

Aus der  
**Radiologischen Klinik der Universität Heidelberg**  
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus)  
**Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie**  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus)

**Entwicklung eines service-orientierten und  
workflow-basierten Verfahrens zur automatisierten  
patientenübergreifenden Analyse von  
radioonkologischen Bild- und  
Bestrahlungsplanungsdaten**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum  
(Dr. sc. hum.)  
der  
Medizinischen Fakultät Heidelberg  
der  
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von  
**Nina Bougatf (geb. Mohr)**

aus  
Itzehoe  
2019



Dekan: Herr Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus



# Widmung

*Für meine Familie  
und in liebevollem Gedenken an meine Schwester Lea*



---

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>i</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>xiii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>xvii</b>
<b>I Einleitung und Grundlagen</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1 Hintergrund . . . . .	3
1.2 Problematik und Motivation . . . . .	4
1.3 Visionen . . . . .	5
1.4 Zielsetzung . . . . .	6
1.4.1 Technische Ziele . . . . .	7
1.4.2 Radioonkologische Fragestellungen . . . . .	9
1.5 Aufbau dieser Arbeit . . . . .	10
<b>2 Grundlagen der Strahlentherapie</b>	<b>13</b>
2.1 Einführung in die Strahlentherapie . . . . .	13
2.1.1 Strahlentherapieketten . . . . .	15
2.2 Relevante Bestrahlungstechniken . . . . .	16
2.2.1 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT) . . . . .	17
2.2.2 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) . . . . .	17
2.2.3 Volumenmodulierte Radiotherapie (VMAT) . . . . .	18
2.2.4 Intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) . . . . .	18
2.3 Grundlagen der Indikationsstellung . . . . .	18
2.4 Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) . . . . .	19
2.4.1 Überblick über ZNS-Tumoren . . . . .	19
2.4.2 Gliome . . . . .	21
2.5 Strahlentherapie in Heidelberg . . . . .	22
<b>II Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank</b>	<b>25</b>
<b>3 Forschungsdatenbank - Methoden und Techniken</b>	<b>27</b>

3.1	Beschreibung des klinischen Workflows und der relevanten Daten und Quellsysteme . . . . .	27
3.1.1	Beschreibung des klinischen Workflows . . . . .	27
3.1.2	Relevante Informationssysteme und zugehörige Daten . . . . .	28
3.2	Techniken zur Speicherung und Kommunikation medizinischer Daten . . . . .	30
3.2.1	Proprietäre und etablierte medizinische Bilddatenformate . . . . .	31
3.2.2	Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) . . . . .	31
3.2.3	Health Level 7 (HL7) . . . . .	36
3.3	Techniken zur Integration klinischer Daten für die Forschung . . . . .	37
3.3.1	Data-Warehouse-Systeme . . . . .	37
3.3.2	Electronic Data Capture Systeme . . . . .	38
3.3.3	Tumordokumentationssysteme . . . . .	39
3.3.4	Elektronische Patientenakten . . . . .	40
3.3.5	Telemedizinplattformen . . . . .	41
<b>4</b>	<b>Forschungsdatenbank - Ergebnisse</b>	<b>43</b>
4.1	Hintergrund und Entstehung der Forschungsdatenbank . . . . .	43
4.1.1	Aufbau ULICE Studiendokumentationssystem . . . . .	43
4.1.2	Ausbau zur HIRO Forschungsdatenbank . . . . .	44
4.2	Toolauswahl . . . . .	45
4.3	Systemkomponenten . . . . .	46
4.3.1	Webbasiertes Dokumentationssystem . . . . .	46
4.3.2	Webbasiertes Administrationssystem . . . . .	47
4.3.3	Webbasierter DICOM-RT-Viewer . . . . .	48
4.4	Mandantenkonzept . . . . .	53
4.5	Berechtigungskonzept . . . . .	54
4.6	Dokumentationsmodule . . . . .	54
4.6.1	Allgemeine Dokumentationsmodule . . . . .	55
4.6.2	Studienspezifische Dokumentationsmodule . . . . .	56
4.7	Integration in Kliniksysteme . . . . .	58
4.7.1	Stammdatenimport aus dem KIS via HL7-ADT . . . . .	58
4.7.2	Therapieimport aus dem OIS via HL7-DFT . . . . .	60
4.7.3	Import von Befunden mit HL7-ORU . . . . .	60
4.7.4	Bild- und Bestrahlungsplanungsdatenimport aus den PACS via DICOM . . . . .	61
4.7.5	Import von PDF-Bestrahlungsprotokollen . . . . .	62
4.7.6	Import der Tumorbasisdokumentation aus dem KIS . . . . .	62
4.7.7	Import weiterer Daten . . . . .	62
4.8	Datenerhebungsworkflow . . . . .	62
4.9	Exportmöglichkeiten und Plausibilitätschecklisten . . . . .	64
4.10	Unterstützung von Forschungsprojekten . . . . .	65
4.11	Externer Zugriff . . . . .	66
<b>5</b>	<b>Forschungsdatenbank - Diskussion der Methoden und Techniken</b>	<b>67</b>
5.1	CHILI/Telemedizinakte als zentrale radioonkologische Forschungsdatenbank . . . . .	67

<b>III Implementierung einer service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform für die Radioonkologie</b>	<b>69</b>
<b>6 Analyseplattform - Methoden und Techniken</b>	<b>71</b>
6.1 Beschreibung der in wissenschaftlichen Auswertungen relevanten radioonkologischen Zielgrößen . . . . .	71
6.2 Techniken zur Analyse radioonkologischer Daten . . . . .	74
6.2.1 Techniken zur Analyse klinischer Daten . . . . .	74
6.2.2 Bildverarbeitungstechniken . . . . .	77
6.2.3 Dosisanalysetechniken . . . . .	81
6.3 Techniken zur Automatisierung von Bildverarbeitungsprozessen . . . . .	87
6.3.1 Scripting . . . . .	87
6.3.2 Data Flow Programming bzw. Pipelining . . . . .	89
6.3.3 Visual Data Flow Programming . . . . .	90
6.4 Techniken zur Integration von Analysetools und Datenbanken . . . . .	92
6.4.1 Datenmodellierung mit XML . . . . .	93
6.4.2 Web Services zur Integration von Analysetools und Datenbanken . . . . .	94
6.4.3 Scientific Workflows und Scientific Workflow Management Systeme zur Realisierung von Analyseprozessen . . . . .	97
<b>7 Analyseplattform - Ergebnisse</b>	<b>105</b>
7.1 Systemarchitektur . . . . .	105
7.2 Software-Module . . . . .	106
7.3 Datenmodell . . . . .	107
7.4 Toolauswahl . . . . .	109
7.4.1 Tools für die DICOM-Anbindung . . . . .	109
7.4.2 Bildverarbeitungs- und Dosisanalysetools . . . . .	109
7.4.3 Statistiktools . . . . .	109
7.5 Datenbankanbindung . . . . .	110
7.6 Anbindung der Analysetools . . . . .	110
7.6.1 Vorarbeiten zur Anbindung des Bildverarbeitungs- und Dosisanalysetools VIRTUOS . . . . .	110
7.6.2 Wrapperklassen zur Anbindung der Analysetools . . . . .	111
7.7 Implementierte Web Services . . . . .	112
7.7.1 HIRO Database Web Services . . . . .	112
7.7.2 MOSAIQ Database Web Services . . . . .	112
7.7.3 DICOM Web Services . . . . .	113
7.7.4 Python Web Services . . . . .	113
7.7.5 VIRTUOS Web Services . . . . .	115
7.7.6 gnuplot Web Service . . . . .	116
7.7.7 R Web Services . . . . .	117
7.8 Integration der Web Services in ein WMS und Aufbau einer Workflow-Bibliothek . . . . .	118
7.8.1 Toolauswahl . . . . .	118
7.8.2 Einbindung der Web Services in Taverna . . . . .	118
7.8.3 Aufbau einer Workflow-Bibliothek . . . . .	119

<b>8</b>	<b>Analyseplattform - Diskussion der Methoden und Techniken</b>	<b>121</b>
8.1	XML-basiertes Datenmodell . . . . .	121
8.2	Eingesetzte Softwaretools . . . . .	122
8.2.1	DICOM-Tools dcm4che, dcmtk und pydicom . . . . .	123
8.2.2	Statistiktool R . . . . .	124
8.2.3	Bild- und Dosisanalysetool VIRTUOS . . . . .	124
8.3	Integration von Analysetools und Datenbanken mit Web Services . . . . .	126
8.4	Scientific Workflows zur Automatisierung von Analyseprozessen . . . . .	128
<b>IV</b>	<b>Evaluation des Ansatzes anhand einer typischen radioonkologischen Fragestellung</b>	<b>131</b>
<b>9</b>	<b>Nachweis der generellen Machbarkeit anhand einer typischen radioonkologischen Fragestellung</b>	<b>133</b>
9.1	Automatische Rezidivanalyse bei Partikeltherapiepatienten mit einem Gliom	133
9.1.1	Beschreibung der Fragestellung . . . . .	133
9.1.2	Beschreibung des Patientenkollektivs . . . . .	134
9.1.3	Beschreibung der verwendeten Daten . . . . .	134
9.1.4	Beschreibung der notwendigen Analyseschritte . . . . .	135
9.1.5	Design der Analyseworkflows . . . . .	136
9.1.6	Ergebnisse der automatischen Analyse . . . . .	140
9.1.7	Bewertung der Ergebnisse . . . . .	143
9.1.8	Bedeutung des Projektes für diese Arbeit . . . . .	143
<b>V</b>	<b>Konkreter Einsatz und Weiterentwicklung der Analyseplattform in verschiedenen Forschungsprojekten</b>	<b>145</b>
<b>10</b>	<b>Nachweis der Anwendbarkeit des Ansatzes in einem realen Forschungsprojekt mit einem größeren Patientenkollektiv</b>	<b>147</b>
10.1	Automatisierte Dosis-Volumen-Analyse bei Patienten mit einem Glioblastom	147
10.1.1	Abgrenzung und Eigenanteil . . . . .	147
10.1.2	Beschreibung der Fragestellung . . . . .	148
10.1.3	Beschreibung des Patientenkollektivs . . . . .	149
10.1.4	Beschreibung der verwendeten Daten . . . . .	150
10.1.5	Beschreibung der notwendigen Analyseschritte . . . . .	150
10.1.6	Design der Analyseworkflows . . . . .	151
10.1.7	Ergebnisse der automatisierten Analyse . . . . .	154
10.1.8	Statistische Auswertung und radioonkologische Bewertung der Ergebnisse . . . . .	158
10.1.9	Bedeutung des Projektes für diese Arbeit . . . . .	159
<b>11</b>	<b>Nachweis der Erweiterbarkeit des Ansatzes anhand einer komplexeren radioonkologischen Fragestellung</b>	<b>161</b>
11.1	Automatisierter Planvergleich von zwei Bestrahlungstechniken bei Patienten mit einem niedriggradigen Gliom . . . . .	161
11.1.1	Abgrenzung und Eigenanteil . . . . .	161
11.1.2	Beschreibung der Fragestellung . . . . .	162

11.1.3	Beschreibung des Patientenkollektivs . . . . .	163
11.1.4	Beschreibung der verwendeten Daten . . . . .	164
11.1.5	Beschreibung der notwendigen Analyseschritte . . . . .	164
11.1.6	Design der Analyseworkflows . . . . .	165
11.1.7	Ergebnisse der automatisierten Analyse . . . . .	167
11.1.8	Statistische Auswertung und radioonkologische Bewertung der Ergebnisse . . . . .	177
11.1.9	Bedeutung des Projektes für diese Arbeit . . . . .	178
<b>12</b>	<b>Nachweis der Wiederverwendbarkeit der entwickelten Analyseworkflows für ähnliche radioonkologische Fragestellungen</b>	<b>179</b>
12.1	Automatisierter Planvergleich von drei Bestrahlungstechniken bei Patienten mit einem hochgradigen Gliom . . . . .	179
12.1.1	Abgrenzung und Eigenanteil . . . . .	179
12.1.2	Beschreibung der Fragestellung . . . . .	180
12.1.3	Beschreibung des Patientenkollektivs . . . . .	181
12.1.4	Beschreibung der verwendeten Daten . . . . .	182
12.1.5	Beschreibung der notwendigen Analyseschritte . . . . .	182
12.1.6	Design der Analyseworkflows . . . . .	183
12.1.7	Ergebnisse der automatisierten Analyse . . . . .	183
12.1.8	Statistische Auswertung und radioonkologische Bewertung der Ergebnisse . . . . .	194
12.1.9	Bedeutung des Projektes für diese Arbeit . . . . .	194
<b>VI</b>	<b>Diskussion und Zusammenfassung</b>	<b>197</b>
<b>13</b>	<b>Diskussion des Gesamtansatzes</b>	<b>199</b>
13.1	Aggregation der Ziele und der Ergebnisse dieser Arbeit . . . . .	199
13.2	Vorteile des Ansatzes . . . . .	200
13.3	Limitationen . . . . .	202
13.3.1	Einschränkungen durch technische Gegebenheiten . . . . .	202
13.3.2	Einschränkende Faktoren der klinischen Realität . . . . .	204
13.3.3	Auswirkungen dieser technischen und klinischen Einschränkungen auf diese Arbeit . . . . .	206
13.4	Bedeutung der Ergebnisse . . . . .	206
13.5	Ähnliche Ansätze . . . . .	208
13.5.1	Forschungsdatenbanken in der Radioonkologie . . . . .	208
13.5.2	Service-orientierte und workflow-basierte Analyseplattformen . . . . .	210
13.5.3	Zusammenfassende Bewertung der ähnlichen Ansätze . . . . .	214
13.6	Ausblick . . . . .	214
13.6.1	Weiterentwicklung der zentralen Forschungsdatenbank . . . . .	214
13.6.2	Weiterentwicklung der service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform . . . . .	215
13.6.3	Zukünftige Forschungsprojekte . . . . .	216
13.7	Schlussfolgerung . . . . .	217
<b>14</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>221</b>

<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abgrenzung und Eigenanteil</b>	<b>XXI</b>
<b>Eigene Veröffentlichungen</b>	<b>XXVII</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>XXXI</b>
<b>Danksagung</b>	<b>XXXIII</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>XXXV</b>

---

**Abkürzungsverzeichnis**

---

<b>2D</b>	zweidimensional.....	33
<b>3D</b>	dreidimensional.....	4
<b>3D-CRT</b>	3D-konformale Radiotherapie (3D Conformal Radiation Therapy).....	9
<b>4GL</b>	Fourth Generation Language.....	76
<b>ACR</b>	American College of Radiology.....	32
<b>ADT</b>	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.....	29
<b>ADT</b>	Admission, Discharge, Transfer.....	37
<b>AE</b>	Application Entity.....	34
<b>AE</b>	Adverse Event.....	39
<b>AET</b>	Application Entity Title.....	113
<b>ASCII</b>	American Standard Code for Information Interchange.....	31
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology.....	210
<b>ASTRO</b>	American Society for Radiation Oncology.....	209
<b>API</b>	Application Programming Interface.....	89
<b>B2B</b>	Business-to-Business.....	97
<b>BMBF</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung.....	23
<b>BPEL4WS</b>	Business Process Execution Language for Web Services.....	97
<b>BPL-CT</b>	Bestrahlungsplanungs-Computertomographie.....	15
<b>BPM</b>	Business Process Management.....	97
<b>BPMS</b>	Business Process Management System.....	97
<b>BSD</b>	Berkeley Software Distribution.....	35
<b>C12</b>	Kohlenstoff.....	14
<b>CI</b>	Conformity Index.....	73
<b>CI</b>	Konfidenzintervall.....	158
<b>CL</b>	contralateral.....	148
<b>CLI</b>	Command Line Interface.....	35
<b>CORBA</b>	Common Object Request Broker Architecture.....	127
<b>CR</b>	Complete Remission.....	72
<b>CRF</b>	Case Report Form.....	38

<b>CRO</b>	Clinical Research Organization .....	39
<b>CRUD</b>	Create, Read, Update und Delete .....	96
<b>CSS</b>	Client-Server-System .....	104
<b>CT</b>	Computertomographie .....	15
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events .....	73
<b>CTK</b>	Common Toolkit .....	125
<b>CTV</b>	Klinisches Zielvolumen (Clinical Target Volume) .....	140
<b>DAG</b>	Directed Acyclic Graph .....	99
<b>DB</b>	Datenbank .....	102
<b>DCMTK</b>	OFFIS DICOM ToolKit .....	35
<b>DFT</b>	Detailed Financial Transactions .....	37
<b>DICOM</b>	Digital Imaging and Communications in Medicine .....	29
<b>DIMSE</b>	DICOM Message Service Element .....	35
<b>DKFZ</b>	Deutsches Krebsforschungszentrum .....	22
<b>DKG</b>	Deutsche Krebsgesellschaft .....	40
<b>DKTK</b>	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung .....	45
<b>DMZ</b>	Demilitarisierte Zone .....	66
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure .....	13
<b>DRR</b>	Digital rekonstruiertes Röntgenbild (Digitally Reconstructed Radiograph) .....	16
<b>DTA</b>	Desktop-Applikation .....	80
<b>DTD</b>	Document Type Definition .....	93
<b>DVH</b>	Dosis-Volumen-Histogramm .....	52
<b>EAI</b>	Enterprise Application Integration .....	97
<b>EAV</b>	Entity - Attribute - Value .....	122
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group .....	72
<b>EDC</b>	Electronic Data Capture .....	38
<b>EEG</b>	Elektroenzephalografie .....	213
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer .....	73
<b>ETL</b>	Extract-Transform-Load .....	37
<b>FAST</b>	Schlaganfallkonsortium Rhein-Neckar .....	45
<b>GBM</b>	Glioblastom .....	9
<b>GCP</b>	Good Clinical Practice .....	38
<b>GDCM</b>	Grassroots DICOM library .....	36
<b>GEKID</b>	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. ....	29
<b>GPL</b>	GNU General Public License .....	35
<b>GPWL</b>	General Purpose Worklist .....	36
<b>GTV</b>	Makroskopisches Tumolvolumen (Gross Tumor Volume) .....	162

<b>GUI</b>	Graphische Benutzeroberfläche (Graphical User Interface) .....	124
<b>H1</b>	Wasserstoff .....	14
<b>He</b>	Helium .....	14
<b>HGG</b>	Hochgradige Gliome (High Grade Glioma) .....	21
<b>HI</b>	Homogenitätsindex (Homogeneity Index) .....	73
<b>HiGHmed</b>	Heidelberg Göttingen Hannover Medizininformatik .....	205
<b>HIRO</b>	Heidelberger Institut für Radioonkologie .....	23
<b>HIT</b>	Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum .....	22
<b>HiWi</b>	studentische Hilfskraft .....	63
<b>HL7</b>	Health Level 7 .....	31
<b>HR</b>	Hazard Ratio .....	158
<b>HTTP</b>	Hypertext Transfer Protocol .....	95
<b>HTTPS</b>	Secure Hypertext Transfer Protocol .....	66
<b>IC</b>	Inhomogenitätskoeffizient (Inhomogeneity Coefficient) .....	73
<b>ICD</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems .	55
<b>ICHOM</b>	International Consortium for Health Outcomes Measurement .....	73
<b>ID</b>	Integraldosis .....	85
<b>IDE</b>	Integrierte Entwicklungsumgebung (Integrated Development Environment) .....	98
<b>IDH1</b>	Isocitrate Dehydrogenase 1 .....	55
<b>IDH2</b>	Isocitrate Dehydrogenase 2 .....	55
<b>IE</b>	Information Entity .....	32
<b>IGRT</b>	Bildgeführte Strahlentherapie (Image-Guided Radiotherapy) .....	207
<b>IHE</b>	Integrating the Healthcare Enterprise .....	36
<b>IL</b>	ipsilateral .....	148
<b>IMPT</b>	Intensitätsmodulierte Protonentherapie (Intensity Modulated Proton Therapy) ...	9
<b>IMRT</b>	Intensitätsmodulierte Radiotherapie (Intensity Modulated Radiation Therapy) ..	16
<b>IOD</b>	Information Object Definition .....	32
<b>IT</b>	Informationstechnologie .....	94
<b>ITK</b>	Insight Segmentation and Registration Toolkit .....	80
<b>JNI</b>	Java Native Interface .....	111
<b>JSON</b>	JavaScript Object Notation .....	96
<b>KIS</b>	Krankenhausinformationssystem .....	29
<b>KI</b>	Karnofsky Index .....	72
<b>KPS</b>	Karnofsky Performance Status .....	72
<b>LENT</b>	Late Effects of Normal Tissue .....	73
<b>LGG</b>	Niedriggradige Gliome (Low Grade Glioma) .....	21
<b>LGPL</b>	GNU Lesser General Public License .....	35

<b>LIS</b>	Laborinformationssystem .....	29
<b>LRC</b>	Lokale Kontrolle (Loco-Regional Control) .....	74
<b>MGMT</b>	O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase .....	55
<b>MI</b>	Mutual Information .....	79
<b>MIT</b>	Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum .....	22
<b>MITK</b>	Medical Imaging Interaction Toolkit .....	81
<b>MLC</b>	Multi-Leaf Kollimator (Multi Leaf Collimator) .....	17
<b>MoML</b>	Media Objects Markup Language .....	100
<b>MPL</b>	Mozilla Public License .....	35
<b>MPPS</b>	Modality Performed Procedure Step .....	36
<b>MPR</b>	Multi-Planar-Reconstruction .....	52
<b>MWL</b>	Modality Worklist .....	36
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie .....	15
<b>MTRA</b>	Medizinisch-Technische/r Radiologieassistent/in .....	63
<b>MVC</b>	Model-View-Controller .....	106
<b>MW</b>	Mittelwert .....	168
<b>NCRO</b>	Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie (National Center for Radiation Research in Oncology) .....	23
<b>NCT</b>	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen .....	22
<b>NEMA</b>	National Electrical Manufacturers Association .....	32
<b>NLP</b>	Natural Language Processing .....	204
<b>NROR</b>	National Radiation Oncology Registry .....	209
<b>NTCP</b>	Normal Tissue Complication Probability .....	86
<b>O2</b>	Sauerstoff .....	14
<b>OAR</b>	Risikoorgan (Organ At Risk) .....	10
<b>OASIS</b>	Organization for the Advancement of Structured Information Standards .....	94
<b>OIS</b>	Onkologieinformationssystem .....	30
<b>OP</b>	Operation .....	22
<b>ORU</b>	Order Result Unsolicited .....	37
<b>OS</b>	Gesamtüberleben (Overall Survival) .....	6
<b>OSGi</b>	OSGi Alliance (früher Open Services Gateway initiative) .....	127
<b>PACS</b>	Picture Archiving and Communication System .....	29
<b>PAIS</b>	Pathologieinformationssystem .....	29
<b>PD</b>	Progressive Disease .....	72
<b>PEG</b>	perkutane endoskopische Gastrostomie .....	55
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie .....	15
<b>PFS</b>	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) .....	72

<b>PR</b>	Partial Remission .....	72
<b>PRO</b>	Patient Reported Outcome .....	215
<b>PRT</b>	Protonentherapie .....	164
<b>PSE</b>	Problemlösungsumgebung (Problem-Solving Environment) .....	98
<b>PT</b>	Partikeltherapie .....	14
<b>PTV</b>	Planungszielvolumen (Planning Target Volume) .....	17
<b>QLQ</b>	Quality of Life Questionnaire .....	72
<b>QUANTEC</b>	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic .....	21
<b>RCHT</b>	Radiochemotherapie .....	22
<b>RDE</b>	Remote Data Entry .....	41
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors .....	72
<b>REST</b>	Representational State Transfer .....	96
<b>RIS</b>	Radiologieinformationssystem .....	29
<b>ROI</b>	Region of Interest .....	33
<b>ROI</b>	Radiation Oncology Institute .....	209
<b>RPC</b>	Remote Procedure Call .....	96
<b>RT</b>	Radiotherapie .....	33
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group .....	31
<b>SAE</b>	Serious Adverse Event .....	39
<b>SaaS</b>	Software-as-a-Service .....	207
<b>SCP</b>	Service Class Provider .....	34
<b>SCU</b>	Service Class User .....	34
<b>SCUFL</b>	Simple Conceptual Unified Flow Language .....	100
<b>SD</b>	Stable Disease .....	72
<b>SMTP</b>	Simple Mail Transfer Protocol .....	95
<b>SOMA</b>	Subjective, Objective, Management, and Analytic .....	73
<b>SOA</b>	Service-orientierte Architektur .....	94
<b>SOAP</b>	Simple Object Access Protocol .....	95
<b>SOP</b>	Service-Object-Pair .....	34
<b>SQL</b>	Structured Query Language .....	105
<b>SSD</b>	Summe der quadratischen Differenzen (Sum of Squared Differences) .....	79
<b>Std</b>	Standardabweichung .....	168
<b>SVZ</b>	Subventrikuläre Zone .....	148
<b>SWMS</b>	Scientific Workflow Management System .....	100
<b>SWIG</b>	Simplified Wrapper and Interface Generator .....	36
<b>TCP</b>	Tumor Control Probability .....	86
<b>TD</b>	Toleranzdosis .....	21

<b>TDS</b>	Tumordokumentationssystem .....	29
<b>TK</b>	Toolkit .....	35
<b>TPS</b>	Bestrahlungsplanungssystem (Treatment Planning System) .....	30
<b>UDDI</b>	Universal Description, Discovery and Integration .....	95
<b>ULICE</b>	Union of Light Ion Centers in Europe .....	46
<b>URI</b>	Uniform Resource Identifier .....	95
<b>US</b>	Ultraschall .....	90
<b>UTF-8</b>	8-Bit Universal Character Set Transformation Format .....	93
<b>VMAT</b>	Volumenmodulierte Radiotherapie (Volumetric Modulated Arc Therapy) .....	10
<b>VOI</b>	Volume Of Interest .....	33
<b>VTK</b>	Visualization Toolkit .....	81
<b>W3C</b>	World Wide Web Consortium .....	93
<b>WADO</b>	Web Access to DICOM Objects .....	36
<b>WDL</b>	Workflow Definition Language .....	100
<b>WfMC</b>	Workflow Management Coalition .....	98
<b>WHO</b>	World Health Organization .....	20
<b>WMS</b>	Workflow Management System .....	8
<b>WP</b>	Web-Portal .....	102
<b>WS</b>	Web Service .....	92
<b>WS-BPEL</b>	Web Service Business Process Execution Language .....	97
<b>WS-CDL</b>	Web Services Choreography Description Language .....	97
<b>WSDL</b>	Web Service Description Language .....	95
<b>WWW</b>	World Wide Web .....	66
<b>XDS</b>	Cross-Enterprise Document Sharing .....	36
<b>XML</b>	Extensible Markup Language .....	5
<b>XPDL</b>	XML Process Definition Language .....	100
<b>ZIM</b>	Zentrum für Informations- und Medizintechnik .....	204
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem .....	19

---

## Abbildungsverzeichnis

---

2.1	Tiefendosis von Photonen, Elektronen, Protonen und Kohlenstoffionen im Vergleich . . . . .	14
2.2	Strahlentherapieketten . . . . .	15
2.3	Vergleich von 3D-CRT und IMRT . . . . .	17
3.1	Ablauf einer Bestrahlung im Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum . .	28
3.2	DICOM Information Model for Radiotherapy . . . . .	34
4.1	3-Phasen-Konzept zum Aufbau des ULICE Studiendokumentationssystems	44
4.2	Patientenliste der HIRO Forschungsdatenbank . . . . .	47
4.3	Patientenakte der HIRO Forschungsdatenbank . . . . .	48
4.4	Case management Akteneintrag in der HIRO Forschungsdatenbank . . . .	49
4.5	Verwaltung der Mandanten der HIRO Forschungsdatenbank . . . . .	50
4.6	Verwaltung der Akteneinträge der HIRO Forschungsdatenbank . . . . .	51
4.7	Webbasierter DICOM-RT-Viewer . . . . .	52
4.8	Mandantenauswahl in der HIRO Forschungsdatenbank . . . . .	53
4.9	Treatment overview Akteneintrag in der HIRO Forschungsdatenbank . . .	56
4.10	RT documentation Akteneintrag in der HIRO Forschungsdatenbank . . . .	57
4.11	Clinical examination Akteneintrag in der HIRO Forschungsdatenbank . . .	57
4.12	Studienakte in der HIRO Forschungsdatenbank . . . . .	58
4.13	Integration in Kliniksysteme . . . . .	59
4.14	Überblick zu automatischem Datenimport und manueller Erfassung . . . .	63
4.15	Exportfunktion und Plausibilitätschecklisten der HIRO Forschungsdatenbank	64
4.16	Ordnerfunktion der HIRO Forschungsdatenbank . . . . .	65
6.1	Beispielhafte Kaplan-Meier-Kurve . . . . .	75
6.2	Bereiche der Medizinischen Bildverarbeitung . . . . .	77
6.3	Kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm . . . . .	82
6.4	Beispielhafte Image Processing Pipeline . . . . .	89
6.5	Interaktionen einer service-orientierten Architektur . . . . .	94
6.6	Beispielworkflow zur Abfrage des Wetters . . . . .	99
7.1	Service-orientierte Systemarchitektur der Analyseplattform . . . . .	106
7.2	Überblick über die implementierten Software-Module . . . . .	107
7.3	Klassendiagramm <code>nbo.domain</code> . . . . .	108
7.4	Klassendiagramm der HIRO Database Web Services . . . . .	112
7.5	Klassendiagramm der MOSAIQ Database Web Services . . . . .	112
7.6	Klassendiagramm der DICOM Web Services (a) und VIRTUOS Web Services (b) . . . . .	114

