

# 3D Kontrastmittel - Ultraschall in der Behandlung maligner Hirntumore – intraoperative Anwendung

## - 10. CURAC Jahrestagung 2011 -

<sup>1</sup>F. Arlt, A<sup>1</sup>. Müns, <sup>2</sup>C., Chalopin Ph.D., <sup>1</sup>J. Meixensberger M.D. Ph.D., <sup>1</sup>A D. Lindner M.D.

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinik Leipzig, Germany

<sup>2</sup> Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS), University Leipzig, Germany

Kontakt: felix.arlt@medizin.uni-leipzig.de

### Abstract:

Zur intraoperativen Resektionskontrolle ist der B-Mode Ultraschall (US) trotz breiter Verfügbarkeit und einfacher Anwendung aktuell auf Grund mangelnder Differenzierung von Tumor, Tumorgrenzen, Tumorödem und Tumorresten nur teilweise geeignet. Eine Lösung für dieses Problem könnte die Anwendung von Ultraschallkontrastmittel zur Tumordarstellung und Resektionskontrolle sein. Hierzu wurde bei 15 Patienten ein intraoperativer Ultraschall, jeweils vor und nach Kontrastmittelgabe durchgeführt. Die Aufnahme erfolgte nach Einbindung in die Neuronavigation (LOCALITE®) mit einer Linear-, bzw. Sektorsonde und anschließender 3D Rekonstruktion des Ultraschalldatensatzes. Nach Segmentierung der Tumore im präoperativen MRT, im 3D US mit und ohne KM wurden die Daten ausgewertet. Hierzu erfolgte der Vergleich der Tumolvolumina. Es zeigte sich im Vergleich zum MRT ein tendenziell höherer Overlapping Index (Dice Similarity Index) bei kontrastverstärktem Ultraschall ohne statistische Signifikanz.

Schlüsselworte: Intraoperativer Ultraschall, Kontrastmittel Ultraschall, Neuronavigation

## 1 Problem

In der intraoperativen Bildgebung bei der Behandlung von malignen Hirntumoren stellt der B-Mode Ultraschall bei sich stetig verbesserter Bild-, Auflösungs-, und Aufnahmequalität eine Standardanwendung dar. Einschränkungen ergeben sich in der Differenzierung von Tumorgrenzen, Tumorresten bzw. durch ein häufig auftretendes perifokales Hirnödem. Insbesondere in der Resektionskontrolle ist somit der B-Mode nicht suffizient [1-3]. Eine Lösung für dieses Problem könnte die intraoperative Anwendung von Ultraschall - Kontrastmittel sein. Wird der aufgenommene Kontrastmittel- Ultraschalldatensatz zusätzlich in die Neuronavigation eingebunden, könnte eine detailliertere Darstellung von Tumor, Tumorgrenzen sowie etwaigen Tumorresten nach Resektion auch im Kontext der präoperativen Planung und intraoperativen Situation möglich sein. In der Arbeit sollen erste Ergebnisse und technische Aspekte des 3D rekonstruierten und Kontrastmittel verstärkten Ultraschalls in der Anwendung bei malignen Hirntumoren aufgezeigt werden.

## 2 Methoden

In die Untersuchung wurden insgesamt 15 Patienten (9 m, 6 f, mittleres Alter 47,5 (39 – 63Jahre) mit histologisch gesicherten Glioblastom eingeschlossen. Alle Patienten wurden mikrochirurgisch unter Anwendung der Neuronavigation, welche ein Navigationssystem (Sononavigator, LOCALITE, St. Augustin, Deutschland) mit einem optischen Trackingssystem kombiniert (NDI Polaris, Northern Digital Inc., Waterloo Canada), operiert. Für die Einbindung von 3D Ultraschalldaten wurde ein Ultraschallgerät (Toshiba Aplio XG) mit einer linearen Sonde (PLT704SBT) sowie einer Sektorsonde (PST65AT) über eine DVI (Digital Visual Interface) angebunden. Die auf dem Navigationssystem installierte Software verarbeitet und visualisiert die Daten der angebundenen Geräte.

