem Nachfolgesignal korreliert werden. In der Praxis muß daher sichergestellt werden, daß die Signale in den Fenstern, die zur Korrelation herangezogen werden, einen bestimmten minimalen Signalanteil aufweisen. Hierzu wird ein sogenanntes Energiekriterium verwendet. Mit Hilfe dieses Kriteriums wird überprüft, ob der gesamte Energiewert (Betragsquadrat des Signals als Repräsentant) im Fenster eine minimale Signalenergie aufweist und ob der Hauptanteil der Energie in der Mitte des Fensters konzentriert ist. Als sinnvolles Kriterium hat sich hierbei nach Auswahl einer Gesamtschwelle eine Einteilung gezeigt, die überprüft, ob 80 % der gesamten Signalenergie in den mittleren 80 % des Fensters liegen. Ist dies der Fall, kann eine sinnvolle Korrelation des Signals mit dem Nachfolgesignal durchgeführt werden. Andernfalls wird der Verschiebungswert für das entsprechende Fenster mittels einer linearen Inter/Extrapolation anhand der nächstgültigen Nachbarfenster, die das Energiekriterium erfüllen, ermittelt. Diese Interpolation ist dadurch gerechtfertigt, daß die in Kapitel 2.3.4 beschriebene Verschiebung als zusammengesetzte Größe aus

Temperatur und Volumenänderungseffekt eine kontinuierliche Funktion darstellt, die keine Unstetigkeitsstellen aufweisen sollte.

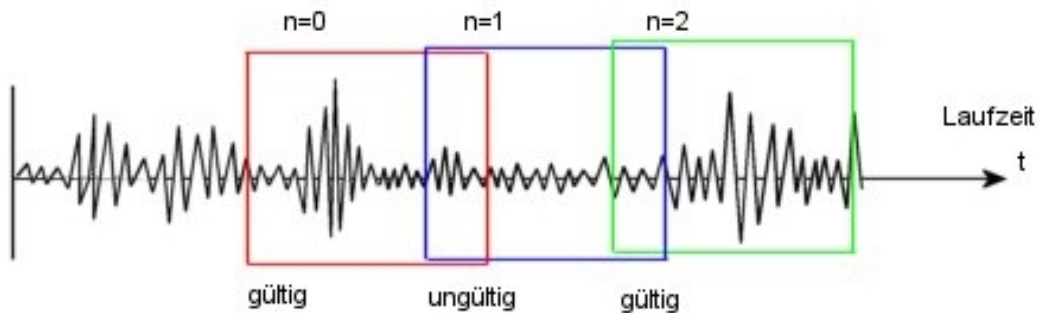


Abbildung 3.9: Das Fenster $n=1$ wird mittels des Energiekriteriums ausgemustert und die Verschiebung wird anhand der Nachbarfenster linear interpoliert.

Die nun vorliegenden Verschiebungsdaten für jedes Fenster des Signals zu jedem Behandlungszeitraum ermöglichen nach Kapitel 2.3 die Bestimmung der Temperaturveränderung in jedem Gewebeabschnitt. Unter der Annahme einer bekannten, konstanten Temperaturverteilung vor der Behandlung ist es damit durch einfache Summation möglich, die Temperatur zu jedem Behandlungszeitpunkt zu bestimmen. Hierzu können entweder das jeweils jüngste Signal mit dem Signal vor Therapiebeginn verglichen werden oder aber das jeweils jüngste Signal mit dem zweitjüngsten Signal. Letzteres Vorgehen beinhaltet eine Nachverfolgung der Therapie über jeden Zeitpunkt und verbessert durch den mittelnden Charakter der häufigen Bestimmung der Temperaturverteilung eine Verbesserung des Signal/Rauschverhältnisses. Weiterhin ist die Veränderung der Signalform über den Behandlungszeitraum besser nachzuvollziehen und die Messung der Verschiebung der Signale wird durch die Korrelation zeitlich schnell aufeinanderfolgender Signale zuverlässiger.

Zur Bestimmung der Temperatur ergibt sich also zusammenfassend folgendes Schema:

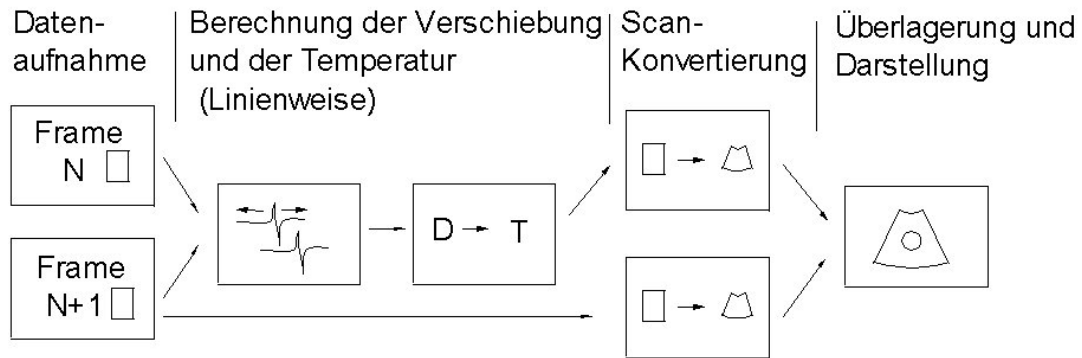


Abbildung 3.10: Temperaturmessung: Anhand von zwei nacheinander aufgenommenen Ultraschalldatensätzen werden linienweise die einzelnen Verschiebungen der Fenster berechnet und anhand derer die Temperaturänderung in den einzelnen Fenstern zwischen der Aufnahme vom ersten und zweiten Frame.

3.2.2. Dämpfungsauswertung

Zur Bestimmung des Dämpfungskoeffizienten wird das empfangene Ultraschallsignal einer Linie analog zur Temperatúrauswertung in einzelne Fenster unterteilt. Die Länge eines Fensters im Zeitbereich muß hierbei ausreichend groß sein, um die spektrale Information des Signals in ganzer Bandbreite bestimmen zu können. Eine Fensterlänge von 128 Samplingpunkten bei 50 MHz Samplingfrequenz gewährleistet die Ermittlung des Spektrums in einer Bandbreite, die der nutzbaren Bandbreite des verwendeten Ultraschallwandlers entspricht.

Zur Bestimmung der in Unterkapitel 2.4.5 und 2.4.6 benötigten Spektren in den einzelnen Fenstern werden diese mit einer Hanning Funktion multipliziert und nachfolgend wird mittels einer Fast Fourier Transformation das Power Spektrum des Signals im Fenster berechnet. Die Multiplikation mit der Hanning Funktion dient hierbei zur Verringerung der sogenannten Sidelobes im Spektrum, die durch Unstetigkeitsstellen im Signal an den Rändern der Fenster entstehen. Die berechneten Spektren werden dann auf die zur Beugungskompensation aufgenommenen wandlerspezifischen Spektren der entsprechenden Entfernung normiert. Dazu wird eine lineare Interpolation der bekannten Beugungsspektren benutzt.

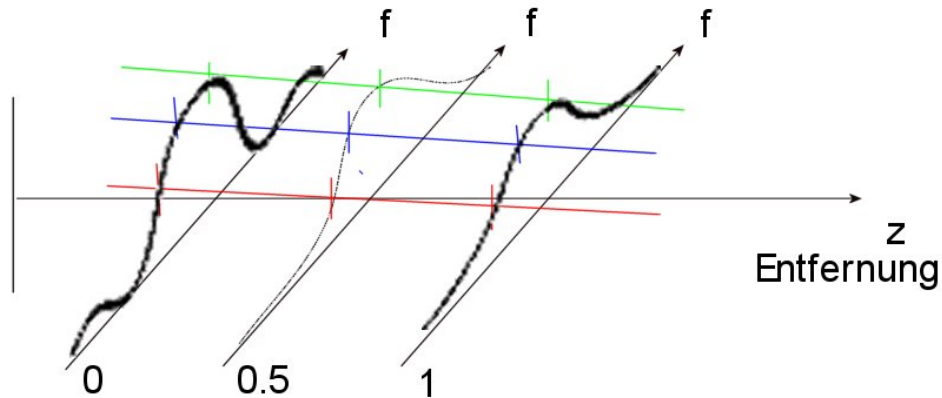


Abbildung 3.11: Lineare Interpolation zur Beugungskompensation. Die Spektren in den Entfernungen 0 und 1 sind gemessen, das Spektrum dazwischen in der Entfernung 0,5 wird frequenzweise linear interpoliert.

Nach der Kompensation der Beugungseffekte durch die Normierung werden aus jeweils einem Fensterpaar unter Zuhilfenahme des Abstandes der beiden Fenster des Paares nach Gleichung (2-32) die Steigung β der Dämpfungsfunktion für den Bereich zwischen den Fenstern bestimmt. Der Abstand der Fenster berechnet sich hierbei aufgrund der Annahmen aus Abschnitt 2.4 allein aus dem zeitlichen Abstand der Fenster und einer konstanten Schallgeschwindigkeit. Die Effekte der Längenänderung und der Schallgeschwindigkeitsänderung durch Temperatureinwirkung werden hierbei vernachlässigt.

Schematisch ergibt sich also folgendes Bild zur Bestimmung der Dämpfungskoeffizienten:

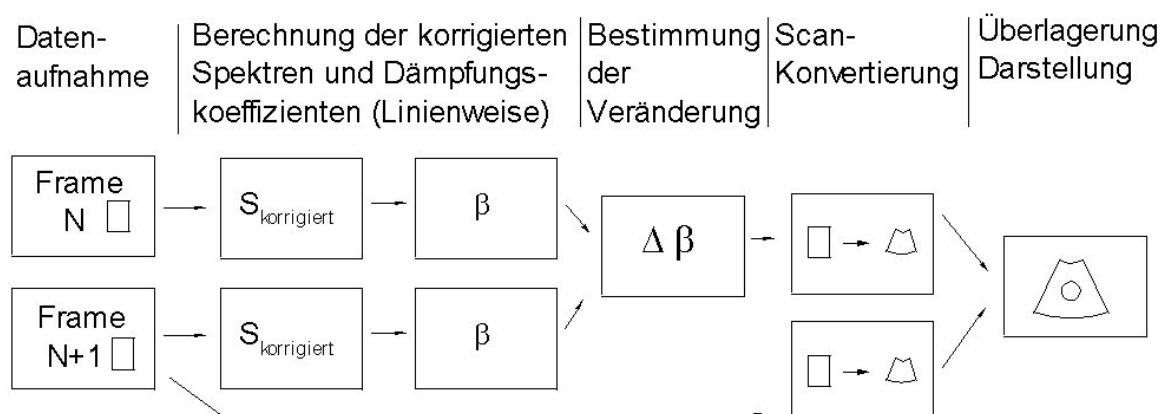


Abbildung 3.12: Dämpfungsbestimmung: Anhand jedes einzeln aufgenommenen Ultraschalldatensatzes wird spektral die Frequenzabhängigkeit der Dämpfung ortsaufgelöst bestimmt. Die so berechneten Dämpfungsbilder (β) werden dann verglichen und die Veränderung wird dargestellt.

Für die praktische Anwendung ist hierbei wichtig, daß eine Bestimmung des Dämpfungskoeffizienten β allein anhand eines zu einem beliebigen Zeitpunkt aufgenommenen Ultraschallbildes erfolgen kann, ohne den direkten Vergleich zu einem vorangegangenen Bild, wie bei der Temperaturbestimmung, zu benötigen. Zur Auswertung der Veränderung des Dämpfungskoeffizienten über dem Behandlungszeitraum ist zwar wiederum ein Vergleich zu einem Anfangszustand nötig, jedoch geschieht dieser mit bereits berechneten Dämpfungswerten für beide Zeitpunkte. Die Signifikanz dieses Unterschiedes wird in den folgenden Betrachtungen zur Bewegungskompensation deutlich.

3.2.3. Bewegungsartefakte

Die LITT Behandlung erstreckt sich normalerweise über eine Dauer von 10-20 min, so daß es nötig ist, Artefakte, die durch Patientenbewegungen entstehen können, zu betrachten. In der Vorauswahl der Verfahren wurde darauf geachtet, Parameter zu finden, die in Echtzeit und unter klinischen Bedingungen auswertbar sind, jedoch sind sowohl die Temperatúrauswertung als auch die Dämpfungsauswertung relative Verfahren. Das bedeutet, sie benötigen beide eine Referenzaufnahme. Verschiebt sich das Behandlungsvolumen während der Behandlung, kann der Vergleich zur Referenz nur bedingt durchgeführt werden und es entstehen Artefakte, die auf die Bewegungen des Patienten zurückzuführen sind. Diese Artefakte äußern sich in Verschiebungen der Zeitachse des Ultraschallsignals und Schwankungen der Signalamplitude. Letzteres ist bei beiden ausgewählten Verfahren weniger kritisch, da sowohl die Verschiebung des Signals als auch die Frequenzabhängigkeit der Dämpfung amplitudenunabhängig ausgewertet werden kann. Die Verschiebung der Zeitachse beziehungsweise die Veränderung des Schallweges stellen jedoch besonders im Falle der Temperatúrauswertung sehr hohe Anforderungen an eine Bewegungskompensation. Diese beruht auf der Auswertung der Änderungen der Laufzeit eines Signals im Bereich weniger 100 Nanosekunden zwischen zwei Bildern, wodurch es von großer Bedeutung ist, kleinste, optisch nicht erkennbare Bewegungen zu kompensieren. Die Dämpfungsbestimmung hingegen wird in einem einzelnen Bild durchgeführt und der Vergleich zur Referenz wird danach mit einer wesentlich geringeren Ortsauflösung im Millimeterbereich zwischen zwei berechneten Dämpfungsbildern durchgeführt.

Die über die Dauer von 20 min auftretenden Bewegungen ergeben sich aus den zufälligen tatsächlichen Bewegungen des Patienten, die willkürlich oder unwillkürlich erfolgen können, und den unwillkürlichen intrinsischen Bewegungen des Gewebes, die sich aus der Atmung und dem Pulsschlag des Patienten ergeben. Während man versucht, die zufälligen Bewegungen allein durch Ruhigstellung des Patienten schon

in der Entstehung zu minimieren, treten letztere „Störungen“ periodisch auf und verschieben beziehungsweise deformieren das Behandlungsvolumen mit jedem Zyklus in einer gleichbleibenden Form. Der Einfluß des Pulsschlages kann bei einem großvolumigen Organ wie der Leber vernachlässigt werden, durch die Atmung verschiebt sich jedoch die Leber mit jedem Atemzyklus im ungünstigsten Fall um mehrere Zentimeter. Die Atembewegung des Gewebes kann durch die Triggerung der Aufnahme auf den Atemzyklus verringert werden. Nimmt man zur Auswertung Ultraschalldaten, die immer zu einem fest definierten Zeitpunkt der Atmung aufgenommen werden, kann die tatsächliche Bewegung zwischen zwei zur Auswertung benutzten Aufnahmen auf einen Bereich weniger Millimeter minimiert werden. Durch einen Vergleich der Bilder um den Triggerzeitpunkt mit dem Referenzbild kann unter Voraussetzung einer hohen Aufnahmegeschwindigkeit anhand von Ähnlichkeitskriterien der Versatz der Bilder weiterhin verringert werden. Mit einer maximalen Aufnahmegeschwindigkeit des experimentellen Systems von 12 Bildern / s können bei einer regelmäßigen Atmung die periodischen Bewegungen prinzipiell soweit verringert werden, daß zur Auswertung benutzte aufeinanderfolgende Bilder einen Versatz in der Größenordnung von 1 Millimeter zueinander haben.

Da aber die Atmung über einen Zeitraum von 20 min Variationen durchläuft, und zur Atembewegung die zufälligen Bewegungen des Patienten hinzukommen, muß die Kompensation von der reinen Triggerung der Aufnahme zu einer aktiven Kompensation erweitert werden. Bei der aktiven Kompensation wird im Gegensatz zur passiven Triggerung das Referenzbild und/oder das Vergleichsbild elektronisch so umgerechnet (verzerrt / verschoben), daß ein Vergleich der beiden Bilder mit einer hohen Genauigkeit durchgeführt werden kann. Zum Ausgleich von Variationen in der Atmung und zur Kompensation der zufälligen Bewegungen des Behandlungsvolumens in der Größenordnung von einigen Millimetern bis Zentimetern gibt es folgenden Ansatz, in dem mittels einer automatischen Mustererkennung die ROI nachgeführt wird und dadurch Bewegungen aktiv kompensiert werden.

Aktive Kompensation

Die aktive Kompensation von Bewegungen beinhaltet die Registrierung der Bewegung und die mathematische Rückverschiebung des Bildes in die ursprüngliche Position. Die Registrierung der Bewegung geschieht durch die Nachverfolgung von geometrisch markanten Anhaltspunkten, sogenannten Mustern, im Bilddatensatz. Die bisherigen Auswerteverfahren zur Temperatur- und Dämpfungsauswertung arbeiten mit einzelnen Linien, so daß eine vorherige Scankonvertierung der Ultraschalldaten nicht nötig war. Da jedoch nun zur Erkennung von Mustern die geometrisch korrekte Bildinformation benötigt wird, werden zunächst aus den HF-Daten Bilddaten, also

Grauwerte, erzeugt und diese dann scankonvertiert. Das bedeutet, die einzelnen Linien werden anhand ihrer geometrisch korrekten Lage, bedingt durch den jeweiligen Abstrahlwinkel des Ultraschallwandlers für jede Linie, in ein Bild einsortiert und dargestellt.

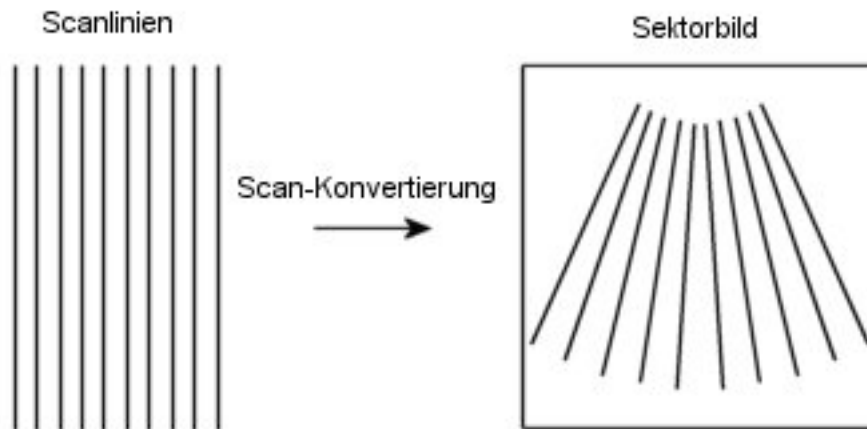


Abbildung 3.13: Scan-Konvertierung der Ultraschalldaten. Die in Scanlinien vorliegenden Daten werden anhand ihrer geometrischen Lage beim Aufnehmen der Daten in ein Sektorbild einsortiert. Dieser Schritt entfällt bei der Verwendung eines sog. Lineararrays.

Innerhalb des so erzeugten Bildes wird nun bei Beginn der Behandlung ein Muster definiert, dessen Lage im Bild über den Behandlungszeitraum verfolgt wird, und somit die Bewegung des Gewebes in einer Ebene registriert. Die Registrierung eines Musters erfolgt anhand von verschiedenen Kriterien. So muß eine klare Erkennung der translatorischen und rotatorischen Bewegungen möglich sein, also ein asymmetrisches Objekt im Bild als Modell gewählt werden. Hierzu bieten sich im Ultraschall kontraststarke Gefäß- und Knochenstrukturen bzw. der Übergang zur Lunge an. Das Muster wird dann mittels einer 2-dimensionalen Korrelation des Musters mit dem Bilddatensatz im Bild aufgefunden. Verschiedene zeitoptimierte Algorithmen sind in der Literatur unter dem Oberbegriff „Pattern Matching“ zu finden. In der vorliegenden Arbeit wurde der Algorithmus der Matrox Imaging Library, Version 6.01 zum Auffinden des Musters benutzt. Der Algorithmus benutzt die in Gleichung (3-3) angegebene normalisierte Korrelation zur mathematischen Darstellung der Ähnlichkeit zweier Bildabschnitte (Muster/Bild).

$$q = \frac{N \sum IM - (\sum I) \sum M}{\sqrt{(N \sum I^2 - (\sum I)^2)(N \sum M^2 - (\sum M)^2)}} \quad (3-3)$$

Das Muster wird, vergleichbar einer Faltung, zweidimensional über das Bild verschoben und der Ähnlichkeitswert an jeder Stelle errechnet. Hierbei sind I und M die jeweilig übereinanderliegenden Pixel des Bildes (I) und des Musters (M), N ist die

Anzahl der sich überdeckenden Pixel (die Indices sind zur Vereinfachung weggelassen). Die Größe q ist der Korrelationskoeffizient. Er entspricht 1, wenn das Muster und das Bild sich exakt gleichen, 0, wenn das Muster und das Bild unkorreliert sind und negativ, falls die Ähnlichkeit geringer als der zufällige Erwartungswert ist. Die Lage des Musters im neuen Bild wird anhand des Maximums der Ähnlichkeit bestimmt.

Zur Überprüfung der Möglichkeiten der automatischen Mustererkennung wurden Experimente am Phantom und in vivo durchgeführt. Die Experimente am Phantom dienen zur generellen Bestimmung der Eignung des Verfahrens sowie zur Überprüfung der erreichbaren Genauigkeit. Hierzu wurden Ultraschallaufnahmen an einem gewebeähnlichen Phantom (Nuclear Associates, multi-purpose tissue-equivalent phantom) erstellt, welches mittels einer motorisierten xyz-Mimik definierten translatorischen und rotatorischen Bewegungen ausgesetzt wurde. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 3.14 dargestellt.