7.7	Klassendiagramm der Python Web Services . . . . .	115
7.8	Klassendiagramm der gnuplot Web Services . . . . .	116
7.9	Klassendiagramm der R Web Services . . . . .	117
7.10	In Taverna eingebundene Web Services . . . . .	119
7.11	Basis-Workflow der die technische Konfiguration des Web Services kapselt (a) und Geschachtelter Workflow (b) . . . . .	120
9.1	Notwendige Schritte zur Beantwortung der Fragestellung . . . . .	135
9.2	Teilworkflow zur Abfrage der Patientendaten aus der Datenbank . . . . .	136
9.3	Teilworkflow zur Beschaffung der DICOM-RT-Daten . . . . .	137
9.4	Subworkflow der beiden Boxen <code>query_primary_RTData</code> und <code>query_recurrence_RTData</code> . . . . .	138
9.5	Teilworkflow zur Analyse der DICOM-RT-Daten . . . . .	139
9.6	Gesamtworflow zur Beantwortung der Fragestellung . . . . .	140
9.7	DVH mit CTV der Rezidivbestrahlung aller Patienten auf Basis der Dosis- verteilung bei Primärbestrahlung . . . . .	142
9.8	Rezidiv mit Dosisverteilung der Primärbestrahlung von Patient p6 . . . . .	143
10.1	Beispielhafte Darstellung der auszuwertenden Strukturen . . . . .	149
10.2	Workflow zur Vorverarbeitung der GBM Daten . . . . .	151
10.3	Subworkflow zur Box <code>data_collection_preprocessing</code> . . . . .	152
10.4	Workflow zur Dosis-Volumen-Analyse der GBM Daten . . . . .	152
10.5	Subworkflow zur Box <code>analysis_workflow</code> . . . . .	153
10.6	Patientenübergreifende Dosisstatistik in Excel . . . . .	154
10.7	Einfluss erhöhter Dosen in den Stammzellnischen auf das PFS bei Glioblastom-Patienten . . . . .	158
11.1	Beispielhafte Darstellung der auszuwertenden Strukturen . . . . .	163
11.2	Workflow zur Vorverarbeitung der LGG Daten . . . . .	165
11.3	Workflow zur Dosis-Volumen-Analyse der LGG Daten . . . . .	166
11.4	Workflow zur Erstellung der patientenübergreifenden LGG Dosisstatistiken	166
11.5	Workflow zur Erstellung der LGG Vergleichs-DVHs . . . . .	167
11.6	Mittleres kumulatives DVH für CTV (a) und PTV (b) (n = 74) . . . . .	169
11.7	Mittleres kumulatives DVH (n = 74) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die multifokalen Strukturen: Amygdala CL (a) und IL (b) sowie Hippocampus CL (c) und IL (d) . . . . .	172
11.8	Mittleres kumulatives DVH (n = 74) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die multifokalen Strukturen: Innenohr CL (a) und IL (b) sowie Optischer Nerv CL (c) und IL (d) . . . . .	173
11.9	Mittleres kumulatives DVH (n = 74) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die multifokalen Strukturen SVZ CL (a) und IL (b) sowie Thalamus CL (c) und IL (d) . . . . .	174
11.10	Mittleres kumulatives DVH (n = 74) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die multifokale Struktur Ventrikel CL (a) und IL (b) . . .	175
11.11	Mittleres kumulatives DVH (n = 74) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die unifokalen Strukturen Chiasma (a), Hirnstamm (b), Hypophyse (c) und Hypothalamus (d) . . . . .	176

11.12	Mittleres kumulatives DVH (n = 74) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die Bereiche infratentoriell (a), supratentoriell (b) und Ganzhirn (c) . . . . .	177
12.1	Beispielhafte Darstellung der auszuwertenden Strukturen . . . . .	181
12.2	Workflow zur Erstellung der HGG Vergleichs-DVHs . . . . .	183
12.3	Mittleres kumulatives DVH (n = 12) für GTV (a), CTV (b) und PTV (c) . . . . .	186
12.4	Mittleres kumulatives DVH (n = 12) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die multifokalen Strukturen: Hippocampus CL (a) und IL (b) sowie Optischer Nerv CL (c) und IL (d) . . . . .	189
12.5	Mittleres kumulatives DVH (n = 12) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die multifokalen Strukturen SVZ CL (a) und IL (b) sowie Thalamus CL (c) und IL (d) . . . . .	190
12.6	Mittleres kumulatives DVH (n = 12) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die multifokale Struktur Linse CL (a) und IL (b) . . . . .	191
12.7	Mittleres kumulatives DVH (n = 12) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die unifokalen Strukturen Chiasma (a), Hirnstamm (b), Hypophyse (c) sowie Hypothalamus (d) . . . . .	192
12.8	Mittleres kumulatives DVH (n = 12) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die Bereiche infratentoriell (a), supratentoriell (b) sowie Ganzhirn (c) . . . . .	193



---

## Tabellenverzeichnis

---

2.1	Ausgewählte Normalgewebstoleranzdosen bei einer homogenen Belastung des gesamten Organs . . . . .	21
2.2	Medianes Überleben und Therapieempfehlungen bei Gliomen . . . . .	22
3.1	Erweiterungen des DICOM Standards im Bereich der Strahlentherapie . . . . .	32
3.2	Übersicht über relevante DICOM-Tools . . . . .	35
4.1	HL7-ADT-Nachrichten und deren Verwendung in der HIRO Forschungsdatenbank . . . . .	59
4.2	HL7-DFT-Nachrichten und DICOM-QR . . . . .	61
6.1	Übersicht über relevante Tools zur Auswertung klinischer Daten . . . . .	76
6.2	Übersicht über relevante Tools zur Analyse von medizinischen Bilddaten . . . . .	80
6.3	Beispielhafte Dosis-Volumen-Statistik . . . . .	84
6.4	Übersicht über relevante Dosisanalysetools . . . . .	86
6.5	Übersicht über relevante Scripting Tools . . . . .	88
6.6	Übersicht über relevante Workflow Management Systeme . . . . .	102
9.1	Patientenübergreifende Dosisstatistik mit CTVs der Rezidivbestrahlung auf Basis der Dosisverteilung der Primärbestrahlung . . . . .	141
10.1	Patientenübergreifende Statistik der Volumina $V$ der ausgewerteten Strukturen ( $n = 65$ ) . . . . .	155
10.2	Patientenübergreifende Statistik der Minimaldosen $D_{min}$ der ausgewerteten Strukturen ( $n = 65$ ) . . . . .	155
10.3	Patientenübergreifende Statistik der Maximaldosen $D_{max}$ der ausgewerteten Strukturen ( $n = 65$ ) . . . . .	156
10.4	Patientenübergreifende Statistik der Mediantosen $D_{median}$ der ausgewerteten Strukturen ( $n = 65$ ) . . . . .	156
10.5	Patientenübergreifende Statistik der Mittelwertdosen $D_{mean}$ der ausgewerteten Strukturen ( $n = 65$ ) . . . . .	157
10.6	Patientenübergreifende Statistik der Dosisstandardabweichung $D_{std}$ der ausgewerteten Strukturen ( $n = 65$ ) . . . . .	157
11.1	Vergleich der mittleren Volumina $V$ ( $n = 74$ ) zum Nachweis gleicher Ausgangsgeometrien bei beiden Techniken . . . . .	167
11.2	Vergleich der mittleren Zielvolumenabdeckung des CTV . . . . .	168
11.3	Vergleich der mittleren Maximaldosen . . . . .	169
11.4	Vergleich der mittleren Mittelwertdosen . . . . .	170

12.1 Vergleich der mittleren Volumina $V$ ( $n = 12$ ) zum Nachweis gleicher Ausgangsgeometrien bei allen drei Techniken . . . . .	183
12.2 Vergleich der mittleren Zielvolumenabdeckung des CTV . . . . .	184
12.3 Vergleich der mittleren Maximaldosen . . . . .	186
12.4 Vergleich der mittleren Mittelwertdosen . . . . .	187

**Teil I**

**Einleitung und Grundlagen**



# KAPITEL 1

---

## Einleitung

---

In diesem Kapitel wird zunächst auf den Hintergrund eingegangen, in dem diese Arbeit entstanden ist. Danach werden die aktuelle Problematik und Motivation für diese Arbeit beschrieben. Nach einer Verdeutlichung der initialen Visionen, in deren Kontext diese Arbeit entstanden ist, folgt die Beschreibung der übergeordneten Zielsetzung und der Ziele dieser Arbeit. Abschließend wird auf den Aufbau dieser Arbeit eingegangen.

### 1.1 Hintergrund

Im Jahr 2018 erkrankten weltweit ca. 18,1 Millionen Menschen an Krebs, im gleichen Jahr sind ca. 9,6 Millionen Menschen an Krebs gestorben [216]. In Deutschland lag die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2013 bei ca. 482.500 Menschen und die Anzahl der Sterbefälle betrug knapp 223.000 [11]. Neben Herz-/Kreislaufkrankungen gehören Krebserkrankungen zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland [195]. Heute können mehr als die Hälfte aller onkologischen Patienten mit einer dauerhaften Heilung rechnen [56].

Zur Behandlung von Krebserkrankungen ist die Strahlentherapie neben der Chirurgie und der Chemotherapie eine der wichtigsten Therapieformen der Onkologie [211]. Mehr als 50% aller onkologischen Patienten erhalten im Verlauf ihrer Erkrankung eine alleinige oder kombinierte Bestrahlung. Unter den Patienten, die nicht geheilt werden können, erhalten sogar zwei Drittel aller Patienten eine palliative Bestrahlung zur Linderung ihrer Symptome und zur Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Das Ziel der Strahlentherapie ist es, alle Zellen eines Tumors durch die Applikation ionisierender Strahlung langfristig zu schädigen und dabei gleichzeitig strahlenempfindliche Risikoorgane in der Nähe des Tumors so gut wie möglich zu schonen.

Während die Strahlentherapie auf den ersten Blick primär eine Aufgabe der Ärzte zu sein scheint, spielen darüber hinaus auch technische und biologische Aspekte eine essentielle Rolle, um die Patienten mit der effektivsten Therapie behandeln zu können. Vor allem die umfangreichen Einflüsse der Fachbereiche Physik, Mathematik, Informatik, Biologie sowie Elektro- und Metalltechnik machen die Strahlentherapie so interdisziplinär wie kaum einen anderen klinischen Fachbereich.

## 1.2 Problematik und Motivation

Die hohe Interdisziplinarität in der Onkologie und insbesondere in der technikaffinen Strahlentherapie hat zur Folge, dass im Behandlungsverlauf eines radioonkologischen Patienten umfangreiche heterogene klinische, technische und biologische Routinedaten erzeugt und erhoben werden, die verteilt auf verschiedenste Informationssysteme gespeichert werden. Dies stellt nicht nur behandelnde Ärzte im Rahmen der klinischen Routineversorgung vor eine große Herausforderung, sondern auch Wissenschaftler, die diese Routinedaten für wissenschaftliche Auswertungen nutzen wollen. Alle primär zum Zwecke der Behandlung eines Patienten erhobenen Daten müssen für wissenschaftliche Auswertungen in der Regel manuell aus verschiedensten klinischen Informationssystemen extrahiert und zusammengetragen werden.

Um Abhilfe zu schaffen, werden in der Medizin vermehrt Forschungsdatenbanken aufgebaut, in denen die stark verteilten heterogenen Daten der klinischen Routinesysteme zusammengeführt und der Forschung zur Verfügung gestellt werden [17, 23, 169].

Auch in der Strahlentherapie spielen solche Datenbanken zunehmend eine Rolle. Im Jahr 2004 stellten Ebert et al. [60] fest, dass eine Datenbank mit dreidimensionalen (3D) Bestrahlungsplanungsinformationen verschiedener Hersteller (v.a. im Kontext multizentrischer klinischer Studien) umfassende Informationen für die Qualitätssicherung und die Weiterentwicklung der Bestrahlungsplanung enthalten würde und sich dadurch neue Möglichkeiten zur Korrelation von Patienten-Outcomes und Bestrahlungsparametern ergeben könnten.

Zehn Jahre später diskutieren Dekker und Gulliford [49] die Ablösung der klassischen evidenzbasierten Medizin, die auf den Ergebnissen prospektiver randomisierter klinischer Studien basiert, durch eine neue Form der evidenzbasierten Medizin, die auf retrospektiven Analysen klinischer Routinedaten basiert, die aus verschiedensten Datenquellen zusammengeführt werden, dem sog. *Rapid Learning* [125]. Nach Lambin et al. [125] kann eine Kombination dieser beiden Techniken zukünftig möglicherweise zu einer Verbesserung der Vorhersagbarkeit von radioonkologischen Behandlungsergebnissen führen. Ein wichtiger Schritt sei dabei eine Integration der verschiedenen verteilten Informationssysteme, die sowohl klinische Daten als auch Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten sowie molekularbiologische Daten enthalten [128].

Für eine gute Qualität der Daten ist es dabei besonders wichtig, die Datenerhebung möglichst gut in den klinischen Workflow zu integrieren, um die Notwendigkeit der Nachdokumentation zu minimieren [179]. Ebenso wichtig ist die Implementierung effizienter ETL-Prozesse (Extract, Transform, Load), um Daten verschiedenster Quellsysteme automatisiert importieren zu können [179].

**Die Zusammenführung der Daten ist jedoch nur der erste Schritt in Richtung Forschung. Die eigentliche Herausforderung besteht in der Analyse dieser heterogenen Daten [23].** Es werden neue Ansätze benötigt, die mit der wachsenden Heterogenität der Daten umgehen können [23, 128]. **Insbesondere müssen Methoden entwickelt werden, um Bilddaten in die datenbankbasierten Analysen einzubeziehen [38, 92].** Auch in der Strahlentherapie spielen solche Ansätze zunehmend eine Rolle: Sowohl Moore et al. [146] als auch Rosenstein et al. [179] fordern eine Verknüpfung von Forschungsdatenbanken und Analysetools. Es werden Tools benötigt, die **kombinierte Analysen von strukturierten klinischen Daten und Bilddaten** sowie **patientenübergreifende Auswertungen** ermöglichen [23, 146]. Existierende Tools erlauben häufig nur die Analyse eines Teilbereichs der Daten und können meist nicht für patientenübergreifende Auswertungen

eingesetzt werden [23]. Dennoch sollten diese Tools wiederverwendet und für komplexere Fragestellungen miteinander kombiniert werden können [23].

Retrospektive Studien werden in der Radioonkologie überwiegend manuell durchgeführt [23]. Die benötigten klinischen Daten werden manuell aus verteilten klinischen Informationssystemen zusammengetragen [23]. Insbesondere können die radioonkologischen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten (RT-Daten) in der Regel nur in speziellen Bestrahlungsplanungssystemen analysiert werden. Da der Aufwand hierfür jedoch sehr hoch ist, werden die RT-Daten häufig nicht im Detail ausgewertet. **Gerade solche Auswertungen sollten in Zukunft automatisiert werden können** [146].

In der Bioinformatik werden schon seit einigen Jahren service-orientierte Ansätze genutzt, um Forschungsdatenbanken und Analysetools miteinander zu verknüpfen und wissenschaftliche Auswertungen in Workflows zu automatisieren [178, 219, 223]. Die Service-Orientierung dient dabei zum einen der Standardisierung der Schnittstellen und zum anderen der Standardisierung der Datenmodelle [73, 178]. Erreicht wird dies i.d.R. unter Einsatz von Extensible Markup Language (XML)-basierten Web Service Technologien. Dabei werden sowohl Datenquellen als auch Analysetools als Web Services zur Verfügung gestellt, die ihre Daten auf Basis eines gemeinsam verwendeten XML-basierten Datenmodells austauschen können. Anstelle von Skripten werden Workflows zur Automatisierung und Standardisierung der Analyseprozesse genutzt. Neben einer Visualisierung des eigentlichen Analyseprozesses überzeugen sie vor allem durch ihre einfache Erweiterbarkeit, Wiederverwendbarkeit und Reproduzierbarkeit [96, 219].

### 1.3 Visionen

In diesem Kapitel sollen die initialen Visionen, in deren Kontext diese Arbeit entstanden ist, zusammengefasst und verdeutlicht werden:

#### **Vision 1: Sekundärnutzung umfangreicher, stark verteilter heterogener klinischer Routinedaten**

Vor allem in Kontext von *Big Data* und der datengetriebenen Forschung, die durch eine Analyse von großen Datenmengen zu neuen Erkenntnissen führen soll, ist es auch in der Medizin notwendig, die klassische evidenzbasierte Medizin, die auf der Durchführung von prospektiven klinischen Studien basiert, durch eine retrospektive Analyse umfangreicher Datenbestände der klinischen Routine zu unterstützen, da diese Daten die reale Welt besser repräsentieren als die homogenen Studienkollektive prospektiver klinischer Studien. Medizinische Daten sind jedoch sehr heterogen und komplex sowie in vielen stark verteilten klinischen Informationssystemen gespeichert und müssen zunächst adäquat zusammengeführt werden, um für wissenschaftliche und klinische Fragestellungen genutzt werden zu können. Insbesondere in der Radioonkologie, die so interdisziplinär ist wie kaum ein anderer klinischer Fachbereich, gibt es eine Vielzahl an Systemen, die klinische Daten vorhalten, daher spielen diese Ansätze auch hier eine zunehmend wichtige Rolle. Deshalb ist es notwendig Systeme zu schaffen, die diese umfangreichen, stark verteilten heterogenen klinischen Routinedaten zusammenführen und dadurch die Sekundärnutzung im Rahmen von wissenschaftlichen Fragestellungen zu ermöglichen.

### **Vision 2: Kombinierte Analyse heterogener klinischer Daten**

Die Zusammenführung der Daten ist jedoch nur der erste Schritt in Richtung Forschung [23]. Die eigentliche Herausforderung besteht in der Analyse dieser heterogenen Daten [23]. Solange im Rahmen einer klinischen Fragestellung homogene Daten ausgewertet werden, ist die Komplexität noch überschaubar. In der Radioonkologie sind dies klassischerweise Auswertungen strukturierter Daten, die aus klinischen Routinedaten gewonnen und statistisch hinsichtlich einer oder mehrerer Zielgrößen wie z.B. dem Progressionsfreien Überleben (PFS) oder dem Gesamtüberleben (OS) ausgewertet werden. Etwas mehr Komplexität haben etwa Analysen von Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten, die - sofern die Auswertung über Parameter, die im Rahmen der klinischen Versorgung strukturiert erhoben werden, hinausgeht - häufig von Wissenschaftlern anderer Disziplinen wie z.B. der Physik oder der Informatik durchgeführt werden. Kombinierte Analysen klinischer Daten und medizinischer Bilddaten werden bislang allenfalls manuell durchgeführt. Die Einbeziehung strukturierter klinischer Routinedaten kann jedoch sowohl als Wissensbasis für die Analyse von Bild- und Bestrahlungsdaten dienen als auch zur Korrelation mit den Ergebnissen der Bilddatenanalyse verwendet werden, um dadurch möglicherweise neue Erkenntnisse im Hinblick auf eine Verbesserung von Diagnostik und Therapie zu liefern. Daher werden neue Analyseansätze benötigt, die mit der wachsenden Heterogenität der Daten umgehen können.

### **Vision 3: Intelligentes Retrieval durch eine Kombination von klassischen Datenbankabfragen und komplexeren Analysetools**

Es müssen neue Methoden entwickelt werden, um Bilddaten in die datenbankbasierten Analysen einzubeziehen [38, 92]. Neben der Zusammenführung und Analyse aller relevanten heterogenen, stark verteilten klinischen Routinedaten liegt der innovative Anteil dieser Arbeit aus Sicht der Informatik in der Entwicklung einer intelligenten Retrieval-Funktion, die die Ergebnisse klassischer Datenbankabfragen mit den Ergebnissen kombiniert, die mit Hilfe von komplexeren Analysetools (wie z.B. Bildanalysetools) gewonnen werden, um komplexe wissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten.

### **Vision 4: Automatisierte Auswertung von komplexen klinischen Fragestellungen auf Knopfdruck**

In der Radioonkologie werden retrospektive Auswertungen überwiegend manuell durchgeführt. Aufgrund des hohen Zeitaufwands werden daher meist nur einfache Fragestellungen beantwortet, die auf einer sorgfältigen Erhebung von strukturierten Daten basieren. Unter Einsatz von innovativen Technologien können solche Auswertungen automatisiert und auf Knopfdruck ausgeführt werden. Durch die Automatisierung und die damit einhergehende Zeitersparnis bleibt mehr Zeit für die Beantwortung von komplexeren Fragestellungen.

## **1.4 Zielsetzung**

Vor dem Hintergrund der oben genannten Visionen ist die konkrete Zielsetzung dieser Arbeit die

- **Zusammenführung von heterogenen, komplexen, verteilten radioonkologischen Daten** (strukturierte und unstrukturierte klinische Daten sowie Bilddaten)

- **mit verschiedenartigen Analysetools** (Datenbankanalysetools, Bildanalysetools, Statistiktools)
- **zur Vereinfachung und Automatisierung von patientenübergreifenden bildbasierten retrospektiven Auswertungen in der Strahlentherapie**

Dabei sollen die service-orientierten und workflow-basierten Ansätze aus der Bioinformatik auf die Strahlentherapie übertragen werden, um datenbankbasierte Analysen mit bildbasierten Analysen zu kombinieren und dadurch patientenübergreifende bildbasierte retrospektive Auswertungen zu vereinfachen und zu automatisieren.

Zum Erreichen dieser Zielsetzung sollen im Rahmen dieser Arbeit sowohl die notwendigen technischen Entwicklungen durchgeführt werden als auch die Machbarkeit und der konkrete Einsatz dieser technischen Entwicklungen anhand von verschiedenen radioonkologischen Fragestellungen gezeigt werden.

#### 1.4.1 Technische Ziele

An dieser Stelle soll zunächst auf die technischen Ziele dieser Arbeit eingegangen werden.

##### **Ziel 1: Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank**

Das erste technische Ziel dieser Arbeit ist der Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank. Dieses Ziel lässt sich in vier Teilziele unterteilen:

- Teilziel 1.1:** Auswahl und Einführung eines Systems zur Zusammenführung der radioonkologischen Daten
- Teilziel 1.2:** Anbindung des Systems an die Kliniksysteme zum automatischen Import aller relevanten radioonkologischen Routinedaten
- Teilziel 1.3:** Erarbeitung und Umsetzung eines Dokumentationsworkflows zur Vervollständigung der gesammelten Routinedaten
- Teilziel 1.4:** Bereitstellung der gesammelten Daten für die Forschung und Unterstützung von Forschungsprojekten

Zunächst ist es notwendig, ein geeignetes System zur Zusammenführung der radioonkologischen Daten zu finden und einzuführen (**Teilziel 1.1**). Im nächsten Schritt muss das System an die vorhandenen Kliniksysteme angebunden werden, um alle relevanten strukturierten radioonkologischen Routinedaten automatisiert importieren zu können (**Teilziel 1.2**). Anschließend muss ein Dokumentationsworkflow erarbeitet werden, mit dem die automatisch importierten strukturierten Routinedaten anhand unstrukturiert vorliegender Daten vervollständigt werden können (**Teilziel 1.3**). Im letzten Schritt müssen Konzepte geschaffen werden, um die gesammelten Daten in Forschungsprojekten nutzen zu können und sie der Forschung zur Verfügung zu stellen (**Teilziel 1.4**).

##### **Ziel 2: Implementierung einer service-orientierten und workflow-basierten Analyseplattform für die Radioonkologie**

Das zweite technische Ziel ist die Implementierung einer service-orientierten und workflow-basierten Analyseplattform für die Radioonkologie. Dieses Ziel lässt sich in drei Teilziele unterteilen:

**Teilziel 2.1:** Entwicklung eines XML-basierten Datenmodells zum Austausch von Daten zwischen Forschungsdatenbank und Analysetools

**Teilziel 2.2:** Entwicklung von service-orientierten Schnittstellen zum Zugriff auf Datenbank und Analysetools

**Teilziel 2.3:** Einbindung der Services in ein Workflow Management System ([WMS](#)) und Aufbau einer Workflow-Bibliothek

Zunächst soll ein [XML](#)-basiertes Datenmodell entwickelt werden, das zum Austausch von Daten zwischen Forschungsdatenbank und Analysetools genutzt werden kann (**Teilziel 2.1**). Im nächsten Schritt soll sowohl der Zugriff auf die Forschungsdatenbank als auch der Zugriff auf verschiedene radioonkologische Analysetools über Web Services ermöglicht werden (**Teilziel 2.2**). Anschließend sollen die Services in ein [WMS](#) eingebunden und eine Workflow-Bibliothek mit Basisworkflows aufgebaut werden (**Teilziel 2.3**).

### **Ziel 3: Evaluation des Ansatzes anhand einer typischen radioonkologischen Fragestellung**

Das nächste technische Ziel ist die Realisierung einer typischen radioonkologischen Fragestellung mit Hilfe der zuvor beschriebenen Forschungsdatenbank und Analyseplattform als *Proof of Concept* bzw. *Proof of Principle*, um die generelle Machbarkeit des Ansatzes zu zeigen. Dieses Ziel lässt sich ebenfalls in drei Teilziele unterteilen:

**Teilziel 3.1:** Analyse und Beschreibung der notwendigen Analyseschritte

**Teilziel 3.2:** Design des zugehörigen Analyseworkflows

**Teilziel 3.3:** Durchführung des Analyseworkflows

Nach einer Analyse und Beschreibung der für die Beispielfragestellung notwendigen Analyseschritte (**Teilziel 3.1**) soll ein entsprechender Analyseworkflow modelliert werden, der die Daten aus der Forschungsdatenbank auswertet und mit den für die weitere Auswertung benötigten Analysetools verknüpft (**Teilziel 3.2**). Anschließend sollen die radioonkologischen Daten der eingeschlossenen Patienten automatisiert mit dem Analyseworkflow ausgewertet werden (**Teilziel 3.3**).

### **Ziel 4: Einsatz und Weiterentwicklung der Analyseplattform im Rahmen realer radioonkologischer Forschungsprojekte**

Das letzte technische Ziel ist der konkrete Einsatz und die gleichzeitige Weiterentwicklung der Analyseplattform im Rahmen verschiedener radioonkologischer Forschungsprojekte. Dieses Ziel lässt sich in drei Teilziele unterteilen:

**Teilziel 4.1:** Nachweis der Anwendbarkeit des Ansatzes in einem realen Forschungsprojekt mit einem größeren Patientenkollektiv

**Teilziel 4.2:** Nachweis der Erweiterbarkeit des Ansatzes anhand einer komplexeren radioonkologischen Fragestellung

**Teilziel 4.3:** Nachweis der Wiederverwendbarkeit der entwickelten Analyseworkflows für ähnliche radioonkologische Fragestellungen

In einem ersten Schritt soll die Anwendbarkeit des Ansatzes in der Radioonkologie anhand eines konkreten radioonkologischen Forschungsprojektes mit einem größeren Patientenkollektiv gezeigt werden (**Teilziel 4.1**). Im nächsten Schritt soll gezeigt werden, dass der Ansatz auch für neue komplexere Fragestellungen genutzt und angepasst werden kann (**Teilziel 4.2**). Anschließend soll die Wiederverwendbarkeit der entwickelten Analyseworkflows für ähnliche radioonkologische Fragestellungen gezeigt werden (**Teilziel 4.3**).

### 1.4.2 Radioonkologische Fragestellungen

In diesem Kapitel werden verschiedene radioonkologische Fragestellungen beschrieben, die im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden sollen. Neben einer typischen radioonkologischen Fragestellung, die zum Aufbau der Analyseplattform und zur Evaluation der Machbarkeit des service-orientierten und workflow-basierten Ansatzes gewählt wurde, sollen drei konkrete wissenschaftliche Fragestellungen die tatsächlichen Anwendungsmöglichkeiten der Analyseplattform in der Radioonkologie Heidelberg zeigen.

#### **Fragestellung 1: Rezidivanalyse bei Partikeltherapiepatienten mit einem Gliom**

Die erste radioonkologische Fragestellung befasst sich mit einer Rezidivanalyse bei Patienten mit einem Gliom, die eine Partikeltherapie in Heidelberg erhalten haben. Mit solchen Rezidivanalysen wird versucht, das Rezidivverhalten von Tumorerkrankungen besser zu verstehen. Dabei wird analysiert, wieviel Dosis bei der initialen Bestrahlung im Bereich eines im weiteren Krankheitsverlauf aufgetretenen Rezidivs verabreicht wurde. Solche Analysen können Anhaltspunkte für eine möglicherweise zu ungenaue Zielvolumendefinition liefern und zu einer Verbesserung der zukünftigen Zielvolumendefinition beitragen.

Mit dieser typischen radioonkologischen Fragestellung soll die generelle Machbarkeit des service-orientierten und workflow-basierten Ansatzes dieser Arbeit gezeigt werden (**Technisches Ziel 3**). Sie dient als Grundlage für alle initialen technischen Entwicklungen.

#### **Fragestellung 2: Dosis-Volumen-Analyse der Stammzellnischen bei Patienten mit einem Glioblastom**

Die zweite Fragestellung soll sich mit einer retrospektiven Analyse der Dosis in den Stammzellnischen befassen, die bei Patienten mit einem Glioblastom (**GBM**) während ihrer initialen Bestrahlung verabreicht wurde. Daraus können möglicherweise Rückschlüsse auf das Progressionsfreie Überleben (**PFS**) und das **OS** der Patienten gezogen werden. Obwohl die Gründe für die Entstehung von Rezidiven bei **GBM** bisher noch unklar sind, haben aktuelle Studien gezeigt, dass möglicherweise Tumorstammzellen in den Stammzellnischen dafür verantwortlich sind.