Präoperativ wurde zur Planung der Neuronavigation ein T1 MRT – Datensatz angefertigt. Dieser diente zur Definition von Eintritts- und Zielpunkt, welche in der Navigationssoftware festgelegt wurden. Im gleichen Schritt erfolgte ebenfalls die Definition von 5-8 Markerpunkten im MRT Datensatz.

Die definierten Markerpunkte dienten im OP-Saal der markerbasierten Referenzierung zwischen Patient und MRT Datensatz. Zur Verbesserung des Registrierungsergebnisses wurde eine oberflächenbasierte Referenzierung angeschlossen.

Vor Resektion des Hirntumors wurden transdurale Ultraschall Datensätze sowohl ohne als auch mit Kontrastmittelapplikation akquiriert. Von dem Ultraschallkontrastmittel SonoVue wurden sowohl vor als auch nach Resektion 2,4 ml intravenös über eine Applikationspumpe (VueJect von Bracco Imaging) appliziert. Dabei handelt es sich um Mikrobläschen (Durchmesser  $1\mu\text{m}$ ), welche mit einem echogenen Gas (Schwefelhexafluorid) gefüllt sind.

Durch Übertragung der Ultraschall- und zugehörigen Trackingdaten konnte im Navigationssystem eine Rekonstruktion der Ultraschalldaten erfolgen, bei welcher die entsprechenden Videobilder in die korrespondierende Voxel Ebene des Volumens abgebildet wurden. Bei Auftreten von Mehrfachinformationen für ein Voxel erfolgte eine Mittelung. In Abbildung 1 sind präoperativer MRT Datensatz und überlagert der rekonstruierte Ultraschall Datensatz zu sehen.

Postoperativ wurden die Tumore im MRT, im US-3D Datensatz ohne KM und im US-3D Datensatz mit KM mit der Software ITK-SNAP segmentiert. Die Extrahierung des Tumors im MRT konnte mit halb-automatischen Verfahren durchgeführt werden („deformable model“) [6]. Ein Seed-Point wird im Zentrum des Tumors initialisiert und verformt sich so, dass die segmentierte Region alle Voxel mit ähnlichen Graustufen enthält. Bei schlecht abgrenzbarer Echogenität im 3D-US wurde manuell segmentiert. Über die im Navigationssystem gespeicherten Transformationsmatrizen konnten sowohl MRT als auch 3D Ultraschall Datensatz in das Referenzkoordinatensystem transformiert und somit überlagert werden. Wenn die Tumoren schlecht überlagert waren durch, z.B. durch aufgetretenen Brainshift, wurden mit Hilfe eines ITK-basierten Programms die beste Translation berechnet und angewendet. Die Visualisierung wurde mit der Open Source Software MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit) durchgeführt.

Die Datenanalyse wurde mit VALMET realisiert. Hier wurden die einzelnen Tumorummengen dargestellt und Vergleichsparametern berechnet. Als markante Parameter dienen der Overlapping- Index (Dice similarity Index) und die Hausdorff - Distanz als maximale Abweichung innerhalb der Tumorummengen.

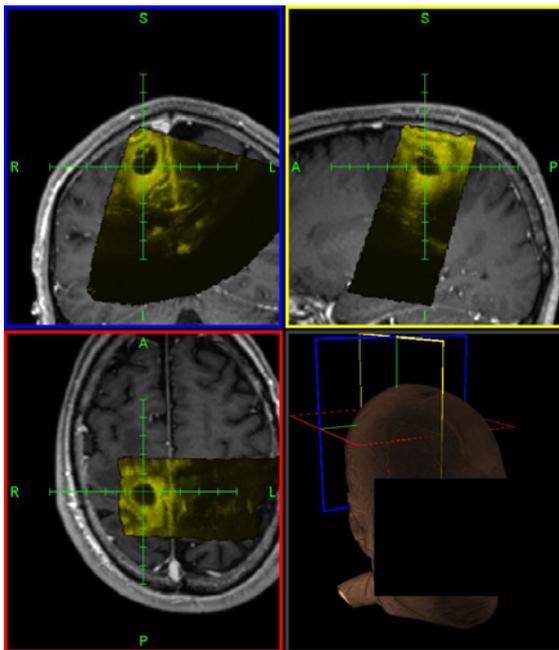


Abb 1: In das präoperative MRT integrierter Datensatz 3D Ultraschall mit Kontrastmittel