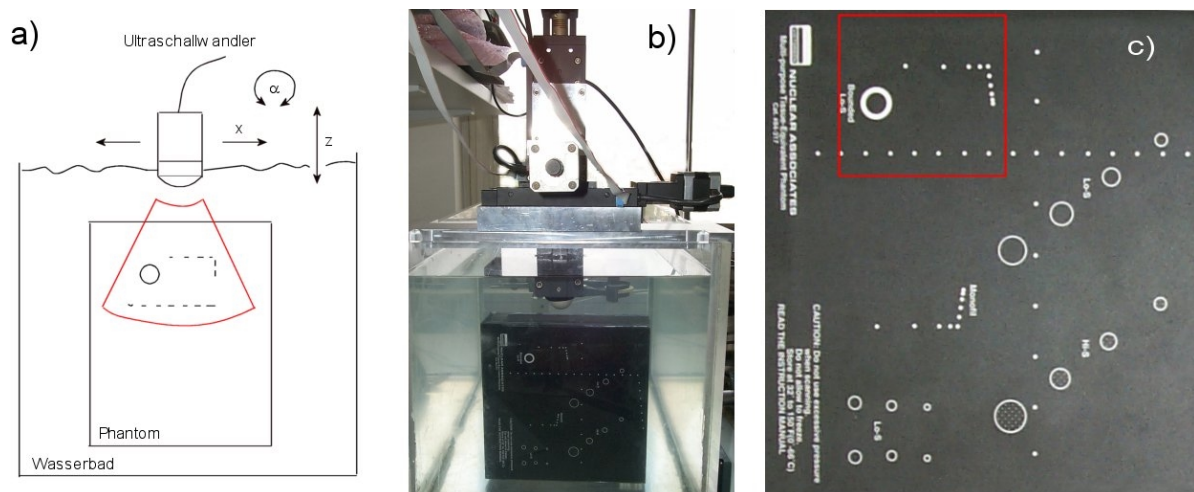


Abbildung 3.14: Versuchsaufbau zur Überprüfung der Genauigkeit bei der Bewegungskompensation a) schematisch, b) tatsächlicher Aufbau, c) aufgenommener Bereich des Ultraschallphantoms.

Das Phantom besteht aus einem gewebeähnlichen Material, in das verschiedene Strukturen (Schläuche, Drähte etc.) eingelagert sind. Ein Bereich im Phantom, der von den geometrischen Abmessungen den Größenordnungen der inneren Strukturen einer Leber entspricht, wurde ausgewählt und verschiedene Aufnahmeserien erstellt. Hierbei wurden sowohl die Position als auch die Verstärkung des Schallgerätes variiert. In Abbildung 3.15 sind einzelne Aufnahmen hierzu dargestellt. Die Variation der Verstärkung dient zur Überprüfung der Amplitudenabhängigkeit des Verfahrens.

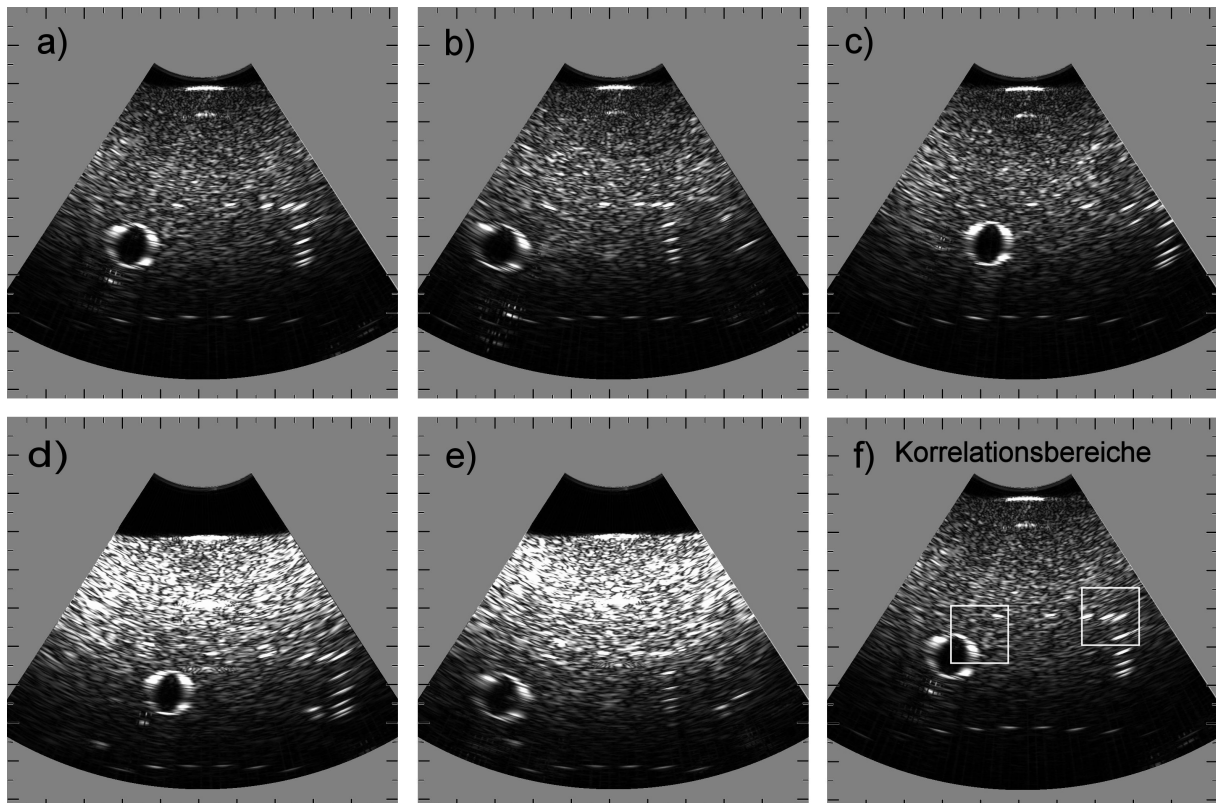


Abbildung 3.15: Aufnahmen vom Gewebephantom mit definierter Translation. b) und c) sind jeweils um 1 cm horizontal zu a) verschoben. d) und e) sind zusätzlich in vertikaler Richtung verschoben. Außerdem wurde die Time Gain Verstärkung in d) und e) verändert, so daß das Bild insgesamt heller erscheint. Die zur Mustererkennung benutzten Bildbereiche sind in f) eingezeichnet. Zur rein translatorischen Bewegungskompensation reicht jedoch jeweils ein Muster aus.

In den Bildaufnahmen wurden verschiedene Bereiche zur Definition der Muster bestimmt und getestet. Diese sind in Abbildung 3.15 f) eingezeichnet. Zur Bestimmung einer rein translatorischen Bewegung wird nur ein Muster benötigt, es wurden jedoch verschiedene Bereiche ausprobiert.

Nach der Definition der Muster wurde die Verschiebung des Bildes mit dem oben angegebenen Verfahren bestimmt. Die Abweichung der mittels Bildverarbeitung berechneten Verschiebung zur tatsächlichen Verschiebung kann dadurch ermittelt werden. Die Übereinstimmung des Musters mit dem Bildbereich kann in Prozent angegeben werden. Anhand der aktuellen Lage des Musters kann dann die Matrix zur Rückverschiebung des Bildes bestimmt und das Bild in die ursprüngliche Position zurückgeschoben werden.

In Abbildung 3.16 sind jeweils das ursprüngliche Bild und das rücktransformierte verschobene Bild einer horizontalen und einer horizontal/vertikalen Translation von jeweils genau 1 cm überlagert dargestellt. Man erkennt eine hohe Übereinstimmung der zurückgerechneten mit den ursprünglichen Bildern. Die berechnete Verschiebung ist jeweils im Bild angegeben, sie weicht von dem tatsächlichen Wert nur um einige

Zehntel Millimeter ab. Der Matchscore gibt die Übereinstimmung des Musters mit dem entsprechenden Bildbereich an und dient als Maß für die Güte der Bilderkennung. Bei rein translatorischen Bewegungen bei Phantomaufnahmen liegt der Matchscore zwischen 85 und 95 %

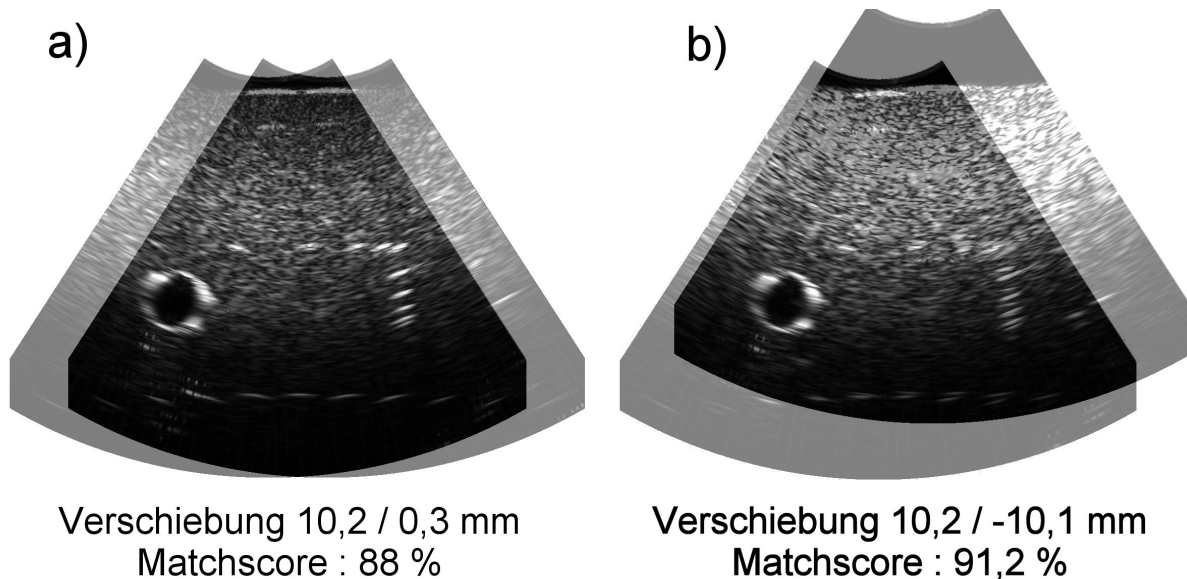


Abbildung 3.16: Die zurückgeschobenen Bilder sind überlagert dargestellt. Der Matchscore gibt die jeweilige Überdeckung nach Gleichung 3-3 in Prozent an.

Zur Kompensation von Rotationsbewegungen muß entweder ein Muster mit einer asymmetrischen Geometrie oder zwei unterschiedliche Muster korreliert werden. Die Überprüfung des Algorithmus wurde mittels zwei Musterbereichen durchgeführt. Dies ist darin begründet, daß unter in vivo Bedingungen das Auffinden eines asymmetrischen Musters, welches eine klare Ermittlung eines Rotationswinkels zuläßt, erschwert ist. Die Rotation des Bildes sowie eventuell auftretende Stauchungen, Dehnungen oder Verzerrungen können anhand der Verschiebungen der einzelnen Muster bestimmt werden. Der Rotationswinkel ergibt sich dann aus dem Skalarprodukt der Verschiebungsvektoren beider Muster.

In Abbildung 3.17 sind Aufnahmen mit verschiedenen Rotationswinkeln dargestellt.

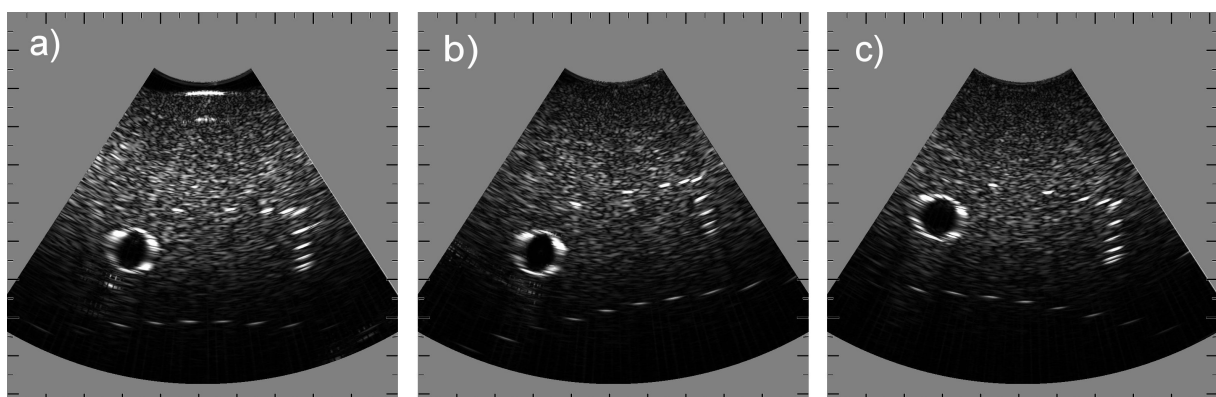
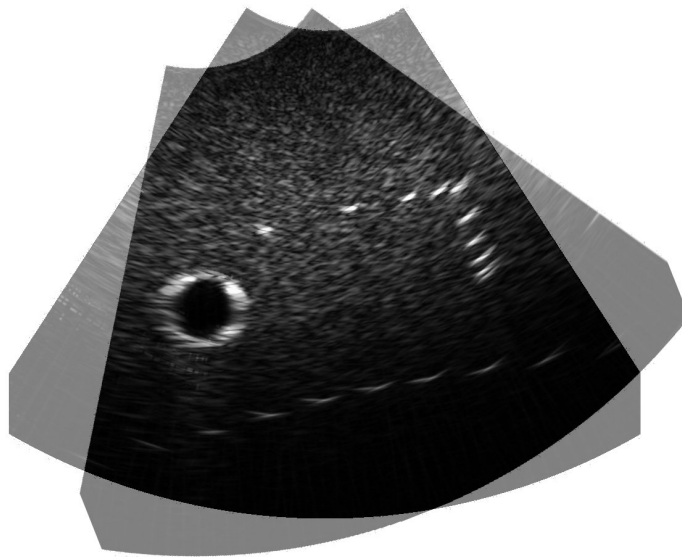


Abbildung 3.17: Phantomaufnahmen mit definierter Rotation.

Die Rücktransformation des Bildes erfolgt wieder anhand der berechneten Rotations- und Translationsvektoren. In Abbildung 3.18 ist das rücktransformierte Bild einer 20° Rotation dargestellt. Der Fehler in der Bestimmung des Rotationswinkels liegt unter 1°. Der angegebene Matchscore entspricht dem gemittelten Matchscore aller Korrelationsbereiche. Bedingt durch Abbildungsartefakte des Ultraschalles ist der Matchscore für Rotationsbewegungen niedriger als bei reinen Translationen, liegt jedoch bei Aufnahmen am Phantom im Bereich von 70 – 80 % und damit nur knapp unter dem für reine Translationsbewegungen.



Rotationswinkel : 20,13°
Matchscore: 73 %

Abbildung 3.18: Ergebnis der Kompensation der Rotationsbewegung.

Die am Phantom ermittelte Genauigkeit und Sicherheit in der Bestimmung der Bewegung kann prinzipiell auf die in vivo Situation übertragen werden. Wichtigster Bestandteil des Verfahrens ist hierbei das Auffinden eines geeigneten Musters zur Bilderkennung. Die Geometrie und Größe der Objekte im Phantom stimmen gut mit anatomischen Strukturen der Leber überein. Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 3.19 ein diagnostisch üblicher Querschnitt der Leber über dem Pankreas dargestellt. Als Bereiche zur Definition der Muster bieten sich hierbei die Gefäßwände der Pfortader oder der Vena cava an. Gefäßwände sind im Allgemeinen kontrastreich und gut erkennbar. Auch Strukturen am Übergang zur Gallenblase beziehungsweise zur Niere bieten sich zur Musterdefinition an. Unter therapeutischen Bedingungen ist weiterhin der im Ultraschallbild eindeutig zu erkennende Laserapplikator (siehe auch Abbildung 3.4) vorhanden, der zur Definition eines Musters für die Bilderkennung dienen kann.

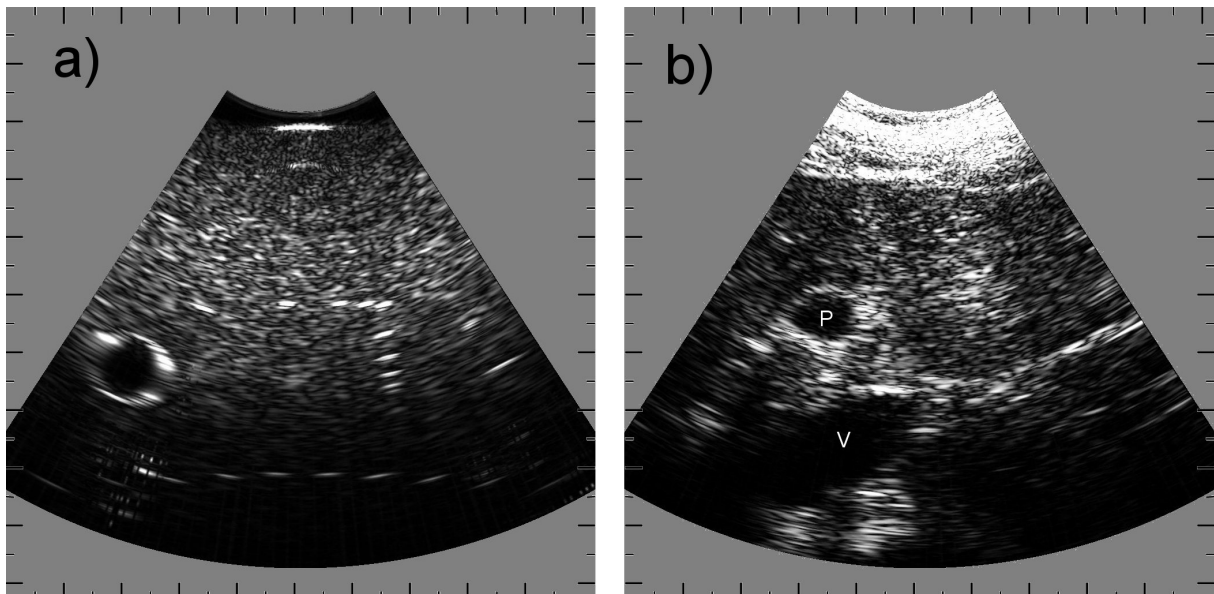


Abbildung 3.19: Vergleich zwischen der Aufnahme am Phantom und einer Aufnahme der Leber. Dargestellt ist der Querschnitt der Leber über dem Pankreas. Man erkennt die Vena cava inf. (V) und die Pfortader (P).

Die in vivo Situation wurde in folgendem Szenario überprüft. Eine Serie von Aufnahmen während mehrerer Atemzyklen wurde erstellt. Für die Aufnahmen wurde der Atemzyklus jeweils nach vollständiger Exhalation beziehungsweise bei nur teilweiser (ca. halbes Volumen) Exhalation unterbrochen. In Abbildung 3.20 ist eine solche Serie dargestellt.

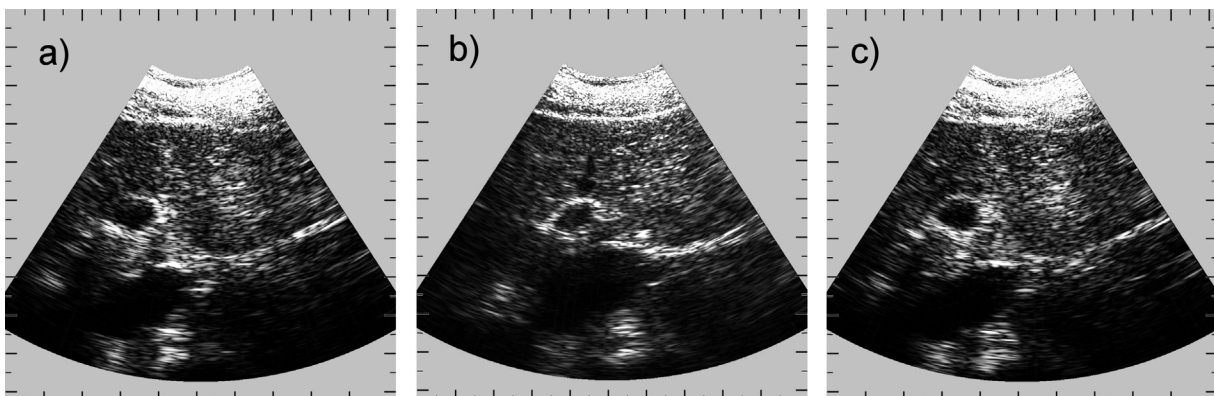


Abbildung 3.20: Querschnitt der Leber in einem Atemzyklus: a) vollständig ausgeatmet, b) halb ausgeatmet, c) vollständig ausgeatmet. Man erkennt eine hohe Ähnlichkeit der Bilder a) und c). Im Bild b) herrscht eine leichte Deformation.

Bei der Aufnahme der Bilder wurde darauf geachtet, daß der Schallkopf selbst so wenig wie möglich bewegt wurde und daß die Hauptachse der Atembewegung so weit wie möglich in der Ebene des Ultraschallsektors verlief. Die Berechnung der Verschiebung einzelner Muster wurde dann an den Bildern durchgeführt, die im Atemzyklus bei vollständiger Exhalation aufgenommen worden sind. Hierbei ergab sich ein Matchscore zwischen 50 und 70 %, der zwar unterhalb der Werte des

Phantoms liegt, jedoch nach wie vor eine hohe Ähnlichkeit der Bereiche beschreibt. Die anhand dieser Verschiebungen berechnete Bewegung der Bilder liegt im Bereich einiger Millimeter. Analog zur Rücktransformation der Phantomaufnahmen können die einzelnen Bilder derselben Zeitpunkte im Atemzyklus zur Überdeckung gebracht werden. Dies ist in Abbildung 3.21 für zwei Bilder einer Serie, die in einem Intervall von 5 Atemzyklen aufgenommen wurden, dargestellt.