Mit dieser konkreten Fragestellung soll die tatsächliche Anwendbarkeit der Analyseplattform in der Radioonkologie mit einem größeren Patientenkollektiv gezeigt werden (**Technisches Teilziel 4.1**).

#### **Fragestellung 3: Planvergleichsstudie der beiden Bestrahlungstechniken 3D-CRT und IMPT bei Patienten mit einem niedriggradigen Gliom**

Eine weitere radioonkologische Fragestellung soll sich mit dem Vergleich der beiden Bestrahlungstechniken 3D-konformale Radiotherapie (**3D-CRT**) und Intensitätsmodulierte

Protonentherapie (IMPT) im Bezug auf die Dosisverteilung in den Risikoorganen (OAR) bei Patienten mit einem niedriggradigen Gliom (LGG) befassen. LGG gehören zu den häufigsten Hirntumoren im Kindesalter und haben typischerweise eine sehr gute Prognose. Aufgrund dieser sehr guten Prognose ist es umso wichtiger, dass therapieassoziierte Spätfolgen möglichst gering gehalten werden. Die Protonentherapie hat das Potential, diese radiogenen Spätfolgen noch weiter zu minimieren. Ziel ist es, die Überlegenheit der Protonentherapie anhand der Dosisverteilung in den wichtigsten Risikoorganen (OAR) zu belegen und zu quantifizieren und damit den Nutzen im Hinblick auf radiogene Spätfolgen zu evaluieren. Mit dieser Fragestellung soll gezeigt werden, dass die Analyseplattform auch für neue komplexere Fragestellungen eingesetzt und leicht angepasst werden kann (**Technisches Teilziel 4.2**).

#### **Fragestellung 4: Planvergleichsstudie der drei Bestrahlungstechniken 3D-CRT, VMAT und IMPT bei Patienten mit einem hochgradigen Gliom**

Im Rahmen der dieser radioonkologischen Fragestellung soll für die drei verschiedenen Bestrahlungstechniken IMPT, Volumenmodulierte Radiotherapie (VMAT) und 3D-CRT untersucht werden, ob bei Patienten mit einem hochgradigen Gliom (HGG) eine Dosisreduzierung in den Risikoorganen (OAR) erreicht werden kann. Die Prognose für Patienten mit einem HGG ist nicht besonders gut, dennoch sollten therapieassoziierte Nebenwirkungen so gering wie möglich gehalten werden, um die Lebensqualität der Patienten und die Funktionalität des Gehirns zu erhalten. Innovative Techniken wie die Protonentherapie und die VMAT reduzieren möglicherweise die Häufigkeit und die Schwere radiogener Beeinträchtigungen. Ziel dieser Auswertung ist es, die Überlegenheit der Protonentherapie anhand der Dosisverteilung in den wichtigsten OAR zu belegen und zu quantifizieren und damit den Nutzen im Hinblick auf Lebensqualität und Funktionalität zu evaluieren. Mit dieser Fragestellung soll die einfache Wiederverwendbarkeit der bereits entwickelten Analyseworkflows für ähnliche radioonkologische Fragestellungen gezeigt werden (**Technisches Teilziel 4.3**).

## **1.5 Aufbau dieser Arbeit**

Die Arbeit ist zum besseren Verständnis der inhaltlichen Zusammenhänge in sechs Teile unterteilt.

**Teil I** enthält **Einleitung und Grundlagen** der gesamten Arbeit. In Kapitel 1 befinden sich diese Einleitung, in der Hintergrund, Problematik und Motivation, Visionen, Zielsetzung sowie der Aufbau der Arbeit beschrieben werden. In Kapitel 2 wird zunächst auf die wichtigsten strahlentherapeutischen Grundlagen für diese Arbeit eingegangen. Neben einer allgemeinen Einführung in die Strahlentherapie werden die relevanten Bestrahlungstechniken, die Grundlagen der Indikationsstellung, die Tumoren des Zentralen Nervensystems (ZNS) sowie die Strahlentherapie in Heidelberg beschrieben.

**Teil II** widmet sich mit dem **Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank** dem **Technischen Ziel 1** dieser Arbeit. In Kapitel 3 werden die verschiedenen Techniken und Methoden beschrieben, die zum Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank notwendig sind. Zunächst werden der klinische Workflow sowie die relevanten Daten und Quellsysteme beschrieben. Anschließend wird auf verschiedene Techniken zur Speicherung und Kommunikation von medizinischen Daten eingegangen. Zuletzt

werden Techniken zur Integration klinischer Daten für die Forschung beschrieben. Kapitel 4 enthält die Ergebnisse des Aufbaus einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank. Nach der einer kurzen Beschreibung des Hintergrunds und der Entstehung der Forschungsdatenbank erfolgt die Auswahl eines geeigneten Tools. Daraufhin werden die Systemkomponenten, das Mandantenkonzept sowie das Berechtigungskonzept beschrieben. Anschließend wird auf die entwickelten Dokumentationsmodule, die Integration der Forschungsdatenbank in die Kliniksysteme und den Datenerhebungsworkflow eingegangen. Nach einer Beschreibung der Exportmöglichkeiten und der Plausibilitätschecklisten wird die Unterstützung von Forschungsprojekten und der Zugriff von extern beschrieben. In Kapitel 5 werden die für die Forschungsdatenbank eingesetzten Methoden und Techniken diskutiert. Dabei wird näher auf den Einsatz der CHILI/Telemedizinakte als zentrale Forschungsdatenbank eingegangen.

**Teil III** konzentriert sich anschließend mit der [Implementierung einer service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform für die Radioonkologie](#) auf das **Technische Ziel 2** dieser Arbeit. In Kapitel 6 werden die verschiedenen Methoden und Techniken beschrieben, die zur Implementierung einer service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform für die Radioonkologie notwendig sind. Zunächst erfolgt eine Beschreibung der in wissenschaftlichen Auswertungen relevanten radioonkologischen Zielgrößen. Danach werden verschiedene Datenanalysetechniken aus dem Bereich der Radioonkologie beschrieben. Zuletzt wird erarbeitet, welche Möglichkeiten es zur Automatisierung von Bildverarbeitungsprozessen gibt und mit welchen Techniken Analysetools und Datenbanken miteinander verknüpft werden können. Kapitel 7 enthält die zugehörigen Ergebnisse der Implementierung der service-orientierten und workflow-basierten Analyseplattform. Nach der Beschreibung der Systemarchitektur und der Software-Module wird näher auf das Datenmodell und die ausgewählten Analysetools eingegangen. Danach werden die Anbindung der Forschungsdatenbank und die Anbindung der Analysetools beschrieben. Abschließend werden die implementierten Web Services vorgestellt und beschrieben, wie diese in ein [WMS](#) eingebunden werden können und eine Workflow-Bibliothek aufgebaut werden kann. In Kapitel 8 werden die für die Analyseplattform eingesetzten Methoden und Techniken diskutiert. Dabei wird zunächst auf das [XML-basierte Datenmodell](#) und die eingesetzten Analysetools eingegangen. Anschließend wird der Einsatz von Web Services zur Integration von Datenbank und Analysetools diskutiert, bevor näher auf den Einsatz von [WMS](#) zur Automatisierung von Analyseprozessen eingegangen wird.

**Teil IV** beschreibt mit der [Evaluation des Ansatzes anhand einer typischen radioonkologischen Fragestellung](#) das **Technische Ziel 3** dieser Arbeit. In Kapitel 9 wird die generelle Machbarkeit des Ansatzes mit Hilfe einer typischen radioonkologischen Beispielfragestellung nachgewiesen (**Radioonkologische Fragestellung 1**). Dabei wird mit Hilfe der zentralen Forschungsdatenbank und der service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform eine automatische Rezidivanalyse bei Partikeltherapiepatienten mit einem Gliom realisiert. Einleitend wird nochmal auf die konkrete radioonkologische Fragestellung, auf das Patientenkollektiv und die verwendeten Daten eingegangen. Anschließend werden die notwendigen Analyseschritte, der Analyseworkflow sowie die Ergebnisse der automatisierten Analyse vorgestellt. Abschließend werden die Ergebnisse der Auswertung kurz diskutiert und ihre Bedeutung im Kontext dieser Arbeit aufgezeigt.

**Teil V** befasst sich schließlich mit dem **Technischen Ziel 4** dieser Arbeit: [Konkreter Einsatz und Weiterentwicklung der Analyseplattform in verschiedenen Forschungsprojekten](#).

Am Beispiel von drei konkreten Projekten wird gezeigt, welches Potential sich mit der Einführung eines solchen kombinierten Ansatzes ergibt. In Kapitel 10 soll mit einer automatisierten Dosis-Volumen-Analyse bei Patienten mit einem Glioblastom (**Radioonkologische Fragestellung 2**) die Anwendbarkeit des Ansatzes in einem konkreten Forschungsprojekt mit einem größeren Patientenkollektiv zeigen (**Technisches Ziel 4.1**). Kapitel 11 zeigt mit einem automatisierten Planvergleich von zwei Bestrahlungstechniken bei Patienten mit einem niedriggradigen Gliom (**Radioonkologische Fragestellung 3**) die Erweiterbarkeit des Ansatzes anhand einer komplexeren Fragestellung (**Technisches Ziel 4.2**). In Kapitel 12 wird mit einem automatisierten Planvergleich von drei Bestrahlungstechniken bei Patienten mit einem hochgradigen Gliom (**Radioonkologische Fragestellung 4**) gezeigt, dass die zuvor entwickelten Analyseworkflows einfach wiederverwendet und erweitert werden können (**Technisches Ziel 4.3**). Bei jedem einzelnen Kapitel wird einleitend nochmal auf die konkrete radioonkologische Fragestellung, auf das Patientenkollektiv und die verwendeten Daten eingegangen. Anschließend werden die notwendigen Analyseschritte, der Analyseworkflow sowie die Ergebnisse der automatisierten Analyse vorgestellt. Abschließend werden die Ergebnisse jeder Auswertung kurz diskutiert und ihre Bedeutung im Kontext dieser Arbeit aufgezeigt.

**Teil VI** enthält die **Diskussion und Zusammenfassung** der gesamten Arbeit. In Kapitel 13 erfolgt eine Diskussion des Gesamtansatzes dieser Arbeit. Zunächst werden die Ziele der Arbeit sowie ihre Ergebnisse kurz zusammengefasst. Anschließend werden die Vorteile und Limitationen dieser Arbeit diskutiert und auf die Bedeutung der Ergebnisse eingegangen. Daraufhin werden ähnliche Ansätze diskutiert und ein Ausblick gegeben. Abgeschlossen wird das Kapitel mit einer Schlussfolgerung. Das letzte Kapitel 14 beinhaltet eine Zusammenfassung dieser Arbeit.

## KAPITEL 2

---

### Grundlagen der Strahlentherapie

---

Da die Planung und Durchführung einer Strahlentherapie technisch sehr komplex ist, ist auch die retrospektive Auswertung der Bestrahlungsergebnisse und der möglichen Einflussfaktoren sehr aufwendig. Um die bereits beschriebenen radioonkologischen Fragestellungen beantworten zu können, ist eine genaue Kenntnis der Planungsabläufe und der therapeutischen Umsetzung notwendig.

Daher soll in diesem Kapitel auf die wichtigsten [Grundlagen der Strahlentherapie](#) eingegangen werden. Nach einer kurzen Einführung in die Strahlentherapie, werden die einzelnen Schritte einer Bestrahlung anhand der Strahlentherapieketten beschrieben. Anschließend wird näher auf die für diese Arbeit relevanten Bestrahlungstechniken und die im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Tumorentitäten eingegangen. Zuletzt wird kurz die Strahlentherapie in Heidelberg vorgestellt.

### 2.1 Einführung in die Strahlentherapie

*In diesem Kapitel wird eine Einführung in die Strahlentherapie nach Wannemacher et al. [211] gegeben.*

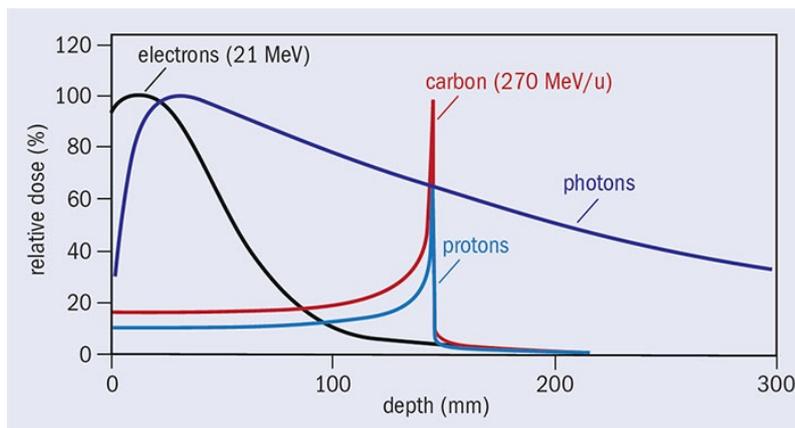
Die Strahlentherapie ist neben einer operativen und systemischen Therapie eine der wichtigsten Therapieformen in der Onkologie. Mehr als 50% aller onkologischen Patienten erhalten im Verlauf ihrer Erkrankung eine alleinige oder kombinierte Bestrahlung. Neben einer lokalisierten Behandlung, wie sie auch bei einer Operation möglich ist, ermöglicht eine Strahlentherapie auch eine großvolumige regionäre Behandlung von Tumorausläufern oder Lymphabflusswegen, welche sonst nur mit einer systemischen Therapie erreicht werden können.

Physikalische Grundlage der Strahlentherapie ist die Energieübertragung ionisierender Strahlung an das biologische Gewebe. Die biologische Wirkung ionisierender Strahlung beruht auf Veränderungen an biologisch aktiven Molekülen wie z.B. Einzel- und Doppelstrangbrüche der Desoxyribonukleinsäure (DNA) aber auch Veränderungen an weiteren biologisch aktiven Molekülen wie z.B. Enzymen und Membranbestandteilen. Durch eine Fraktionierung der Gesamtdosis wird erreicht, dass gesundes Gewebe sich in der Zwischenzeit regenerieren und reparieren kann, während das Tumorgewebe zunehmend devitalisiert und abstirbt, weil es oft über keine intakten Reparaturmechanismen verfügt.

Unterschieden werden kann zwischen der am häufigsten eingesetzten Teletherapie bzw. perkutanen Bestrahlung, bei der sich die Strahlenquelle außerhalb des Körpers des Patienten

befindet, und der Brachytherapie bzw. Kontakttherapie, bei der die Strahlenquelle direkt im Tumor oder in seiner unmittelbaren Nähe platziert wird.

Konventionelle ionisierende Strahlung in Form von Photonen oder Elektronen wird in der Regel mit Hilfe von hochenergetischen Röntgengeräten bzw. Linearbeschleunigern (kurz Linac) erzeugt. Dabei werden Elektronen von der Kathode durch Anlegen einer hohen Spannung emittiert und in einer Vakuumröhre fast bis auf Lichtgeschwindigkeit beschleunigt und direkt als Elektronentherapiestrahl genutzt oder auf ein wassergekühltes Wolframblech geschossen, um über die Bremsstrahlung Röntgenstrahlen bzw. Photonen zu erzeugen. Dabei werden Energien von bis zu 23 MeV erreicht. Elektronen werden insbesondere dann verwendet, wenn das Zielvolumen nah an der Körperoberfläche liegt. Innovative Strahlenarten aus dem Bereich der Partikeltherapie (PT) wie Protonen, Neutronen oder Schwerionen werden hingegen in aufwendigen Kreisbeschleunigeranlagen wie Zyklotrons und Synchrotrons erzeugt. Als Strahlenquelle dient zur Erzeugung von Protonen ( $H^1$ ) Wasserstoffgas, zur Erzeugung von Kohlenstoff- ( $C^{12}$ ) oder Sauerstoffionen ( $O^2$ ) Kohlenstoffdioxid oder zur Erzeugung von Heliumionen ( $He$ ) Heliumgas. Durch Anlegen einer Spannung können die geladenen Teilchen separiert und in einem Linearbeschleuniger auf ein Zehntel der Lichtgeschwindigkeit vorbeschleunigt werden, damit sie die für den Eintritt in den Kreisbeschleuniger notwendige Geschwindigkeit haben. Im Synchrotron werden die Teilchen bzw. Partikel dann bis auf ca. 75% der Lichtgeschwindigkeit beschleunigt, um die für die Therapie benötigten Energien zu erreichen (50 - 430 MeV).



**Abbildung 2.1:** Tiefendosis von Photonen, Elektronen, Protonen und Kohlenstoffionen im Vergleich nach Dosanjh [58]

Im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung mit Photonen oder Elektronen liegen die Hauptvorteile von Partikeln in den ausgeprägten physikalischen und radiobiologischen Eigenschaften der Ionen, die eine genauere Dosisapplizierung auf das Zielvolumen erlauben und dabei das umliegende Gewebe schonen. Wenn hochenergetische geladene Teilchen (z.B. Protonen oder Carbon-Ionen) sich durch Materie bewegen, verlieren diese ionisierten Atome ihre kinetische Energie entlang ihres Weges. Am Ende ihres Weges, kurz bevor die Teilchen zur Ruhe kommen, geben sie den größten Anteil ihrer Energie ab und gehen schlagartig gegen Null. Die Tiefe dieses sog. BraggPeaks (Abb. 2.1) kann über die Energie des Strahls am Beschleuniger gesteuert werden. Dadurch kann eine nahezu punktgenaue Energieabgabe im Tumervolumen erreicht werden. Durch den starken Abfall der Dosis hinter dem Bragg Peak wird insbesondere auch das Gewebe hinter dem Zielvolumen geschont. Dies ist besonders wichtig, wenn der Tumor direkt an Risikoorgane angrenzt.

Ein weiterer Vorteil speziell von Kohlenstoffionen im Vergleich zu Photonen und Protonen ist eine bessere radiobiologische Wirksamkeit, die zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle beitragen kann.

### 2.1.1 Strahlentherapiekette

In diesem Kapitel wird näher auf die Strahlentherapiekette nach Schlegel [186] eingegangen.

Die Behandlung eines Patienten in der Strahlentherapie wird als eine Kette von diversen Einzelschritten beschrieben. Diese sogenannte Strahlentherapiekette ist in Abbildung 2.2 dargestellt.

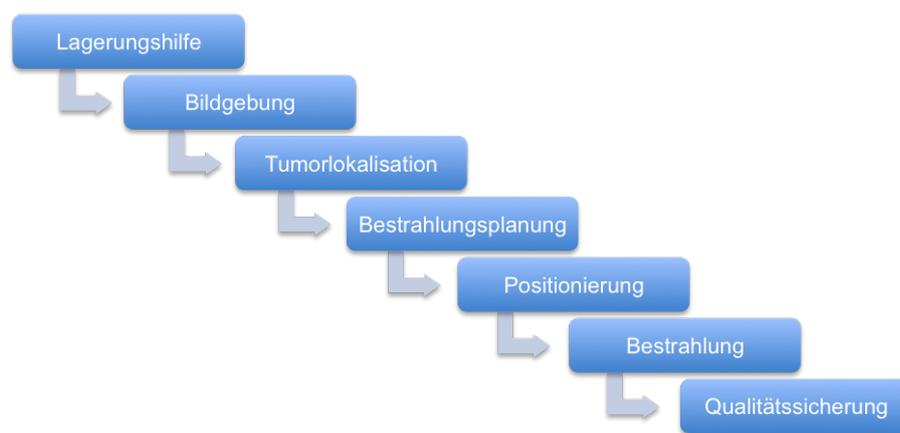


Abbildung 2.2: Strahlentherapiekette nach Schlegel [186]

**Lagerungshilfe** Der erste Schritt ist die Herstellung einer Lagerungshilfe für den Patienten, da der Patient für eine präzise Bestrahlung immer exakt gleich im Bestrahlungsgerät positioniert werden muss und sich während der Bestrahlung nur so wenig wie möglich bewegen darf. Eine Lagerungshilfe (z.B. eine Maske aus Aquaplast oder eine Vakuummatratze) kann die tatsächliche Dosisverteilung bei der Bestrahlung beeinflussen, daher wird sie bereits bei der Bestrahlungsplanung benötigt und muss noch vor der Bildgebung angefertigt werden.

**Bildgebung und Tumorlokalisierung** Die nächsten Schritte in der Strahlentherapiekette sind die Bildgebung und die Tumorlokalisierung, die gemeinsam die Grundlage für die anschließende Bestrahlungsplanung bilden. Bei der Bildgebung werden neben einer speziellen Bestrahlungsplanungs-Computertomographie (BPL-CT) i.d.R. auch weitere Bildserien wie z.B. eine Magnetresonanztomographie (MRT) und eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erstellt. Computertomographien (CTs) bilden eine ideale Grundlage für eine Bestrahlungsplanung, da sie die physikalischen Eigenschaften des heterogenen Gewebes quantitativ in Form von Elektronendichten charakterisieren, die eine wichtige Grundlage für die Dosisberechnung sind. MRTs erlauben hingegen eine bessere Unterscheidung von Tumor- und gesundem Gewebe, während PET Aufnahmen Informationen zum Stoffwechsel und zur Strahlensensitivität des Tumors liefern. Das Tumorgewebe kann dann in den verschiedenen Bildserien lokalisiert und bewertet werden.

**Bestrahlungsplanung** Nach der Bildgebung und Tumorlokalisierung kann mit der Bestrahlungsplanung begonnen werden. Die einzelnen Schritte hierbei sind nach der Registrierung der Bildserien die Definition der Zielvolumina und Risikoorgane, die virtuelle Bestrahlungssimulation, die Dosisberechnung sowie die Visualisierung der berechneten Dosisverteilungen. Zur Definition der Zielvolumina und Risikoorgane werden die relevanten Strukturen in den einzelnen Schichten des BPL-CT konturiert bzw. segmentiert. Um die Informationen der anderen bildgebenden Verfahren ebenfalls bei der Segmentierung berücksichtigen zu können, werden die einzelnen Bildserien in das gleiche Koordinatensystem wie das BPL-CT gebracht bzw. mit dem BPL-CT registriert (s. Kap. 6.2.2.1). Dadurch können Konturen, die in registrierten Bildserien eingezeichnet worden sind, auf das BPL-CT übertragen werden. Bei der virtuellen Bestrahlungssimulation werden die Richtung, die Form und die Intensität der einzelnen Strahlen definiert und in einem Bestrahlungsplan gespeichert. Dabei wird der Bestrahlungsplan solange optimiert, bis eine möglichst konformale Dosisverteilung d.h. eine optimale Dosisabdeckung im Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane erreicht wird.

**Positionierung und Bestrahlung** Der nächste Schritt ist die Positionierung des Patienten. Hierbei wird der am Computer geplante und simulierte Bestrahlungsplan auf den Patienten abgebildet. Dabei muss der Patient exakt so positioniert werden wie zum Zeitpunkt der initialen Bildgebung für die Bestrahlungsplanung. Zum einen wird die vorhandene Lagerungshilfe wiederverwendet und zum anderen wird der Tisch, auf dem sich der Patient befindet, so positioniert, dass die am Computer geplanten Koordinaten mit den realen Raumkoordinaten übereinstimmen. Die exakte Positionierung wird mit verschiedenen Techniken wie z.B. Röntgenaufnahmen, digital rekonstruierten Röntgenbildern (DRR), Lagekontroll-CTs oder optischen Tracking-Systemen überprüft. Danach kann die tatsächliche Bestrahlung erfolgen. Der Schritt der Positionierung muss vor jeder geplanten Fraktion im Rahmen der Bestrahlung des Patienten wiederholt werden.

**Qualitätssicherung** Alle Schritte der Strahlentherapieketten sind anfällig für Fehler und Ungenauigkeiten, die zum Fehlschlagen der Behandlung oder sogar zur Verletzung des Patienten führen können. Aus diesem Grund spielt die Qualitätssicherung und Verifizierung jedes einzelnen Schrittes eine sehr große Rolle und muss mit äußerster Sorgfalt geplant und durchgeführt werden. Hierzu sollten möglichst alle Schritte der Strahlentherapieketten mit Hilfe eines Qualitätsmanagementsystems bzw. *Record and Verify Systems* überwacht werden.

## 2.2 Relevante Bestrahlungstechniken

In der *konformalen* Strahlentherapie wird versucht, das Tumor- bzw. Zielvolumen bestmöglich mit dem Hochdosisbereich abzudecken, um einen optimalen therapeutischen Effekt erzielen zu können. Gleichzeitig muss die Dosis im gesunden Gewebe so gering wie möglich gehalten werden, um strahleninduzierte Nebenwirkungen zu vermeiden. Dieses Ziel kann mit Hilfe von verschiedenen konformalen Bestrahlungstechniken wie der 3D-konformalen Radiotherapie (3D-CRT), der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT), der Volumenmodulierten Radiotherapie (VMAT) oder der Intensitätsmodulierten Protonentherapie (IMPT) als eine Technik der Partikeltherapie (PT) erreicht werden. Im Folgenden werden die genannten Techniken näher vorgestellt.

### 2.2.1 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT)

*In diesem Kapitel wird auf die 3D-konformale Radiotherapie nach Grosser et al. [82] eingegangen.*

Da die Dosisabgabe von Photonen beim Eintritt in Gewebe anhand einer exponentiell abfallenden Funktion der Tiefe beschrieben werden kann, ist die Dosisabgabe nahe der Körperoberfläche höher als in der Tiefe (s.a. Abb. 2.1). Um diese Problematik zu lösen, werden in der 3D-konformalen Radiotherapie (3D-CRT) mehrere Bestrahlungsfelder so um das Planungszielvolumen (PTV) angeordnet (Abbildung 2.3 linke Seite), dass die maximale Dosis in der überlappenden Region erreicht wird, während im umliegenden Gewebe und den Risikoorganen (OAR) nur niedrige Dosen verabreicht werden.

Die Bestrahlungsfelder werden über Multi-Leaf Kollimatoren (MLC) so angepasst, dass der Strahl die Form des Zielvolumens annimmt. Hierbei wird versucht, möglichst keine Bestrahlungsfelder durch die Risikoorgane verlaufen zu lassen. Die Intensität der einzelnen Bestrahlungsfelder ist dabei grundsätzlich über die gesamte Feldfläche konstant und kann ggf. mit Hilfe von Keilfiltern moduliert werden.

Allerdings kann mit dieser Technik nicht in allen Fällen eine konformale und homogene Dosisverteilung erreicht werden. Bei komplizierten Zielvolumina, die nahe an strahlenempfindlichen Risikoorganen liegen, kann die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) Abhilfe schaffen.

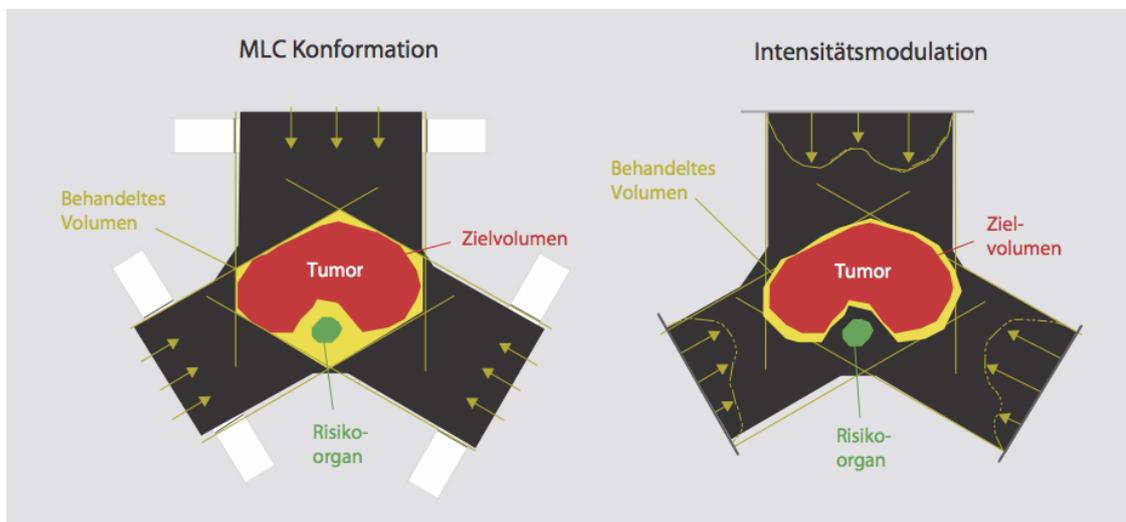


Abbildung 2.3: Vergleich von 3D-CRT und IMRT nach Thilmann et al. [203]

### 2.2.2 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

*In diesem Kapitel wird auf die Intensitätsmodulierte Radiotherapie nach Thilmann et al. [203] eingegangen.*

Mit Hilfe der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) ist es im Gegensatz zur 3D-konformalen Radiotherapie (3D-CRT) möglich, die Intensität der Strahlendosis innerhalb eines Bestrahlungsfeldes zu verändern bzw. zu modulieren (Abb. 2.3 rechte Seite). Dabei wird jedes Bestrahlungsfeld in kleinere Teilbereiche zerlegt, die jeweils mit unterschiedlicher

Form und Intensität bestrahlt werden. Durch Überlagerung der einzelnen intensitätsmodulierten Bestrahlungsfelder kann somit eine optimale Dosisverteilung erreicht werden. Nachteil bei dieser Bestrahlungstechnik ist jedoch, dass sich dadurch die Behandlungszeit für den Patienten stark erhöht und dadurch weniger Patienten pro Gerät behandelt werden können. Abhilfe schaffen hierbei Single-Arc-IMRTs zu denen u.a. auch die Volumenmodulierte Radiotherapie (VMAT) gehört.