### 3 Ergebnisse

Alle Tumore zeigten während der Untersuchung eine deutliche Kontrastmittelaufnahme. Das verwandte Kontrastmittel zeigte keine ungewünschte pharmakologische Wirkung (allergische Reaktion etc.).

Der Fehler in der Neuronavigation, welcher durch die Patientenregistrierung bedingt war, beschränkte sich in allen Fällen auf  $< 1,5\text{ mm}$ . Beim Vergleich der Tumorummengen zeigte sich jeweils im Vergleich zum präoperativen 3D MRT ein höherer Overlapping - Index sowie eine geringere Hausdorff - Distanz bei den kontrastmittelverstärkten Ultraschallaufnahmen (Tab 1). Die tendenziellen Unterschiede ergeben im T-Test mit  $p < 0.5$  kein signifikantes Ergebnis.

	DSI (mean)	Hausdorff- (mean in mm) Distanz
MRT/ cUS	0,84	1,44
MRT/ US	0,77	1,52

Tab 1: Dice Similarity Index (DSI) und Hausdorff - Distanz im Vergleich Ultraschall mit (cUS) und ohne (US) Kontrastmittel.

## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Evaluierung der Aussagekraft des 3D rekonstruierten Kontrastmittel verstärkten intraoperativen Ultraschalls im Rahmen der mikrochirurgischen Entfernung des Tumors. Die vorliegenden Daten belegen in einer ersten Pilotstudie, dass die Informationen aus dem Ultraschallbild mit Kontrastmittel dem B-Mode Bild in einzelnen Parametern überlegen sind. Inwieweit bei den verschiedenen Hirntumoren eine bessere Darstellung von Tumorresten versus Resektionsrand möglich ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Die 3D Rekonstruktion ermöglicht neben der verbesserten Orientierung auch eine Vergleichbarkeit mit prä- und postoperativem MRT als Goldstandard. Die bisherigen Ergebnisse stimmen optimistisch, dass in der Zukunft der 3D-Ultraschall mit Kontrastmittel eine echte intraoperative Alternative bietet.

## 5 Referenzen

- [1] Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydrsen SH, Hernes TA, Unsgaard G.: *Acta Neurochir.* 2008 Oct;150(10):1033-41
- [2] Computer-assisted 3D ultrasound-guided neurosurgery: technological contributions, including multimodal registration and advanced display, demonstrating future perspectives. Nagelhus Hernes TA, Lindseth F, Selbekk T, Wolff A, Solberg OV, Harg E, Rygh OM, Tangen GA, Rasmussen I, Augdal S, Couweleers F Unsgaard G: *Int J Med Robot.* 2006 Mar;2(1):45-59
- [3] Intra-operative imaging with 3D ultrasound in neurosurgery. Unsgård G, Solheim O, Lindseth F, Selbekk T.: *Acta Neurochir Suppl.* 2011;109:181-6.
- [4] Feasibility of contrast-enhanced sonography during resection of cerebral tumours: initial results of a prospective study. Engelhardt M, Hansen C, Eyding J, Wilkening W, Brenke C, Krogias C, Scholz M, Harders A, Ermert H, Schmieder K.: *Ultrasound Med Biol.* 2007 Apr;33(4):571-5
- [5] Trantakis C, Meixensberger J, Lindner D, Strauss G, Grunst G, Schmidtgen A, Arnold S (2002) Iterative neuronavigation using 3D ultrasound. A feasibility study. *Neurol Res* 24(7):666–670
- [6] Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G (2006) User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability *Neuroimage* 31:1116-1128