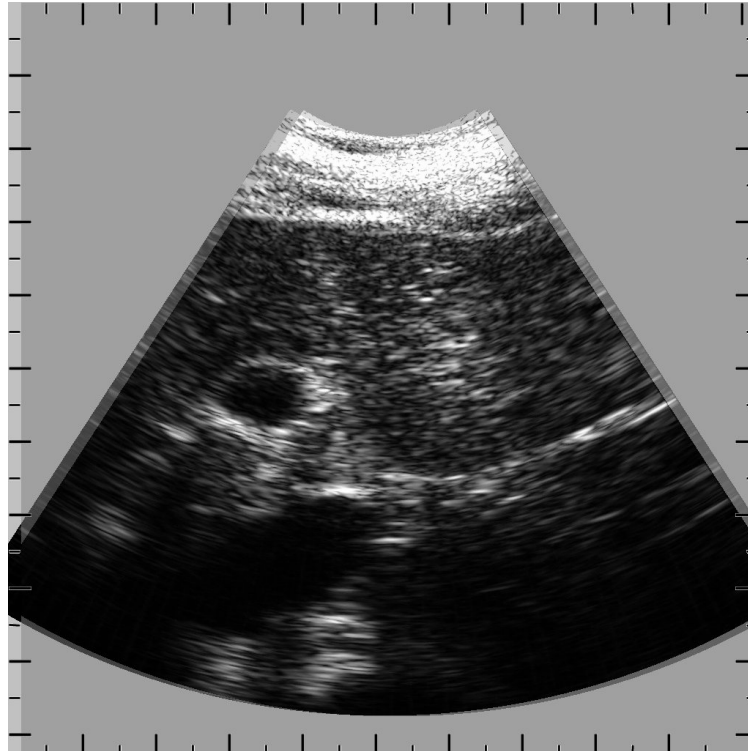


Abbildung 3.21: Die zurückverschobenen Bilder aus dem Atemzyklus sind überlagert dargestellt. Es zeigt sich eine hohe Übereinstimmung der Bilder nach einer Rückverschiebung von einigen Millimetern.

Das Verfahren kann also in vivo zur Kompensation von Bewegungen benutzt werden. Jedoch setzt der Einsatz dieses Verfahrens voraus, daß die Bewegung in Richtung des Ultraschallsektors liegt und die ROI Daten des Musters zumindest noch teilweise im aktuellen Bild vorhanden sind. Ist die Bewegung senkrecht zur Ultraschallebene, kann mit diesem Ansatz keine Aussage über die aktuelle Position gemacht werden. Um alle drei Raumrichtungen zur Bewegung zuzulassen, muß präoperativ ein Volumendatensatz erhoben werden, in den dann die aktuellen Sektorbilder schichtweise einsortiert werden können. Dies setzt jedoch die Aufnahme von einem dreidimensionalen Volumen voraus. Beschränkt man sich auf eine Hauptbewegungsrichtung in der Ultraschallebene, kann mit diesem Verfahren der aktiven Bewegungskompensation eine mathematische Rückverschiebung des Ultraschallbildes mit einer Genauigkeit <0.5 mm ermöglicht werden. Diese Genauigkeit ist für die Dämpfungsbestimmung ausreichend. Im Falle der Temperatúrauswertung erscheint die Anforderung höher und die folgenden weiteren

Kriterien müssen beachtet werden. Die Veränderung des Ultraschallsignals auf einer Linie kann nur auf demselben Weg betrachtet werden, auf dem sie entstanden ist. Das heißt, eine Linie, die zwar durch dasselbe Volumen läuft, jedoch einen anderen Winkel als den der Referenzlinie aufweist, kann nicht mit der Referenzlinie verglichen werden. Vielmehr muß anhand der Rücktransformationsmatrix des Bildes ein Weg im Referenzbild errechnet werden, auf dem die aktuelle Ultraschalllinie im Ursprungsbild gelaufen wäre. Dieser Weg kann dann durchaus krummlinig werden, und man muß ein simuliertes Ultraschallsignal auf diesem Weg berechnen. Dabei müssen die für die Korrelation der einzelnen Fenster markanten Echosignaturen vergleichbar sein. Dies gestaltet sich dadurch aufwendig, daß diese Signaturen, sog. Speckles, anhand von Interferenzerscheinungen verursacht durch Streuer innerhalb des Schallbündels entstehen. Diese sind wiederum richtungsabhängig und können nicht ohne Weiteres berechnet werden. Anhand des simulierten Weges kann dann jedoch prinzipiell durch die Verschiebung der Signalanteile in der aktuellen Linie im Vergleich zur simulierten Linie, wiederum die Temperaturverteilung bestimmt werden. Schematisch ist die Temperaturbestimmung dann wie folgt aufgebaut:

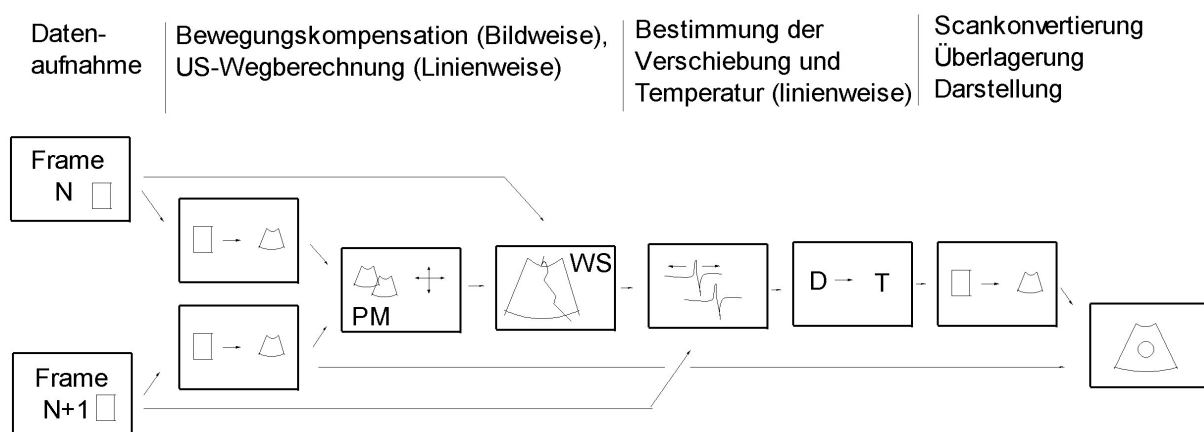


Abbildung 3.22: Temperaturbestimmung mit Bewegungskompensation: Die Kompensation der Bewegung geschieht vor der Bestimmung der Verschiebungen. PM: Pattern Matching, WS: Wegsimulation.

Da diese Methode der aktiven Kompensation für die Bestimmung der Temperatur für eine Therapiekontrolle in Echtzeit nicht erfolgversprechend ist, wurde hier auf eine Implementierung verzichtet. Die Auswertung der Temperaturdaten basiert also ausschließlich auf der passiven Kompensation der Ultraschalldaten. Die Alternative der aktiven Bewegungskompensation zur Dämpfungsbestimmung ist wesentlich erfolgversprechender. Hierbei wird das Dämpfungsbild eines Ultraschallbildes anhand der aus den Bild/Musterdaten erhaltenen Rücktransformation in die ursprüngliche Position verschoben und dann die Veränderung der Dämpfungskoeffizienten berechnet. Als schematische Darstellung ergibt sich Folgendes:

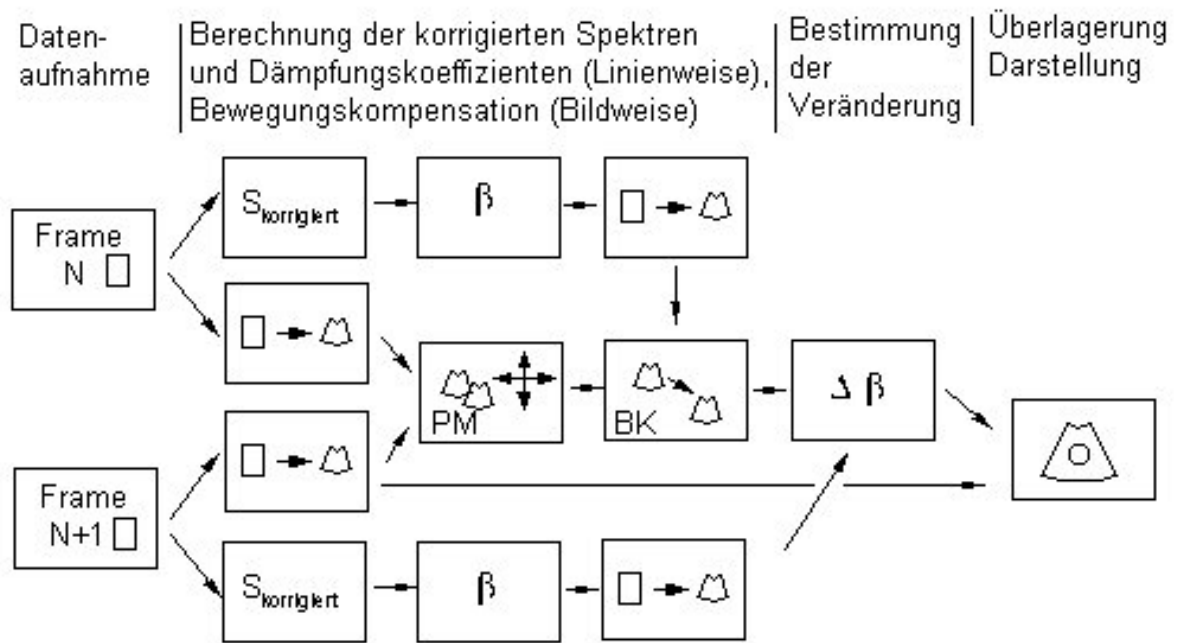


Abbildung 3.23: Dämpfungsbestimmung mit Bewegungskompensation: Die Kompensation der Bewegung geschieht nach der Bestimmung der Steigung der Dämpfung.

Diskussion Bewegungskompensation

Durch die passive Bewegungskompensation anhand der Triggerung der Ultraschallaufnahmen wird eine grobe Vorauswahl der Daten getroffen, die gewährleistet, daß die Bewegung des Zielvolumens zwischen zwei Aufnahmen im Bereich weniger Millimeter verläuft. Begünstigt durch eine hohe Bildaufnahme rate von 12 Bildern / s wird dann aus den Sequenzen ein Bild ausgewählt, das dem Ursprungsbild am ähnlichsten ist. Die Temperatursauswertung erfolgt anhand dieser Daten und liefert nur dann zufriedenstellende Ergebnisse, wenn die Verschiebung der Bilder zueinander minimal (< 0.1 mm) ist. Zur Verbesserung der Dämpfungsbestimmung wird eine aktive Registrierung der Bewegung mittels Pattern Matching eines vordefinierten Musters vorgenommen und die Dämpfungsdaten werden nach einer Scankonvertierung und Verschiebung mittels der Rücktransformationsmatrix mit den ursprünglichen Dämpfungsdaten verglichen. Man erhält also jeweils bewegungskompensierte Bilddatensätze aus Graustufen, Temperatur und Dämpfungsdaten. Diese Bilddatensätze werden dann zur weiteren Auswertung dargestellt.

3.3 Darstellung

Die Darstellung der Kontrollparameter erfolgt durch Zuweisung von Farbskalen zu den Temperatur und Dämpfungswerten und Überlagerung der ortszugehörigen Gauwerte der B-Mode Bilder.

3.3.1. Rekonstruktion des Bildes

Das benutzte Ultraschallgerät nimmt mit einem mechanisch schwenkenden Schallkopf einzelne Ultraschalllinien als HF-Daten auf (siehe Kapitel 3.1.2). Die Linien liegen als vorzeichenbehaftete 8-bit Integer Werte im Computer vor. Aus diesen Linien werden sowohl die Grauwerte zur Darstellung im B-Mode als auch die Parameter der Temperatur und der Dämpfung berechnet.

Da die Linien mit einer Digitalisierungsfrequenz von 50 MHz aufgenommen werden, muß die Anzahl der Punkte in axialer Richtung zur Anzeige reduziert werden. Dies erfolgt durch eine Mittelung über 3 Meßwerte, so daß eine Auflösung von ca. 10 Punkten pro Millimeter für die Bildgebung benutzt wird. Die so in der Anzahl der Datenpunkte reduzierten Linien werden in einem Algorithmus zur Scankonvertierung in ein pixelbasiertes Bild einsortiert. Die Anzahl der Pixel pro Millimeter in diesem Bild ist auf 10 Pixel / mm festgelegt. Die Einsortierung der Linien erfolgt mittels einer Mittelung über die nächsten vier geometrischen Nachbarlinienpunkte pro Pixelpunkt. Auf eine Korrektur der Verzerrung, die durch die Veränderung der Schallgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Temperatur entsteht, wurde verzichtet, da dieser Fehler im Bereich unter 1% liegt. Die geometrische Lage eines Punktes wird also anhand einer mittleren Schallgeschwindigkeit für biologisches Gewebe von 1560 m/s und der gemessenen Laufzeit berechnet.

Zur geometrisch richtigen Darstellung der Temperaturdaten werden auch diese durch die Scankonvertierung in ein pixelbasiertes Bild einsortiert. Die Lage der einzelnen Temperaturmesspunkte ergibt sich hierbei durch die Position der Fenstermitten in einer Linie. Die Reduktion der Messwerte zur Anzeige geschieht also automatisch durch die Fensterung der einzelnen Linien. In der Darstellung wird durch räumlich gewichtete Interpolation der Nachbarfensterpunkte eine Auflösung von 10 Pixel / mm erzielt.

Analog hierzu werden auch die Dämpfungsdaten dargestellt. Hierbei ergibt sich jedoch die Position der Messwerte im Pixelbild aus der Mittenposition zwischen jeweils zwei zur Dämpfungsberechnung herangezogenen Fenstern.

3.3.2. Farbskalen

Im einfachsten Fall der B-Mode Bildgebung werden aus den vorzeichenbehafteten HF- Integer Werten durch Betragsbildung Graustufen mit den Werten zwischen 0 und 127 erzeugt. Für die Darstellung der Temperatur und der Dämpfung wurden willkürliche Farbverläufe gewählt. Der Farbverlauf der Temperaturdarstellung geht von Blau bei 36 °C zu Rot bei einer Temperatur von über 60 °C über. Die 60 °C Schwelle zur roten Farbe wird aufgrund der Annahme verwendet, daß das Gewebe, welches über 60 °C erhitzt wurde, vollständig koaguliert (siehe Kapitel 1.2.1). Damit

kann die direkte Ausbreitung der 60 °C-Isotherme anhand der Farbskala eindeutig abgelesen werden.

Für die Dämpfungswert-Farbskala wurde folgende willkürliche Konvention getroffen. Die Skala fängt bei 0 % Veränderung mit Blau an und verläuft zu Rot bei über 60 % der maximal gemessenen Veränderung bei vollständiger Koagulation (siehe Ergebnisse in Kapitel 3.5.3).

3.3.3. Überlagerung von B-Bild und T-Bild / D-Bild

Prinzipiell ist eine überlagerte Darstellung der Temperaturbilder und Dämpfungsbilder mit dem B-Bild des Ultraschallgerätes möglich, indem die Farbwerte der einzelnen RGB Farbbänder mit den Grauwerten verrechnet werden.

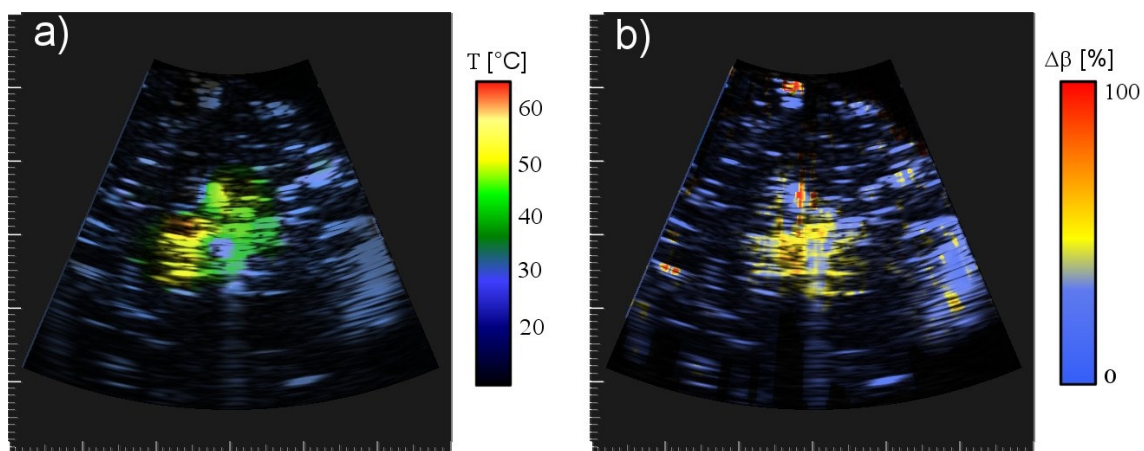


Abbildung 3.24: Überlagerte Darstellung der Ultraschall B-Bilder und der Temperatur- und Dämpfungsbilder.

Da jedoch im vorliegenden experimentellen System die Evaluierung der Eignung und Genauigkeit der Verfahren im Vordergrund vor einer einfachen, ansprechenden Benutzeroberfläche stehen, wurde im Weiteren auf eine überlagerte Darstellung verzichtet, und die Bilder werden bei Bedarf zeitgleich nebeneinander dargestellt.

3.4 Implementierung der Software

Die Software ist objektorientiert und modular aufgebaut. Die Daten werden in verschiedenen Basisklassen verwaltet. Einzelne Operatoren übernehmen die Berechnung und Übertragung der Daten aus und in die einzelnen Basisklassen. Schematisch ist die Struktur der Software in Abbildung 3.25 dargestellt.

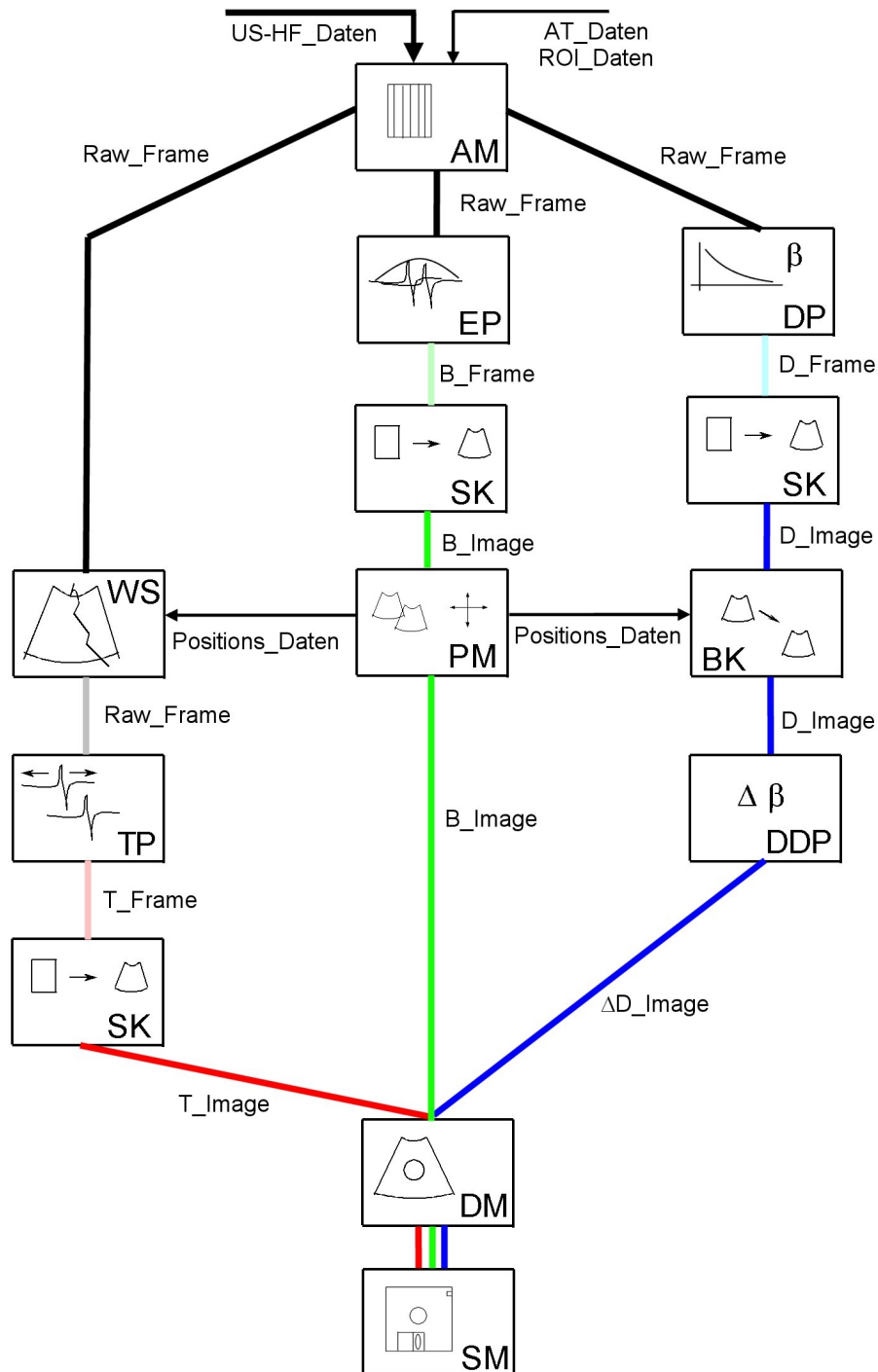


Abbildung 3.25: Softwarestruktur: Die Basisdatenklassen sind durch verschiedene Farben gekennzeichnet. Die einzelnen operativen Module sind: AT Atmungstrigger, AM Akquisitionsmodul, BK Bewegungskompensator, EP Echo-Prozessor, PM Pattern Matching, WS Wegsimulator, TP Temperatur-Prozessor, DP Dämpfungs-Prozessor, DDP Delta-Dämpfungs-Prozessor, SK Scan-Konverter, DM Darstellungsmodul, SM Speichermodul.

Aufgrund des modularen Aufbaus ist eine einfache Modifizierung des bestehenden Systems, zum Beispiel zur 3D-Erweiterung, gewährleistet.