### 2.2.3 Volumenmodulierte Radiotherapie (VMAT)

*In diesem Kapitel wird auf die Volumenmodulierte Radiotherapie nach Thilmann et al. [203] und Otto [161] eingegangen.*

Mit Hilfe der Volumenmodulierten Radiotherapie (VMAT) ist es möglich, die gesamte Dosis durchgehend während einer oder mehrerer Umdrehungen der Gantry zu applizieren. Während der Umdrehung der Gantry werden die Multi-Leaf Kollimatoren (MLC) kontinuierlich angepasst und alle Einstrahlwinkel der Gantry ausgenutzt, um die benötigte Dosis zu applizieren. Dadurch kann die konformale Zielvolumenabdeckung wesentlich schneller erreicht werden als bei der klassischen IMRT. Neben der Änderung der Feldform über die Kollimatoren werden während der Geräterotation auch die Gantrygeschwindigkeit, der Kollimatorwinkel sowie die Dosisleistung variiert.

### 2.2.4 Intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT)

*In diesem Kapitel wird auf die Intensitätsmodulierte Protonentherapie nach Lomax et al. [136] eingegangen.*

Die IMPT kann als das direkte Protonen-Äquivalent zur IMRT mit Photonen betrachtet werden [136]. Dabei können ebenfalls verschiedene Dosisverteilungen aus verschiedenen Einstrahlrichtungen überlagert werden, um eine möglichst homogene und maximal konformale Dosis im Zielvolumen zu erreichen. Im Vergleich zur IMRT mit Photonen können Protonenstrahlen jedoch zusätzlich über ihre Energie in der Tiefe moduliert werden (s.a. Kapitel 2.1 und Abb. 2.1). Die sich ergebenden Dosisverteilungen sind im Zielvolumen genauso konformal wie die der IMRT, jedoch werden im umliegenden gesunden Gewebe und in den Risikoorganen wesentlich geringere Dosen erreicht.

## 2.3 Grundlagen der Indikationsstellung

*In diesem Kapitel wird näher auf die Grundlagen der Indikationsstellung nach Wannemacher et al. [211] eingegangen.*

Nachdem die Strahlentherapie im vorigen Kapitel von technischer Seite näher beleuchtet worden ist, soll im diesem Kapitel näher auf die klinischen Zusammenhänge eingegangen werden.

Die Indikation zu einer Bestrahlung hängt von vielen Faktoren ab. Neben Histologie, Lokalisation und Ausbreitung der Erkrankung spielen auch der Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten eine wichtige Rolle. Weiterhin müssen alle zur Verfügung stehenden alternativen Behandlungsverfahren wie z.B. Operation, Chemo-, Immun- oder Hormontherapie berücksichtigt und genauestens abgewägt werden und bestenfalls in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden.

Je nach Erkrankung werden unterschiedliche Therapiekonzepte angewendet. Neben einer **alleinigen** Radiotherapie gibt es auch **adjuvante** und **neoadjuvante** Therapiekonzepte, bei denen die Bestrahlung nach bzw. vor einer Operation erfolgt, um verbleibende Tumorrreste nach der Operation nachzubestrahlen oder den Tumor vor der Operation zu verkleinern. Weiterhin werden Radiotherapien auch **konsolidierend**, d.h. ergänzend zu einer Chemotherapie verabreicht, insbesondere dann wenn mit der alleinigen Chemotherapie keine Vollremission erreicht werden kann. Es gibt aber auch Konzepte, bei denen die Chemotherapie **simultan** zur Radiotherapie verabreicht wird.

Weiterhin wird zwischen **kurativen** und **palliativen** Therapiekonzepten unterschieden. Bei einer palliativen Bestrahlung ist das primäre Ziel, die Beschwerden einer Tumorerkrankung zu lindern und damit die Lebensqualität des Patienten zu steigern, während es bei einer kurativen Therapie das Ziel ist, den Patienten vollständig zu heilen.

**Bösartige Erkrankungen** sind die am häufigsten behandelten Erkrankungen der Strahlentherapie. Dazu gehören solide Tumore sowie Leukämien und Lymphome bei Erwachsenen und Kindern. Kindern gilt jedoch besondere Aufmerksamkeit, weil hier auch Wachstum und Entwicklung des Kindes eine wichtige Rolle spielen und dem Risiko von Rezidiven und Sekundärmalignomen besondere Beachtung geschenkt werden muss.

Neben bösartigen Erkrankungen gibt es aber auch einige Indikationen zur Behandlung von **gutartigen Erkrankungen** wie z.B. an Gelenken, Sehnen und am Bandapparat. Aber auch gutartige Hirntumoren wie z.B. arteriovenöse Malformationen, Hypophysenadenome, Akustikusneurinome, Kraniopharyngeome und Meningeome können mit einer Bestrahlung kontrolliert werden. Gutartige Erkrankungen werden vor allem dann bestrahlt, wenn andere Therapien keine Wirkung zeigen oder besonders viele Nebenwirkungen haben. Die Indikation muss aber auch bei gutartigen Erkrankungen sehr sorgfältig gestellt werden, weil hier gleichermaßen noch ein geringes Risiko an radiogenen Zellveränderungen besteht, die nach einigen Jahren Tumore oder Leukämien hervorrufen können.

## 2.4 Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS)

*In diesem Kapitel wird näher auf die Tumoren des zentralen Nervensystems nach Engenhardt-Cabillic et al. [72] und Richter und Feyerabend [171] eingegangen.*

Da die im Rahmen dieser Arbeit betrachteten radioonkologischen Fragestellungen (s. Kap. 1.4.2) sich auf Tumoren des Zentralen Nervensystems (ZNS) beziehen, sollen diese Tumoren im Folgenden näher vorgestellt werden. Zunächst wird ein allgemeiner Überblick über ZNS-Tumoren gegeben, bevor detaillierter auf die in dieser Arbeit betrachteten Gliome eingegangen wird.

### 2.4.1 Überblick über ZNS-Tumoren

Zu den Tumoren des ZNS zählen sowohl Hirntumoren als auch Tumoren des Rückenmarks. Tumoren des Gehirns machen ca. 5% aller Malignome aus und treten am häufigsten im Alter von 15-24 Jahren und 60-75 Jahren auf [171]. Tumoren des Rückenmarks sind dahingegen selten und meist benigne. Da sie für diese Arbeit nicht weiter relevant sind, soll nicht näher auf sie eingegangen werden. Hirntumoren können nach Engenhardt-Cabillic et al. [72] in die folgenden Gruppen unterteilt werden:

- **Neuroepitheliale Tumoren** bilden die größte Gruppe hirneigener Tumoren und

umfassen Gliome, neuronale und glianeuronale Mischtumoren, Tumoren des Pinealisparenchyms sowie embryonale Geschwülste des ZNS.

- **Primäre ZNS-Lymphome** sind extranodale maligne Lymphome, die bei Diagnosestellung auf das Gehirn bzw. das Rückenmark beschränkt sind. Sie machen ca. 4% aller primären intrakraniellen Neubildungen aus.
- **Meningeome** sind langsam wachsende, gutartige Hirntumoren, die sich aus den Deckzellen der Arachnoidea entwickeln. Sie gehören mit ca. 20% zu den häufigsten intrakraniellen Hirntumoren im Erwachsenenalter.
- **Selläre und periselläre Tumoren** sind aufgrund ihrer Lokalisation eine besondere Gruppe intrakranieller Tumoren. Zu ihnen gehören Hypophysenadenome, Hypophysenkarzinome, Kraniopharyngeome sowie Chordome und Chondrosarkome.
- **Arteriovenöse Malformationen** sind die häufigsten angiomatösen Missbildungen des Gehirns.
- **Hirnmetastasen solider Tumoren** machen ca. 20-30% aller intrakraniellen Tumoren aus. Die am häufigsten in ZNS metastasierenden Tumorerkrankungen bei Erwachsenen sind Bronchialkarzinome, Mammakarzinome und maligne Melanome.

**Gradierung** Die World Health Organization (WHO) unterscheidet vier verschiedene Tumorgrade (WHO Grad I - IV), deren Beurteilung auf neuropathologisch-anatomischen, histologischen und genetischen Tumormerkmalen basiert. Der WHO Grad I entspricht einem langsam wachsenden, gutartigen Tumor, wohingegen WHO Grad IV schnell wachsende, besonders bösartige Tumoren beschreibt [54].

**Symptome** Kopfschmerzen sind mit 50% das führende Symptom für Hirntumoren. Unspezifischere Symptome sind Schwindel, Müdigkeit, Leistungsminderung, Konzentrationsstörungen und ein erhöhtes Schlafbedürfnis sowie fokale und oder generalisierte epileptische Anfälle [72].

**Diagnostik** Die wichtigsten prätherapeutischen Untersuchungen sind Anamnese, klinische Untersuchung mit ausführlichem neurologischen Status, CT, MRT, zerebrale Angiographie, Probenentnahmen und Liquorpunktion [171].

**Therapie** Bei Hirntumoren WHO-Grad I erfolgt i.d.R. eine möglichst radikale Operation, bei WHO-Grad II wird ggf. zusätzlich eine postoperative Radiatio durchgeführt, bei WHO-Grad III und IV wird in Abhängigkeit von der Histologie eine postoperative Strahlentherapie und Chemotherapie durchgeführt [171].

**Toleranzdosen** Um Schäden an den Risikoorganen zu vermeiden, müssen die Dosen, die die jeweiligen Risikoorgane erhalten, unter der entsprechenden Toleranzdosis liegen, weil zu hohe Dosen der wichtigste Faktor für funktionelle Strahlenfolgen sind. Dabei spielt das Ausmaß der Dosisüberschreitung keine wesentliche Rolle [57].

**Tabelle 2.1:** Ausgewählte Normalgewebstoleranzdosen bei einer homogenen Belastung des gesamten Organs nach Emami et al. [69]

Organ	TD 5/5 [Gy]	TD 50/5 [Gy]	Folgen
Hirn	45	60	Nekrose
Hirnstamm	50	60	Nekrose
Sehnerv	50	65	Erblindung
Chiasma	50	65	Erblindung
Rückenmark	50	70	Myelopathie
Cauda Equina	60	75	Myelopathie
Linse	(10)	18	Katarakt

Für den Bereich des **ZNS** sind die Normalgewebstoleranzdosen bei einer homogenen Belastung des gesamten Organs in Tabelle 2.1 nach Emami et al. [69] aufgeführt. Die minimale Toleranzdosis (**TD**) 5/5 gibt dabei die Dosis an, bei der mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% die angegebene Toxizität nach 5 Jahren auftritt, während die maximale **TD** 50/5 die Dosis angibt, bei der die angegebene Toxizität mit 50% Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren auftritt. So ist z.B. bei einer homogenen Belastung des Sehnervs mit 65 Gy mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% mit einer Erblindung zu rechnen.

Aktuellere Evaluationen der durch Strahlung verursachten Schäden werden unter dem Oberbegriff Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (**QUANTEC**) zusammengefasst und wurden in einer *Special Edition* des *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* im Jahr 2010 (Volume 76, Issue 3 Supplement) veröffentlicht. Nach einer allgemeinen Einleitung in die **QUANTEC**-Kriterien [16, 139, 140] wird darauf folgend im Detail auf organ-spezifische Auswertungen eingegangen, darunter auch auf verschiedene **ZNS**-Tumoren [18, 120, 131, 143, 144]. Nähere Details können den genannten Publikationen entnommen werden.

### 2.4.2 Gliome

Gliome gehören zu den neuroepithelialen Tumoren, die die Größte Gruppe hirneigener Tumoren bilden. Sie gehen aus dem Hirnstützgewebe (der Glia bzw. den Gliazellen) hervor [72]. Gliome machen mit ca. 30-40% die größte Gruppe der intrakraniellen Tumoren aus [72]. Die Prognose wird ganz wesentlich von therapieunabhängigen Faktoren wie dem Malignitätsgrad, dem Alter, dem Allgemeinzustand und dem initialen klinisch-neurologischen Status bestimmt. Gliome können in niedriggradige und hochgradige Gliome unterteilt werden:

- **Niedriggradige Gliome (LGG)** machen ca. 30% der Gliome und 12% aller Hirntumoren aus [184]. Zu den **LGG** zählen Pilozytische Astrozytome WHO-Grad I, Diffuse Astrozytome WHO-Grad II sowie Oligodendrogliome WHO-Grad II [72]. Die medianen Überlebenszeiten bewegen sich zwischen 5 und 15 Jahren (s. Tabelle 2.2).
- **Hochgradige Gliome (HGG)** sind mit ca. 30% die häufigsten und zugleich bösartigsten Hirntumoren [184]. Zu den **HGG** zählen Oligodendrogliome WHO-Grad III, Anaplastische Astrozytome WHO-Grad III sowie Glioblastome WHO-Grad IV [72]. Die medianen Überlebenszeiten bewegen sich zwischen 10 Monaten und 5 Jahren (s. Tabelle 2.2).

Die Indikation zur Strahlentherapie hängt in erster Linie von der histologischen Klassifikation, aber auch von der Tumorlokalisation und dem Restbefund nach Resektion ab [72]. Bis auf wenige Ausnahmen werden LGG nach einer Komplettresektion keiner adjuvanten Strahlentherapie zugeführt. Die Strahlentherapie ist aber bei einer subtotalen Resektion oder bei inoperablen Tumoren indiziert. Appliziert werden i.d.R. 50 - 54 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 - 2 Gy. Bei HGG besteht für alle Tumorentitäten unabhängig vom Resektionsgrad eine Indikation zur Strahlentherapie. Appliziert werden i.d.R. 55 - 60 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 - 2 Gy.

**Tabelle 2.2:** Medianes Überleben und Therapieempfehlungen bei Gliomen nach Engenhart-Cabillic et al. [72]

	Bezeichnung	WHO-Grad	Medianes Überleben	Therapieempfehlung	Dosis bei RT
	Pilozytische Astrozytome	I	5-10 Jahre	OP / RT	50-54 Gy
LGG	Diffuse Astrozytome	II	6-8 Jahre	Zuwarten / OP / RT	50-54 Gy
	Oligodendrogliome	II	15 Jahre	keine generale	50-54 Gy
	Oligodendrogliome	III	5 Jahre	OP + RT	55-60 Gy
HGG	Anaplastische Astrozytome	III	1-3 Jahre	OP + RT / RCHT	55-60 Gy
	Glioblastome	IV	10-15 Monate	OP + RT / RCHT	55-60 Gy

## 2.5 Strahlentherapie in Heidelberg

Nachdem der Heidelberger Chirurg und Strahlentherapeut Vinzenz Czerny im Jahr 1906 mit dem *Samariterhaus* und dem *Institut für Experimentelle Krebsforschung* den Grundstein für die Heidelberger Krebstherapie gelegt hat, gehört die Czerny-Klinik bzw. die Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Universitätsklinikum Heidelberg (im Folgenden kurz *Radioonkologie Heidelberg*) neben dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) zu den drei wichtigsten Säulen der Krebstherapie in Heidelberg.

Im November 2009 wurde am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) als europaweit einzige ins Klinikum integrierte kombinierte Protonen- und Schwerionentherapieanlage der klinische Betrieb aufgenommen. Im Oktober 2012 konnte die weltweit einzigartige Protonen- und Schwerionen-Gantry am HIT erstmals klinisch eingesetzt werden. Seit Oktober 2015 steht der Heidelberger Krebstherapie mit dem Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum (MIT) eine weitere Protonen- und Schwerionentherapieanlage zur Behandlung von Krebspatienten zur Verfügung. Im Oktober 2016 wurde das Cyberknife Radiochirurgiesystem zur hochpräzisen Bestrahlung von Patienten mit Hilfe eines Roboterarms eröffnet und im Juli 2018 ist der europaweit erste MR-Linac zur magnetresonanzgeführten Strahlentherapie in Betrieb gegangen.

Mit insgesamt 8 Linearbeschleunigern, 1 Brachytherapieeinheit sowie 2 Protonen- und Schwerionen-Synchrotrons und mit mehr als 4000 Bestrahlungen pro Jahr zählt die Radioon-

kologie Heidelberg derzeit zu den größten und bedeutendsten strahlentherapeutischen Einrichtungen Deutschlands.

Zusammen mit der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, dem [DKFZ](#) und dem [HIT](#) bildet die Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie das Heidelberger Institut für Radioonkologie ([HIRO](#))<sup>1</sup>, ein international herausragendes Bündnis aller Heidelberger Institutionen, die auf dem Gebiet der Strahlentherapie sowohl wissenschaftlich als auch klinisch tätig sind. Das [HIRO](#) umfasst alle relevanten Aspekte der Radioonkologie, der Strahlenphysik, der Medizininformatik sowie der Strahlenbiologie. Zusammen mit dem [Oncoray](#)<sup>2</sup> in Dresden bildet das Heidelberger Institut für Radioonkologie ([HIRO](#)) das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung ([BMBF](#)) geförderte Nationale Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie ([NCRO](#))<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> <http://hiro-heidelberg.de> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>2</sup> <https://www.oncoray.de/de/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>3</sup> <https://www.ncro.de/de/> Letzter Zugriff: 16.06.2019



## **Teil II**

# **Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank**



## KAPITEL 3

---

### Forschungsdatenbank - Methoden und Techniken

---

In diesem Kapitel werden die verschiedenen Methoden und Techniken zum Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank beschrieben. Zunächst erfolgt eine [Beschreibung des klinischen Workflows und der relevanten Daten und Quellsysteme](#). Danach wird auf [Techniken zur Speicherung und Kommunikation medizinischer Daten](#) eingegangen und abschließend auf [Techniken zur Integration klinischer Daten für die Forschung](#).

#### 3.1 Beschreibung des klinischen Workflows und der relevanten Daten und Quellsysteme

Für die Analyse radioonkologischer Daten ist es zunächst notwendig, alle relevanten Daten an einer zentralen Stelle zusammenzuführen. Dazu ist es wichtig zu verstehen, zu welchem Zeitpunkt die Daten im Rahmen der klinischen Routineversorgung entstehen und wo sie gespeichert werden. Deswegen soll an dieser Stelle zunächst der typische klinische Workflow einer Bestrahlung im Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum ([HIT](#)) beschrieben werden. Im nächsten Abschnitt werden die beteiligten Informationssysteme erläutert, in denen die entstehenden Daten gespeichert werden.

##### 3.1.1 Beschreibung des klinischen Workflows

*Die Beschreibung des klinischen Workflows wurde bereits in Bougatf et al. [28] publiziert und wir hier noch einmal aufgegriffen.*

Der Ablauf einer Bestrahlung in der Radioonkologie Heidelberg soll am Beispiel des Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum ([HIT](#)) erläutert werden und ist in [Abbildung 3.1](#) dargestellt. Zunächst erhält die Radioonkologie Heidelberg bzw. das [HIT](#) i.d.R. eine Anfrage eines Patienten oder seines behandelnden Arztes per Telefon, Email oder per Post. Alle Anfragen werden zur Prüfung an das zentrale Anfragenmanagement der Abteilung weitergeleitet. Hier werden ggf. noch fehlende Unterlagen (z.B. Arztbriefe, Befunde, Bilddaten und Unterlagen von onkologischen Vorbehandlungen) angefordert. Anschließend wird die Anfrage zur Begutachtung an einen Radioonkologen weitergeleitet. Dieser prüft, ob aufgrund der vorliegenden Informationen grundsätzlich eine Indikation für eine Bestrahlung gegeben ist und schlägt ggf. schon ein mögliches Behandlungskonzept vor.

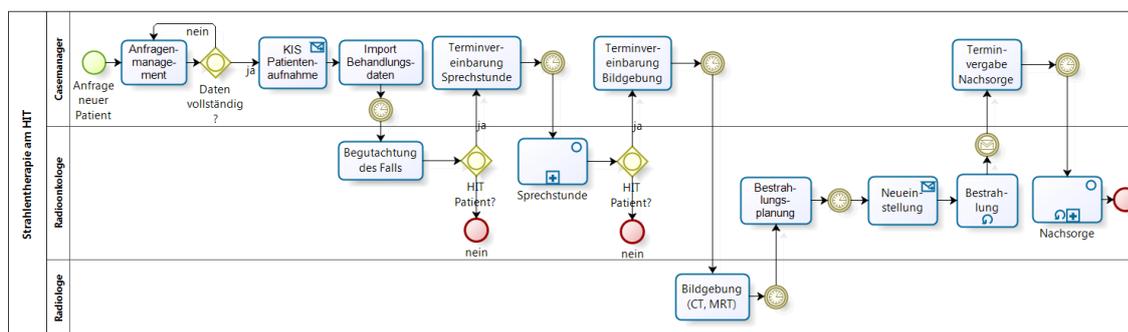


Abbildung 3.1: Ablauf einer Bestrahlung im Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum

Anschließend erhält der Patient einen Termin zur Erstvorstellung in der Sprechstunde und ggf. auch schon zur Bildgebung. Im Rahmen der Erstvorstellung befasst sich der Radioonkologe nochmals mit der Bestrahlungsanfrage und untersucht u.a. den Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten. Anschließend stellt der Radioonkologe unter Berücksichtigung alternativer onkologischer Therapien die Indikation zur Bestrahlung und legt das Therapiekonzept anhand der aktuellen Leitlinien fest. Dabei wird auch geprüft, ob der Patient in eine klinische Studie eingeschlossen werden kann. Komplizierte Fälle werden zusätzlich in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert.

Sofern noch kein Termin für die Bildgebung vorliegt, wird dieser mit dem Patienten vereinbart. Beim Bildgebungstermin wird auch die Lagerungshilfe angefertigt. Sobald die für die Bestrahlungsplanung angeforderten Bilddaten vorliegen (i.d.R. **CT** und **MRT**, ggf. auch **PET**) wird die Bestrahlung von einem Radioonkologen geplant. Nach Abschluss der Bestrahlungsplanung und der Abnahme des Bestrahlungsplans kann die Bestrahlung beginnen. Beim ersten Bestrahlungstermin muss eine Neueinstellung (also eine initiale Konfiguration) am Bestrahlungssystem vorgenommen werden. Dabei wird auch die genaue Positionierung des Patienten im Bestrahlungsgerät vorgenommen. Im weiteren Verlauf der Bestrahlung wird der Patient jeden Tag (5-6 Tage in der Woche) bestrahlt, solange bis die Gesamtanzahl an Fraktionen und somit auch die Gesamtdosis erreicht ist. Während der Therapie hat der Patient jederzeit die Möglichkeit, ein Arztgespräch zu führen. Am letzten Tag der Bestrahlung findet ein abschließendes Arztgespräch statt und der Patient erhält den Termin zur ersten Nachsorge, der ca. 6-8 Wochen nach Bestrahlungsende angesetzt wird. Alle weiteren Nachsorgen finden anschließend im Abstand von 3-6 Monaten je nach Tumorentität, später ggf. auch jährlich statt. Bei allen Nachsorgeterminen wird i.d.R. eine Nachsorge-Bildgebung angefertigt (z.B. **MRT**), um das Tumorsprechen bewerten zu können. Weiterhin werden Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten sowie etwaige strahlentherapeutische Nebenwirkungen erhoben.

### 3.1.2 Relevante Informationssysteme und zugehörige Daten

Im Folgenden werden die verschiedenen Informationssysteme näher vorgestellt, die im Rahmen einer Bestrahlung in Heidelberg eine Rolle spielen. Die Systeme lassen sich unterteilen in zentrale Systeme, die vom Universitätsklinikum zentral betrieben werden, und in dezentrale abteilungsspezifische Systeme.

### 3.1.2.1 Zentrale Systeme

- Als **Krankenhausinformationssystem (KIS)** wird das System i.s.h.med<sup>®</sup> der Firma Cerner (North Kansas City) eingesetzt. Im **KIS** werden alle *klinischen Daten* zum Patienten gespeichert. Es enthält sowohl strukturierte als auch unstrukturierte Daten. Strukturierte Daten sind z.B. Diagnosecodes, Prozedurenschlüssel oder Laborwerte sowie einzelne strukturierte Formulare wie z.B. eine Tumorbasisdokumentation. Insgesamt überwiegen jedoch unstrukturierte bzw. semi-strukturierte Daten in Form von Arztbriefen, Befunden oder Verlaufsdokumenten. Das **KIS** verfügt in der Regel über ein zugehöriges Langzeitarchiv, in dem alle Dokumente rechtssicher und gemäß den gesetzlichen Vorgaben archiviert werden.
- Als **Laborinformationssystem (LIS)** wird das System SWISLAB der Firma Roche Diagnostics IT Solutions GmbH (Berlin) eingesetzt. Das **LIS** speichert detaillierte strukturierte Labordaten wie z.B. Ergebnisse aus Blut- und Urinproben. Neben den Patientenstammdaten werden hier Auftrags- und Probandaten sowie Analyseergebnisse gespeichert. Die Ergebnisse werden sowohl als Einzelwerte als auch als Dokument in Form eines Befundes an das **KIS** übermittelt. Detaillierte Informationen zu den einzelnen Analysen liegen jedoch ausschließlich im **LIS** vor.
- Als **Pathologieinformationssystem (PAIS)** wird das System StarLIMS der Firma Roche Diagnostics IT Solutions GmbH (Berlin) eingesetzt. Das **PAIS** speichert detaillierte strukturierte Pathologiedaten wie z.B. Ergebnisse aus makroskopischen und lichtmikroskopischen Gewebeuntersuchungen, aber auch Daten aus biochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen, d.h. es enthält sowohl *klinische* als auch *molekularbiologische Daten*. Die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen werden in Form eines Befundes an das **KIS** übermittelt. Detaillierte Informationen zu Aufträgen, Proben und den einzelnen Untersuchungen liegen jedoch nur im **PAIS** vor.
- Im **Radiologieinformationssystem (RIS)** Centricity der Firma GE Healthcare GmbH (Solingen) werden die Daten der diagnostischen Radiologie gespeichert. Dazu gehören neben der Verwaltung der Patientenstammdaten und der Terminplanung der radiologischen Untersuchungen auch die Dokumentation von medizinischen und abrechnungsrelevanten Daten sowie die Erstellung von radiologischen Befunden. Die radiologischen Befunde werden ebenfalls an das **KIS** übermittelt.
- Im **zentralen Picture Archiving and Communication System (PACS)** der Firma GE Healthcare GmbH (Solingen) werden alle diagnostischen Bilddaten der Klinik wie **CT**, **MRT** und **PET**-Daten im Digital Imaging and Communications in Medicine (**DICOM**) Format gespeichert, d.h. es enthält *medizinische Bilddaten*.
- Jeder Arzt ist gesetzlich dazu verpflichtet, onkologische Erkrankungen an das für ihn zuständige klinische Landeskrebsregister zu melden. Diese Aufgabe übernimmt am Universitätsklinikum Heidelberg das Klinische Krebsregister des **NCT** unter Einsatz des **Tumordokumentationssystem (TDS)** Onkostar der Firma IT Choice (Karlsruhe). Hier werden alle onkologischen Patienten des Universitätsklinikums Heidelberg erfasst und nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (**ADT**) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (**GEKID**) dokumentiert. Im Anschluss daran werden die Patienten gemäß den Vorgaben an das Landesregister gemeldet. Das **TDS** umfasst strukturierte Informationen zu Diagnose, Therapie und Verlauf der onkologischen Patienten.

### 3.1.2.2 Dezentrale abteilungsspezifische Systeme

- Neben den bereits genannten zentralen Informationssystemen, werden im **Onkologieinformationssystem (OIS)** der Radioonkologie Heidelberg detaillierte strukturierte Informationen zur Strahlentherapie gespeichert. Als **OIS** wird das System MOSAIQ<sup>®</sup> der Firma Elekta (Stockholm) eingesetzt. Dazu gehören neben den Stammdaten und der Diagnose des Patienten das Bestrahlungsgebiet, die Bestrahlungsdosis, Fraktionierungsinformationen, Geräteinformationen, Lagerungsinformationen sowie Dosisinformationen. Neben *klinischen Daten* werden hier also auch *physikalische Daten* aber auch Daten zur Qualitätssicherung gespeichert, da das System auch als *Record and Verify System* dient. An das **KIS** wird zu Abrechnungszwecken die jeweilige Bestrahlungstechnik sowie Informationen zu supportiven Maßnahmen übermittelt.
- Neben dem zentralen **PACS** der Klinik gibt es noch drei weitere **abteilungsspezifische PACS** in der Radioonkologie Heidelberg. Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten zu konventionellen Bestrahlungen werden im abteilungsspezifischen **PACS** des **OIS** MOSAIQ<sup>®</sup> gespeichert, während Daten zu einer Partikeltherapie aufgrund ihres speziellen Datenformats in zwei weiteren **PACS** der Firma Siemens Healthineers (Erlangen) für die beiden Partikeltherapiestandorte Heidelberg (**HIT**) und Marburg (**MIT**) gespeichert werden.
- Die Bestrahlung wird in speziell dafür entwickelten **Bestrahlungsplanungssystemen (TPS)** geplant. Die Hersteller können sich je nach Bestrahlungsgerät oder Bestrahlungstechnik unterscheiden. In der Radioonkologie Heidelberg gibt es daher verschiedene **TPS**. Aktuell werden für konventionelle Bestrahlungen überwiegend die Systeme Masterplan<sup>®</sup> (Oncentra<sup>®</sup>, Stockholm) und Precision<sup>®</sup> (Accuray<sup>®</sup>, Sunnyvale) genutzt. Früher kamen aber auch die Systeme TomoTherapy<sup>®</sup> (Accuray<sup>®</sup>, Sunnyvale), KonRad (Siemens, Erlangen), Helax-TMS (MDS Nordion, Ottawa) und STP (Leibinger, Freiburg) zum Einsatz. In der Partikeltherapie wird das Bestrahlungsplanungssystem syngo PT planning<sup>®</sup> (Siemens, Erlangen) genutzt. Im **TPS** werden Daten gespeichert, die für die Bestrahlungsplanung relevant sind. Dazu gehören neben den **CT**-, **MRT**- und **PET**-Bildserien auch Geräteinformationen, Informationen zu Einstrahlwinkel, Energie und Form der Bestrahlungsfelder, Dosisinformationen sowie Verifizierungsdaten. Die im **TPS** erzeugten Bestrahlungspläne werden im **DICOM**-Format an eines der abteilungsspezifischen **PACS** übermittelt.