3.5 Messungen und Ergebnisse

Die Verfahren zur Temperatur- und Dämpfungsauswertung wurden anhand verschiedener Experimente überprüft. Zur Ermittlung der Genauigkeit und zur Kalibrierung wurden mit beiden Verfahren zuerst Ultraschallsignale an einzelnen Meßpunkten ausgewertet. Bei der Temperaturmessung erfolgte dabei ein Vergleich zu invasiv gemessenen Temperaturen. Die Dämpfungsmessung im eindimensionalen Fall gab Auskunft über die maximale Veränderung des Dämpfungskoeffizienten bei vollständiger Koagulation des Gewebes.

Mit den Ergebnissen der Einzelpunktmessungen wurde die Auswertung auf die zweidimensionale Ebene des Sektorbildes angewendet. Die durchgeführten Messungen sind im Folgenden näher erläutert.

3.5.1. Bestimmung der Temperaturverteilung

Einzelpunktmessung Temperatur

Zur *in vitro* Überprüfung des in Kapitel 2.3 entwickelten Verfahrens zur Temperaturbestimmung wurde folgender Aufbau verwendet: Eine Gewebeprobe wurde mit einem ungekühlten Laserapplikator bei 2 Watt über einen Zeitraum von 35 min erwärmt. Die Temperatur an mehreren Positionen wurde über der Zeit mit PT-100 Temperaturfühlern aufgenommen. Drei Elemente wurden in verschiedenen Abständen zur Laserfiber plaziert.

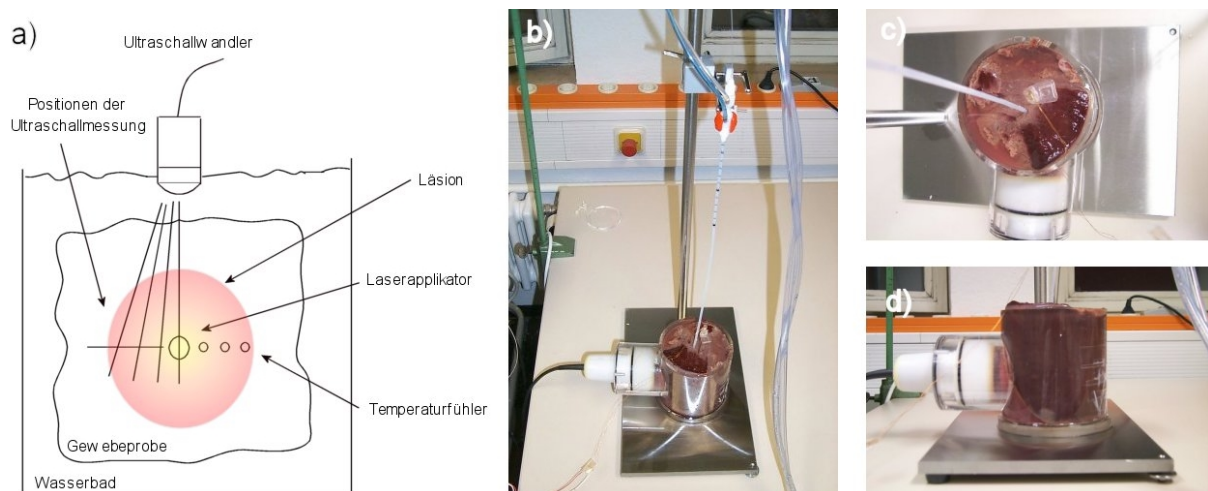


Abbildung 3.26: Ultraschall-Temperaturmessung an einer Leberprobe vom Schwein mit symmetrischer Anordnung der US-Meßpunkte und Temperaturfühler. Die Positionen, an denen mittels der Ultraschallmessung die Temperatur bestimmt wurde, entsprechen im Abstand vom Applikator denen der invasiven Temperaturfühler. a) schematisch, b), c) und d) Probengefäß mit angeflanschem Ultraschallkopf. Man sieht den im Stativ gehaltenen Kühlkatheter des Laserapplikators. Laserdaten: 2 W, 35 min.

Der Temperaturverlauf an diesen Positionen ist in Abbildung 3.27 dargestellt. An der dem Laserapplikator nächstgelegenen Position im Abstand von 7,6 mm erreicht die Temperatur bei Behandlungsende ca. 65 °C. Die Temperatur an den anderen Positionen ist niedriger. Das Abknicken des Temperaturverlauf in einer Entfernung vom Laserapplikator von 9,2 mm (siehe Abbildung 3.27) wird auf eine schlechte Ankopplung des PT-100 Elementes an das Gewebe zurückgeführt.

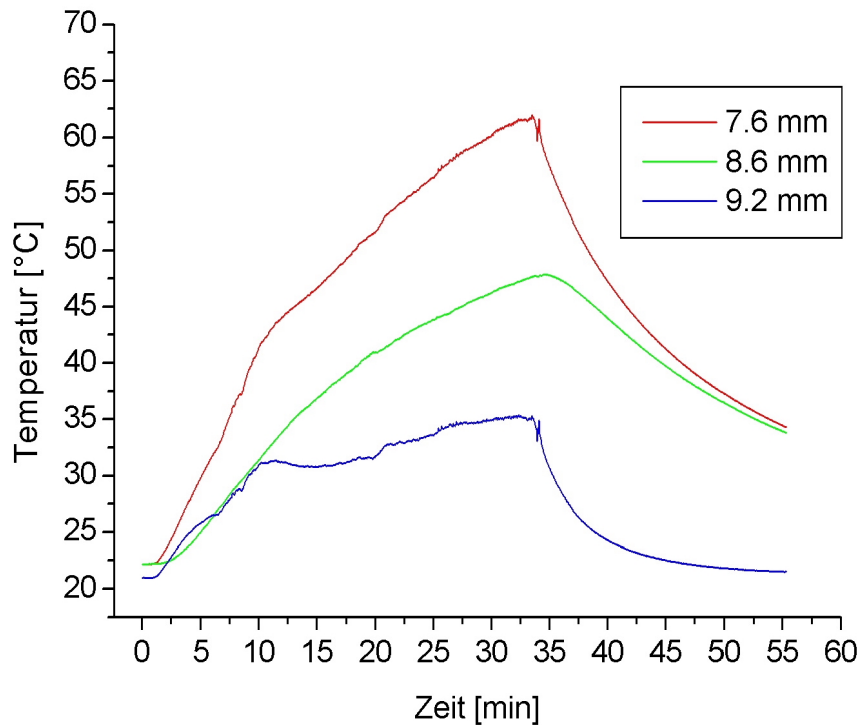


Abbildung 3.27: Invasiv gemessener Temperaturverlauf in einer Leberprobe vom Schwein. Aufgetragen ist die Temperatur an drei verschiedenen Entfernungen zum Laserapplikator über den Behandlungszeitraum. Der verzerrte Verlauf der Temperatur bei 9,2 mm Entfernung ist auf eine schlechte Ankopplung des Temperaturfühlers an das Gewebe zurückzuführen.

Die Messung der Temperatur mittels PT-100 Elementen ist nicht wechselwirkungsfrei, wodurch die gleichzeitige Messung der Temperatur an den Positionen der PT-100 Elemente mittels Ultraschall fehlerhaft ist. Deshalb wurden aus den während der Erwärmung und Abkühlung aufgenommenen Ultraschallscans unter Annahme eines rotationssymmetrischen Herdes Linien- und Zeitfenster entsprechend dem Abstand der Temperaturfühler vom Applikator ausgewählt und die Verschiebung der Signale in diesen Fenstern gemessen. Die Verschiebung an diesen Positionen ist in Abbildung 3.28 dargestellt.

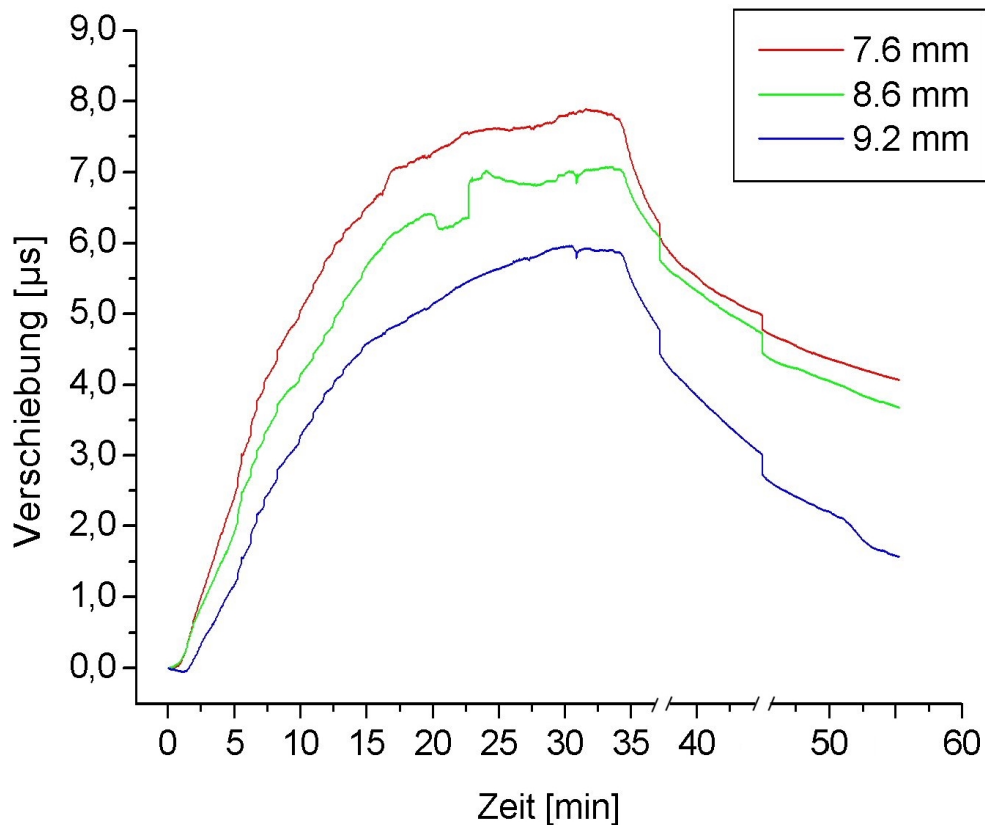


Abbildung 3.28: Gemessene Verschiebung des Ultraschallsignals an derselben Leberprobe wie in Abbildung 3.27 in verschiedenen Abständen zum Laserapplikator. Die Unterbrechung der x-Achse beim Abkühlvorgang und die Stufen der Verläufe beim Abkühlen entstehen durch eine Unterbrechung der Messung zur Abspeicherung der Daten.

Man erkennt deutlich, daß die Kurven einen temperaturähnlichen Verlauf aufweisen. Durch die Abhängigkeit der Verschiebung von der Quadratwurzel der Temperatur ergibt sich ein stärker ansteigender Verlauf im unteren Temperaturbereich bei Behandlungsbeginn, der langsam abflacht. Die Stufen der Verläufe beim Abkühlen entstehen durch eine Unterbrechung der Messung zur Abspeicherung der Daten. Die Umrechnung der Verschiebung in Temperaturen nach Gleichung (2-18) ist in Abbildung 3.29 zusammen mit den invasiv ermittelten Temperaturen dargestellt.

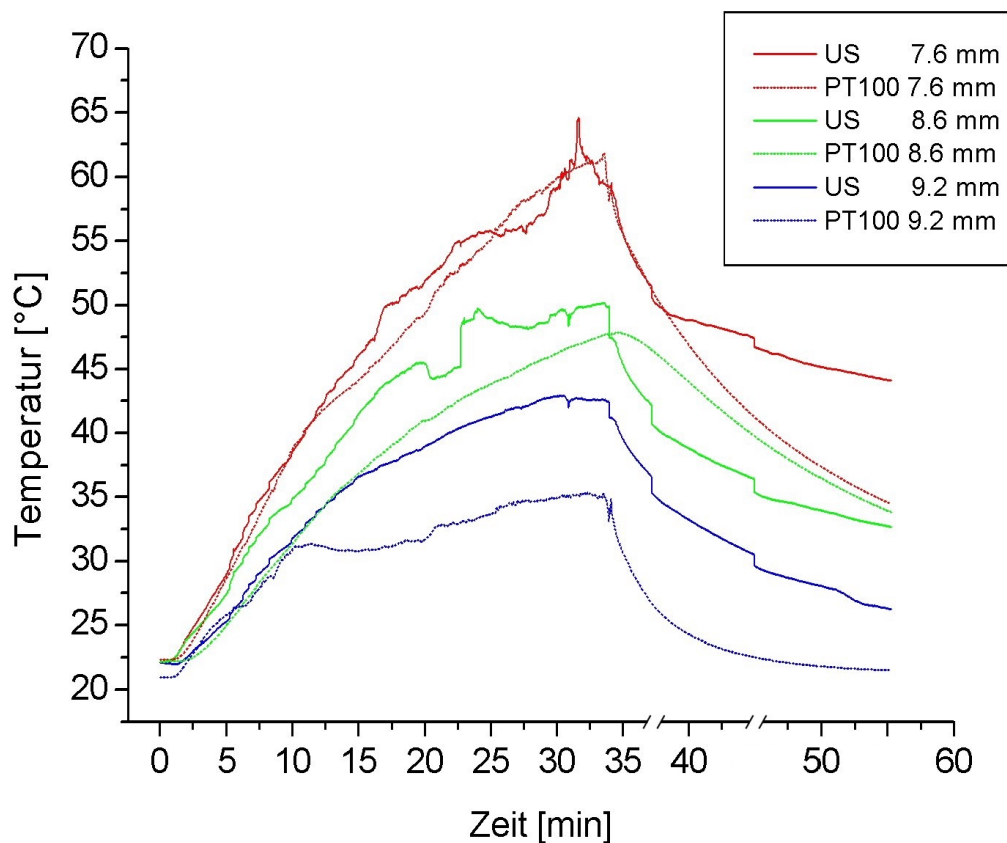


Abbildung 3.29: Vergleich der mittels Ultraschall und der invasiv gemessenen Temperaturverläufe an einer Leberprobe vom Schwein. Die Kurvenverläufe können nur qualitativ in ihrer Größenordnung verglichen werden, da die Werte nicht an exakt identischen Stellen, sondern nur in gleicher Entfernung vom Applikator gemessen werden können.

Man erkennt eine gute Übereinstimmung der mittels Ultraschall nicht-invasiv gemessenen Temperaturverläufe mit den invasiv gemessenen. Die Kurvenverläufe können nur qualitativ in ihrer Größenordnung verglichen werden, da die Temperaturwerte nicht an exakt denselben Stellen, sondern nur in gleicher Entfernung vom Applikator gemessen werden können. Die Gültigkeit des Verfahrens erstreckt sich über den gesamten interessierenden Temperaturbereich.

Sektorbilder Temperatur

In einem ähnlichen Aufbau wie in Abbildung 3.26 wurde die 2-dimensionale Temperaturentwicklung über den Behandlungszeitraum ausgewertet. Die Gewebeprobe wurde hierbei mit einem gekühlten Laserapplikator bei einer Leistung von 4 Watt über einen Zeitraum von 13 min erhitzt. In Abbildung 3.30 sind die Veränderungen im B-Scan einer senkrecht zum Applikator liegenden Schnittebene während der Lasereinstrahlung als Auswahl aus 5760 Scans dargestellt.

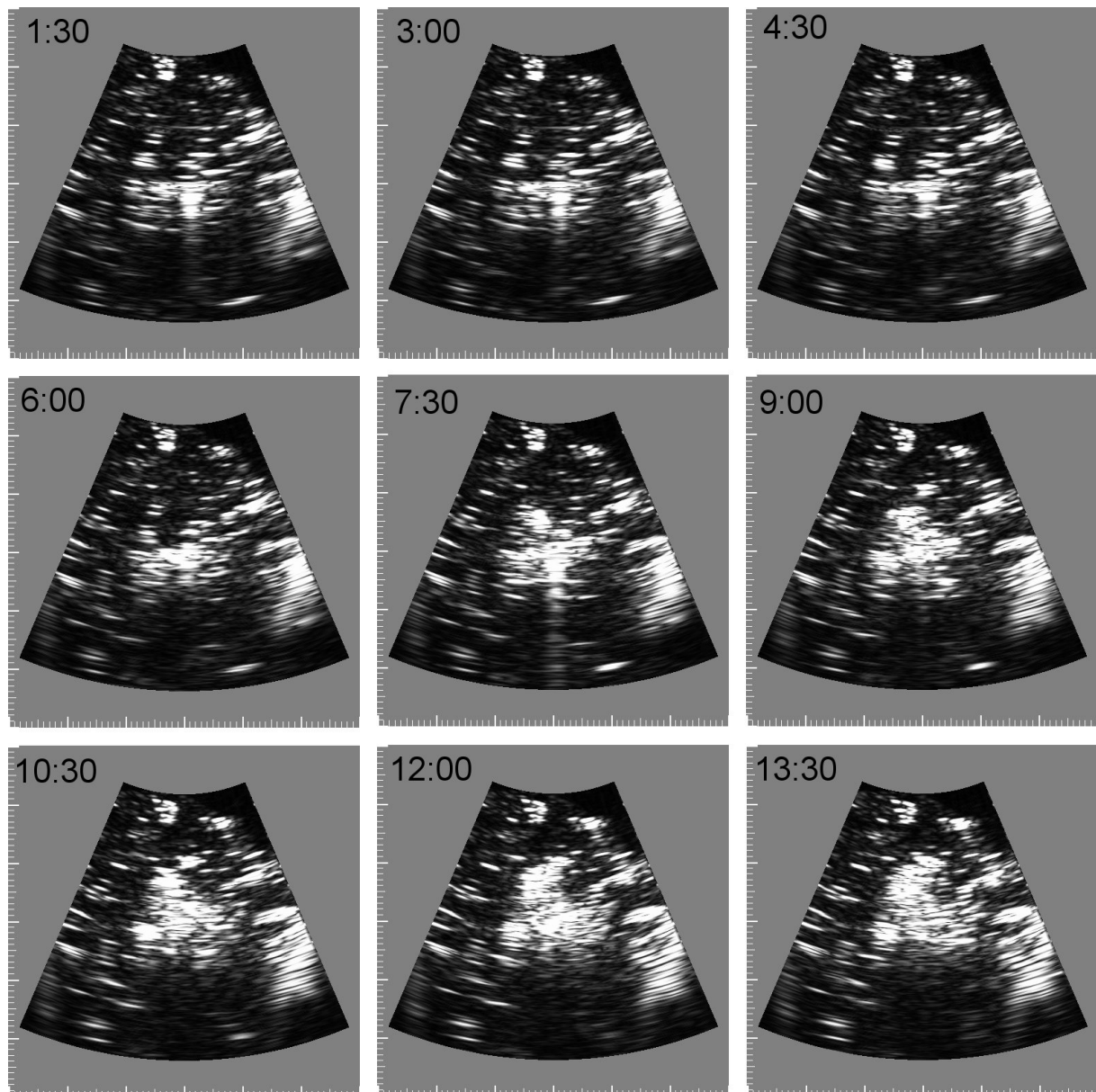


Abbildung 3.30: B-Scan Aufnahme einer Schnittebene senkrecht zum Laserapplikator während der Erwärmung einer Leberprobe vom Schwein im zeitlichen Intervall von 1,5 min. Laserwerte: 4 W, 13 min.

Es werden im B-Scan hauptsächlich Gasblasen sichtbar, die mit dem tatsächlichen Behandlungsergebnis nur schlecht korrelieren. Die Entwicklung des mittels Ultraschall gemessenen Temperaturverlaufs in derselben Ebene über dem Behandlungszeitraum ist in Abbildung 3.31 dargestellt.

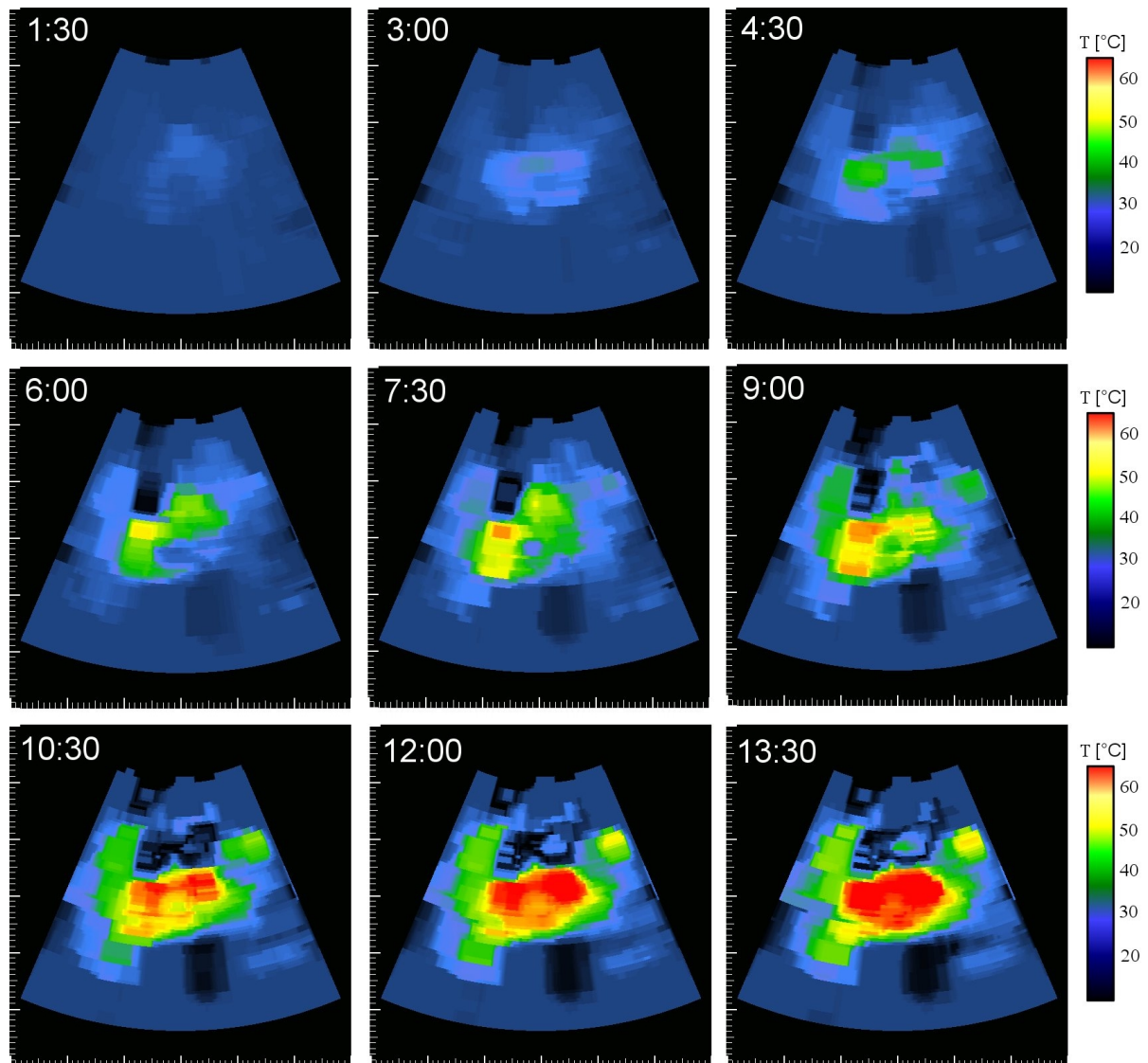


Abbildung 3.31: Mit Ultraschall gemessener Temperaturverlauf in einer Leberprobe vom Schwein bei Lasereinstrahlung mit 4 W über 13 min. Die Sektorbilder zeigen den zeitlichen Verlauf der Temperaturverteilung in einer Ebene senkrecht zum Laserapplikator.

Man erkennt deutlich die Temperaturentwicklung über der Behandlungszeit. Die Laserfaser ist zentral im Mittelpunkt des Bildes senkrecht zur Sektorebene platziert. Man erkennt eine anfängliche Asymmetrie der Temperaturverteilung, die erst gegen Ende der Behandlungszeit nach ca. 11 min ausgeglichen ist. Der Temperaturverlauf gegen Ende der Behandlungszeit entspricht in den räumlichen Ausmaßen den Erwartungen aus der Simulation (siehe Abbildung 3.36).

3.5.2. Bestimmung struktureller Veränderungen / Dämpfungsmessung

Einzelpunktmessung Dämpfung

Die Veränderung der Frequenzabhängigkeit der Ultraschalldämpfung in Abhängigkeit vom Gewebezustand wurde in folgendem Experiment bestimmt: Eine in einem dünnen, mit Kochsalzlösung gefüllten Plastikbeutel gelagerte Probe schlachtfrischer Leber vom Schwein wurde in einem Wasserbad beschallt (siehe Abbildung 3.32). Der Vergleich des Spektrums des Austrittsechos mit dem Spektrum des Eintrittsechos der Gewebeprobe gibt Auskunft über die Frequenzabhängigkeit der Dämpfung im Gewebe (siehe Unterkapitel 2.4.6, Gleichung (2-33)).

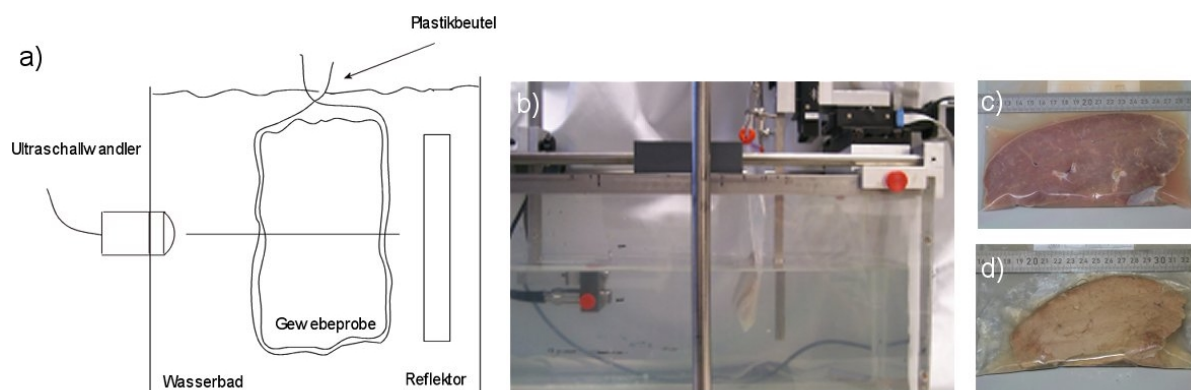


Abbildung 3.32: Die Bestimmung der Frequenzabhängigkeit der Dämpfung erfolgt in Reflexion durch den spektralen Vergleich des Ein- und Austrittsechos der Gewebeprobe. Die Frequenzabhängigkeit der Dämpfung wurde in der nativen Probe und nach Koagulation der Probe bestimmt: a) schematisch, b) Aufbau, c) Gewebeprobe in nativem Zustand vor der Koagulation, d) Gewebeprobe nach Koagulation (20 min, 80 °C).

Die Frequenzabhängigkeit wurde in der nativen Probe und nach der Koagulation bestimmt. Da in diesem Experiment die Dämpfung über den gesamten durchschallten Gewebebereich erfolgt, wurde innerhalb der Proben nicht mittels des Lasers eine lokal begrenzte Läsion erzeugt, sondern die gesamte Probe wurde in dem Beutel in einem auf 80 °C temperierten Wasserbad über eine Zeitspanne von 20 min erhitzt. Dies garantiert die vollständige Koagulation der gesamten Probe und ermöglicht somit die Bestimmung der Änderung vom nativen zum vollständig koagulierten Zustand. In Abbildung 3.23 ist die Veränderung der Frequenzabhängigkeit bedingt durch Koagulation des Gewebes grafisch dargestellt.

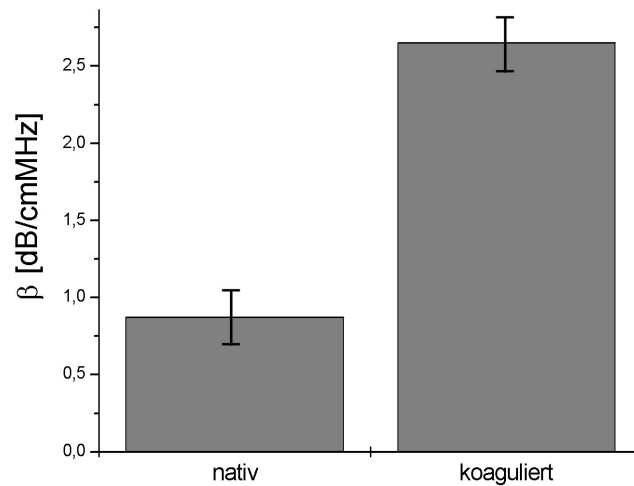


Abbildung 3.33: Die Frequenzabhängigkeit der Dämpfung in nativem und koagulierte Lebergewebe (schlachfrische Probe vom Schwein). Die Steigung β wird durch die Koagulation des Gewebes erhöht.

Die Messungen zeigen eine Veränderung des Dämpfungskoeffizienten β von ca. 200 %. Nimmt man diese maximale Veränderung zur Skalierung des Koagulationsvorgangs, kann man den Vorgang prozentual beschreiben. Im folgenden wurde in einem ähnlichen Aufbau zu Abbildung 3.26 die Gewebeprobe mittels des Lasers erhitzt und kontinuierlich die Veränderung des Dämpfungskoeffizienten β nach dem in Unterkapitel 2.4.7 entwickelten Verfahren orts aufgelöst dargestellt.

Sektorbilder Dämpfung

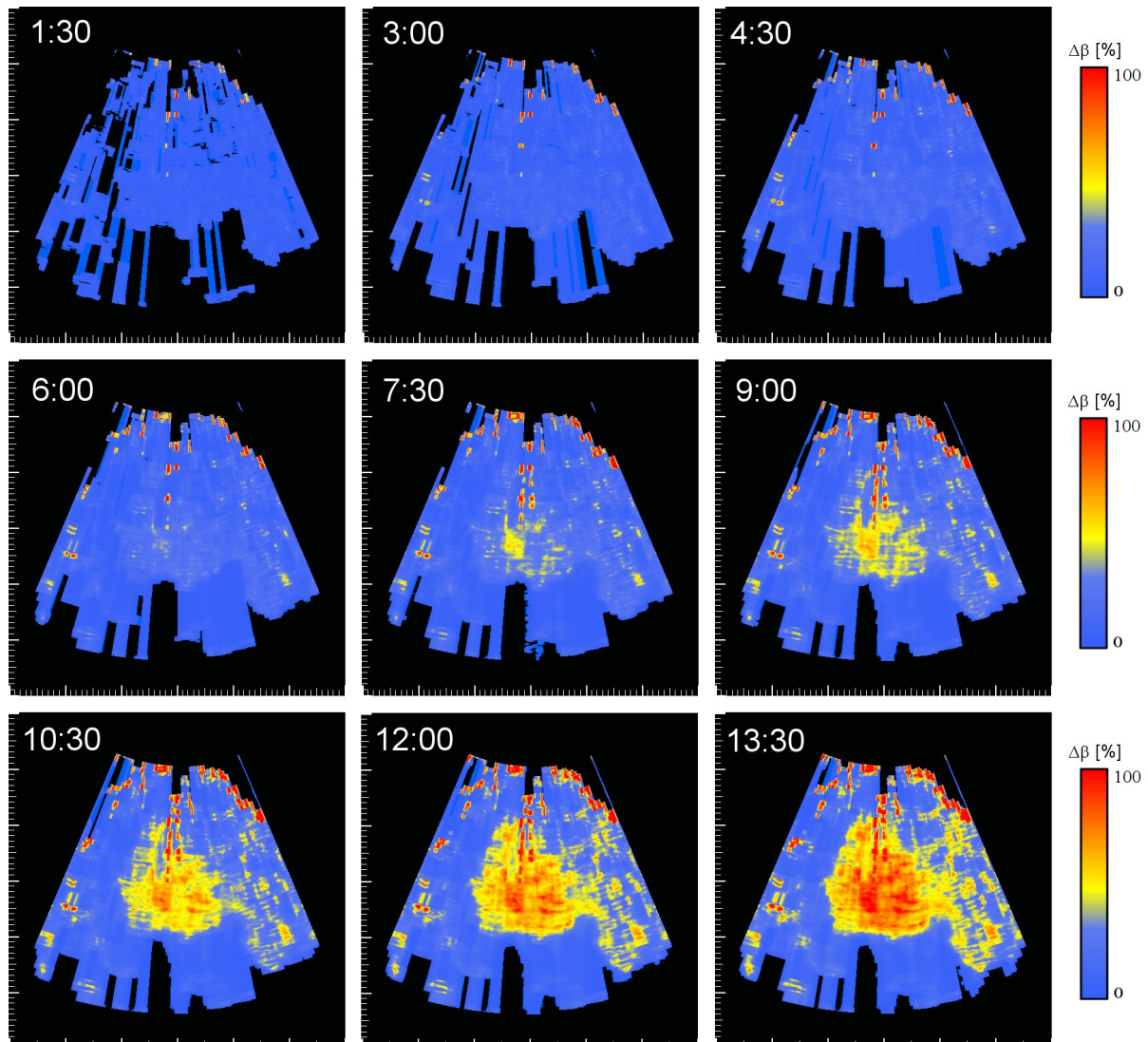


Abbildung 3.34: Die Veränderung des Dämpfungskoeffizienten β aus der gleichen Messung wie in Abbildung 3.31 über der Behandlungszeit: Die Geometrie entspricht der in aus der Temperaturmessung. Die Farbskalierung in Prozent bezieht sich auf die maximale Veränderung des Dämpfungskoeffizienten.

Man erkennt deutlich die Entwicklung der Läsion über der Zeit. Nach vier Minuten Behandlungszeit ist in dieser Darstellung kein Effekt erkennbar, erst nach 10 Minuten haben sich strukturelle Veränderungen formiert, die jedoch noch unterbrochen sind. Nach 13 Minuten Behandlungszeit erscheint schließlich eine lokal abgegrenzte, homogene Zone mit veränderten Dämpfungseigenschaften.

3.5.3. Größe der Therapieläsion

Um die Übereinstimmung der nicht-invasiv erfassten Temperaturverteilung und der Veränderungen des Dämpfungskoeffizienten mit der tatsächlich erzielten Therapieläsion zu kontrollieren, wurde ein Schnitt durch die Probe entlang der

Ultraschall-Darstellungsebene gelegt und, wie klinisch üblich, der Bereich des optisch deutlich aufgehellten Gewebes vermessen. Eine histologische Untersuchung der Proben fand nicht statt. Um eine exakte Größenbeschreibung der Läsion zu erhalten, ist dies sicherlich sinnvoll, jedoch sei auch hier wieder darauf hingewiesen, daß ein thermischer Schaden in vitro nur schwer nachzuweisen ist, so daß die Kalibrierung des Systems eine statistische Auswertung von Therapieläsionen in vivo erfordert. Der Vergleich des optischen Bildes einer Läsion mit den Ultraschall-Bildern der Kontrollparameter ist in Abbildung 3.35 wiedergegeben. Die Skalierung der Temperaturachse ist hierbei so gewählt, daß alle Bereiche über 60 °C rot dargestellt sind und die 60 °C Isotherme gelb dargestellt ist. Dies entspricht der in Unterkapitel 1.2.1 erarbeiteten Temperatur T_{krit} , bei der eine vollständige Gewebeschädigung nach $t = 1$ s eintritt. Die prozentuale Skalierung der Dämpfungsänderung bezieht sich auf die im eindimensionalen Fall gemessene maximale Dämpfungsänderung.

Die optisch anhand der Gewebeverfärbung ermittelte Läsionsgröße steht in guter Übereinstimmung mit den Größen, die durch die Temperatur- und Dämpfungsauswertung dargestellt werden (siehe Abbildung 3.35). Die Läsion in der Temperaturdarstellung mit einer Abgrenzung des Bereiches, in dem 60 °C und darüber sicher erreicht wurden, erscheint ein wenig vergrößert im Vergleich zum optischen Eindruck, während das Dämpfungsbild in den Abmessungen gut mit dem optischen Gesamtüberblick übereinstimmt.

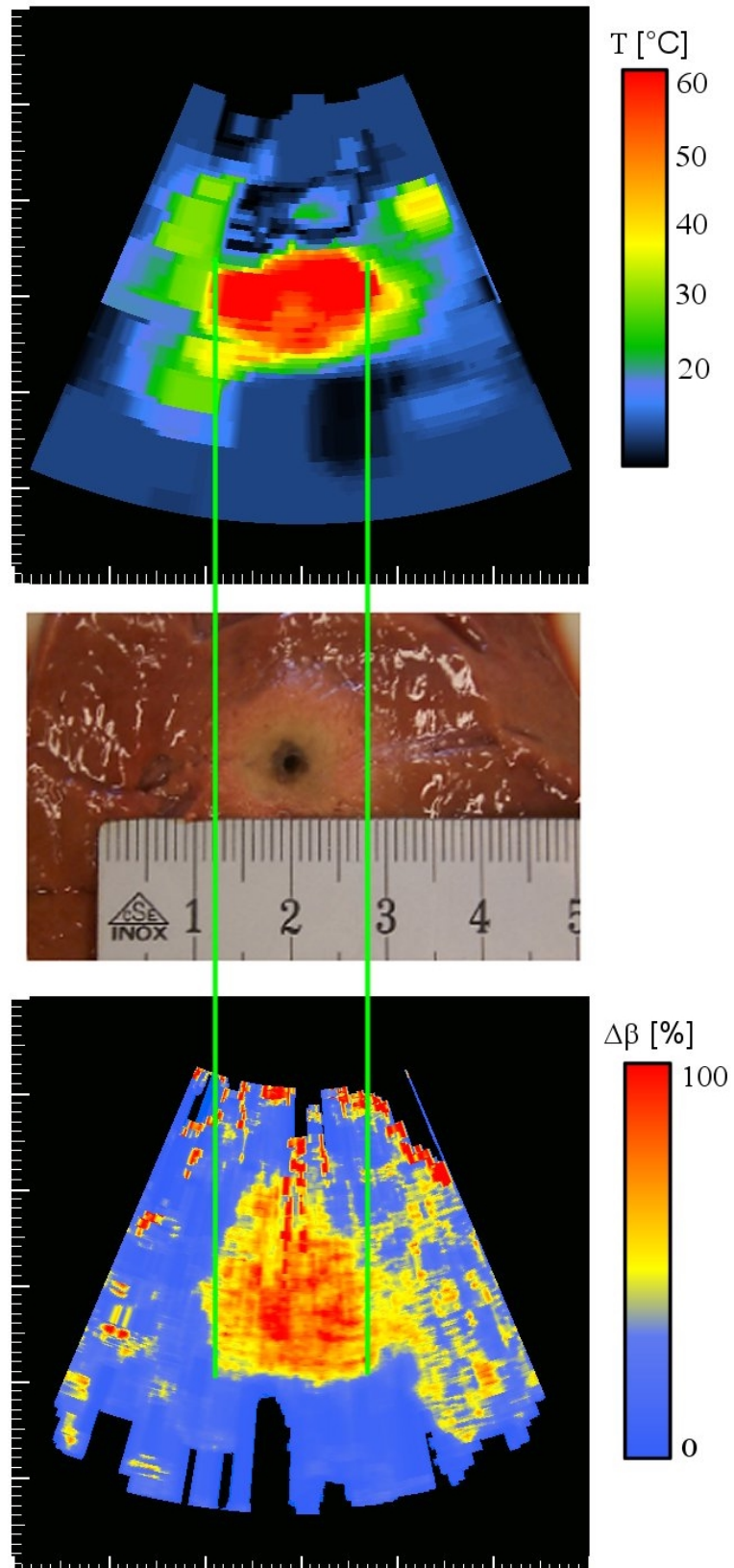


Abbildung 3.35: Vergleich der gemessenen Temperatur und Strukturbilder mit dem optischen Bild der Läsion. Laserleistung: 4 Watt (ungekühlter Applikator), Zeit: 13 min

3.5.4. Vergleich mit Simulationen

Zur Definition der Laserleistung und der Behandlungsdauer für die Experimente wurden in Zusammenarbeit mit der Laser- und Medizin- Technologie gGmbH in Berlin Simulationsrechnungen durchgeführt. Die Berechnungen gaben einen ersten Anhaltspunkt zur Bestimmung der Temperaturverteilung und der Läsionsgröße anhand der Behandlungsparameter. Diese lassen sich gut mit den gemessenen Werten vergleichen. Abbildung 3.36 zeigt die simulierte Temperaturverteilung sowie die simulierte Schädigungszone zusammen mit den gemessenen Werten nach jeweils 3, 6, 9 und 12 min nach Behandlungsbeginn bei 4 W Laserleistung.

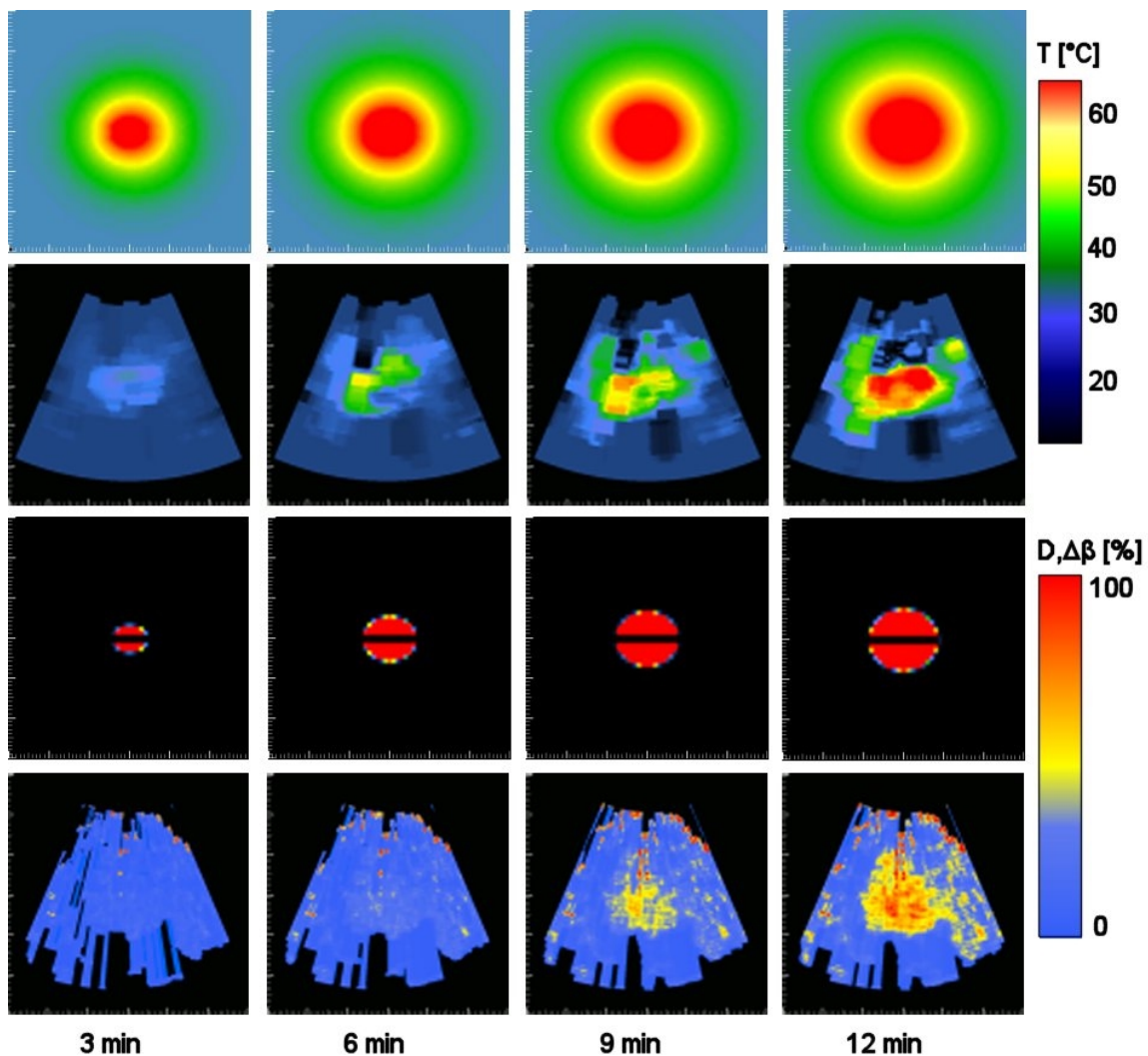


Abbildung 3.36: Vergleich der Messung mit der Simulation: Dargestellt sind jeweils untereinander die simulierte und die gemessene Temperaturentwicklung und Gewebeschädigung über der Behandlungszeit. Bei den Ultraschallmessungen liegt der Laserapplikator senkrecht zur Scanebene.