## 3.2 Techniken zur Speicherung und Kommunikation medizinischer Daten

Um die im vorigen Kapitel beschriebenen medizinischen Daten für klinische und wissenschaftliche Fragestellungen an zentraler Stelle zusammenführen zu können, ist es zunächst wichtig zu verstehen, welche Datenformate und Kommunikationsprotokolle hierfür eine Rolle spielen.

Neben den weit verbreiteten allgemeinen Bilddatenformaten wie z.B. GIF, TIFF, JPEG oder PNG gibt es in der Medizin spezielle Bilddatenformate, die neben den reinen Bildinformationen auch zusätzliche medizinisch relevante Informationen in den Bildmetadaten

aufnehmen können. Dazu gehören neben proprietären und etablierten medizinischen Bilddatenformaten auch standardisierte Formate wie das **DICOM** Format.

Darüber hinaus definiert der **DICOM** Standard aber auch ein Kommunikationsprotokoll zum Austausch von medizinischen Bilddaten. Neben dem Austausch von medizinischen Bilddaten im **DICOM** Format dient der Health Level 7 (**HL7**) Standard ebenfalls zum Austausch von medizinischen Daten zwischen verschiedenen klinischen Informationssystemen und wird im Anschluss kurz vorgestellt.

### 3.2.1 Proprietäre und etablierte medizinische Bilddatenformate

Einige Hersteller und Systementwickler haben eigene (medizinische) Bilddatenformate entwickelt, die i.d.R. ähnlich aufgebaut sind wie die Standardbilddatenformate und neben den eigentlichen Bilddaten einen Header mit Zusatzinformationen zur Interpretation der Bilddaten enthalten. Häufig reichen die erlaubten Zusatzinformationen der Standardbilddatenformate jedoch nicht aus, um alle benötigten Zusatzinformationen v.a. im medizinischen Bereich abzulegen. So werden hier i.d.R. auch Angaben zum Patienten oder Angaben zur Bilderzeugung benötigt. Viele dieser Formate haben sich über die Zeit etabliert und sind zu einem de-facto-Standard geworden. Im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung sind dies z.B. die Formate *nrrd / nhdr, nifti, vti / vtk, mha / mhd, mitk, pf, obj, pli* oder *stl*.

#### 3.2.1.1 VIRTUOS-Datenformat

Im Bereich der Radioonkologie gibt es neben dem früher häufig verwendeten Datenformat der Radiation Therapy Oncology Group (**RTOG**) [14] auch proprietäre herstellerspezifische Formate wie z.B. das am **DKFZ** in Heidelberg entwickelte **VIRTUOS**-Datenformat, das aus *\*.ctx*, *\*.vdx*, *\*.pln* und *\*.dos* Dateien besteht. Da das **VIRTUOS**-Datenformat im Rahmen dieser Arbeit genutzt werden soll, soll zum besseren Verständnis im Folgenden kurz näher auf die einzelnen Dateitypen eingegangen werden:

- **ctx-Dateien** enthalten binäre **3D**-Daten medizinischer Bilder oder Bildserien wie z.B. **CT** oder **MRT**.
- **dos-Dateien** sind analog aufgebaut und enthalten binär gespeicherte dreidimensionale Dosisverteilungen.
- Zu den beiden binären Formaten *ctx* und *dos* gibt es zusätzlich jeweils eine **Headerdatei** *\*.hed* oder *\*.hed.xml*, die die zugehörigen Metadaten in Form von Schlüssel-Wert-Paaren durch Leerzeichen getrennt bzw. im **XML** Format enthält.
- **vdx-Dateien** sind **ASCII**-Textdateien mit Schlüssel-Wert-Paaren, die durch Leerzeichen getrennt sind, und enthalten Konturen von **3D**-Objekten in Form von Konturpunkten oder triangulierten Daten.
- **pln-Dateien** sind ebenfalls **ASCII**-Textdateien mit durch Leerzeichen getrennten Schlüssel-Wert-Paaren und enthalten Informationen zum Bestrahlungsplan und den einzelnen Bestrahlungsfeldern.

### 3.2.2 Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)

In der Radioonkologie Heidelberg liegen die Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten mittlerweile jedoch vollständig im **DICOM**-Format vor. Der **DICOM**-Standard wurde 1995 vom

American College of Radiology (ACR) und der National Electrical Manufacturers Association (NEMA) verabschiedet und standardisiert sowohl die Speicherung als auch die Kommunikation von medizinischen Bilddaten. Neben Strukturinformationen über den Inhalt der Daten (*object classes*) werden auch Dienstleistungen und Aktionen (*service classes*) sowie Kommunikationsprotokolle für die Datenübertragung definiert. Der DICOM-Standard besteht aus 18 Teilen bzw. *Parts*, die ständig in Form von *Supplements* ergänzt oder in Form von *Corrections* korrigiert werden. So gab es z.B. mehrere *Supplements* zur Erweiterung des Standards für den Bereich der Strahlentherapie, die in Tabelle 3.1 aufgeführt sind.

**Tabelle 3.1:** Erweiterungen des DICOM Standards im Bereich der Strahlentherapie

DICOM Erweiterung	Jahr	Beschreibung
Supplement 11	1996	Radiotherapy Information Objects
Supplement 29	1998	Radiotherapy Treatment Record and Media Extensions
Supplement 74	2009	Utilization of Worklist in Radiotherapy Treatment Delivery
Supplement 102	2004	Radiotherapy Extensions for Ion Therapy

Aktuell werden die Strahlentherapie-Erweiterungen überarbeitet und sollen in den nächsten Jahren als *Second Generation Radiotherapy* Erweiterungen (Supplements 147, 160, 175-179) in den Standard aufgenommen werden.

Da in dieser Arbeit nicht alle DICOM *Parts* von Relevanz sind, soll im Folgenden nur auf die für diese Arbeit wichtigsten Aspekte von *Part 3: Information Object Definitions* und *Part 4: Service Class Specifications* eingegangen werden.

### 3.2.2.1 DICOM Standard Part 3: Information Object Definitions

Der dritte Teil des DICOM-Standards [149] enthält sämtliche Informationen, die für eine semantische Beschreibung von Informationsobjekten (Information Object Definition (IOD)) benötigt werden, zu denen auch verschiedene strahlentherapiespezifische Objekte gehören, die im Rahmen dieser Arbeit eine Rolle spielen.

Eine IOD ist ein objektorientiertes abstraktes Datenmodell, das Informationen eines Objektes der realen Welt spezifiziert [149]. Dabei repräsentiert eine IOD keine konkrete Instanz, sondern eine Klasse von Objekten der realen Welt, die die gleichen Eigenschaften haben wie z.B. die Objekte *Patient*, *Studie* und *Serie*. Weiterhin beschreibt dieser Teil die Beziehungen einer IOD zu anderen IODs des Modells und die Attribute, die eine IOD ausmachen. Ein Beispiel ist die Beziehung zwischen den Objekten *Patient*, *Studie* und *Serie*: ein Patient hat eine oder mehrere Studien und jede Studie enthält eine oder mehrere Bildserien.

Eine *Composite IOD* ist hingegen eine IOD, die mehrere Entitäten des DICOM *Model of the Real-World* repräsentiert. Bei einer solchen IOD werden nicht nur Attribute berücksichtigt, die direkt zu der jeweiligen IOD gehören, sondern auch Attribute, die sich aus Beziehungen zu anderen IODs ergeben. D.h. während eine IOD nur Informationen zu einem Objekt wie z.B. *Serie* enthält, enthält eine *Composite IOD* auch Informationen zu *Studie* und *Patient*. Dadurch kann beim Austausch von Informationen zwischen verschiedenen Applikationen der gesamte Kontext der IOD übermittelt werden.

Nachfolgend werden die für diese Arbeit relevanten Information Entities (IEs) des DICOM *Composite Instance IOD Information Model* erläutert:

- In der **Patient IE** werden alle notwendigen Daten eines Patienten definiert, der an einer medizinischen Studie teilnimmt.

- Die **Study IE** beinhaltet alle studienbezogenen Informationen. Zu einer Studie gehören immer eine oder mehrere Serien, die z.B. medizinische Bilder einer bestimmten Modalität enthalten.
- Die **Series IE** beinhaltet alle Attribute, die benötigt werden, um Instanzen (z.B. medizinische Bilder) gruppieren zu können. Jede Serie gehört immer zu genau einer Studie.
- Die **Image IE** beinhaltet alle Attribute, die die Pixeldaten des Bildes beschreiben. Ein Bild gehört immer zu genau einer Serie, die genau einer Studie zugeordnet ist.
- Die **Plan IE** definiert Parameter und Instruktionen, um eine strahlentherapeutische Behandlung am Patienten durchzuführen. Dazu gehören Geräte- und Lageparameter, die während der Bestrahlung angewendet werden, und Instruktionen zum Behandlungsworkflow.
- Die **Dose IE** beschreibt Dosisverteilungen, die vom **TPS** berechnet werden. Diese können als **2D** oder **3D** Grids, Isodosenlinien oder Dosispunkte repräsentiert werden.
- Die **Structure Set IE** definiert Regions of Interest (**ROIs**) bzw. Volumes Of Interest (**VOIs**) in einem referenzierten **2D** oder **3D** Bild. Die **ROIs** bzw. **VOIs** können dabei als geometrische Konturen definiert sein.
- Die **Treatment Record IE** dokumentiert alle Informationen zur tatsächlich applizierten strahlentherapeutischen Behandlung eines Patienten.

Abbildung 3.2 zeigt das *DICOM Information Model* für die Strahlentherapie mit einer detaillierten Darstellung der Relationen der einzelnen Radiotherapie (**RT**) **IODs**. Da diese Relationen im Rahmen dieser Arbeit besonders relevant sind für die korrekte Auswahl der strahlentherapeutischen Objekte, werden sie im Folgenden näher erläutert.

- Die *RT Plan IOD* verweist auf die zugehörige *RT Structure Set IOD*.
- Die *RT Structure Set IOD* verweist wiederum auf die zugehörige *Image IOD*.
- Weiterhin verweist entweder die *RT Plan IOD* auf die *RT Dose IOD* oder umgekehrt.
- Die *RT Dose IOD* kann zusätzlich auf die *RT Structure Set IOD* verweisen.
- Weiterhin verweist die *RT Image IOD* auf die *RT Plan IOD* oder umgekehrt.
- *RT Treatment Record IODs* verweisen wiederum auf die zugehörige *RT Plan IOD*.
- Die zugehörige *RT Image IOD* und ggf. weitere *RT Treatment Record IODs*.

In der Regel können aus der *RT Plan IOD* alle Relationen zu den wichtigsten **RT IODs** (*RT Image IOD*, *RT Structure Set IOD*, *RT Dose IOD*) abgeleitet werden. In seltenen Fällen fehlt jedoch die Referenz auf die *RT Dose IOD*, in diesem Fall muss die *RT Dose IOD* als Einstieg verwendet werden, um die alle Objektbeziehungen abbilden zu können.

Hier lässt sich schon der Nachteil der Verwendung des **DICOM**-Standards erkennen: es gibt kein zentrales Container-Objekt, das alle notwendigen Composite-**IOD**-Referenzen beinhaltet. So ist es immer notwendig, die oben beschriebenen Referenzen nacheinander abzuarbeiten. Problematisch ist dabei, dass diese in der realen Welt von **TPS**-Hersteller zu

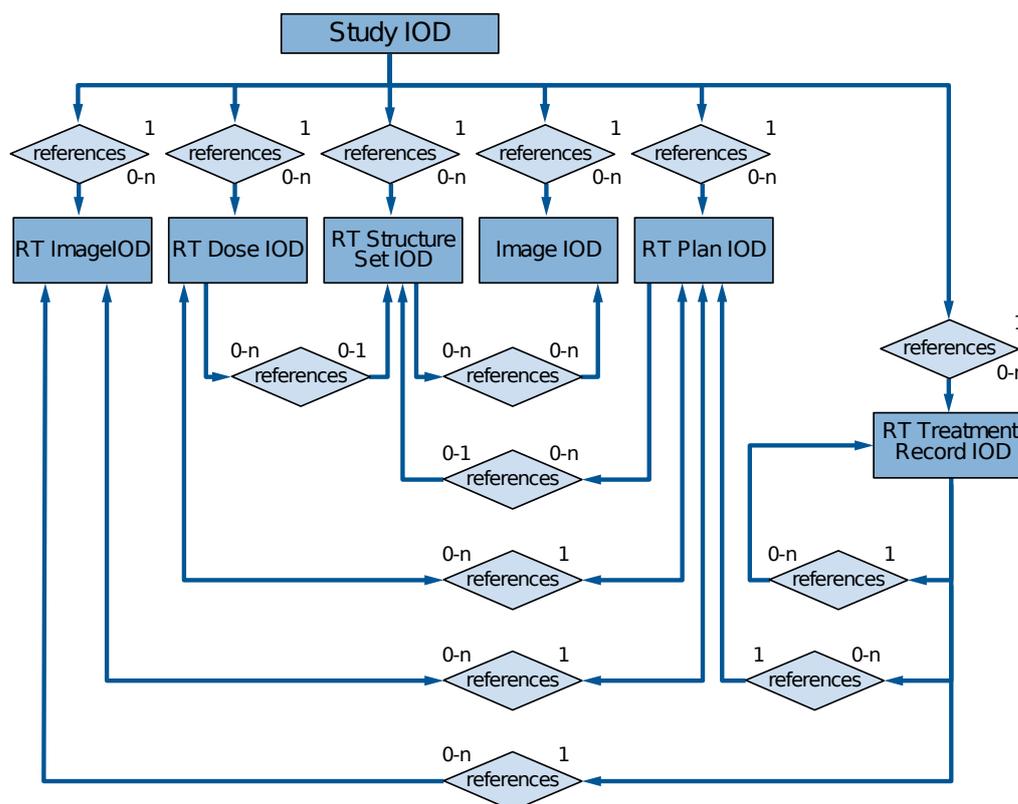


Abbildung 3.2: DICOM Information Model Radiotherapy [149]

TPS-Hersteller unterschiedlich oder sogar fehlerhaft umgesetzt werden, was die Fehleranfälligkeit beim Lesen und Auswerten der Daten stark beeinflusst und somit der häufigste Grund ist, warum die Daten von anderen Herstellern nicht eingelesen werden können.

### 3.2.2.2 DICOM Standard Part 4: Service Class Specifications

Der vierte Teil des DICOM-Standards [150] beschreibt die Dienstleistungen oder Aktionen (*Services*), die mit Informationsobjekten (*IODs*) ausgeführt werden können, um digitale medizinische Informationen zu kommunizieren. Dabei bilden gleichartige *Services* eine Klasse (*Service Class*). Im Rahmen dieser Arbeit wird diese Funktionalität zum einen benötigt, um DICOM-Daten in die zentrale Forschungsdatenbank importieren zu können, zum anderen um DICOM-Daten zwischen der Forschungsdatenbank und der Analyseplattform austauschen zu können.

Ein DICOM-Knoten in einem Netzwerk wird als *Application Entity (AE)* bezeichnet. Jede *AE* kann entweder ein Client (*Service Class User (SCU)*) oder ein Anbieter (*Service Class Provider (SCP)*) eines Services sein.

Die Kombination einer *IOD* und einer *Service Class* wird als *Service-Object-Pair (SOP) Class* bezeichnet. Die Definition der *SOP* Klasse enthält dabei die Regeln und Semantik die auf die jeweilige Kombination von *IOD* und *Service Class* angewendet werden können. Mit Hilfe der *SOP* Klassen werden die Interaktionsmöglichkeiten einer *AE* beschrieben. Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten *SOP* Klassen beschrieben.

**DICOM Storage SOP** Klassen werden dazu verwendet, Composite **IODs** über das Netzwerk zu übertragen. Für jede Composite **IOD** gibt es dabei eine eigene **SOP** Klasse. Die **DICOM Storage SOP** Klassen übertragen Objekte von einer **AE** zu einer anderen, wobei die eine **AE** als **SCP** und die andere **AE** als **SCU** agiert. Zur Implementierung der **DICOM Storage SOP** Klassen wird der C-STORE DICOM Message Service Element (**DIMSE**)-C Service verwendet, der in Teil 7 des **DICOM** Standards [151] näher beschrieben sind.

**DICOM Query/Retrieve SOP** Klassen ermöglichen das Durchsuchen eines **DICOM**-Archivs nach **DICOM** Daten (Query) und initiieren eine Übertragung der ausgewählten Objekte (Retrieve). Dabei werden verschiedene **SOP** Klassen für Query und für Retrieve der Objekte angeboten. Tatsächlich übertragen werden die Objekte dann jedoch mit Hilfe der zuvor beschriebenen **DICOM Storage SOP** Klassen. Zur Implementierung der **DICOM Query/Retrieve SOP** Klassen werden die **DIMSE**-C C-FIND, C-MOVE und C-GET Services verwendet, die in Teil 7 des **DICOM** Standards [151] näher beschrieben sind.

### 3.2.2.3 Relevante Tools

In diesem Abschnitt soll auf die für diese Arbeit wichtigsten **DICOM**-Tools eingegangen werden. Auswahlkriterium war dabei die Open-Source Verfügbarkeit als Toolkit (**TK**) oder Command Line Interface (**CLI**), damit das Tool entweder zum Zugriff auf **DICOM**-Daten innerhalb einer Programmiersprache oder als Standalone-Tool zur Kommunikation von **DICOM**-Daten genutzt werden kann. Tabelle 3.2 zeigt eine Übersicht von **DICOM**-Tools und ihren Eigenschaften. Anschließend wird jedes einzelne Tool näher beschrieben.

Tabelle 3.2: Übersicht über relevante DICOM-Tools

Eigenschaft	DCMTK	dcm4che	GDCM	pydicom
Typ	TK, CLI	TK, CLI	TK, CLI	TK
Open-Source	BSD	MPL, GPL, LGPL	BSD, Apache v2	MIT
Betriebssystem	Win, OSX, Linux	Win, OSX, Linux	Win, OSX, Linux	Win, OSX, Linux
Sourcecode Zugriff	C/C++	Java	C++	Python
RT Unterstützung	ja	ja	ja	ja
C-ECHO	SCU	SCU, SCP	SCU	nein
C-STORE	SCU, SCP	SCU, SCP	SCU, SCP	nein
C-FIND	SCU	SCU, SCP	SCU	nein
C-MOVE	SCU	SCU, SCP	SCU	nein
C-GET	SCU	SCU, SCP	nein	nein

**DCMTK** Das OFFIS DICOM ToolKit (**DCMTK**)<sup>4</sup> ist eine weit verbreitete Sammlung von Bibliotheken und Applikationen die einen Großteil des **DICOM** Standards implementieren [218]. Dazu gehören die Verwaltung und Speicherung von **DICOM** Dateien sowie das Versenden und Empfangen von Dateien in einem Netzwerk. Neben einer **DICOM** Worklist werden auch Datei-Encoding, Kompression und digitale Signaturen von **DCMTK** unterstützt.

<sup>4</sup> <http://dicom.offis.de> Letzter Zugriff: 16.06.2019

**dcm4che** dcm4che<sup>5</sup> ist eine Sammlung von Open Source Applikationen und Tools für das Gesundheitswesen, die in Java implementiert sind. Kernkomponente ist das dcm4che Toolkit mit einer robusten/stabilen Implementierung des DICOM Standards. Zusätzlich gibt es die Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) konforme Bildverwaltungs- und Archivierungsapplikation dcm4chee, die verschiedene DICOM, HL7 und IHE Services und Schnittstellen implementiert. Dazu gehören eine webbasierte Administrationsoberfläche, das Speichern von DICOM Dateien, DICOM Query/Retrieve, weitere DICOM Services wie Web Access to DICOM Objects (WADO), Modality Performed Procedure Step (MPPS), General Purpose Worklist (GPWL) oder Modality Worklist (MWL), ein HL7 Server und verschiedene IHE Services wie Cross-Enterprise Document Sharing (XDS).

**GDCM** Die Grassroots DICOM library (GDCM)<sup>6</sup> ist eine plattformübergreifende DICOM Bibliothek, die in C++ implementiert ist und mit Hilfe von Simplified Wrapper and Interface Generator (SWIG) auch in anderen Programmiersprachen genutzt werden kann. Die Open-Source Implementierung des DICOM Standards unterstützt sowohl das Lesen und Schreiben von DICOM Dateien als auch DICOM Query/Retrieve Funktionalitäten (C-ECHO, C-STORE, C-FIND, C-MOVE) als SCU.

**pydicom** pydicom<sup>7</sup> ist ein Python Paket das DICOM Daten verarbeiten d.h. lesen und schreiben kann. Es ist ausschließlich dazu konzipiert, DICOM Datenelemente in Python zu manipulieren, und stellt explizit keine DICOM Server oder Visualisierungsfunktionalität zur Verfügung. pydicom setzt lediglich eine vorhandene Python Installation voraus und ist damit wie Python selbst plattformunabhängig.

**Weitere** Viele weitere kommerzielle und Open-Source-Tools aus dem Bereich der Bildverarbeitung unterstützen die Bildspeicherung und Kommunikation von DICOM-Daten. Diese Tools basieren sehr häufig auf den oben genannten DICOM-Tools. Eine sehr gute Übersicht über weitere Open-Source DICOM-Tools bietet z.B. die Webseite Medfloss.org<sup>8</sup>.

### 3.2.3 Health Level 7 (HL7)

Neben dem DICOM-Standard zur Speicherung und Übertragung von medizinischen Bilddaten dient der Kommunikationsstandard Health Level 7 (HL7) der Übermittlung von patientenbezogenen Nachrichten ohne Bilddaten zwischen verschiedenen Informationssystemen im Gesundheitswesen. Der Name drückt aus, dass es sich hierbei um eine Kommunikation auf der Ebene 7 des ISO/OSI-Referenzmodells handelt [217].

Zur Systemintegration in Krankenhäusern ist die Version 2 des Standards am weitesten verbreitet und dient der Kommunikation von Patienten- und Leistungsdaten sowie von Leistungsanforderungen und Befunden. Im Folgenden soll näher auf die Version 2 des Standards eingegangen werden, da diese auch am Universitätsklinikum in Heidelberg Abwendung findet.

Der Standard beschreibt, bei welchen Ereignissen Nachrichten zwischen den verschiedenen Informationssystemen ausgetauscht werden. Je nach Ereignis werden hierzu verschiedene Ereignistypen definiert wie z.B.:

- **A01** für die stationäre Aufnahme eines Patienten

<sup>5</sup> <http://www.dcm4che.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>6</sup> <http://gdcm.sourceforge.net> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>7</sup> <https://pydicom.github.io/pydicom/stable/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>8</sup> <https://www.medfloss.org> Letzter Zugriff: 16.06.2019

- **A02** für die Verlegung eines Patienten innerhalb eines Krankenhauses
- **A03** für die Entlassung eines Patienten
- **A04** für die Meldung eines ambulanten Besuchs eines Patienten
- **P03** für die Übermittlung von Leistungs- und Abrechnungsinformationen

Den verschiedenen Ereignistypen sind verschiedene Nachrichtentypen zugeordnet, die daraufhin versendet werden wie z.B.:

- **Admission, Discharge, Transfer (ADT)** zur Übermittlung von Patientenstamm- und Aufenthaltsdaten
- **Order Result Unsolicited (ORU)** zur Befundübermittlung
- **Detailed Financial Transactions (DFT)** zur Übermittlung von Leistungsdaten zur Abrechnung

Jeder Nachrichtentyp gibt vor, aus welchen Segmenten er in welcher Reihenfolge besteht. Einzelne Segmente oder Segmentgruppen können dabei je nach Kennzeichnung auch wiederholt oder optional weggelassen werden. Jedes Segment besteht wiederum aus einzelnen Feldern, die die zu übermittelnden Daten enthalten. Jedes Segment beginnt mit einem dreistelligen Kürzel, auf das die Datenfelder getrennt durch Trennzeichen (wie z.B. einem senkrechten Strich) folgen.

### 3.3 Techniken zur Integration klinischer Daten für die Forschung

Zum Erreichen des ersten Ziels dieser Arbeit sollen alle relevanten radioonkologischen Daten an zentraler Stelle zusammengeführt werden, um für klinische Studien und retrospektive wissenschaftliche Auswertungen zur Verfügung zu stehen. Im vorigen Kapitel wurden verschiedene Techniken zur Speicherung und zum Austausch medizinischer Daten vorgestellt, die zur Datenintegration genutzt werden können. In diesem Kapitel sollen nun verschiedene Systeme vorgestellt werden, in denen die Daten zusammengeführt werden können.

#### 3.3.1 Data-Warehouse-Systeme

Ein Data Warehouse ist eine spezielle Form einer Datenbank für die Zusammenführung von Daten aus mehreren, verteilten heterogenen Datenquellen, die für die Analyse der Daten optimiert ist. Die Originaldaten werden aus den verschiedenen Datenquellen exportiert, aufbereitet und in das Datenbankschema des Data Warehouse transformiert und anschließend in das Data Warehouse importiert (sog. Extract-Transform-Load (ETL)).

Die Daten in einem Data Warehouse werden bewusst in einem nicht-normalisierten Datenbankschema gespeichert, damit eine möglichst effiziente Abfrage der Daten erfolgen kann (d.h. möglichst wenig rechenintensive JOIN-Operationen). Als Datenbankschema kommt dabei häufig das sog. Sternschema zum Einsatz. Dabei werden die relevanten Daten in nur einer zentralen Tabelle, der sog. Faktentabelle, gespeichert. Zusätzliche Informationen werden aus der Faktentabelle ausgelagert und in sog. Dimensionstabellen gespeichert, die

wie ein Stern um die Faktentabelle angeordnet sind. Dabei wird der Primärschlüssel eines Eintrags in einer Dimensionstabelle als Fremdschlüssel in der Faktentabelle eingetragen. Eine erweiterte Form des Sternschemas ist das Schneeflockenschema, bei dem zu komplexe Dimensionstabellen nach dem relationalen Datenbankmodell modelliert werden.

Klassische Data-Warehouse-Systeme bringen jedoch keinerlei standardisierte Schnittstellen aus dem Bereich des Gesundheitswesens mit sich, daher ist es notwendig, solche Schnittstellen wenn nötig über zusätzliche Werkzeuge zur Verfügung zu stellen. Weiterhin verfügt eine klassische Datenbank i.d.R. über keinerlei Masken zur Dateneingabe, diese müssen ebenfalls über zusätzliche Werkzeuge implementiert und zur Verfügung gestellt werden. Ferner werden in der Regel standardmäßig keine medizinischen Bilddaten im DICOM-Format unterstützt, eine Verlinkung solcher Daten wäre jedoch vorstellbar.

**Relevante Tools** Ein Beispiel für ein solches Data-Warehouse-System im Bereich des Gesundheitswesens ist z.B. i2b2<sup>9</sup>.