Während die berechnete Temperaturentwicklung schon nach einer Behandlungszeit von 3 min eine innere Zone aufweist, in der die Temperatur 60 °C übersteigt, die sich dann über den Behandlungszeitraum nach außen ausdehnt, ist bei der gemessenen

Temperaturentwicklung ein langsames Aufheizen festzustellen, wobei die Temperatur von 60 °C erst nach 9 min an einzelnen Stellen überschritten wird. Nach 3 min und 6 min Behandlungszeit stimmt die Temperaturverteilung zwischen Simulation und Messung nicht überein. Die simulierte Temperatur liegt weit über der tatsächlich erreichten Temperatur, das Gewebe heizt sich langsamer auf als vorhergesagt. Erst nach einer Behandlungszeit von 12 min stimmt die Größenordnung des Bereiches, in dem die Temperatur über 60 °C liegt, zwischen Simulation und Messung gut überein. Die Abweichungen der gemessenen Temperaturverteilung von einer rotationssymmetrischen Verteilung sind durch Inhomogenitäten im Gewebe erklärbar und können von der Simulation nicht vorhergesagt werden.

Der Vergleich der simulierten zur gemessenen Schädigung zeigt analoge Ergebnisse. So ist nach 3 min und 6 min in den simulierten Daten bereits ein Bereich auszumachen, in dem das Gewebe vollständig zerstört ist, während in den gemessenen Daten dies erst nach 6 min bzw. 12 min Behandlungszeit der Fall ist. Die Größenordnung der gemessenen und simulierten Bereiche, in denen das Gewebe vollständig zerstört ist, stimmt nach einer Behandlungszeit von 12 min jedoch wieder gut überein.

Die Messungen wurden unter in vitro Bedingungen, also ohne Perfusion, simuliert und durchgeführt. Dieser Fall kann von der Simulation noch gut beschrieben werden. Man erkennt allerdings schon hier, daß Deformationen der rotationssymmetrischen Läsionsformung, zum Beispiel bedingt durch eine erhöhte Perfusion durch naheliegende Gefäße, von der Simulation nicht berücksichtigt werden können.

Die Messung der Temperaturverteilung und der strukturellen Veränderungen mittels Ultraschall bleiben von den Effekten der Perfusion unbeeinflusst, so daß diese Ergebnisse auf die in vivo Situation übertragen werden können.

3.5.5. Vergleichende Messungen MR / US

Zur Bewertung der klinischen Relevanz des Ultraschallverfahrens zur Temperaturmessung wurde eine vergleichende Messung zur Kernspin-Thermographie durchgeführt. Da eine gleichzeitige Messung mittels MR und Ultraschall nicht möglich ist, wurden zum Vergleich der Aussagekraft beider Verfahren einzelne Messungen mit dem jeweiligen Kontrollverfahren durchgeführt. Zwei vergleichbare Probenstücke aus einer Schweineleber wurden dazu unter möglichst identischen Umgebungsbedingungen jeweils einer LITT Behandlung unterzogen. Die Proben wurden in zwei Gefäßen mit identischen Volumina in Kochsalzlösung eingelegt (siehe Abbildung 3.37) und nach der Stabilisierung auf Raumtemperatur mittels eines gekühlten Laserapplikators bei einer Leistung von 30 W über eine Zeit von 15 min aufgeheizt.

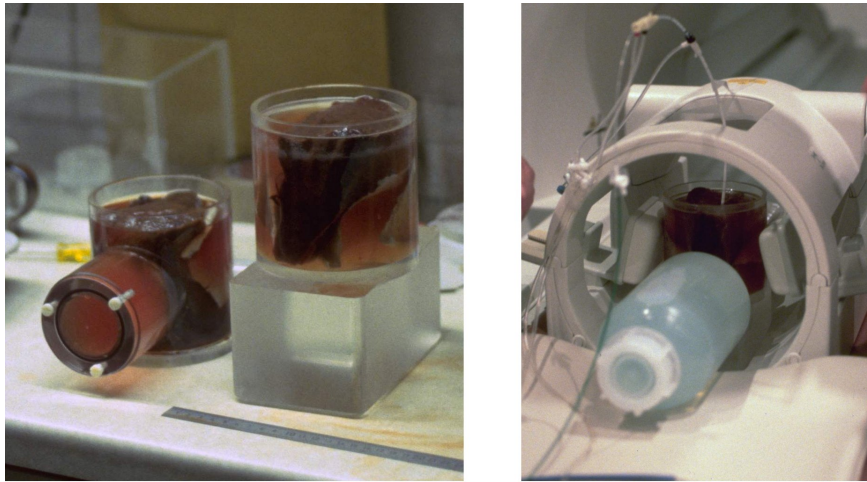


Abbildung 3.37: Vergleichende Messung von Leberproben bei Laserapplikation unter Kernspin- und Ultraschallkontrolle. Links im Bild sind die dafür gebauten Probenbehälter zu sehen. Der Ultraschallbehälter hat einen seitlichen Stutzen, in den der Ultraschallkopf eingeschoben wird. Rechts ist der Aufbau für die Messung in der Kopfspule des MR zu sehen. Der Wasserbehälter dient als Gewicht zur Belastung des MRT-Tisches.

Die Kernspinmessungen wurden am Zentrum für Radiologie der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf in Zusammenarbeit mit dem Institut für Lasermedizin durchgeführt. Zur Messung stand ein 1.5 T Scanner (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) zur Verfügung. Zur Messung der Temperaturverteilung mittels Kernspin-Tomographie wurde ein Ansatz nach dem in Kapitel 1.3.2 angegebenen Chemical Shift-Verfahren benutzt. Hierzu wurden alle 30 s abwechselnd axiale und laterale Phasenbilder mit einer Gradientenechosequenz mit einem Flip-Winkel von 30° , einer Repetitionszeit von 80 ms und einer Echozeit von 26 ms aufgenommen. Eine Schicht von 5 mm Dicke wurde mit einer Pixelgröße von $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ aufgelöst. Die Temperaturgenauigkeit des Verfahrens beträgt $\pm 1,4^\circ\text{C}$ [Busse/99].

Während der Erwärmung wurde die Temperatur in den Proben zusätzlich mittels eines fiberoptischen Thermometers der Marke Luxtron Model 1000B und mit PT-100 Elementen verfolgt. Diese wurden im Abstand von ca. 8 mm von der Laserfiber in der Probe platziert. Mittels des Ultraschall- und Kernspinverfahrens wurde an der jeweils dem Thermometer gegenüberliegenden Seite von der Laserfiber die Temperatur bestimmt und mit den invasiv ermittelten Temperaturen verglichen. Der Temperaturverlauf der Messungen ist in Abbildung. 3.38 grafisch dargestellt.

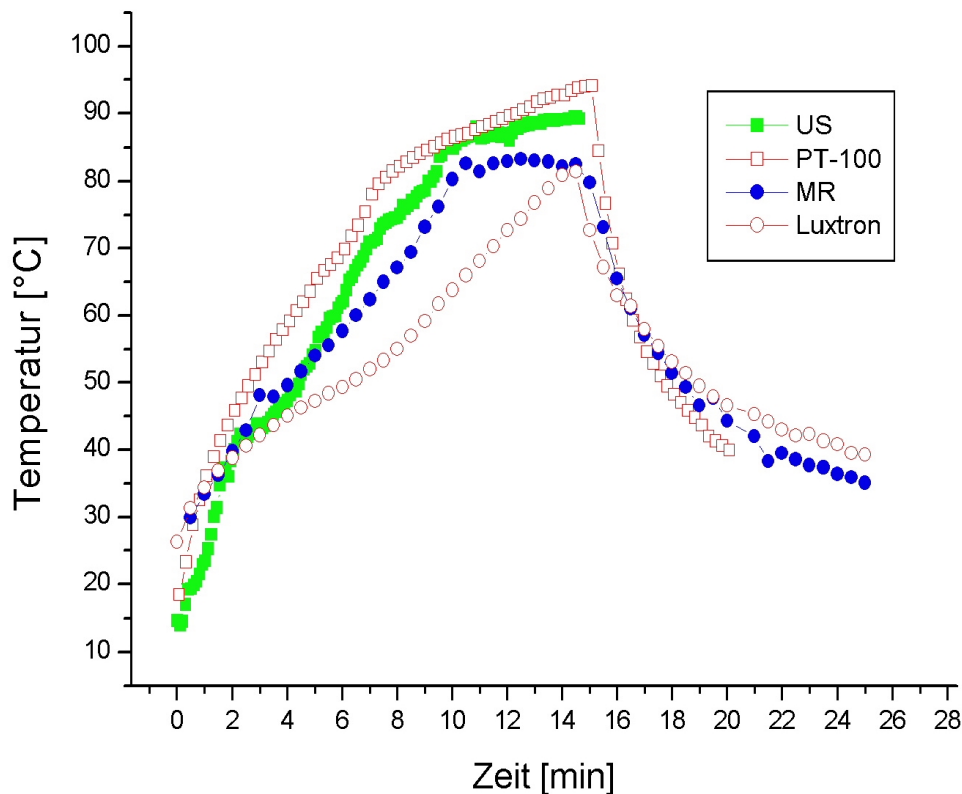


Abbildung 3.38: Vergleich der Temperaturmessungen mittels Kernspin-Verfahren und Ultraschallverfahren und den dazugehörigen invasiven Messungen mittels PT-100 und Luxtron.

Die Messungen zeigen nur geringe Abweichungen zwischen invasiv gemessenen Temperaturen und den Kernspin- beziehungsweise Ultraschall- Temperaturmessungen. Da auch hier wieder nicht exakt die gleiche Stelle für die jeweils gleichzeitig eingesetzten Verfahren genutzt werden konnte, ergeben sich gewisse Unterschiede in der absoluten Temperatur, jedoch erscheinen beide Verfahren zur Temperaturmessung geeignet.

In zweidimensionaler Darstellung ergeben sich die in Abbildung 3.39 dargestellten Temperaturkarten. Diese zeigen die Unterschiede der verschiedenen Bildgebungsverfahren, jedoch ist anhand beider Verfahren für den Anwender eine anatomische Zuordnung der Temperaturinformation gewährleistet.

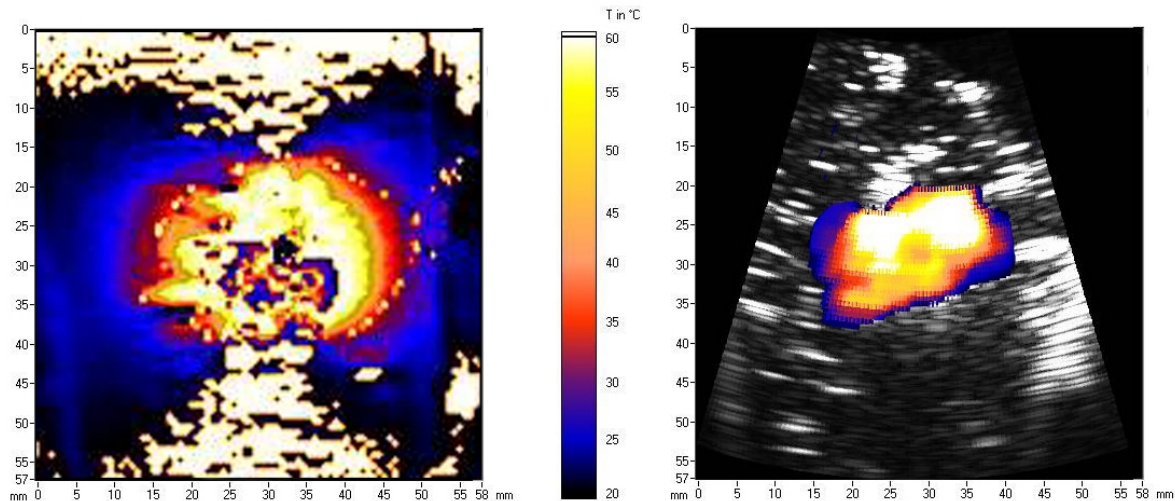


Abbildung 3.39: Vergleich MR / US - Temperaturkarten. Links ist das Temperaturbild der MR-Messung, rechts das der Ultraschall-Messung zum gleichen Zeitpunkt am Ende der Behandlung dargestellt.

Die Anfälligkeit beider Verfahren für Artefakte, die durch Bewegungen des betrachteten Volumens während der Therapie entstehen können, ist ähnlich. Die beim Ultraschallverfahren prinzipiell denkbare Kompensation der Bewegungsartefakte (siehe Kapitel 3.2.3) erscheint beim MR-Verfahren dadurch komplizierter, daß eine Bewegung des Gewebes eine Veränderung des Magnetfeldes selbst bewirken kann, wodurch ein Vergleich der Phasenlage in einem Voxel, selbst bei bekannter Verschiebung, aufgrund der Abhängigkeit der Resonanzfrequenz von der Stärke des Magnetfeldes erschwert wird.

3.5.6. In vivo Messung

Zur Beurteilung der möglichen Störungen, die durch Bewegungen des Patienten entstehen können, wurde eine erste in vivo Messung während der LITT am Schwein durchgeführt. Diese Messung konnte im Anschluß an ein orthopädisches Experiment am Institut für experimentelle Chirurgie, Unikliniken des Saarlandes, Homburg/Saar am selben Tier durchgeführt werden.

Im Versuch wurden in der Leber des Tieres 2 Läsionen erzeugt. Während der Heizphase wurde mit einem fest fixierten Ultraschallkopf eine Schicht des Zielvolumens aufgenommen. Um die vergrößerte Fettschicht der Schwarte, durch die das Ultraschallsignal sehr stark gedämpft wird, zu umgehen, wurde der Bauchraum dazu geöffnet und der Schallkopf direkt an die Leber angelegt. Die Atembewegung der Leber wurde dadurch nicht behindert.

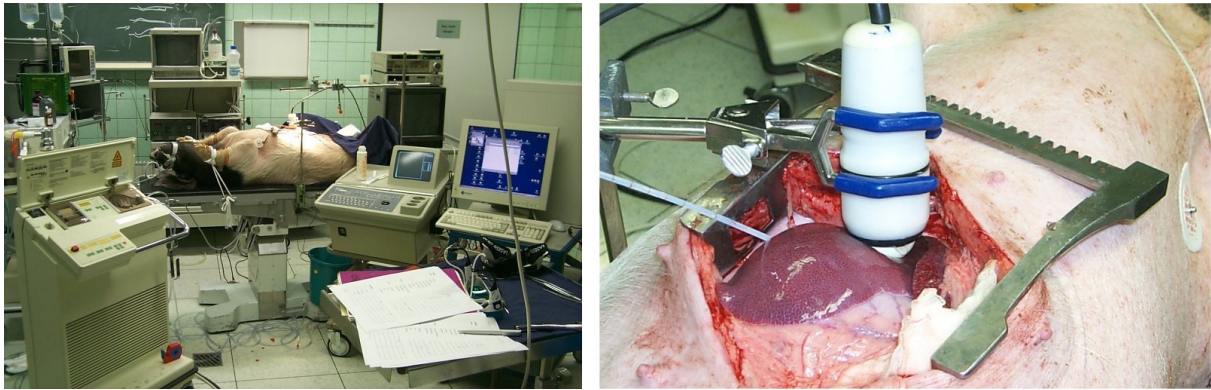


Abbildung 3.40: In vivo Messung am Schwein. Der Bauch wurde geöffnet und der fest fixierte Schallkopf direkt an die Leber angekoppelt, da beim Schwein die vergrößerte Fettschicht der Schwarte die Eindringtiefe des Ultraschalles verringert.

Während der Messung wurde auch keine Atemtriggerung der Datenaufnahme vorgenommen, wodurch die Bewegungskompensation allein anhand der Bilddaten geschehen mußte. Hierbei zeigte sich, daß es mit dem benutzten Aufbau nicht möglich war, die Ultraschallebene so zu positionieren, daß die Atembewegung der Leber vollständig in dem vom Ultraschallkopf aufgespannten Sektor liegt. Die Bewegung der Leber während eines Atemzyklus beschränkt sich nicht auf eine Ebene sondern ist nur durch eine krummlinige Kurve im Raum zu beschreiben.

Bedingt durch die zweidimensionale Aufnahme der Ultraschalldaten können jedoch nur Bewegungen in der Schallebene detektiert und kompensiert werden. Eine Bewegung senkrecht zu dieser Ebene, verändert zwar das Ultraschallbild, läßt jedoch ohne eine Kenntnis der dreidimensionalen Umgebung keine Aussage über die Größe der Bewegung zu. Hierzu ist es erforderlich, präoperativ eine Aufnahme verschiedener, nebeneinanderliegender Schichten zu machen, mit denen dann die aktuell aufgenommene Schicht verglichen werden kann. Da dies mit dem bisherigen System nicht bewerkstelligbar ist, konnte die Atembewegung nicht kompensiert werden, so daß die keine Auswertung der Messungen möglich war.

Durch eine Erweiterung des Systems auf eine präoperative, dreidimensionale Datenaufnahme mittels eines Trackingsystems [Hodges/94], [Grimm/98] erscheint jedoch die Kompensation aller Bewegungen mit einer zur Dämpfungsbestimmung notwendigen Genauigkeit von <1 mm möglich. Diese Annahme wird durch die Arbeiten von [Hill/91] und [Porter/99] unterstützt, die mittels einer dreidimensionalen Korrelation Volumendatensätze mit einer ausreichenden Genauigkeit aufeinander abbilden konnten. Die Kompensation mit einer zur Temperaturbestimmung erforderlichen Genauigkeit erscheint jedoch weiterhin aufgrund der in Unterkapitel 3.2.3 angesprochenen Wegberechnung nur schwer zu bewerkstelligen.

3.5.7. Auflösungsvermögen des experimentellen Systems

Ortsauflösung

Der benutzte Sektorscanner der Firma Kretz hat einen maximalen Öffnungswinkel von 76° und eine maximale Linienanzahl von 200 Linien. In einer Eindringtiefe von 5 cm gewährleistet dies eine laterale Auflösung des B-Mode Bildes von 0.4 mm. Die axiale Auflösung des B-Mode Bildes liegt bei einer Mittenfrequenz von 5 MHz bei ca. 0.3 mm.

Die laterale Ortsauflösung der Temperatur- und Dämpfungsbilder ist identisch zu der Auflösung der B-Bilder. In axialer Richtung wird die Ortsauflösung von beiden Parameter-Bildern durch die Fensterlänge bestimmt. Mit einer Fensterlänge von 128 Punkten bei 50 MHz Samplingrate und einem Fensterabstand von 64 Punkten wird eine axiale Ortsauflösung der Temperatur-Bilder von 1 mm und der Dämpfungsbilder von 1-2 mm gewährleistet.

Temperaturauflösung

Die Temperaturauflösung im interessanten Temperaturbereich von 36°C bis 100°C errechnet sich anhand der minimal meßbaren Verschiebung der Fenster von $0,002\ \mu\text{s}$ mittels der in Kapitel 2.3 angegebenen Gleichung (2-18) zu einer theoretisch maximalen Auflösung von $0,1^\circ\text{C}$ im unteren und hohen Temperaturbereich.

Dämpfungsauflösung

Die Bestimmung des Dämpfungskoeffizienten in Reflexion anhand der spektralen Verschiebung läßt bei einer Fensterlänge von 128 Punkten und einem Fensterabstand von 64 Punkten bei einer Samplingfrequenz von 50 MHz eine Genauigkeit der Bestimmung der Steigung der Dämpfungsfunktion von ca. 15 % zu.

Zeitliche Auflösung

Das experimentelle System ist in der Lage, die volle Bildwiederholrate des Ultraschallgerätes von 12 Bildern / sec auszunutzen und alle Bilder kontinuierlich zu digitalisieren und zu speichern. Die benötigte Zeit zur Berechnung eines Temperatur- und eines Dämpfungsbildes liegt bei ca. 4 Sekunden, so daß eine maximale Bildwiederholrate der Kontrollbilder mit 0,25 Bildern / sec angegeben werden kann. Zur Weiterverarbeitung werden jedoch nicht alle Bilder herangezogen, da anhand der Triggerung auf die Atmung schon erste Sequenzen ausgewählt und durch die aktive Bewegungskompensation im Falle der Dämpfungsauswertung weitere Bilder verworfen werden.

Prinzipiell ist bei einer Behandlungsdauer von 10-20 min eine Bildgebung im Minutentakt als echtzeitfähig anzusehen und diese wird durch das System erreicht.

4 Diskussion

4.1 Kriterien zur Steuerung der Therapie / Vergleich der Methoden

Sowohl mittels der Messung der Temperatur als auch mittels der Messung der Veränderung der Dämpfung kann prinzipiell auf die Lage und Größe der erzeugten Läsion während der Behandlung zurückgeschlossen werden.

Die Temperaturverteilung im Gewebe kann über die orts aufgelöste Auswertung der Laufzeitänderungen in Echtzeit ermittelt und dargestellt werden, jedoch ist damit die tatsächliche Schädigung des Gewebes nicht eindeutig bestimmt. Die Wirkung der Temperatur auf das Gewebe ist ein komplexer Vorgang, der nur über eine Dosisbeziehung beschrieben werden kann. In den Messungen hat sich gezeigt, daß eine Abgrenzung der Therapieläsion anhand einer Isothermen nur bedingt gültig ist. Die Verwendung der nicht-invasiven Temperaturmessung zur Therapiekontrolle erfordert zumindest als weiteres Kriterium die vergangene Behandlungszeit mit bekannter Temperatur. Setzt man dann eine bekannte Dosisbeziehung für das entsprechende Gewebe voraus, kann die tatsächliche Schädigung während der Therapie abgeschätzt werden. Dazu muß die genaue Kenntnis sowohl der Ratenparameter der Dosisbeziehung für verschiedene Gewebetypen und Tumorklassen als auch die Temperaturabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit durch umfangreiche klinisch-experimentelle Untersuchungen gewonnen werden.

Demgegenüber steht die Auswertung der Dämpfungsänderung als direkte Messung der thermischen Wirkung auf das Gewebe. Unter der Annahme, daß die Koagulation des Gewebes durch Denaturierung der Proteine direkt mit dem strukturellen Aufbau und damit mit den mechanischen Eigenschaften des Gewebes in Zusammenhang steht, erscheint die Messung der Frequenzabhängigkeit der Dämpfung ein geeigneter Parameter zur direkten Messung der Koagulation. Auch hier gilt, daß eine genaue Kenntnis der Veränderung der Dämpfungseigenschaften zur Läsionscharakterisierung nötig ist. Die experimentelle Ermittlung dieser Zusammenhänge gestaltet sich jedoch wesentlich sicherer als die Ermittlung der Ratenparameter der Temperatur.

Beide Verfahren sind, bedingt durch die Messung der Veränderungen zwischen zwei Ultraschalldatensätzen, bewegungsanfällig. Die Kompensation der Bewegung gestaltet sich bei der Dämpfungsmessung einfacher als bei der Temperaturmessung, da der Vergleich zu einem Referenzbild erst nach der Extraktion der Dämpfungswerte erfolgt und nicht wie bei der Temperaturmessung die Bestimmung kleinster Veränderungen im Ultraschallsignal nach der Bewegungskompensation erfolgen muß. Dadurch ist die benötigte Genauigkeit der Bewegungskompensation bei der Dämpfungsmessung geringer als bei der Temperaturmessung, und liegt in einer mit den bisherigen Mitteln beherrschbaren Größenordnung.

Die Auswertung der Dämpfung erscheint damit als geeignetere Wahl zur Darstellung der Läsionsausbreitung. Die Veränderung der Frequenzabhängigkeit der Dämpfung kann in für die LITT ausreichender Geschwindigkeit und ausreichender Ortsauflösung berechnet und dargestellt werden. Diese Darstellung kann vom Arzt interaktiv bewertet und als Steuerkriterium für die Thermotheapie verwandt werden.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Möglichkeiten der nicht-invasiven Kontrolle der Thermotherapie zur Tumorbehandlung mittels Ultraschall am Beispiel der LITT untersucht.

Anhand der bestehenden Techniken wie der Simulation zur Planung der Therapie und der Temperaturmessung mittels Kernspintomographie zur Therapiekontrolle wurden die Anforderungen an eine effiziente und sichere Kontrolle erarbeitet. Diese wurden dann im Sinne der Ultraschallkontrolle interpretiert und zwei Verfahren zur Therapiekontrolle mittels Ultraschall wurden vorgeschlagen. Das erste Verfahren basiert auf der Auswertung von lokalen Veränderungen der Laufzeit des Schallsignals zur Ermittlung der Temperaturverteilung im Gewebe. Es beruht physikalisch auf der Temperaturabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit. Das zweite Verfahren basiert physikalisch auf den Dämpfungseigenschaften von biologischem Gewebe und deren Abhängigkeit von der Gewebestruktur. Mit diesem Verfahren werden Veränderungen in der Frequenzabhängigkeit der Dämpfung quantitativ ausgewertet und somit auf den Gewebezustand geschlossen.

Beide Verfahren sind im Hinblick auf den klinischen Einsatz entwickelt und in ein experimentelles System zur Therapiekontrolle implementiert worden. Mit diesem System wurden beide Verfahren anhand von in vitro und einer ersten in vivo Messung getestet und evaluiert. Es zeigt sich, daß beide Verfahren zur Therapiekontrolle von thermischen Therapien in Echtzeit tauglich sind. Sowohl anhand von Temperaturkarten als auch anhand von Strukturkarten kann die Läsionsausbreitung während der Therapie nicht-invasiv ermittelt und dargestellt werden. Im Hinblick auf einen späteren klinischen Einsatz, wurde weiterhin besonderes Augenmerk auf die Entstehung von Störungen und Artefakten durch Patientenbewegungen gelegt und eine Methode zur Kompensation dieser Bewegungen vorgestellt.

Das experimentelle System kann nun zur weiteren Durchführung von Messungen und zur klinischen Evaluierung der entwickelten Verfahren herangezogen werden.

6 Ausblick

Der nächste Schritt der weiteren Forschung wird die ausführliche experimentelle Behandlung der Zusammenhänge zwischen dem strukturellen Zustand und den Dämpfungseigenschaften des Gewebes anhand von histologischen Untersuchungen der Proben in vitro und in vivo sein. Die Genauigkeit der Dämpfungsbestimmung im System kann durch den Einsatz eines modernen Ultraschallgerätes mit breitbandigeren, höherfrequenten Schallköpfen verbessert werden. Da bisher nur für die bildgebende Diagnostik übliche Pulsformen des Schallgerätes verwendet wurden, kann auch von einer auf die Fragestellung angepaßten aktiven Schallfeldformung mittels „Chirp“-Anregung des Ultraschallwandlers und darauf angepaßten „Matched Filter“-Algorithmen eine Erhöhung der Genauigkeit bei der Bestimmung der Dämpfungsparameter erwartet werden.

Weiterhin wird das bestehende System zur 3-dimensionalen Therapiekontrolle erweitert, so daß die Aufnahme und Darstellung des gesamten Behandlungsvolumens möglich ist und die bisherigen Beschränkungen der Bewegungskompensation anhand der 2-dimensionalen Scanebene aufgehoben werden. Weiterhin kann eine Verbesserung der Bildqualität durch eine Erhöhung der Schallfrequenz zu einer präziseren Bewegungskompensation beitragen.

Das bestehende System wird zusätzlich momentan für die „High Intensity Focused Ultrasound“ (HIFU) Applikation evaluiert und es zeigen sich vielversprechende Ergebnisse in der Charakterisierung der Therpieläsionen mittels der Temperatúrauswertung. Bei ersten Experimenten zur Ultraschall-Kontrolle der HF-induzierten Thermoerapie konnte eine störende Beeinflussung von Therapiesystem und Ultraschall-Kontrolle ausgeschaltet werden. Die Kontrolle dieser Therapieform mittels Ultraschall sollte ebenso näher untersucht werden, wie die mögliche Ultraschall-Temperatúrauswertung bei der moderaten Hyperthermie mit niedrigeren Temperaturen und längeren Behandlungszeiten.

Abkürzungsverzeichnis

ρ	Massendichte
c_p, c_b	spezifische Wärmekapazität
λ_w	Wärmeleitfähigkeit
ε_k	kubischer Expansionskoeffizient
Q_L	Quellterm der Laserstrahlung
Q_B	Perfusionsterm
μ_a	optischer Absorptionskoeffizient
ρ_b	Massendichte des Blutes
v_b	Perfusionsrate
v_b^*	relative Perfusionsrate
k'	Reaktionsrate
A, E	Arrheniusparameter
R_m	Gaskonstante
c_n	Konzentration nativer Proteine
c_k	Konzentration denaturierter Proteine
Ω	Schädigungsintegral
T	Temperatur
F_k	Anzahl denaturierter Proteine
T_{krit}	Schwellwerttemperatur
α_p	Temperaturabhängige Änderung der Protonenresonanzfrequenz
φ	Phasenwinkel
γ	gyromagnetisches Verhältnis
B_0	Magnetfeld
TE	Echozeit
$T1$	Spin Gitter Relaxationszeit
z, d	Entfernung
a	Durchmesser des Kreiskolbenstrahlers zur Angabe der Apertur
λ	Wellenlänge
c	Schallgeschwindigkeit
K	adiabatischer Kompressionsmodul
G	Schubmodul
p_i	Fitkoeffizienten der Temperaturabhängigkeit von c
d_0	Abstand vor Erwärmung
α'	Längenänderungskoeffizient
j	Behandlungszeitpunkt
d^j	Abstand zum Behandlungszeitpunkt j

T^j	Temperatur zum Behandlungszeitpunkt j
t^j	Laufzeit zum Behandlungszeitpunkt j
n	Fensternummer
d_n	Abstand des n -ten Fensters
D_n^j	Verschiebung des n -ten Fensters zum Zeitpunkt j
d_n^j	Abstand des n -ten Fensters zum Zeitpunkt j
t_n^j	Laufzeit zum n -ten Fenster zum Zeitpunkt j
r_n^j	Laufzeit im n -ten Fenster zum Zeitpunkt j
s_n^j	Schallweg im n -ten Fenster zum Zeitpunkt j
c_n^j	Schallgeschwindigkeit im n -ten Fenster zum Zeitpunkt j
T_n^j	Temperatur im n -ten Fensters zum Zeitpunkt j
I, I_0	Schallintensität
α, β	Dämpfungskoeffizienten
f	Schallfrequenz
y, Y	Signalverlaufsterme
e, E	Spannungspuls
i_t, I_t	Impulsantwort des Ultraschallwandlers
h, H	Beugungsterme
a, A	Dämpfungsterme
u, U	Rückstreuungsterme
f_0	Mittenfrequenz
σ, Σ	Varianz
P	spektrale Pulsform
S	Leistungsdichte-Spektrum
S_{korr}	beugungskorrigiertes Leistungsdichte-Spektrum
C	Korrelationsfunktion
τ	Verschiebung
v_i	Vorgängeramplitude
n_i	Nachfolgeramplitude
q	Korrelationskoeffizient
N	Anzahl der überdeckten Pixel
I	Pixel des Bildes
M	Pixel des Musters

Literaturverzeichnis

- [Abragam/61] Abragam A, The principles of nuclear magnetism, Oxford, Clarendon, 1961, 2-53- 289-305
- [Agah/94] Agah R, Pearce J A, Welch A J, Motamedi M, Rate Process Model for arterial tissue thermal damage: Implications on vesse photocoagulation, Lasers Surg Med, 1994, 15: 179-184
- [Amin/93] Amin Z, Donald J J, Masters A, Kant R, Steger A C, Brown S G, Hepatic Metastases: Interstitial Laser Photocoagulation with Real Time US-Monitoring and Dynamic CT Evaluation of Treatment, Radiology, 1993, 187: 339-347
- [Arrhenius/1889] Arrhenius S, Über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Inversion von Rohrzucker in Säuren, Z. Phys. Chem., 1889, 4: 226-248
- [Ascher/90] Ascher P W, Interstitial Thermal Therapy of Brain Tumors with Nd:YAG Laser under Real Time MRI Control, Laser Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics and Systems II, 1990, 242-245
- [Auphan/82] Auphan M, Nicolas J M, Tissue Ultrasonic Attenuation well modelized by a Mellin convolution, Acoustical Imag, 1982, 12: 413-422
- [Bamber/77] Bamber J C, Fry M J, Hill C R, Dunn F, Ultrasonic Attenuation and Backscattering by Mammalian Organs as a Function of Time after Excision, Ultrasound Med Biol, 1977, 3: 15-20
- [Bamber/79] Bamber J C, Hill C R, Ultrasonic Attenuation and Propagation Speed in Mammalian Tissues as a Function of Temperature, Ultrasound Med Biol, 1979, 5: 149-157
- [Beckord/98] Beckord P, Höfelmann G, Luck O H, Franken D, Temperature and flow fields measurement using ultrasonic computer tomography, Heat and Mass Transfer, 1998, 33: 395-403
- [Blüml/93] Blüml S, Schad L R, Stepanow B, Lorenz W J, Spin-lattice relaxation time measurement by means of a turboFlash technique, Magn Reson Med, 1993, 30: 289-295

- [Bosman/91] Bosman S, Phoa S S K, Bosma A, van Gemert M J C, Effect of percutaneous interstitial thermal laser on normal liver of pigs: sonographic and histopathological correlations, *Br J Surg*, 1991, 78: 572-575
- [Bowen/77] Bowen T, Connor W G, Nasoni R L, Pifer A E, Sholes R R, Measurement of the temperature dependence of the velocity of ultrasound in soft tissues, 2nd Int Symp on Ultrasonic Tissue Characterization, 1977,
- [Bowen/87] Bowen T, Acoustic radiation temperature for noninvasive thermometry, *Automedica*, Band 4, 1987, 8: 247-267
- [Bridal/97] Bridal S L, Fornes P, Bruneval P, Berger G, Parametric (Integrated Backscatter and Attenuation) Images Constructed using Backscattered Radio Frequency Signals (25-56 MHz) from Human Aorta In Vitro, *Ultrasound Med Biol*, Band 2, 1997, 23: 215-229
- [Bush/93] Bush N L, Rivens I, Ter Haar G R, Bamber J C, Acoustic Properties of Lesions Generated with an Ultrasound Therapy System, *Ultrasound Med Biol*, Band 9, 1993, 19: 789-801
- [Busse/99] Busse H, Rassek M, Grunst A, Kahn T, Schwarzmaier H J, Improved quantitative MR thermometry using a 1,5 T scanner to monitor cooled applicator systems during laser induced interstitial thermotherapy (LITT), *SPIE S14*, 1999, 3594: 196-203
- [Cardoso/83] Cardoso J F, Fink M, Diffraction Correction in Pulse Echo Attenuation Measurements, *IEEE Ultrasonics Symp*, 1983, 841-846
- [Cespedes/95] Cespedes I, Huang Y, Ophir J, Spratt S, Methods for estimation of subsample time delays of digitized echo signals, *Ultrason Imag*, 1995, 17: 142-171
- [Cline/94] Cline H E, Hynynen K, Hardy C J, Watkins R D, Schenk J F, MR temperature Mapping of focused ultrasound surgery, *Magn Reson Med*, 1994, 31: 628-636
- [Cloostermans/83] Cloostermans M J, Thijssen J M, A Beam Corrected Estimation of the Frequency Dependent Attenuation of Biological Tissues From Backscattered Ultrasound, *Ultrason Imag*, 1983, 5: 136-147

- [Dachman/90] Dachman A H, McGehee J A, Beam T E, Burris J A, Powell D A, US-guided Percutaneous Laser Ablation of Liver Tissue in a chronic Pig Model, *Radiology*, 1990, 176: 129-133
- [Davis/85] Davis B J, Lele P P, An acoustic phase shift technique for the noninvasive measurement of temperature changes in tissues, *IEEE Ultrason Symp Proc*, 1985, 921-924
- [Davies/89] Davies M, Dowden J, Steger A, Kapadia P, Whiting P, A mathematical model for interstitial laser treatment of tumors using four fibers, *Laser Med Sci*, 1989, 4: 41-53
- [Delannoy/91] Delannoy J, Chen C N, Turner R, Levin R L, LeBihan D, Noninvasive Temperature imaging using diffusion MRI, *Magn Reson Med*, 1991, 19: 333-339
- [De Poorter/94] De Poorter J, De Wagter C, De Deene Y, Thomson C, Stahlberg F, Achten E, The proton resonance frequency shift method compared with molecular diffusion for quantitative measurement of two dimensional time dependent temperature distribution in phantom, *J Magn Reson*, 1994, 103: 234-241
- [De Poorter/94A] De Poorter J, De Wagter C, De Deene Y, Thomson C, Stahlberg F, Eric A, Noninvasive MRI thermometry with the proton resonance frequency shift method: in vivo results in human muscle, *J Magn Reson Imaging*, 1994, 103: 234-241
- [Duck/90] Duck F A, *Physical Principles of Tissue*, London, Academic Press, 1990
- [Dunn/61] Dunn F, Fry W J, Ultrasonic Absorption and Reflection by Lung Tissue, *Physics Med Biol*, 1961, 5: 401-410
- [Fink/83] Fink M, Hottier F, Cardoso J F, Ultrasonic signal processing for in vivo attenuation measurement: short time fourier analysis, *Ultrason Imag*, 1983, 5: 117-135
- [Flax/81] Flax S W, Glover G H, Pelc J J, Textural variation in B-Mode ultrasonography, *Ultrason Imag*, 1981, 3: 235-257
- [Freese/68] Freese M, Makow D, Ultrasonic Backscatter in Fresh and Thawed Animal Tissue, *J Fish Res Bd Canada*, 1968, 25: 605-607

- [Frenzel/96] Frenzel T, Roth K, Kossler S, Radüchel B, Bauer H, Platzek J, Weinmann H, Noninvasive Temperature Measurement in vivo using a temperature-sensitive lanthanide complex and ¹H magnetic resonance spectroscopy, *Magn Reson Med*, 1996, 35: 364-369
- [Fried/96] Fried M P, Morrison P R, Hushek S G, Kernahan G A, Jolesz F A, Dynamic T1 weighted magnetic resonance imaging of interstitial laser photocoagulation in the liver: observations on in vivo temperature sensitivity, *Lasers Surg Med*, 1996, 18: 410-419
- [Gammel/79] Gammel P M, Le Croisette H, Heyser R C, Temperature and Frequency Dependence of Ultrasonic Attenuation in Selected Tissues, *Ultrasound Med Biol*, 1979, 5: 269-272
- [Ghaedian/97] Ghaedian R, Decker E A, McClements D J, Use of Ultrasound to determine cod fillet composition, *J Food Sci.*, Band 3, 1997, 62: 500-504
- [Gewiese/94] Gewiese B, Beuthan J, Fobbe F, Stiller D, Müller G, Böse-Landgraf J, Wolf KJ, Deimling M, , Magnetive Resonance Imaging – Controlled Laser Induced Interstitial Thermotherapy, *Invest Radiol*, 1994, 29: 345-351
- [Greenspan/59] Greenspan M, Tschiegg C E, Tables of the speed of sound in water, *J Acoust Soc Am*, 1959, 31: 75-76
- [Grimm/98] Grimm M, Lahanas M, Richtscheid M, Walter S, , Freihand-Akquisition, Rekonstruktion und Visualisierung von 3D-Ultraschall, *Medizin im Bild*, 1998, 3: 7-13
- [Goodsitt/81] Goodsitt M M, Madsen E L, Zagzebski J A, A three dimensional model for generating the texture in B-Scan Ultrasound Images, *Ultrason Imag*, 1981, 5: 253-279
- [Goss/64] Goss S A, Johnson A L, Dunn F, Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues, *J Acoust Soc Amer*, Band 2, 1978, 64: 423-457
- [Goss/80] Goss S A, Johnson A L, Dunn F, Compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues II, *J Acoust Soc Amer*, Band 1, 1980, 68: 93-108

- [Hachiya/92] Hachiya H, Ohtsuki S, Tanaka M, Dunn F, Determination of Sound Speed in Biological Tissues Based on Frequency Analysis of Pulse Response, *J Acoust Soc Am*, 1992, *88*: 1679-1686
- [Hall/90] Hall A S, Prior P V, Hand J W, Young I R, Dickinson R J, Observation by MR Imaging of in vivo temperature changes induced by radiofrequency hyperthermia, *J Comput Assist Tomogr*, 1990, *10*: 469-472
- [Harth/97] Harth T, Kahn T, Rassek M, Schwabe B, Schwarzmaier HJ, Lewin JS, Mödder U, Determination of laser induced temperature distributions using echo-shifted turboFLASH, *Magn Reson Med*, 1997, *38*: 238-245
- [Henriques/47] Henriques F C, Studies of thermal injury V: the predictability and significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury, *Arch. Pathol*, 1947, *43*: 489-502
- [Hill/67] Hill J E, Leitmann J D, Sunderland JE, Thermal conductivity of various meats, *Foot Technol*, 1967, *2*: 1143-1148
- [Hill/91] Hill D L G, Hawkes D J, Hardingham C R, The use of anatomical knowledge to register 3D blood vessel data from DAS with MR images, 1991, *1445*: 348-357
- [Hindman/66] Hindman J C, Proton resonance shift of water in the gas and liquid states, *J Chem Phys*, 1966, *44*: 4582-4592
- [Hodges/94] Hodges T C, Detmer P R, Burns D H, Beach K W, Strandness D E, Ultrasonic Three-Dimensional Reconstruction: In-Vitro and In Vivo Volume and Area Measurement, *Ultrasound Med Biol*, 1994, *20*: 719-729
- [Jäger/96] Jäger L, Müller-Lisse G U, Gutmann R, Feyh J, Thoma M, Reiser M, Erste Ergebnisse der MRT-gesteuerten laserinduzierten interstitiellen Thermotheapie von Kopf und Hals Tumoren, *Radiologe*, 1996, *36*: 236-244
- [Jacques/91] Jacques S L, Newman C, He X Y, Thermal Coagulation of Tissue, Liver studies indicate a distribution of rate parameters not a single rate parameter describes the coagulation process, Proc. Annual Winter Meeting of the American Society of Mechanical Engineers, 1991,

- [Johnson/74] Johnson F H, Eyring H, Stover B J, The theory of rate processes in biology and medicine, New York, 1974
- [Jolesz/88] Jolesz F A, Bleier A R, Jakab P, Ruenzel P W, Huttli K, Jako G J, MR Imaging of Laser-Tissue Interactions, Radiology, 1988, 168: 249-253
- [Jones/84] Jones J P, Leeman S, Ultrasonic tissue characterization: a review, Acta Electronica, Band 1-2, 1984, 26: 3-31
- [Kahn/96] Kahn T, Bettag M, Harth T, Schwabe B, Schwarzmaier H J, Mödder U, Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie von zerebralen Tumoren unter Kernspintomographischer Kontrolle, Radiologe, 1996, 36: 713-721
- [Kahn/97] Kahn T, Harth H, Schwarzmaier H J, Mödder U, MR Tomographische Temperaturquantifizierung bei 1,5 T in vitro: Vergleich von schnellen T1 Parameterbildern und einer Phasensensitiven Sequenz, Fortschr Röntgenstr, 1997, 167: 187-193
- [Konstanczak/97] Konstanczak P, Wust P, Sander B, Schründer S, Frenzel T, Wlodarczyk W, Vogl T, Müller G, Felix R, Thermometrie durch Messung der chemischen Verschiebung eines Lanthanidenkomplexes, Strahlenther Onkol, 1997, 173: 106-116
- [Kuc/76] Kuc R, Schwartz M, Micsky L V, Parametric estimation of the acoustic attenuation coefficient slope for soft tissue, IEEE Ultrason Symp Proc, 1976, 44-47
- [Kuc/77] Kuc R, Schwartz M, Finby N, Dain F, Variance reduction in the characterization of liver tissue using reflected ultrasound signals, IEEE Ultrason Symp Proc, 1977, 219-222
- [Kuc/79] Kuc R, Schwartz M, Estimating the Acoustic Attenuation Coefficient Slope for Liver from Reflected Ultrasound Signals, IEEE Trans Ultrason, Band 5, 1979, 26: 353-362
- [Kuc/80] Kuc R, Clinical Application of an Ultrasound attenuation Coefficient Estimation Technique for Liver, IEEE Trans Biomed Eng, Band 6, 1980, 27: 312-319