### 3.3.2 Electronic Data Capture Systeme

*In diesem Kapitel wird näher auf Electronic Data Capture Systeme nach Horsch und Handels [97] eingegangen.*

Beim Management klinischer Studien werden digitale Dokumentationsformulare sog. Case Report Forms (CRFs) zur Erfassung der Studiendaten genutzt, die in Studiendokumentationssystemen bzw. Electronic Data Capture (EDC) Systemen zur Verfügung gestellt werden. Diese werden zeitnah unter Einsatz von webbasierten Technologien an das auswertende Zentrum übermittelt (*remote data entry*). Die digitale Eingabe der Daten ermöglicht eine sofortige Plausibilitätsprüfung und erhöht dadurch die Datenqualität. Studiendokumentationssysteme sind i.d.R. GCP-konform und stellen sicher, dass jeder einzelne Arbeitsschritt nachvollziehbar ist. Sie unterstützen jeden Dokumentationsschritt, der im Rahmen von klinischen Studien eine Rolle spielt: Von der Aufnahme des Patienten in die Studie und der Randomisation, über das Daten-Management, Datenkorrekturen in den Erhebungsbögen bis hin zum Abschließen der Studiendatenbank. Insbesondere muss durch ein EDC-System sichergestellt sein, dass jede Eingabe und jede Änderung von Daten zu jedem Zeitpunkt nachvollziehbar sein muss (*audit trail*). Eine weitere wichtige Funktion ist die Unterstützung der digitalen Signatur der einzelnen Dokumentationsformulare sowie die rechtssichere Archivierung der Dokumentationsformulare. Weiterhin muss das System das Monitoring der Studie durch Plausibilitätschecklisten zur Überprüfung der eingegebenen Daten und durch die Unterstützung von Datenrückfragen (*data queries*) ermöglichen. Darüber hinaus muss die Qualitätssicherung der Studie im Rahmen von Audits unterstützt werden. Die Inhalte der Dokumentationsformulare variieren sehr stark von Studie zu Studie. Daher müssen die Dokumentationsformulare und Plausibilitätsprüfungen eines EDC-Systems flexibel gestaltet werden können. Die wichtigsten Formulartypen, die sich in vielen Studien wiederfinden, sind:

- Aufnahme bzw. Einschluss
- Erst- bzw. Aufnahmeuntersuchung
- Verlaufsuntersuchung (tage-, wochen- oder monatsweise)

<sup>9</sup> <https://www.i2b2.org> Letzter Zugriff: 16.06.2019

- Besondere Ereignisse (Therapie, Rezidiv etc.)
- Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events (AEs) oder Serious Adverse Events (SAEs))
- Nachbeobachtungen bzw. Follow-Up-Untersuchungen
- Zusätzliche Informationen (Labor, Pathologie etc.)
- Studienabschluss

EDC-Systeme haben allerdings nur selten standardisierte Kommunikationsschnittstellen zu klinischen Informationssystemen (z.B. HL7, DICOM), da die pseudonymisierten Daten klassischerweise manuell durch Study Nurses erhoben werden und diese Systeme häufig auch extern bei Pharmaunternehmen oder bei Auftragsforschungsinstituten sog. Clinical Research Organizations (CROs) betrieben werden. Weiterhin ist die Einbindung von medizinischen Bilddaten im DICOM-Format häufig nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich. Daher wären sowohl für eine HL7-Anbindung als auch für eine DICOM-Bilddatenintegration Zusatzentwicklungen oder eine Einbindung von weiteren Tools notwendig.

**Relevante Tools** Beispiele für solche EDC-Systeme sind z.B. MARVIN<sup>10</sup> (XClinical, München), Clincase<sup>11</sup> (Quadrantek Data Solutions Ltd, Berlin) oder MACRO<sup>12</sup> (Elsevier B.V., Amsterdam).

### 3.3.3 Tumordokumentationssysteme

*In diesem Kapitel wird näher auf Tumordokumentationssysteme nach Leiner et al. [133] eingegangen.*

Der Dokumentationsbedarf im Bereich der Behandlung von Tumoren ist besonders hoch, da Diagnostik und Therapie sehr interdisziplinär ausgelegt sind, sich die Behandlung über einen langen Zeitraum erstreckt, ein engmaschiges diagnostisches Monitoring im Rahmen der Tumornachsorge erforderlich ist und die klinische Forschung auf detaillierte Langzeitbeobachtungen angewiesen ist [133]. Die Dokumentation erfolgt patientenbezogen und umfasst die diagnostischen und therapeutischen Versorgungs- und Nachsorgetätigkeiten aller beteiligten Fachdisziplinen.

Die Erhebung aller im Rahmen der Tumordokumentation relevanten Daten erfolgt i.d.R. in speziellen Tumordokumentationssystemen, die alle für die Meldung und ggf. sogar die Zertifizierung relevanten Dokumentationsformulare (Basisdokumentation) zur Verfügung stellt, aber bei Bedarf auch um eigene Merkmale erweitert werden kann, die z.B. für wissenschaftliche Fragestellungen relevant sind (Spezialdokumentation). Über in den Dokumentationsworkflow integrierte Plausibilitätsprüfungen wird eine möglichst hohe Datenqualität sichergestellt. Weitere Funktionen eines Tumordokumentationssystems sind die Generierung von Kennzahlen insbesondere im Kontext der Meldung und der Zertifizierung, die Erstellung von Berichten sowie weitere Werkzeuge zur Analyse und zum Export der Daten.

Im Vergleich zu klassischen EDC-Systemen für die Studiendokumentation sind Tumordokumentationssysteme häufiger mit einer HL7-Schnittstelle ausgestattet, um Daten aus den

<sup>10</sup> <http://xclinical.com/eclinical-software/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>11</sup> <https://clincase.com> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>12</sup> <https://www.elsevier.com/de-de/solutions/macro> Letzter Zugriff: 16.06.2019

klinischen Informationssystemen übernehmen oder zurück übermitteln zu können. Da im Kontext von medizinischen Bilddaten meist nur Befundungsergebnisse eine Rolle spielen, bieten Tumordokumentationssysteme i.d.R. gar keine (DICOM-) Bilddatenintegration an.

**Relevante Tools** Beispiele eines solchen Tumordokumentationssystems sind z.B. das **NCT** Krebsregister des Universitätsklinikums Heidelberg genutzte Onkostar-System<sup>13</sup> (IT Choice Software AG, Karlsruhe), GTDS<sup>14</sup> (Universität Gießen), CREDOS<sup>15</sup> (Universitätsklinikum Ulm), ODSeasy<sup>16</sup> (Astenis GmbH, Aschheim) oder celsius37.cancercenter<sup>17</sup> (celsius37.com AG, Mannheim). Die OncoBox-Webseite<sup>18</sup> der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gibt einen Überblick.

### 3.3.4 Elektronische Patientenakten

*In diesem Kapitel wird näher auf Elektronische Patientenakten nach Blobel [22] eingegangen.*

Elektronische Patientenakten dienen dazu, alle zu einem Patienten gehörenden relevanten Daten und Dokumente, die im Rahmen von einem oder mehreren Behandlungsfällen entstehen und in elektronischer Form vorliegen, zusammenzufassen [22]. Elektronische Patientenakten werden überwiegend in der klinischen Routine genutzt, um alle notwendigen Informationen aus verschiedenen Abteilungen zur richtigen Zeit am richtigen Ort zur Verfügung zu stellen. Man unterscheidet fünf Entwicklungsstufen der elektronischen Patientenakte:

1. Der **Automated Medical Record** ist eine papiergestützte Akte, bei der ca. 50% der enthaltenen Dokumente computergeneriert sind.
2. Der **Computerized Medical Record** ist eine vollständig elektronisch verfügbare Akte, bei der alle nicht computergenerierten Dokumente eingescannt und dadurch elektronisch zu Verfügung gestellt werden.
3. Der **Electronic Medical Record** ist eine digitale Patientenakte und enthält digital generierte Dokumente, die die klinischen Prozesse unterstützen.
4. Der **Electronic Patient Record** enthält alle krankheitsrelevanten Daten eines Patienten und kann institutsübergreifend bzw. regional sein.
5. Der **Electronic Health Record** enthält alle gesundheitsrelevanten Daten zu einer Person z.B. auch inkl. Wellness-, Sport- und Ernährungsdaten und ist immer institutsübergreifend (z.B. regional, national, global) angelegt.

Weiterhin können elektronische Patientenakten unterschieden werden in *lokal* bzw. *institutionell*, *verteilt* bzw. *einrichtungsübergreifend* oder *virtuell* oder in die verschiedenen Organisationsformen *offline*, *webbasiert*, *funktionsbasiert*, *anbieterbasiert* oder *partial*.

Primäre Verwendungszwecke sind alle Aspekte der Patientenversorgung bis hin zur Abrechnung und Kostenerstattung. Sekundäre Zwecke können aber auch eine Nutzung im

<sup>13</sup> <http://www.onkostar.de/de/index.php> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>14</sup> <http://www.med.uni-giessen.de/akkk/gtds/> Letzter Zugriff 16.06.2019

<sup>15</sup> <https://www.uniklinik-ulm.de/comprehensive-cancer-center-ulm-cccu/klinisches-krebsregister/software/credos-tumordokumentation.html> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>16</sup> <http://www.asthenis.de> Letzter Zugriff 16.06.2019

<sup>17</sup> <https://www.celsius37.com> Letzter Zugriff 16.06.2019

<sup>18</sup> <http://www.xml-oncobox.de/de/Home/VerifizierteSysteme> Letzter Zugriff: 16.06.2019

Kontext der Ausbildung, der Regulierung von Schadenersatz- oder Haftungsprozessen, der allgemeinen Gesundheitsversorgung (*Public Health*), der Industrie oder der Forschung sein. Elektronische Patientenakten können dokumentenbasiert und/oder formularbasiert sein und verfügen über eine HL7-Schnittstelle zur Kommunikation mit anderen klinischen Informationssystemen. Ebenso können teilweise auch medizinische Bilddaten eingebunden und visualisiert werden, jedoch werden hierfür i.d.R. eher PACS-Systeme genutzt.

**Relevante Tools** Beispiele für elektronische Patientenakten sind z.B. i.s.h.med<sup>19</sup> (Cerner, North Kansas City), ORBIS<sup>20</sup> (Agfa HealthCare GmbH, Bonn) oder iMedOne<sup>21</sup> (Telekom Healthcare Solutions, Bonn).

### 3.3.5 Telemedizinplattformen

*In diesem Kapitel wird näher auf Telemedizinplattformen nach Horsch und Handels [97] eingegangen.*

Die Telemedizin ist ein Teilbereich der Telematik im Gesundheitswesen, bei der Techniken aus der Telekommunikation mit Techniken der Informatik verknüpft werden, um Diagnostik und Therapie über eine Entfernung hinweg zwischen Arzt und Patient durchführen zu können und damit die Versorgung der Patienten flächendeckend sicherzustellen [97]. Die Telemedizin findet in verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen ihre Anwendung. Einer der ersten war die Teleradiologie, bei der medizinische Bilder zur kooperativen Visualisierung, Befundung, Bearbeitung und Besprechung in Telekonferenzen über eine Telematik- bzw. Telemedizinplattform übertragen werden. Neben der Teleradiologie wird die Telemedizin aber auch in weiteren medizinischen Fachdisziplinen angewendet wie z.B. der Telepathologie, Telekardiologie oder Telechirurgie.

Zu den allgemeinen telemedizinischen Diensten gehören neben der Gesundheitskarte auch elektronische Arztbriefe, elektronische Rezepte, Tele- und Videokonferenzen. Aber auch elektronische Patientenakten der Entwicklungsstufen 4 und 5 (vgl. Kap. 3.3.4) sind in der Telemedizin von großer Bedeutung, da sie den entfernten Zugriff auf Patientendaten über die Grenzen von Einrichtungen hinweg ermöglichen [97].

Telemedizinplattformen finden aber auch Verwendung in der medizinischen Forschung und werden dort sowohl für vernetzte Forschungsverbände als auch für multizentrische klinische Studien eingesetzt. Für multizentrische klinische Studien werden elektronische CRFs zur Erfassung von Studiendaten und deren zeitnahe Übertragung an das auswertende Zentrum zur Verfügung gestellt (Remote Data Entry (RDE)) [97], die darüber hinaus i.d.R. alle Eigenschaften eines klassischen EDC-Systems erfüllen (vgl. Kap. 3.3.2). Durch ihren Einsatz kann die elektronische Datenerfassung im Rahmen von multizentrischen klinischen Studien vom Auswertungszentrum auf die teilnehmenden Einrichtungen verlagert werden. Insbesondere verfügen Telemedizinplattformen i.d.R. sowohl über HL7-Schnittstellen zu klinischen Informationssystemen als auch über DICOM-Schnittstellen zu PACS-Systemen.

<sup>19</sup> <https://www.cerner.com/de/de/loesungen/ishmed> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>20</sup> <https://global.agfahealthcare.com/dach/krankenhaus-informationssystem/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>21</sup> <https://www.telekom-healthcare.com/de/klinik-it/krankenhausinformationssysteme/imedone/krankenhausinformationssystem-imedone-27462> Letzter Zugriff: 16.06.2019

**Relevante Tools** Beispiele für Telemedizinplattformen sind z.B. die CHILI/Telemedizinakte<sup>22</sup> (CHILI<sup>®</sup> GmbH, Dossenheim) oder VIMED<sup>®</sup> Telemedizinssysteme<sup>23</sup> (MEYTEC GmbH Medizinsysteme, Werneuchen).

---

<sup>22</sup> <https://www.chili-radiology.com/produkte/telemedizin/?L=0> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>23</sup> <https://www.vimed.de/de/systeme/?lang=de> Letzter Zugriff: 16.06.2019

## KAPITEL 4

---

### Forschungsdatenbank - Ergebnisse

---

*Die Beschreibung des ULICE Studiendokumentationssystems wurde bereits in Bougaf et al. [28] publiziert. Im gesamten Kapitel 4 werden einzelne Teile hieraus noch einmal aufgegriffen und um neue Entwicklungen im Rahmen des Ausbaus zur HIRO Forschungsdatenbank ergänzt (s.a. Kap. 4.1 Hintergrund und Entstehung der Forschungsdatenbank und Kap. 14 Abgrenzung und Eigenanteil am Ende dieser Arbeit).*

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse vom **Technischen Ziel 1** dieser Arbeit **Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank** (s. Kap. 1.4.1) vorgestellt. Zunächst wird der Hintergrund und die Entstehung der Forschungsdatenbank beschrieben, bevor in den darauffolgenden Abschnitten auf die Eigenschaften der Forschungsdatenbank eingegangen wird. Nach der Auswahl eines geeigneten Tools wird nacheinander auf die Systemkomponenten, das Mandantenkonzept, das Berechtigungskonzept, die Dokumentationsmodule, die Integration in die Kliniksysteme, den Dokumentationsworkflow, Exportmöglichkeiten und Plausibilitätschecklisten sowie auf die Unterstützung von Forschungsprojekten und auf den externen Zugriff eingegangen.

#### 4.1 Hintergrund und Entstehung der Forschungsdatenbank

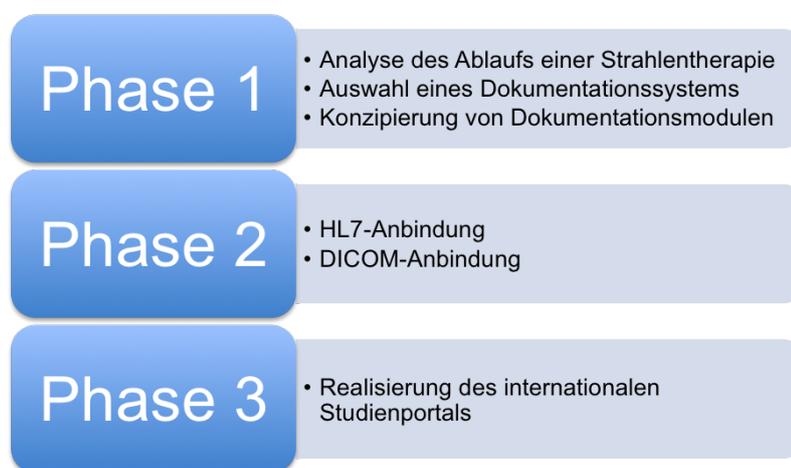
In diesem Unterkapitel wird zunächst der Aufbau eines Studiendokumentationssystems im Rahmen eines EU-Forschungsprojektes beschrieben, bevor anschließend der Ausbau des Systems zur zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank eingegangen wird.

##### 4.1.1 Aufbau ULICE Studiendokumentationssystem

Im Rahmen des EU-Forschungsprojekts ULICE (Union of Light Ions Centers in Europe) wurde ab 2009 eine webbasierte Plattform zur europaweiten Erfassung und Dokumentation von Behandlungsdaten in der Partikeltherapie - insbesondere im Rahmen von multizentrischen klinischen Studien - aufgebaut, in der die Patientendaten aller beteiligten Institutionen zusammengeführt werden sollten. Europaweit waren 20 Organisationen aus 11 Ländern an dem Projekt beteiligt u.a. die Radioonkologie Heidelberg mit dem HIT. Da das HIT zu diesem Zeitpunkt europaweit das einzige Partikeltherapiezentrum war, das neben der Protonenbestrahlung auch eine Bestrahlung mit Kohlenstoffionen ermöglichte, war es das Ziel, allen involvierten Partnern Zugang zu dieser innovativen Therapieform zu verschaffen und den Wissenschaftlern die gewonnenen Daten an zentraler Stelle zur Verfügung zu stellen.

In diesem Kontext gehörten zum Heidelberger Arbeitspaket *Implementation of Transnational Access (TNA)* die folgenden Aufgaben:

- die Einrichtung einer allgemeinen Datenbank für die Partikeltherapie
- die Entwicklung einer webbasierten Plattform zur Zuweisung von Patienten
- die Ausarbeitung eines Studienzentren-übergreifenden Workflows hinsichtlich des Zugriffs auf die Patienten- und Behandlungsdaten
- die Umsetzung und Koordination von multizentrischen klinischen Studien und
- die Einrichtung eines europaweiten wissenschaftlichen Review- und Konsens-Komitees



**Abbildung 4.1:** 3-Phasen-Konzept zum Aufbau des ULICE Studiendokumentationssystems nach Bougatf et al. [28]

Für die Umsetzung der ersten drei Punkte wurde ein 3-Phasen-Konzept entworfen, das in Abbildung 4.1 dargestellt ist. Schwerpunkte der ersten Phase waren die Analyse des Ablaufs einer Strahlentherapie am HIT (Kap. 3.1.1), die Auswahl eines Dokumentationssystems (s. Kap. 4.2), das um die zusätzlich benötigten Funktionen erweitert werden kann, und die Konzipierung und Erstellung von Dokumentationsmodulen (s. Kap. 4.6), die in den verschiedenen Studien wiederverwendet werden können. In der zweiten Phase ging es um die Anbindung des Dokumentationssystems an die vorhandenen Kliniksysteme auf Basis von HL7 und DICOM (s. Kap. 4.7) und in der dritten Phase wurde die Nutzung des Systems als international verfügbares webbasiertes Studiendokumentationssystem ermöglicht (s. Kap. 4.11).

#### 4.1.2 Ausbau zur HIRO Forschungsdatenbank

Ende 2013 wurde die HL7-Schnittstelle der für die Partikeltherapie designte ULICE Studiendatenbank für die Aufnahme von Patienten mit einer konventionellen Bestrahlung freigeschaltet. Jedoch wurden erst nach Ende des ULICE Projekts ab 2015 tiefere Anpassungen an der ursprünglichen Struktur der Studiendatenbank durchgeführt, um der hinzugekommenen Komplexität der konventionellen Bestrahlungen gerecht werden

zu können. Mit diesem Schritt wurde die Grundlage für ein zentrales radioonkologisches Register für den Standort Heidelberg geschaffen. Diese Anpassungen waren der Anlass, das bisherige ULICE Studiendokumentationssystem zur zentralen Forschungsdatenbank des HIRO auszubauen.

Heute umfasst die HIRO Forschungsdatenbank sowohl das ULICE Studiendokumentationssystem für die Partikeltherapie als auch klinische Studien konventioneller Bestrahlungen sowie das zentrale radioonkologische Register aller Bestrahlungen des HIRO, die RadPlan-Bio Datenbank des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK)<sup>24</sup>, die Datenbank des französischen ETOILE-Konsortiums, das Schlaganfall-Register des Schlaganfallkonsortiums Rhein-Neckar (FAST)<sup>25</sup> sowie die SACRO-Studiendatenbank das italienischen Sarkom-Netzwerks<sup>26</sup>.

## 4.2 Toolauswahl

Die Forschungsdatenbank soll sowohl eine flexible Unterstützung von multizentrischen klinischen Studien als auch den Aufbau einer zentralen radioonkologischen Datenbank bzw. eines Registers erlauben. In beiden Fällen steht eine Integration von radioonkologischen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten im Mittelpunkt. Die wichtigsten Anforderungen sind im Einzelnen:

- die Unterstützung der elektronischen Studiendokumentation,
- flexibel erweiterbare und lokal administrierbare Dokumentationsformulare,
- Unterstützung von Plausibilitätschecklisten,
- ein adaptives Benutzer-, Gruppen-, Rollen- und Rechtemanagement,
- die Möglichkeit zum externen Zugriff im Rahmen von multizentrischen klinischen Studien,
- flexible Erweiterbarkeit der Anzahl an verwalteten Studien,
- Mandantenfähigkeit bis auf PACS-Ebene,
- Schnittstellen zur Übernahme von Daten aus klinischen Informationssystemen (HL7, DICOM),
- die Unterstützung und Visualisierung von radioonkologischen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten im DICOM-Format,
- eine Anonymisierungs- und Pseudonymisierungsfunktion (inkl. DICOM-Daten) sowie
- Schnittstellen zur detaillierten Analyse der Daten (inkl. DICOM-Daten).

Auf Basis dieser Anforderungen wurde die CHILI/Telemedizinakte der Firma CHILI GmbH (Dossenheim/Heidelberg) als eine elektronische Patientenakte der Stufe 4 mit Bilddatenintegration aus dem Bereich der Teleradiologie ausgewählt (s. Kap. 3.3).

<sup>24</sup> <https://dtkk.dkfz.de/de/home> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>25</sup> <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Willkommen.142559.0.html> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>26</sup> <http://www.italiansarcomagroup.org> Letzter Zugriff: 16.06.2019

Die CHILI/Telemedizinakte erweitert das webbasierte DICOM-Bildverteilungs- und Teleraudiologiesystem der Firma um die Funktionalität einer elektronischen Patientenakte [71]. Das System unterstützt mit seinen standardisierten Schnittstellen aus der PACS Welt sowohl den Austausch von DICOM-Daten als auch von Informationen, die in HL7-Nachrichten übermittelt werden. Die zugrunde liegenden Komponenten sind alle konform zum IHE Framework und wurden auf verschiedenen europäischen IHE Connectathons getestet. Die CHILI/Telemedizinakte kombiniert die Funktionalität einer Patientenakte mit der eines professionellen DICOM-Viewers (Klasse IIB; Medizinproduktegesetz). Textdaten, DICOM-Bilddaten und andere Multimediadaten können problemlos ausgetauscht, gespeichert, verarbeitet und dargestellt werden. Die CHILI/Telemedizinakte kann individuell an die spezifischen Anforderungen eines Hauses angepasst werden und kann aufgrund ihrer Mandantenfähigkeit auch in Praxisverbänden mit getrennter Datenhaltung eingesetzt werden. Zu den wichtigsten Eigenschaften gehören Oberflächen zur Erfassung, zur Ansicht und zur Verwaltung von Patientendaten sowie Möglichkeiten zum Upload und Download von DICOM-Bildern und weiteren Multimediadaten. Die Patientendaten und -bilder können komfortabel an Überweiser und Konsiliarärzte weitergegeben werden. Außerdem können einzelne Patientenakten an andere Benutzer des Systems freigegeben werden. Grundlage hierfür ist eine Benutzerverwaltung mit der Möglichkeit zur Konfiguration individueller Benutzerrechte. Diese primär auf die Patientenversorgung ausgerichteten Funktionen der CHILI/Telemedizinakte erfüllen aber auch alle genannten Anforderungen zur Unterstützung von multizentrischen klinischen Studien und können entsprechend konfiguriert werden. Die CHILI/Telemedizinakte wurde im Rahmen des oben beschriebenen Union of Light Ion Centers in Europe (ULICE)-Projekts eingeführt, konfiguriert, an die Anforderungen des ULICE-Projekts angepasst und darüber hinaus im Rahmen dieser Arbeit an die zusätzlichen Anforderungen einer zentralen HIRO Forschungsdatenbank angepasst und fachspezifisch erweitert.

### 4.3 Systemkomponenten

In diesem Abschnitt werden die einzelnen CHILI-Systemkomponenten der HIRO Forschungsdatenbank beschrieben.

#### 4.3.1 Webbasiertes Dokumentationssystem

Die CHILI/Telemedizinakte bildet das webbasierte Dokumentationssystem der HIRO Forschungsdatenbank kann von jedem beliebigen Arbeitsplatz in der Klinik über den Browser aufgerufen werden. Nach dem Login besteht je nach Benutzerrechten die Möglichkeit, einen der für den Benutzer freigeschalteten Mandanten bzw. eine Studie auszuwählen (s. Kap. 4.4). Nach Auswahl des Mandanten gelangt der Benutzer zur Patientenliste des Mandanten, die in Abbildung 4.2 dargestellt ist.

Im Header der Webseite oben rechts wird angezeigt, in welchen Mandanten der aktuelle Benutzer eingeloggt ist. Das Logo oben links ist pro Mandant konfigurierbar und unterscheidet sich insbesondere bei den Mandanten der verschiedenen Konsortien, die die Plattform nutzen.

An der linken Seitenleiste befindet sich das Hauptmenü mit den wichtigsten Funktionen wie z.B. Möglichkeiten zum Aufruf der Patientenliste, der Suchfunktion, der Exports (und Plausibilitätschecklisten) sowie der Dokumentationshandbücher.

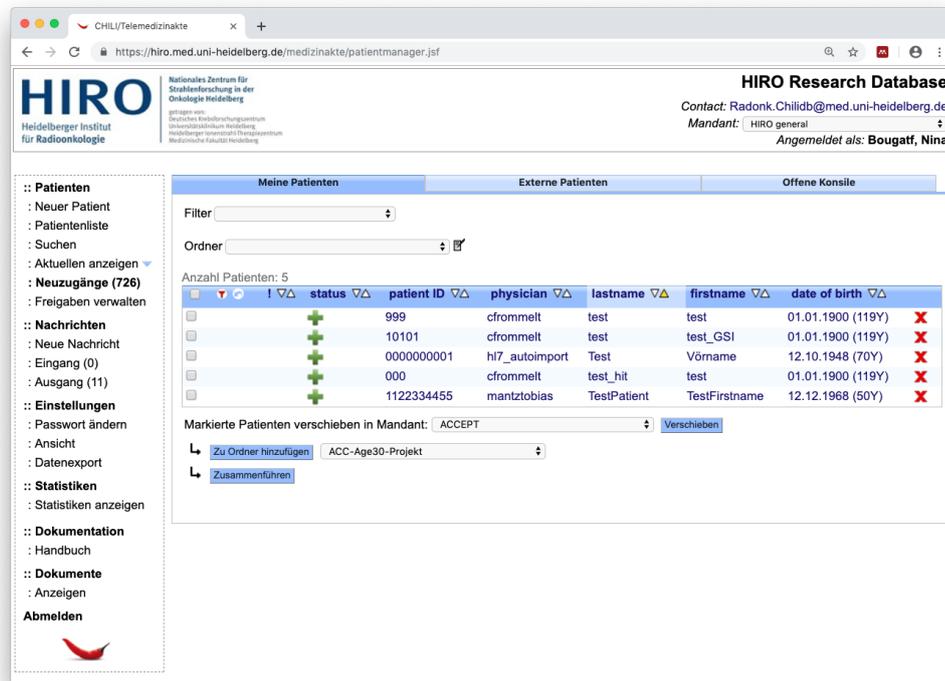


Abbildung 4.2: Patientenliste der HIRO Forschungsdatenbank

Im Hauptarbeitsbereich befindet sich unter dem Reiter "My patients" die Patientenliste des aktuellen Benutzers, die die ihm als Benutzer oder seiner Benutzergruppe zugeordneten Patienten beinhaltet. Unter "External patients" hat der Benutzer je nach Benutzerrechten ggf. Zugriff auf weitere Patienten, die ihm nicht direkt zugeordnet sind z.B. die übrigen Patienten der Abteilung in pseudonymisierter Form. Die Patientenliste kann über kundenspezifische Filter gefiltert werden (z.B. alle neuen Patienten oder alle **HIT** Patienten). Zusätzlich kann der Benutzer auf verschiedene für ihn freigeschaltete Ordner zugreifen, die bestimmte Patientenkollektive z.B. im Rahmen von Forschungsprojekten zusammenfassen (s. Kap. 4.10). Unter der Patientenliste besteht die Möglichkeit, einzelne Patienten in Ordner oder in andere Mandanten zu verschieben. Mit einem Klick auf den Patienten wird seine Patientenakte geöffnet.

Eine beispielhafte Patientenakte ist in Abbildung 4.3 dargestellt. Im oberen Bereich werden die wichtigsten Stammdaten des Patienten angezeigt. Detaillierte Stammdaten können über den Reiter "Patient data" angezeigt werden. Auf dem Reiter "Forum" steht ein patientenbezogenes Diskussionsforum zur Verfügung, in dem patientenbezogene Diskussionskanäle zu verschiedenen Themen erstellt werden können. Auf dem Reiter "Record entries" werden die verschiedenen Behandlungsfälle des Patienten mit den zugehörigen Akteneinträgen angezeigt. Abbildung 4.4 zeigt einen beispielhaften Akteneintrag. Die verschiedenen Akteneinträge bzw. Dokumentationsmodule werden in Kapitel 4.6 genauer vorgestellt.

### 4.3.2 Webbasiertes Administrationssystem

Die gesamte CHILI/Telemedizinakte kann mit all ihren Komponenten über das webbasierte Administrationssystem CHILI/Admin von lokalen Administratoren verwaltet werden. Hierzu

The screenshot shows the HIRO Research Database interface. The browser address bar displays the URL: [https://hiro.med.uni-heidelberg.de/medizinakte/patientenakte.jsf?patientID=64210&a\\_expandgroup=70018](https://hiro.med.uni-heidelberg.de/medizinakte/patientenakte.jsf?patientID=64210&a_expandgroup=70018). The page header includes the HIRO logo and contact information for Radonk.Chilidb@med.uni-heidelberg.de. The user is logged in as Bougatf, Nina.