- [Kuc/81] Kuc R, Taylor J W, Variation of acoustic attenuation coefficient slope estimates for in vivo liver, *Ultrasound Med Biol*, 1981, 8: 403-412
- [Kuc/84] Kuc R, Estimating the Acoustic Attenuation from Reflected Ultrasound Signals: Comparison of Spectral Shift and Spectral-Difference Approaches, *IEEE Trans Acoust ASSP*, Band 1, 1984, 32: 1-6
- [LeBihan/89] LeBihan D, Delannoy J, Levin R L, Temperature Mapping with MRI imaging of molecular diffusion: application to hyperthermia, *Radiology*, 1989, 171: 853-857
- [Lizzi/97] Lizzi F L, Astor M, Liu Tian, Deng Cheri, Coleman J D, Silverman R H, Ultrasonic Spectrum Analysis for Tissue Assays and Therapy Evaluation, *Int J Imaging Syst Technol*, 1997, 8: 3-10
- [Maas-Moreno/95] Maas-Moreno R, Damianou-C-A, Sanghvi N T, Tissue temperature estimation in vivo with pulse echo, *IEEE Ultrason Symp Proc*, Band 1636, 1995, 2: 1225-1229
- [Maas-Moreno/96] Maas-Moreno R, Damianou-C-A, Noninvasive temperature estimation in tissue via ultrasound echo shifts: Part I, Analytical model, *J Acoust Soc Am*, Band 4, 1996, 100: 2514-2521
- [Maas-Moreno/96a] Maas-Moreno R, Damianou-C-A, Sanghvi N T, Noninvasive temperature estimation in tissue via ultrasound echo shifts: Part II, In vitro studies, *J Acoust Soc Am*, Band 4, 1996, 100: 2522-2530
- [Maklad/84] Maklad N F, Ophir J, Balsara V, Attenuation of Ultrasound in normal and diffuse Liver Disease, *Ultrason Imag*, 1984, 6: 117-125
- [Matthewson/87] Matthewson K K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan P J P, Biological effects of intrahepatic neodymium:yttrium-aluminium garnet laser photocoagulation in rats, *Gastroenterology*, 1987, 93: 550-557
- [Matsumoto/94] Matsumoto R, Mulkern R V, Hushek S G, Jolesz F A, Tissue Temperature Monitoring for thermal interventional therapy: comparison of T1 weighted sequences, *J Magn Reson Imaging*, 1994, 4: 65-70
- [Mendez/60] Mendez J, Keys A, Density and composition of mamalian tissue, *Metabolism*, 1960, 9: 184-188

- [Miller/83] Miller J G, Pere J E, Mottley J G, Madaras E I, Johnston P H, Blodgett E D, Thomas L J III, Sobel B E, Myocardial Tissue Characterization: An Approach based on Quantitative Backscatter and Attenuation, IEEE Ultrason Symp Proc, 1983, 782-793
- [Mitchell/45] Mitchell H H, Hamilton T S, Stegerda F R, Bean H W, The contents of the human body, J. Biol. Chem, 1945, 158: 625
- [Müller/95] Müller G, Roggan A, Laser-induced interstitial thermotherapy, SPIE Print Monograph, 1995, 1-549
- [Müller-Lisse/96] Müller-Lisse G U, Heuck A F, Stehling M K, MRT Monitoring vor, während und nach der interstitiellen laserinduzierten Thermotherapie der benignen Prostatahyperplasie, Radiologe, 1996, 36: 722-731
- [Narayana/83] Narayana P A, Ophir J, On the frequency dependence of Attenuation in Normal and Fatty Liver, IEEE Trans Ultrason Su, Band 6, 1983, 30: 379-383
- [Nasoni/82] Nasoni R L, Bowen T, Dewhirst M W, Roth H, In Vivo Temperature Dependence of the Speed of Sound in Mammalian Tissue and its Possible Use in Hyperthermia, Natl Cancer Inst Monogr, 1982, 61: 501-504
- [Nasoni/87] Nasoni R L, Bowen T, Ultrasonic speed as a parameter for noninvasive thermometry, Automedica, Band 4, 1987, 8: 269-281
- [Noeske/00] Noeske R, Anwendung der Hochfeld-(3-Tesla)-NMR-Tomographie: Abbildung des menschlichen Herzens und NMR-Thermographie an Phantomen für eine Tiefenhyperthermie, Dissertation Fachbereich Physik, 2000, Berlin,
- [O'Donnel/77] O'Donnel M, Mimbs J W, Sobel B E, Miller J G, Ultrasonic Attenuation of myocardial Tissue: Dependence on Time after Excision and on Temperature, J Acoust Soc Am, 1977, 62: 1054-1057
- [O'Donnel/79] O'Donnel M, Miller J G, Mechanism of Ultrasonic Attenuation in Soft Tissue, Ultrasonic Tissue Characterization, 1979, 37-40

- [O'Donnel/83] O'Donnel M, Effects of Diffraction on Measurements of the Frequency-Dependent Ultrasonic Attenuation, IEEE Trans Biomed Eng, Band 6, 1983, 30: 320-325
- [Olsrund/99] Olsrund J, Wirestam R, Persson B R R, Tranberg K-G, Simplified Treatment Planning for interstitial Laser Thermotherapy by disregarding light transport: A numerical study, Lasers in Surgery and Medicine, 1999, 25: 304-314
- [Ophir/78] Ophir J, Maklad N F, A new stochastic C-scan technique for attenuation measurement in tissue equivalent material, Proc 23rd Ann Meet AIUM, 1978,
- [Ophir/82] Ophir J, Maklad N F, Bigelow R H, Ultrasonic Attenuation Measurement of in vivo Human Muscle, Ultrason Imag, 1982, 4: 290-295
- [Ophir/84] Ophir J, Shawker T H, Maklad N F, Miller J G, Flax S W, Narayana P A, Jones J P, Attenuation Estimation in Reflection: Progress and Prospects, Ultrason Imag, 1984, 6: 349-395
- [Ophir/89] Ophir J, Johnson W, Yazdi Y, Shattuck D, Mehta D, Correlation artifacts in speed of sound estimation in scattering media, Ultrasound in Med & Biol, Band 4, 1989, 15: 341-353
- [Ophir/91] Ophir J, Moriya T, Yazdi Y, A single transducer transaxial compression technique for the estimation of sound speed in biological tissues, Ultrason Imag, 1991, 13: 269-279
- [Pennes/48] Pennes H H, Analysis of tissue and arterial blood temperatures in resting forearm, J. Appl. Physiol, 1948, 1: 93-122
- [Philipp/94] Philipp C, Bollow M, Krasicka-Rohde E, Fobbe F, Berlien H P, Color-coded duplex sonography as a new method for monitoring of laser induced thermotherapy, Clinical Application of Modern Imaging Technology II, SPIE Proc, 1994, 287-294
- [Porter/99] Porter B C, Rubens D J, Parker J K, Three Dimensional Frameless Fusion of Ultrasound Liver Volumes, IEEE International Ultrasonics Symposium, 1999,

- [Ribault/98] Ribault M, Chapelon J Y, Cathignol D, Gelet A, Differential Attenuation Imaging for the Characterization of High Intensity Focused Ultrasound Lesions, *Ultrason Imag*, 1998, 20: 160-177
- [Robinson/72] Robinson T C, Lele P P, An Analysis of lesion development in the brain and plastics by high intensity focused ultrasound at low megahertz frequencies, *J Acoust Soc Am*, 1972, 51: 1333-1351
- [Roggan/97] Roggan A, Dosimetrie thermischer Laseranwendungen in der Medizin: Untersuchung der optischen Gewebeeigenschaften und physikalisch-mathematische Modellentwicklung, Hrsg.: Müller G, Berlien H P: Landsberg/Lech, ecomed, 1997
- [Rohde/96] Rohde E, Phillip C, Berlien H P, Untersuchungen zur Farbkodierten Duplexsonografie (FKDS)-Kontrolle der Interstitiellen Laserinduzierten Thermotherapie (LITT), *Lasermedizin*, Band 3-4, 1996, 12: 121-129
- [Sapareto/84] Sapareto S A, Dewey W C, Thermal dose determination in cancer therapy, *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1984, 10: 787-800
- [Schmidt/83] Schmidt R F, Thews G, *Physiologie des Menschen*, 1983, Berlin, Springer,
- [Seip/95] Seip R, Ebbini E E, Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound, *IEEE Trans Biomed Eng*, Band 8, 1995, 42: 828-839
- [Seip/96] Seip R, VanBaren P, Cain A C, Ebbini E S, Noninvasive real-time multipoint temperature control for ultrasound phased array treatments, *IEEE Trans Ultrason*, Band 6, 1996, 43: 1063-1073
- [Shin/97] Shin G S, Helfmann J, Die Temperaturabhängigkeit der Ultraschallgeschwindigkeit in biologischen Medien, Dissertation Fachbereich Physik, 1997, Berlin,
- [Simon/97] Simon C, VanBaren P, Ebbini S, Quantitative analysis and applications of non-invasive temperature estimation using diagnostic ultrasound, *IEEE International Ultrasonics Symposium*, 1997,

- [Simon/98] Simon C, VanBaren P, Ebbini E S, Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound, *Trans Ultrason*, Band 4, 1998, 45: 1088-1099
- [Simon/98a] Simon C, VanBaren P, Ebbini E S, Motion Compensation Algorithm for non-invasive two dimensional temperature estimation using diagnostic pulse-echo ultrasound, *SPIE Bios: Surgical Applications of Energy*, 1998,
- [Stephanishen/71] Stephanishen P R, Transient radiation in a piston in an infinite planar baffle, *J Acoust Soc Am*, 1971, 49:
- [Takata/77] Takata A N, Zanevald L, Richter W, Laser-induced thermal damage in skin, *USAF School of Aerospace Med. Brooks AFB*, Band TX. Rep, 1977, SAM-TR-77-38
- [Taylor/89] Taylor K J W, Wells P N T, Tissue Characterization, *Ultrasound Med Biol*, 1989, 15: 421-428
- [Vaezy/01] Vaezy S, Shi X, Martin R W, Chi E, Nelson P I, Baily M R, Crum L A, Real-Time Visualization of High Intensity Ultrasound Treatment using Ultrasound Imaging, *Ultrason Med Biol*, Band 1, 2001, 27: 33-42
- [Vogl/95] Vogl TJ, Müller P K, Hammerstingel R, Malignant liver tumors treated with MR imaging guided laser induced thermotherapy: Technique and prospective results, *Radiology*, 1995, 169: 257-265
- [Vogl/97] Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Roggan A, Felix R, Magnetic resonance imaging guided abdominal interventional radiology: laser induced thermotherapy of liver metastases, *Endoscopy*, 1997,
- [Vogl/00] Vogl T J, Mack M G, Roggan A, Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen, *Deutsches Ärzteblatt*, Band 37, 2000, 97: 2386-2391
- [Wells/69] Wells P N T, *Physical Principles of Ultrasonic Imaging*, 1969, London New York, Academic Pr,
- [Wells/77] Wells P N T, *Biomedical Ultrasonics*, 1977, New York, Academic Press, 110-137

- [Welch/84] Welch A J, The thermal response of laser irradiated tissue, IEEE Journal of Quantum Electronics, Band 12, 1984, 20: 1471-1481
- [Whelan/99] Whelan W M, Wyman D R, Dynamic Modeling of Interstitial Laser Photocoagulation: Implications for Lesion Formation in Liver in Vivo, Lasers in Surgery and Medicine, 1999, 24: 202-208

Danksagung

Ich möchte all denjenigen danken, durch deren Unterstützung es mir möglich war, diese Arbeit während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik in St. Ingbert anzufertigen.

Mein Dank gilt insbesondere:

Dem ehemaligen Institutsleiter Herrn Prof. Dr. Klaus Gersonde, und seinem Nachfolger, Herrn Prof. Dr. Günter Fuhr, die mir durch die Anstellung am Institut die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit ermöglichten.

Herrn Dr. Rainer Schmitt, dem Leiter der Abteilung Ultraschall, für die guten Arbeitsbedingungen unter denen ich in einem für mich neuen Gebiet arbeiten konnte.

Herrn Dr. Bernhard Kleffner, für die Anregungen zur Thematik dieser Arbeit. Als Arbeitsgruppenleiter der Ultraschall-Anwendungstechnik hat er stets sowohl fachliche als auch persönliche Unterstützung bereitgestellt. Ich danke ihm für das entgegengebrachte Vertrauen und Engagement, durch das ich in vielen freundschaftlichen Diskussionen meinen Horizont stets erweitern konnte.

Herrn Prof. Dr. U. Hildebrandt vom Institut für allgemeine Chirurgie und Abdominalchirurgie, und Herrn Prof. Dr. M. Menger, Abteilung für Klinisch-Experimentelle Chirurgie der Chirurgischen Klinik der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar, für die Möglichkeit zur Durchführung der in-vivo Messung.

Frau Margarete Rassek vom Zentrum für Radiologie und Herrn Dr. Harald Busse vom Institut für Lasermedizin der Heinrich Heine Universität in Düsseldorf für die Durchführung der Magnetresonanz Messungen.

Herrn Dr. Ingolf Mesecke von Rheinbaben von der Laser- und Medizin-Technologie gGmbH in Berlin für die Durchführung der Simulationsrechnungen zur LITT.

Weiterhin allen Mitarbeitern der Abteilung Ultraschall für das freundliche Arbeitsklima und besonders den Herren Dipl. Ing. Steffen Tretbar, Eike Weiss, Ulrich Müller, Matthias Hoß, Stefan Schreiner, Hans-Jörg Peter und Martin Bauer für die Unterstützung bei zahlreichen Messungen und bei Fragen der C-Programmierung.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln erstellt habe.

Im Oktober 2001,

Robert Lemor

Publikationsliste

Veröffentlichungen

Kindt J, Lemor R, 3-dimensionale Datenerfassung - Entwicklung und Bau eines Laser Scanners, Junge Wissenschaft 35 (1994)

Lemor R M, Kruger M B, Wieliczka D M, Swafford J R, Spencer P, Spectroscopic and Morphologic Characterization of the Dentin / Adhesive Interface, Journal of Biomedical Optics 4(1): 22-27 (1999)

Silva S L, Lemor R M, Leibsle F M, STM studies of methanol oxidation to formate on Cu(110) surfaces: sequential dosing experiments, Surf. Sci. 421:135-146 (1999)

Silva S L, Lemor R M, Leibsle F M, STM studies of methanol oxidation to formate on Cu(110) surfaces: codosing experiments, Surf. Sci. 421:146-152 (1999)

Lemor R, Kruger M B, Wieliczka D M, Spencer P, May T, Dentin Etch Chemistry Investigated by Raman and Infrared Absorption Spectroscopy, Journal of Raman Spectroscopy 31:171-176 (2000)

M. H. Manghnani, M. Prasad, P. V. Zinin, Y. Wang, J. Balogh, S. K. Deb, R. Lemor, *Characterization of SiCfiber/SiCmatrix Composites by Ultrasonics, Scanning Acoustic Microscopy and Raman Spectroscopy*, in R. E. Green, Jr., T. Kushi, N. Saito, N. Takeda, B.B. Djordjevic ed., *Nondestructive Characterization of Materials X*:175-184, Elsevier Amsterdam (2001).

Lemor R M, Kleffner B V, Tretbar S, Schmitt R M, Ultrasound temperature and Attenuation Monitoring for Controlling the Laser Induced Thermo Therapy, Acoustical Imaging, 25:395-400 (2000)

Patente

Kindt J, Lemor R, Verfahren und Vorrichtung zur physischen Simulation vorgegebener Profile bei einer Fortbewegung, Patentschrift DE 195 07 507 (1995)

Kleffner B, Lemor R, Willig H, Verfahren und Vorrichtung zur gezielten Wärmedeposition in ein Material, Aktenzeichen PCT / EP99 / 06867, (1999)

Konferenzbeiträge

Lemor R, Wieliczka D M, Kruger B and Spencer P, Influence of Surface Treatment on the Adhesive / Dentin Interface Studied with Raman Spectroscopy, 76th Meeting Int Ass Dent Res., June 24-27, Nizza Frankreich (1998)

Wieliczka D M, Lemor R, and Spencer P, Infrared Spectroscopy at the Dentin Adhesive Interface, 76th Meeting Int Ass Dent Res., June 24-27, Nizza Frankreich (1998)

Lemor R, Kleffner B, Untersuchung eines nicht-invasiven Monitorverfahrens mit Ultraschall zur Dosimetrie der Lasertherapie, Sonderveranstaltung „Präsentation von aktuellen Forschungsergebnissen auf dem Gebiet neue Lasertechniken zur on-line und in-vivo Diagnostik“ MEDICA (1999)

Kleffner B, Lemor R, 2-Dimensional Temperature Mapping in Laser-Induced Tissue Coagulation Employing Diagnostic Ultrasound, (invited lecture); 14. Jahrestagung der Deutsch-Chinesischen Gesellschaft für Medizin, Heidelberg 1999

Kleffner B, Lemor R, Non-Invasive Temperature Mapping by Ultrasound - an Approach for Thermal Index Measurement, (invited lecture); Internat. Workshop on Diagnostic Ultrasound: Safety and Performance, Bonn (2000)

Lemor R, Kleffner B, Interventionelle Ultraschalldiagnostik für therapeutische Eingriffe an Leber und Prostata, 15. Treffpunkt Medizintechnik, 31.5.01 Berlin (2001)

Stachs O, Lemor R, Stave J, Kleffner B, Guthoff R, Grundlagenuntersuchungen zur Ermittlung von thermisch bedingten Gewebeveränderungen bei Laser- Applikation am Auge mittels hochfrequenten Ultraschalls, Laser World of Photonics, München (2001)

Kleffner B, Tretbar S, Lemor R, Intraoperative ultrasound and potential applications in orthopedic surgery, 2nd Int. Symposium on Computer Assisted Total Joint Surgery, 6.-7 Sept. Tuttlingen (2001)

Kleffner B, Lemor R, Tretbar S, Selektive Knochen-Darstellung mittels Ultraschall, intraoperative Einsatzgebiete in der Orthopädie und Unfall-Chirurgie, 25. Dreiländertreffen der DEGUM-SGUM-ÖGUM Ultraschall 2001, 26-29. Sept Nürnberg (2001)

Lemor R, Kleffner B, Quantitative Ultraschall-Diagnostik zur Echtzeit-Kontrolle
thermotherapeutischer Eingriffe, 25. Dreiländertreffen der DEGUM-SGUM-ÖGUM
Ultraschall 2001, 26-29.Sept Nürnberg (2001)

Im Oktober 2001

Robert Lemor

Lebenslauf**Robert Maximilian Lemor**

geboren am 23.07.1974 in Saarbrücken

Schulbildung

1980-82	Grundschule in Wesel, Niederrhein
1982-83	Colegio Aleman Alexander von Humboldt, Mexiko City, Mexiko
1983-84	Grundschule in Wesel, Niederrhein
1984-88	Andreas Vesalius Gymnasium, Wesel
1988-89	Heinrich von Gagern Gymnasium, Frankfurt am Main
1989-90	Gymnasium Hohe Landesschule, Hanau
1990-91	North Thurston High School, Lacey, Washington State, USA
1991-93	Gymnasium Hohe Landesschule, Hanau
1993	Schulabschluß mit Abitur

Bundeswehr

1993-94	Grundwehrdienst bei der Deutschen Luftwaffe in Goslar und Frankfurt am Main
---------	---

Studium

1994-97	Studium des Maschinenbau und der Physik an der Technischen Universität Carolo Wilhelmina, Braunschweig
1997	Vordiplom in Physik
1997-98	Studium an der University of Missouri - Kansas City, Fulbright Stipendium
1998	Master of Science in Physics, Titel der Diplomarbeit: "Micro-Raman- and Infrared Absorption Studies on Human Dentin/Adhesive Interfaces"

Praktika

1989	Schülerpraktikum - Deutsche Lufthansa AG, Frankfurt/Main
1993	Forschungspraktikum – Center for in-vivo microscopy Dept. Radiology, Duke University, Durham, North Carolina, USA

- 1993 Praktikum – Institut für Flugmechanik, Deutsche
Forschungsanstalt für Luft- und Raumfahrttechnik
e.V., Braunschweig
- 1994 Praktikum - VARTA Batterie AG, Hannover
- 1998 Forschungsaufenthalt – Hawaii Institute of
Geophysics, University of Hawaii, Honolulu, USA
- 1999 Praktikum - Arthur Andersen Mittelstandsberatung,
Düsseldorf

Anstellungen

- 1998 Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft,
Institut für Halbleiterphysik und Optik, Technische
Universität Braunschweig
- Seit 16.3.99 Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter,
Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik, St.
Ingbert

Extracurriculares

- 1993 Teilnahme an “Jugend forscht”, 2. Bundessieger im
Fachgebiet Physik, Sonderpreis der
Bundesregierung
- 1995 Teilnahme “Jugend forscht”, 2. Landessieger
Rheinland Pfalz im Fachgebiet Technik

Im Oktober 2001

Robert Lemor