The main content area displays patient data for patient ID 000, including status (new), last name (test), first name (testradorkmove), date of birth (12.01.1289), gender (M), and last visit (ISH). A table below shows record entries with columns for date, event type, study name, and user. The table includes entries for RadOnk, HIT, and PLATIN studies, with various sub-entries like baseline, case management, and laboratory results.

date of event Z-A	type A-Z	study	user	actions
15.06.2018	+	RadOnk	Ulrich, Matthias	Edit, New entry, Lock patient record
03.06.2017	+	HIT	Ulrich, Matthias	Edit, New entry, Lock patient record
20.03.2017	+	cross-case docu	Ulrich, Matthias	Edit, New entry, Lock patient record
21.09.2016	+	HIT	Ulrich, Matthias	Edit, New entry, Lock patient record
Sub-entries for HIT (21.09.2016):				
baseline	Bougatf, Nina	06.08.2018	Edit	Lock patient record
case management	Bougatf, Nina	06.08.2018	Edit	Lock patient record
clinical examination	Bougatf, Nina	06.08.2018	Edit	Lock patient record
laboratory results	Bougatf, Nina	06.08.2018	Edit	Lock patient record
moleculargenetic analysis	Bougatf, Nina	06.08.2018	Edit	Lock patient record
PEG documentation	Bougatf, Nina	06.08.2018	Edit	Lock patient record
radiation reaction	Bougatf, Nina	06.08.2018	Edit	Lock patient record
tracheotomy documentation	Bougatf, Nina	06.08.2018	Edit	Lock patient record
treatment overview	Bougatf, Nina	06.08.2018	Edit	Lock patient record

Abbildung 4.3: Patientenakte der HIRO Forschungsdatenbank

gehört die allgemeine Systemkonfiguration, die Konfiguration des HL7- und des DICOM-Servers, sowie die Konfiguration der Datenbanken und Mandanten des Systems (s. Abb. 4.5).

Beim Anlegen neuer Mandanten kann zur Vereinfachung u.a. angegeben werden, ob der neue Mandant von einem vorhandenen Mandanten abgeleitet werden soll. Diese Funktion ist insbesondere dann hilfreich, wenn sich die Mandanten bzw. die damit realisierten Studien stark ähneln.

Die einzelnen Akteneinträge des Mandanten können über die webbasierte graphische Benutzeroberfläche angelegt und verwaltet werden (s. Abb. 4.6). Darüber hinaus ist die Bearbeitung der Akteneinträge aber auch über eine XML-basierte Konfigurationsdatei möglich, in der auch Spezialkonfigurationen vorgenommen werden können, die nicht in CHILI/Admin verfügbar sind.

### 4.3.3 Webbasierter DICOM-RT-Viewer

In der CHILI/Telemedizinakte steht CHILI/Web als ein webbasierte DICOM-Viewer zur Visualisierung von DICOM-Daten eines Patienten zur Verfügung. Dieser wurde im Rahmen einer Kooperation mit der Firma CHILI um die Anzeige von DICOM-RT-Daten diverser TPS-Hersteller erweitert. Innovativ daran ist die Möglichkeit zur webbasierten Visualisierung von DICOM-RT-Daten, die bis zu dem Zeitpunkt noch nicht als Medizinprodukt zur Verfügung stand. Bisher unterstützen auch nur wenige PACS-Workstations die Anzeige von DICOM-RT-Daten. Deswegen sind die Anwender häufig darauf angewiesen, spezielle Bestrahlungsplanungssysteme für die Anzeige der RT-Daten zu verwenden. Diese stehen meist nur in wenigen Bestrahlungsplanungsräumen zur Verfügung, die extra aufgesucht werden müssen. Der webbasierte Zugriff ermöglicht eine Nutzung an jedem Arbeitsplatz

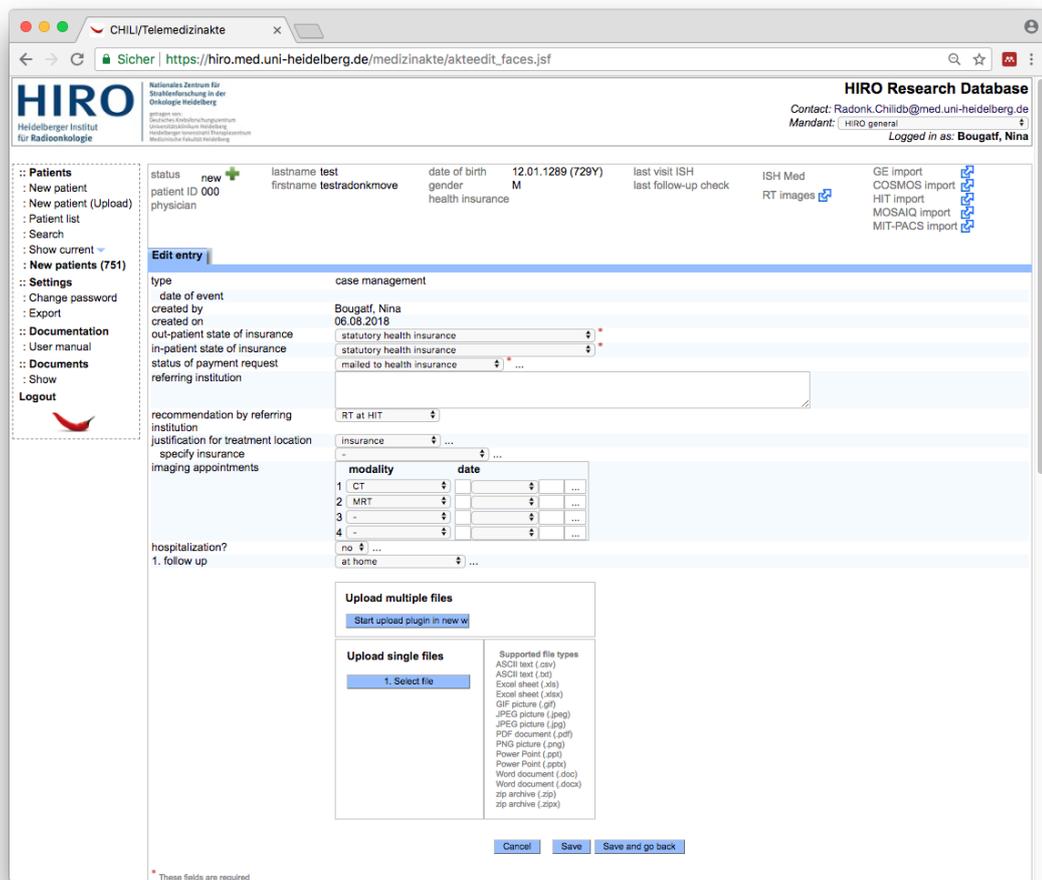


Abbildung 4.4: Case management Akteneintrag in der HIRO Forschungsdatenbank

System Admin [hitweb01]

https://hitweb01/chilladmin/faces/AKTE/recordEntryManager.jsp

 **System Admin**

Eingelogggt als: nbougatf  
Version: 1.56.0, 2016-12-22  
Host: hitweb01int (▼78:E7:D1:E0:F7:FC)  
Systemzeit: Donnerstag, 9. August 2018 17:14 Uhr MESZ

:: Telemedizinakte > : Mandanten

Aktiv	Default	Alias	Beschreibung	Mandant bearbeiten	Datenstrukturen bearbeiten		
✓	⊗	accept	ACCEPT	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	acco	ACCO	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	anal	Anal-Ca	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	aprove	APROVE	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	bmbc	BMBC	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	brain	BRAIN	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	children	CHILDREN	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	chondrosarcoma	CHONDROSARCOMA	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	chordoma	CHORDOMA	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	cinderella	CINDERELLA	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	cleopatra	CLEOPATRA	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	cosmic	COSMIC	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	cyberknife	Cyberknife	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	dkfz	dkfz	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	dktk	DKTK Gliomdatenbank	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	dktk_backup	DKTK BACKUP	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	dktkhnpraedbio	DKTK HNPraedBio	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	dktkirina	DKTK IRINA	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	dktkrectum	DKTK Rektumdatenbank	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	dktkvergleich	DKTK Vergleichsplanung Protonentherapie	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	encephalon	ENCEPHALON	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	ependymom	Ependymom	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	etoile	ETOILE	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	fast	FAST	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	general	HIRO general	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	general_test_ulrich	HIRO general_test_ulrich	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	glioblastoma	glioblastoma	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	gsi	GSi	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	imrtprostataloge	IMRT Prostataloge	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	imrtsnt	IMRT-SNT	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	inka	INKA	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	ipi	IPI	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	isac	ISAC	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	kolog	KOLOG	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	marcie	MARCIE	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	mint	MINT	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	oesophagus	Ösophagus-Ca	✎	✎	✗	🗑️
✓	⊗	oscar	OSCAR	✎	✎	✗	🗑️

**System**

- Übersicht
- Dienste
- Lizenzen
- Mandanten
- Konfiguration sichern
- Globale Variablen
- Java Applet Signaturen
- Passwort ändern
- Handbuch

**Benutzer**

- Repositories
- Benutzer
- Gruppen
- Rollen

**Fehler**

- Routing
- Sendmail
- Accounting

**PACS Server**

- Interne Dienste
- Status Storage Commitment
- Bildempfang (C-Store)
- Query/Retrieve
- Dicom Drucker
- IP-Übernahme

**Routing**

- Status
- Datenbanken
- Partner und Aktionen
- Regelsätze
- Archivierung
- Benachrichtigungen

**PACS/Web Server**

- Status
- Angemeldete Benutzer
- Benutzerdaten
- Einstellungen
- Automatischer Login
- Anonymisierungsprofile
- Verschlagwortung
- RT-Viewer Cache
- Befundvorlagen
- Benutzerlog

**Client**

- Clients anzeigen

**DICOM Patch**

- Regeln

**PACS/Mail**

- Sendmail

**Log-Dateien**

- Log-Datei anzeigen

**Staging**

- Status
- Aktivitätslog
- Warteschlangen

Abbildung 4.5: Verwaltung der Mandanten der HIRO Forschungsdatenbank

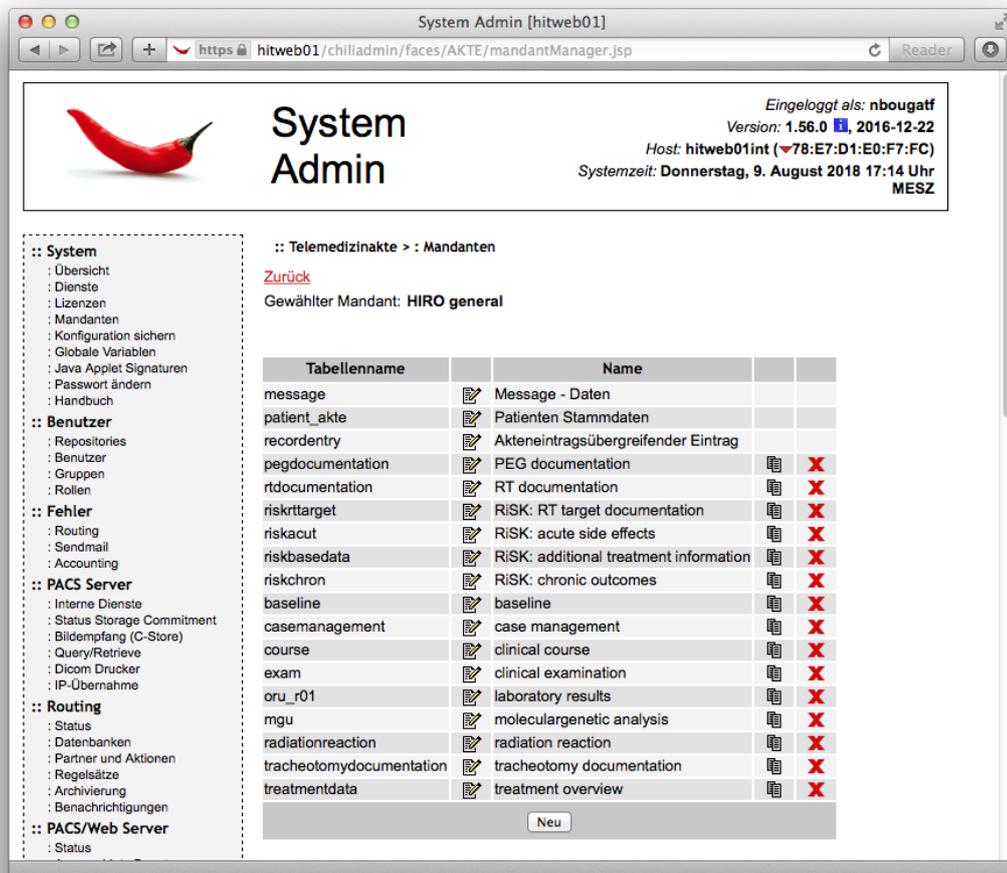


Abbildung 4.6: Verwaltung der Akteneinträge der HIRO Forschungsdatenbank

in der Klinik aber auch von klinikextern z.B. im Rahmen von multizentrischen klinischen Studien. Abbildung 4.7 zeigt das Ergebnis.

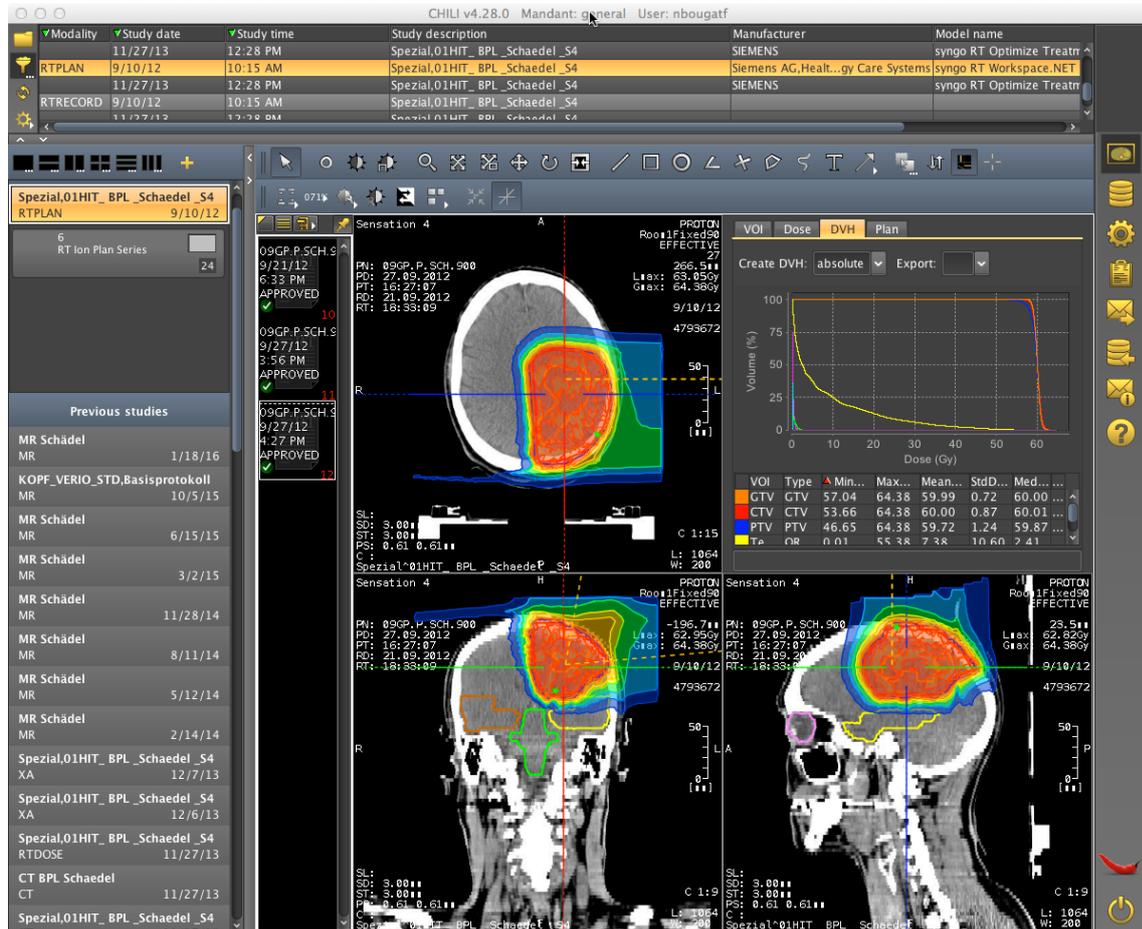


Abbildung 4.7: Webbasierter DICOM-RT-Viewer

In der Datenbanksicht (oben) kann die **DICOM**-Bildserie selektiert werden, die den Bestrahlungsplan enthält. Im Lichtkasten (links) wird der Bestrahlungsplan ausgewählt. Beim Doppelklick auf einen Bestrahlungsplan werden alle zugehörigen Objekte geladen. Die RT-Daten werden im DICOM-RT-Viewer in der klassischen Multi-Planar-Reconstruction (**MPR**)-Darstellung auf dem **BPL-CT** angezeigt. Bei der Anzeige des *RT Structure Set* werden für jede **VOI** einer CT-Schicht die darzustellenden Konturpunkte ermittelt, an den Client übermittelt und als Overlay auf dem **BPL-CT** angezeigt. Die Dosisverteilung (*RT Dose*) wird analog als Overlay wahlweise mit Hilfe von Isolinien oder als Colorwash angezeigt. Weiterhin wird der Einfallswinkel der Bestrahlungsfelder über eine Linie visualisiert. Im vierten Feld der **MPR**-Ansicht werden Zusatzinformationen zu den einzelnen RT-Objekten mit der Möglichkeit zur Konfiguration angezeigt. Zusätzlich kann der **DICOM**-RT-Viewer aus der Dosisverteilung und den Konturen der **VOIs** ein absolutes oder relatives Dosis-Volumen-Histogramm (**DVH**) berechnen. Dosisstatistik und **DVH** können als csv oder pdf exportiert werden.

## 4.4 Mandantenkonzept

Grundsätzlich unterstützt die CHILI/Telemedizinakte gleichzeitig die Verwaltung mehrerer sogenannter Mandanten, die jeweils eine eigene elektronische Patientenakte haben. Dadurch können z.B. Ärzte in Gesundheitsverbänden ein Produkt gemeinsam nutzen, um Kosten zu sparen, aber dennoch mit einer vollkommen getrennten Datenhaltung arbeiten. Hierbei besteht auch die Möglichkeit, Patienten von einem Mandanten in einen anderen Mandanten zu überweisen bzw. zu verschieben, solange die einzelnen Mandanten die gleiche Datenstruktur für alle zu verschiebenden Akteneinträge aufweisen.

Diese Mandantenfähigkeit wurde im Rahmen dieser Arbeit verwendet, um klinische Studien mit unterschiedlichen CRFs abbilden zu können und diese von der allgemeinen (Register-) Dokumentation aller Patienten zu trennen. Neben dem Hauptmandanten (*HIRO general*), der als zentrales radioonkologisches Register aller Heidelberger Patienten fungiert, gibt es mehrere Studienmandanten für die Studien der Radioonkologie Heidelberg bzw. des HIT und des MIT. Abbildung 4.8 zeigt die Mandantenauswahl nach dem Login in die HIRO Forschungsdatenbank.

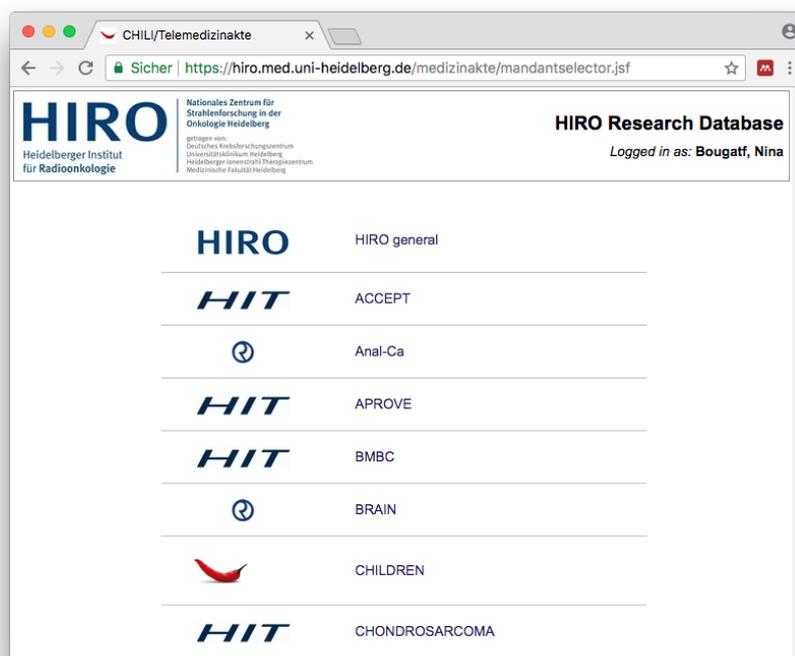


Abbildung 4.8: Mandantenauswahl in der HIRO Forschungsdatenbank

Innerhalb der verschiedenen Mandanten werden die Patienten stufenweise verschiedenen Arbeitslisten zugeteilt. Nach der Aufnahme ins KIS gelangen die Patienten zunächst automatisch in die Neuzugangliste des Hauptmandanten *HIRO general*. Von hier aus kann der Patient entweder manuell (z.B. im HIT durch die Case Manager) oder automatisch (z.B. durch eine HL7-DFT-Nachricht) in die Patientenliste des Hauptmandanten aufgenommen werden. Die Patienten in der Neuzugangliste, die nicht bestätigt werden (z.B. weil sie sich heimatnah bestrahlen lassen), werden nach 90 Tagen automatisch gelöscht. Falls der Patient im weiteren Verlauf seiner Behandlung in eine Studie eingeschlossen wird, wird er

zusätzlich in die Patientenliste des jeweiligen Studienmandanten übernommen, damit dort die Dokumentation der Studien-CRFs erfolgen kann.

## 4.5 Berechtigungskonzept

Die CHILI/Telemedizinakte verfügt zum Benutzermanagement über Gruppen, Rollen und Rechte, die für jeden Mandanten flexibel konfiguriert werden können. Die Rollen und Rechte können hochspezifisch bis auf die Ebene eines einzelnen Datenfeldes vergeben werden und sind dynamisch zuteilbar.

Für das Benutzermanagement der HIRO Forschungsdatenbank wurde ein Gruppen-, Rollen- und Rechtekonzept entwickelt, das in allen Studien bzw. Mandanten eingesetzt werden kann. Jeder Benutzer erhält einen eigenen Account und ein Passwort, um Zugriff auf das System zu erhalten. Die einzelnen Rechte wurden in verschiedenen Benutzerrollen (z.B. *Arzt*, *Case Manager*, *Study Nurse*, *Dokumentar*, *Doktorand*, *HiWi*, *Physiker*, *MTRA*) zusammengefasst. Jedem Benutzer wird eine bestimmte Rolle in den für ihn relevanten Mandanten zugewiesen. Die jeweilige Rolle kann sich in unterschiedlichen Mandanten unterscheiden (z.B. kann ein Benutzer in einem Mandanten *Study Nurse* sein und in einem anderen Mandanten *Dokumentar*).

Der Zugriff auf einzelne Patienten wird über zwei Ebenen gesteuert. Eine Möglichkeit Zugriff auf einen Patienten zu erhalten, ist die eindeutige Zuordnung eines Patienten zu einem Benutzer über die Eigenschaft *accountableuser*. Hiermit kann der Patient z.B. seinem behandelnden Arzt zugeordnet werden, der den Patienten dann in der Liste seiner eigenen Patienten sieht, während er alle anderen Patienten in der Liste der externen Patienten sieht. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Gruppen. Jeder Patient kann einer Gruppe (*accountablegroup*) zugewiesen werden. Jeder Benutzer, der dieser Gruppe angehört, kann den Patienten dann in der Liste seiner Patienten sehen. Hierdurch kann z.B. der Zugriff der *Case Manager* auf alle HIT-Patienten gesteuert werden, in dem alle HIT-Patienten dieser Gruppe zugeordnet werden und alle *Case Manager* Zugriff auf diese Gruppe erhalten.

Zusätzlich zum Vollzugriff auf einen Patienten, wird ebenfalls eine pseudonymisierte Anzeige der Patientendaten unterstützt. Dabei werden drei Stufen unterschieden: Entweder sieht ein Benutzer alle Patientendaten pseudonymisiert oder er sieht nur seine eigenen Patienten unpseudonymisiert oder er sieht alle Patientendaten unpseudonymisiert. Vollen Zugriff auf die Daten eigener Patienten hat z.B. der behandelnde Arzt oder die *Case Manager*, komplett eingeschränkte Rechte können z.B. Wissenschaftler oder Doktoranden haben.

## 4.6 Dokumentationsmodule

In der HIRO Forschungsdatenbank wird zwischen allgemeinen Dokumentationsmodulen des radioonkologischen Registers und studienspezifischen Dokumentationsmodulen (CRFs) für klinische Studien unterschieden. Die allgemeinen Dokumentationsmodule erlauben übergreifende Auswertungen aller Patienten, während mit den studienspezifischen Dokumentationsmodulen nur einzelne Studien ausgewertet werden können, da sich die Datenstrukturen von Studie zu Studie unterscheiden. Nach Möglichkeit werden die Studien-CRFs auf die allgemeinen Dokumentationsmodule gemappt, damit so wenig wie möglich Doppeldokumentationsaufwand entsteht.

### 4.6.1 Allgemeine Dokumentationsmodule

Im Rahmen der Dokumentation des radioonkologischen Registers gibt es folgende Dokumentationsmodule, die pro Behandlungsfall (*case*) erhoben werden:

- Im Modul **patient data** werden die Patientenstammdaten erhoben. Dazu gehören neben Patienten-ID, Namen, Geschlecht und Geburtsdatum auch Adressdaten, Daten zum einweisenden Arzt sowie Angaben zur Krankenversicherung.
- Das Modul **case management** dient der Dokumentation von organisatorischen Informationen speziell für Patienten des **HIT** und des **MIT** wie dem Versicherungsstatus des Patienten, dem Kostenübernahmestatus sowie den geplanten Bildgebungs- und Nachsorgeterminen (s. Abb. 4.4).
- Das Modul **baseline** enthält Angaben zur initialen Erkrankung des Patienten. Dazu gehören die initiale Diagnose (**ICD-O**) und Seitigkeit, das Erstdiagnosedatum sowie das initiale Tumorstadium.
- Das wichtigste Modul für die Strahlentherapie ist der Behandlungsüberblick **treatment overview**, mit dem u.a. Informationen zur aktuell behandelten Diagnose (**ICD-O**), zum aktuellen Tumorstadium (**TNM**), zur bestrahlten Tumorregion und zur geplanten Strahlentherapie dokumentiert werden können (s. Abb. 4.9).
- Die detaillierte Dokumentation der Bestrahlung mit Informationen zu jedem einzelnen Bestrahlungsplan erfolgt im Modul **RT documentation**. Dokumentiert werden Informationen wie z.B. die Anzahl der Fraktionen, die Gesamtdosis, Details zu den Bestrahlungsfeldern und Informationen zu den Zielvolumina und den Risikoorganen (s. Abb. 4.10).
- Im Eintrag **clinical examination** werden klinische Untersuchungen dokumentiert, die zu verschiedenen Zeitpunkten stattfinden können. Dabei wird die Art des Besuchs (z.B. Erstuntersuchung, Untersuchung während der Behandlung oder Nachsorge), der Karnofsky Performance Status und die bei der Untersuchung verwendete Bildgebung (z.B. **CT**, **MRT**, **PET** oder andere) dokumentiert. Zusätzlich werden Symptome und Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Tumorregion festgehalten (s. Abb. 4.11).
- Mit Hilfe des Moduls **laboratory results** können Laboreinzelwerte dokumentiert werden. Angegeben wird dabei das Untersuchungsdatum, der Messwert, die Einheit, der Referenzbereich, Abweichungen und das Gesamtergebnis.
- Das Modul **moleculargenetic analysis** dient dazu, wichtige pathologische und molekularbiologische Zusatzinformationen zu speichern. Dazu gehören zum einen Angaben zum Vorhandensein eines Pathologiebefundes und zum anderen auch Angaben zur jeweiligen Pathologie, in der die Biomaterialien aufbewahrt werden. Weiterhin können einige wichtige Biomarker wie verschiedene Mutationen (1p19q, **IDH1**, **IDH2**) oder Angaben zur **MGMT**-Methylierung erhoben werden.
- Mit Hilfe des Moduls **PEG documentation** können zusätzliche Angaben zu einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (**PEG**) erhoben werden, die ggf. unter Therapie notwendig war. Dazu gehören das Datum des **PEG** Zugangs, Gewicht und Dosis an dem Tag sowie mögliche Komplikationen.

- Mit Hilfe des Moduls **tracheotomy documentation** können zusätzliche Angaben zu einer Tracheotomie erhoben werden, die ggf. unter Therapie notwendig war. Dazu gehören das Datum der Tracheotomie, Gewicht und Dosis an dem Tag sowie mögliche Komplikationen.
- Mit Hilfe des Moduls **radiation reaction** können Strahlenreaktionen erhoben werden, die ggf. unter oder nach Therapie aufgetreten sind. Angegeben wird dabei, um welche Verdachtsdiagnose es sich handelt und wie diese überprüft worden ist.

Abbildung 4.9: Treatment overview Aktene intrag in der HIRO Forschungsdatenbank

Neben der fallbezogenen Dokumentation gibt es auch eine fallübergreifende Dokumentati-  
on (*cross-case docu*):

- Im Eintrag **clinical course** kann der Verlauf des Patienten chronologisch erhoben werden. Dabei kann jeweils spezifiziert werden, ob es sich um einen Progress-, Therapie- oder sonstigen Eintrag handelt. Außerdem ist es möglich, detailliertere Angaben zu externen Bestrahlungen zu machen.

#### 4.6.2 Studienspezifische Dokumentationsmodule

Die verschiedenen studienspezifischen Module variieren in Abhängigkeit vom Studien-  
protokoll und können i.d.R. verschiedenen Studienabschnitten zugeordnet werden. Dazu

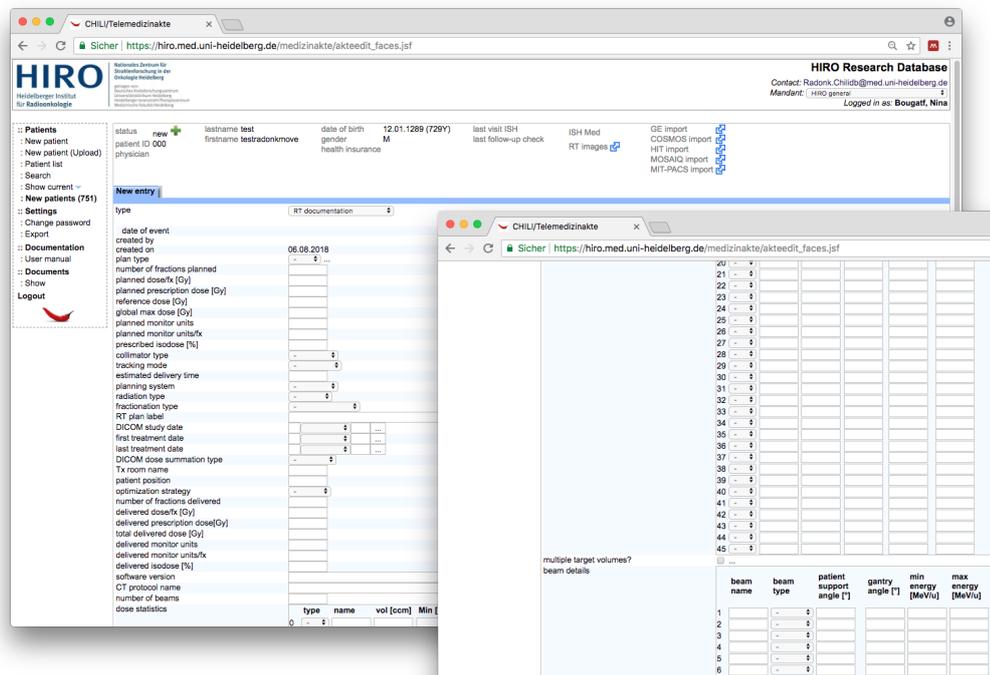


Abbildung 4.10: RT documentation Akteneintrag in der HIRO Forschungsdatenbank

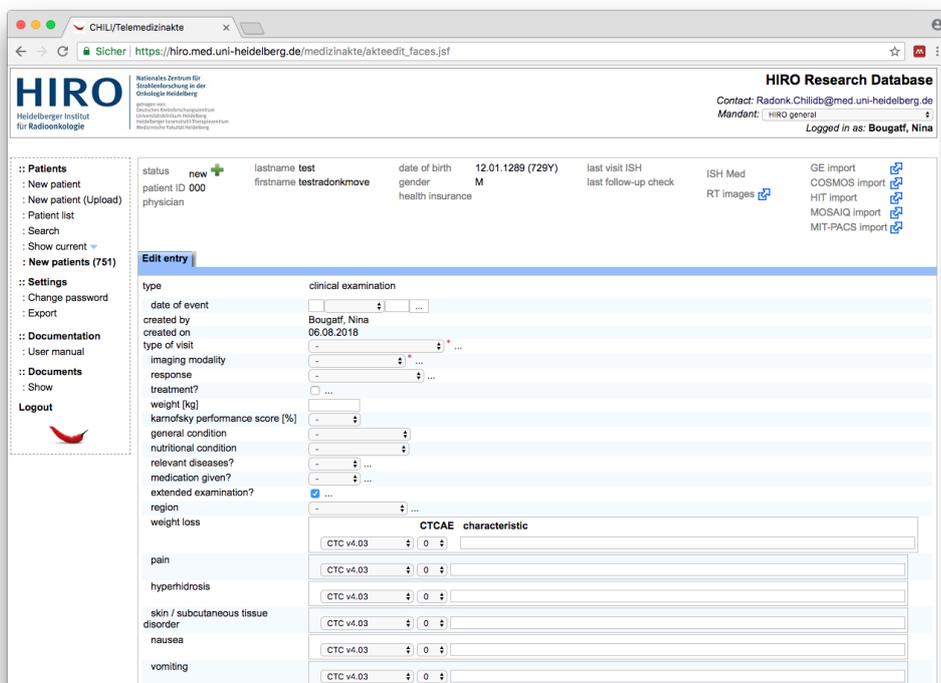


Abbildung 4.11: Clinical examination Akteneintrag in der HIRO Forschungsdatenbank

gehören z.B. Module für das Screening, für die Einschluss- und Ausschlusskriterien, die Vorbehandlung, die Behandlung während der Studie, die Abschlussuntersuchung, die Nachsorge sowie Module für unerwünschte Ereignisse (*Adverse Events*) bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*Serious Adverse Events*) sowie Tod oder Therapieabbruch. Abbildung 4.12 zeigt ein Beispiel einer Studienakte.

The screenshot displays the HIRO Research Database interface. The top header includes the HIRO logo and contact information for Radonk.Chillidb@med.uni-heidelberg.de. The main content area shows patient details for a patient with ID 21312, including risk status (multiple risks), last name (TEST), date of birth (03.02.1999), and gender (M). A table titled 'Record entries' lists study documentation events, such as 'Einschluss' (07.12.2015) and 'Untersuchung' (01.12.2015), with columns for date, description, and actions like 'Edit' and 'New entry'.

Record entries	Patient data	Forum
30.11.2015	study documentation	Akte fehlt 12.02.2016 Frommelt, Cynthia
07.12.2015	Frommelt, Cynthia	1.1 - Eingangsuntersuchung
01.12.2015	Frommelt, Cynthia	1.1 - Eingangsuntersuchung
04.12.2015	Frommelt, Cynthia	2.2 - nach Strahlentherapie Woche 2
06.08.2018	Bougatf, Nina	2.6 - Bestrahlung
01.12.2015	Frommelt, Cynthia	3.4 - Follow-up Monat 12
03.12.2015	Frommelt, Cynthia	3.4 - Follow-up Monat 12
06.08.2018	Bougatf, Nina	3.5 - Follow-up Monat 15
01.12.2015	Frommelt, Cynthia	3.6 - Follow-up Monat 18
06.08.2018	Bougatf, Nina	3.8 - Follow-up Monat 24
03.12.2015	Frommelt, Cynthia	4.1 - nach Studienende

Abbildung 4.12: Studienakte in der HIRO Forschungsdatenbank

## 4.7 Integration in Kliniksysteme

Die HIRO Forschungsdatenbank wurde im Rahmen dieser Arbeit vollständig in die vorhandenen klinischen Informationssysteme des Universitätsklinikums Heidelberg und der Radioonkologie Heidelberg integriert (s. Kap. 3.1.2). Sie ist an das KIS, das LIS, das PACS und das OIS angeschlossen, um automatisch Daten via HL7 und DICOM importieren zu können. Abbildung 4.13 visualisiert die angebundenen Systeme.

Über die KIS-Schnittstelle werden die Stammdaten des Patienten via HL7-ADT zur Verfügung gestellt und über die LIS-Schnittstelle werden automatisch Laborwerte via HL7-ORU importiert. Die PACS-Schnittstelle liefert die relevanten Bilddaten im DICOM-Format (CT, MRT, PET, RT-Daten etc.) und mit Hilfe der OIS-Schnittstelle gelangen weitere Behandlungsinformationen via HL7-DFT in die HIRO Forschungsdatenbank wie z.B. Start und Ende der Bestrahlung, die Bestrahlungsart und -bestrahlungstechnik sowie die für die Bestrahlung hinterlegte ICD-10-Diagnose. Im Folgenden wird näher auf die einzelnen Schnittstellen eingegangen.

### 4.7.1 Stammdatenimport aus dem KIS via HL7-ADT

Bei der Aufnahme des Patienten in das KIS (Abb. 3.1 KIS Patientenaufnahme) wird eine HL7 ADT Aufnahme-Nachricht an den Kommunikationsserver der Klinik verschickt, der die Nachrichten an alle konfigurierten Clients verteilt. Die ADT-Nachricht wird vom integrierten

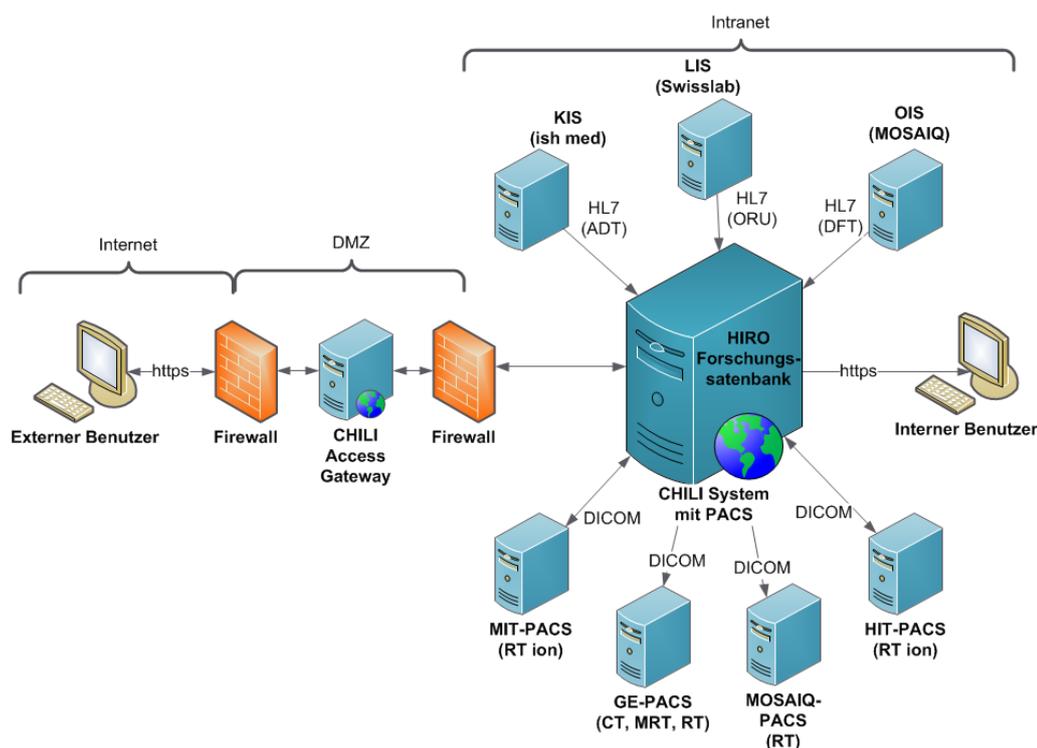


Abbildung 4.13: Integration in Kliniksysteme

CHILI-**HL7**-Server empfangen und verarbeitet. Sofern der Patient noch nicht existiert, wird er automatisch neu angelegt und gelangt in die Neuzugangsliste des Hauptmandanten *HIRO general*. Falls der Patient bereits existiert, werden lediglich seine Stammdaten abgeglichen und bei Bedarf aktualisiert. Die Patientenstammdaten können zum größten Teil aus **HL7-ADT**-Nachrichten des **KIS** ausgelesen und in die **HIRO** Forschungsdatenbank übertragen werden (s.a. Kap. 4.8 und Abb. 4.14 (a)). Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, weitere Daten über eine Eingabemaske zu ergänzen oder ggf. falsche Daten zu editieren. Letzteres sollte jedoch möglichst vermieden werden, da in einem Krankenhaus in der Regel das **KIS** die Stammdaten der Patienten vorgibt und diese in allen Systemen gleich sein sollten. Die **HIRO** Forschungsdatenbank verarbeitet neben den Aufnahmenachrichten auch alle anderen **HL7-ADT**-Nachrichtentypen. Tabelle 4.1 zeigt eine Übersicht der einzelnen **HL7-ADT**-Nachrichtentypen und die zugehörige Aktion in der **HIRO** Forschungsdatenbank.

Tabelle 4.1: HL7-ADT-Nachrichten und deren Verwendung in der HIRO Forschungsdatenbank

Typ	Event	Bedeutung	Aktion
ADT	A01	Stationäre Aufnahme	Aufnahme des Patienten in die Neuzugangsliste bzw. Aktualisierung der Patientenstammdaten
ADT	A02	Verlegung	Aufnahme des Patienten in die Neuzugangsliste bzw. Aktualisierung der Patientenstammdaten
ADT	A03	Entlassung	Logging

*Fortsetzung auf nächster Seite*

Fortsetzung von Tabelle 4.1

Typ	Event	Bedeutung	Aktion
ADT	A04	Besuchsmeldung	Aufnahme des Patienten in die Neuzugangsliste bzw. Aktualisierung der Patientenstammdaten
ADT	A06	Fallartwechsel ambulant -> stationär	Logging
ADT	A07	Fallartwechsel stationär -> ambulant	Logging
ADT	A08	Änderung von Patienteninformationen	Aktualisierung der Patientenstammdaten
ADT	A11	Storno Aufnahme und Storno Besuchsmeldung	Logging
ADT	A12	Storno einer Verlegung	Logging
ADT	A13	Storno Entlassung	Logging
ADT	A34	Patienten-Merge (nur Patient ID)	Patienten-Merge
ADT	A42	Patienten-Merge	Patienten-Merge

#### 4.7.2 Therapieimport aus dem OIS via HL7-DFT

Bei der Neueinstellung eines Patienten an einem Bestrahlungsgerät (Abb. 3.1 Neueinstellung) wird eine HL7-DFT-Nachricht vom OIS verschickt. Sie dient primär der Übermittlung von Abrechnungsdaten an das KIS. Diese Nachricht wird ebenso wie alle anderen HL7-DFT-Nachrichten an den Kommunikationsserver gesendet, der sie dann an alle konfigurierten Clients weiterleitet. Der CHILI-HL7-Server empfängt und verarbeitet die Nachricht.

Die einzelnen HL7-DFT-Nachrichten können anhand ihres Transaktionscodes in verschiedene Nachrichtengruppen eingeteilt werden, die unterschiedlich verarbeitet werden (s. Tab. 4.2). Bei einer Neueinstellungsnachricht, wird der Patient – falls er vorhanden ist – automatisch von der Neuzugangsliste in die Patientenliste des Hauptmandanten HIRO general verschoben. Falls der Patient schon in der Patientenliste ist (z.B. durch manuelles Bestätigen des Patienten durch die Case Manager) verbleibt er dort.

Zusätzlich zur Bestätigung eines Patienten aus der Neuzugangsliste werden alle relevanten Informationen der HL7-DFT-Nachricht in das Dokumentationsmodul *treatment overview* eingetragen (s.a. Kap. 4.8 und Abb. 4.14 (b)). Neben der Information, welche Bestrahlungsart und -technik verwendet wird, werden die jeweiligen Neueinstellungsdaten und die ICD-10-Behandlungsdiagnose in den Eintrag gemappt.

Beim Abschluss der Bestrahlung am letzten Bestrahlungstag wird eine Abschlussnachricht vom OIS verschickt (Abb. 3.1 Abschlussnachricht). Anhand dieser Nachricht wird das Abschlussdatum der Therapie in den *treatment overview* Eintrag eingetragen.

Darüber hinaus fungieren die DFT-Neueinstellungs- und Abschluss-Nachrichten als Trigger für den Import von DICOM-RT-Daten (s. Kap. 4.7.4).

#### 4.7.3 Import von Befunden mit HL7-ORU

Am Universitätsklinikum Heidelberg werden sowohl radiologische Textbefunde als auch Laborbefunde via HL7-ORU übertragen. Die HL7-ORU-Laborbefunde (z.B. Kreatinin, Harnstoff, TSH) werden in den Akteneintrag *laboratory results* gemappt (s.a. Kap. 4.8 und Abb. 4.14 (c)). Übermittelt werden die Einzelwerte und alle relevanten Zusatzangaben

(Datum und Uhrzeit der Untersuchung, Analyt, Messwert, Einheit, Referenzbereich und Abnormalitäten).

Radiologische Textbefunde sollen zukünftig ebenfalls in die HIRO Forschungsdatenbank aufgenommen werden, sie werden jedoch nur Benutzern mit vollem Zugriff auf die Patientenstammdaten angezeigt.

#### 4.7.4 Bild- und Bestrahlungsplanungsdatenimport aus den PACS via DICOM

Die wichtigste Rolle spielen neben den klinischen Daten insbesondere Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten, die im **DICOM-RT**-Format gespeichert und kommuniziert werden. Wie bereits weiter oben erwähnt, werden die **HL7-DFT**-Nachrichten als Trigger für den Import von **DICOM-RT**-Daten verwendet. Wenn ein Patient eine Neueinstellung an einem Bestrahlungsgerät erhält, müssen bereits die ersten **DICOM-RT**-Daten der Bestrahlungsplanung im **PACS** vorhanden sein. Je nach **DFT**-Transaktionstyp werden die verschiedenen angebotenen **PACS** abgefragt (s. Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: HL7-DFT-Nachrichten und DICOM-QR

Typ	Event	Transaktionscode	Bedeutung	QR auf PACS
DFT	P03	N00	Neueinstellung Ionen am HIT	HIT-PACS
DFT	P03	N001	Neueinstellung Ionen am MIT	MIT-PACS
DFT	P03	N01, N01a, N04, N05, N08, N09, N10, N12, N12a, N12b, N14, N16, N18, N19, N20, N21, N24, N26, N27, N28	Neueinstellung Photonen (verschiedene Techniken)	MOSAIQ-PACS
DFT	P03	H0, H0K, H0KH	Abschluss Ionen am HIT	HIT-PACS
DFT	P03	M0, M0HD, M0GM, M0KH	Abschluss Ionen am MIT	MIT-PACS
DFT	P03	900, 901, 902	Abschluss Photonen	MOSAIQ-PACS

Zunächst wird eine **DICOM**-Query (C-FIND) auf das PACS durchgeführt (s. Kap. 3.2.2.2). Dabei wird anhand der Patienten-ID nach Studien gesucht, die **DICOM-RT**-Daten enthalten. Im Anschluss daran wird ein **DICOM**-Retrieve (C-MOVE) für alle gefundenen **RT**-Studien ausgeführt und sie werden in die **HIRO** Forschungsdatenbank importiert.

Beim ersten Bilddatenimport aufgrund einer **HL7-DFT**-Neueinstellung werden i.d.R. das Planungs-**CT**, das *RT Structure Set*, der Bestrahlungsplan (*RT Plan*), die Dosisverteilung (*RT Dose*) sowie einige *RT Images* importiert. Bei der Aktualisierung der Bilddaten aufgrund einer **HL7-DFT**-Abschlussnachricht werden alle weiteren **RT**-Daten, die im Verlauf der Bestrahlung erzeugt werden, importiert. Neben *RT Images* und *RT Records* gehören dazu auch Cone-Beam-**CTs**, die zur täglichen Lagekontrolle der Patienten aufgenommen werden, aber auch Umplanungen, die während der Therapie erforderlich sind.

Zusätzlich zum automatischen **DICOM**-Import, können weitere **DICOM**-Daten manuell über eine CHILI/Web Import-Schnittstelle importiert werden. Beim Aufruf der Import-Schnittstelle wird anhand der Patienten-ID im Hintergrund ein **DICOM**-Query (C-FIND) auf das jeweilige PACS durchgeführt. Die Liste der gefundenen **DICOM**-Daten wird in CHILI/Web angezeigt. Der Benutzer kann manuell auswählen, welche **DICOM**-Studien

zusätzlich in die [HIRO](#) Forschungsdatenbank importiert werden sollen (z.B. relevante [MRT](#)-Studien).

#### 4.7.5 Import von PDF-Bestrahlungsprotokollen

Die bereits beschriebenen [HL7-DFT](#)-Nachrichten werden ebenfalls dazu verwendet, den Import von PDF-Bestrahlungsprotokollen anzustossen. Ein solches Bestrahlungsprotokoll wird für jeden Bestrahlungsplan erstellt und enthält wichtige Informationen zum Bestrahlungsplan, die an keiner anderen Stelle (strukturiert) gespeichert sind. Insbesondere kann anhand des Bestrahlungsprotokolls bei verschiedenen Planversionen herausgefunden werden, welcher Plan tatsächlich bestrahlt worden ist (v.a. allem bei Bestrahlungen im [HIT](#)). Die Bestrahlungsprotokolle unterscheiden sich je nach [TPS](#). Für jede in der Radioonkologie Heidelberg vorkommende Ausprägung ([HIT](#), [Tomo](#), [Masterplan](#) und [Cyberknife](#)) wurde ein eigenes Importskript geschrieben, das die wichtigsten Informationen aus dem PDF ausliest und in den *RT documentation* Eintrag mappt (s.a. [Kap. 4.8](#) und [Abb. 4.14 \(b\)](#)). Dazu gehören neben dem *RT plan label*, auch die verschriebene Dosis, die Anzahl Fraktionen, das verwendete CT Protokoll, detaillierte Angaben zu Zielvolumina und [OAR](#), die zugehörige Dosisstatistik, die Eigenschaften der einzelnen Beams u.v.m.

#### 4.7.6 Import der Tumorbasisdokumentation aus dem KIS

Die im [KIS](#) verfügbare Tumorbasisdokumentation (*NCTU-TUDOC*) und Chronologie (*NCTU-TUVER*), die i.d.R. bei bzw. kurz nach der Erstvorstellung der Patienten vom behandelnden Arzt ausgefüllt wird, wird einmal wöchentlich im Excel-Format aus dem [KIS](#) exportiert und in die [HIRO](#) Forschungsdatenbank importiert. Der Inhalt der Tumorbasisdokumentation wird dabei in den zugehörigen *baseline* Eintrag gemappt, während der Inhalt der Chronologie in den fallübergreifenden *clinical course* Eintrag übernommen wird (s.a. [Kap. 4.8](#) und [Abb. 4.14 \(a\)](#)).

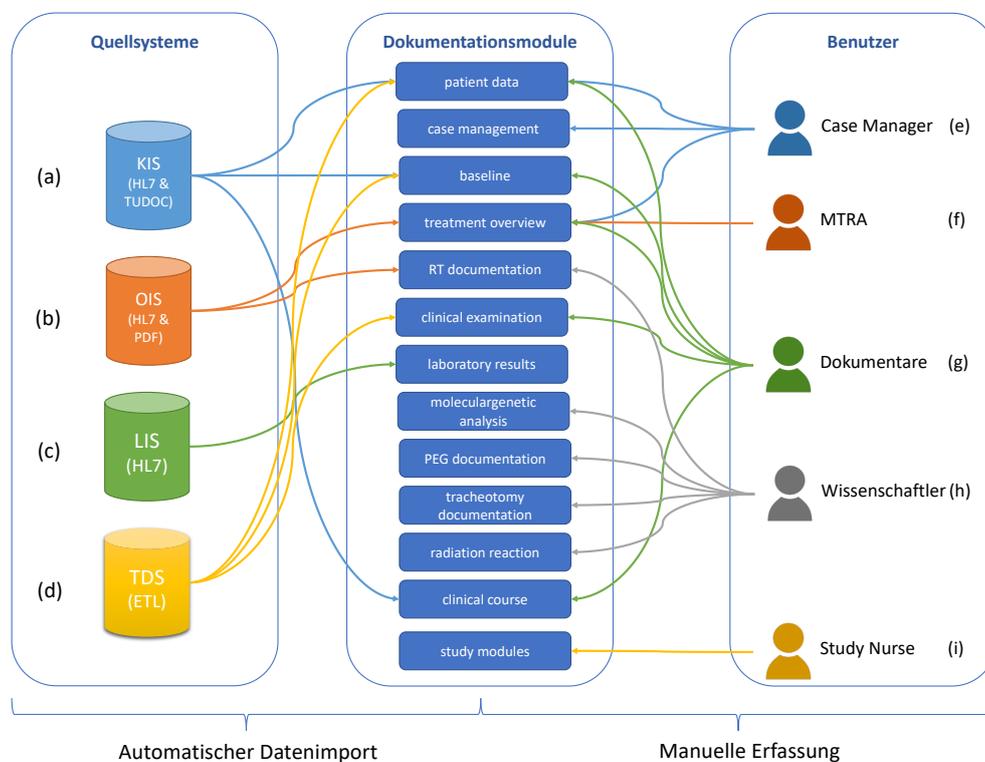
#### 4.7.7 Import weiterer Daten

Neben den bereits beschriebenen vollautomatischen Importmöglichkeiten werden bei Bedarf weitere Daten über ein [ETL](#) Tool in die [HIRO](#) Forschungsdatenbank importiert. Hierbei werden vor allem Informationen aus Excel- oder csv-Dateien aus Subsystemen importiert, die keine direkte Schnittstelle zur [HIRO](#) Forschungsdatenbank haben. Dazu gehört u.a. das zentrale Tumordokumentationssystem [Onkostar](#) oder das [PAIS](#). Aber auch Daten aus dezentralen Datensammlungen einzelner Wissenschaftler können mit Hilfe dieser Schnittstelle in die [HIRO](#) Forschungsdatenbank importiert werden. Für jeden einzelnen Importvorgang müssen speziell angepasste Import-Jobs eingerichtet werden, die sich um das korrekte Mapping der Daten in die Dokumentationsmodule der [HIRO](#) Forschungsdatenbank kümmern (s.a. [Kap. 4.8](#) und [Abb. 4.14 \(d\)](#)). Wenn diese Import-Jobs einmal konfiguriert und getestet wurden, können sie bei Bedarf auch in regelmäßigen Abständen automatisiert durchgeführt werden.

### 4.8 Datenerhebungsworkflow

[Abbildung 4.14](#) gibt nochmal einen Überblick über die zuvor beschriebenen automatischen Datenimports (linke Seite) und visualisiert die zusätzlichen manuelle Erfassungen (rechte Seite), um den gesamten Datenerhebungsworkflow zu visualisieren.

Die Stammdaten aller Patienten der Radioonkologie Heidelberg werden wie oben beschrieben über die **HL7-ADT**-Schnittstelle in die Neuzugangliste importiert (Abb. 4.14 (a)). Danach wird der Patient entweder manuell (z.B. durch das Case Management) oder automatisch (durch eine **HL7-DFT**-Neueinstellungsnachricht) in die Patientenliste übernommen. Im Falle einer Partikeltherapie (**PT**) legen die Case Manager i.d.R. den *case management* und den *treatment overview* Eintrag an und füllen diese soweit wie möglich aus (Abb. 4.14 (e)). War der Patient zur Erstvorstellung in der Ambulanz, werden *baseline* und *clinical course* Eintrag auf Basis der Informationen in der Tumorbasisdokumentation des **KIS** angelegt (Abb. 4.14 (a)). Bei der Neueinstellung wird der Patient falls nicht schon geschehen automatisch in die Patientenliste übernommen und der *treatment overview* Eintrag wird mit den in der Nachricht übertragenen Informationen befüllt (Abb. 4.14 (b)). Bei der Abschlussnachricht werden die noch fehlenden Informationen zum Therapieende im *treatment overview* Eintrag ergänzt (Abb. 4.14 (b)).



**Abbildung 4.14:** Überblick zu automatischem Datenimport und manueller Erfassung

Nach Bestrahlungsende überprüfen und vervollständigen die Medizinisch-Technische Radio-logieassistenten (**MTRA**) den *treatment overview* Eintrag (Abb. 4.14 (f)). Weiterhin werden spätestens bei Therapieabschluss automatisch alle PDF-Bestrahlungsprotokolle importiert und in den *RT documentation* Eintrag gemappt (Abb. 4.14 (b)).

Im Falle einer **PT** oder in Rahmen von definierten Forschungsprojekten wird der Patient ca. fünf Monate nach Therapieende von einem Dokumentationsteam aus studentischen Hilfskräften (**HiWis**), Doktoranden und Medizinischen Dokumentaren oder dem Wissenschaftler selbst vollständig dokumentiert (Abb. 4.14 (g) und (h)). Dabei werden zunächst die bereits vorhandenen Einträge (*baseline*, *treatment overview*, *clinical course*) überprüft und

vervollständigt. Im nächsten Schritt wird für jeden Besuch eines Patienten (Erstvorstellung, Therapieabschluss und Follow-Up) ein *clinical examination* Eintrag angelegt und vollständig dokumentiert. Alle folgenden Nachsorgeuntersuchungen werden einmal jährlich nacherhoben. Desweiteren werden alle externen Nachsorgen durch das Dokumentationsteam in der HIRO Forschungsdatenbank dokumentiert.

Die Dokumentation von studienspezifischen Modulen erfolgt ausschließlich durch Study Nurses (Abb. 4.14 (i)).

## 4.9 Exportmöglichkeiten und Plausibilitätschecklisten

Die CHILI/Telemedizinakte bietet eine Exportfunktion an, in der verschiedene Exports als SQL-Abfrage hinterlegt werden können (s. Abb. 4.15). Beim Ausführen der Exports werden die Daten tagesaktuell aus der Datenbank abgefragt und als Tabelle angezeigt. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, diese Exports als csv-Datei herunterzuladen.

Die Exportfunktion wird im Rahmen dieser Arbeit dazu genutzt, verschiedenste Statistiken und Kennzahlen zu generieren, aber auch um alle benötigten klinische Daten bestimmter Patientenkollektive für statistische Auswertungen zur Verfügung zu stellen.

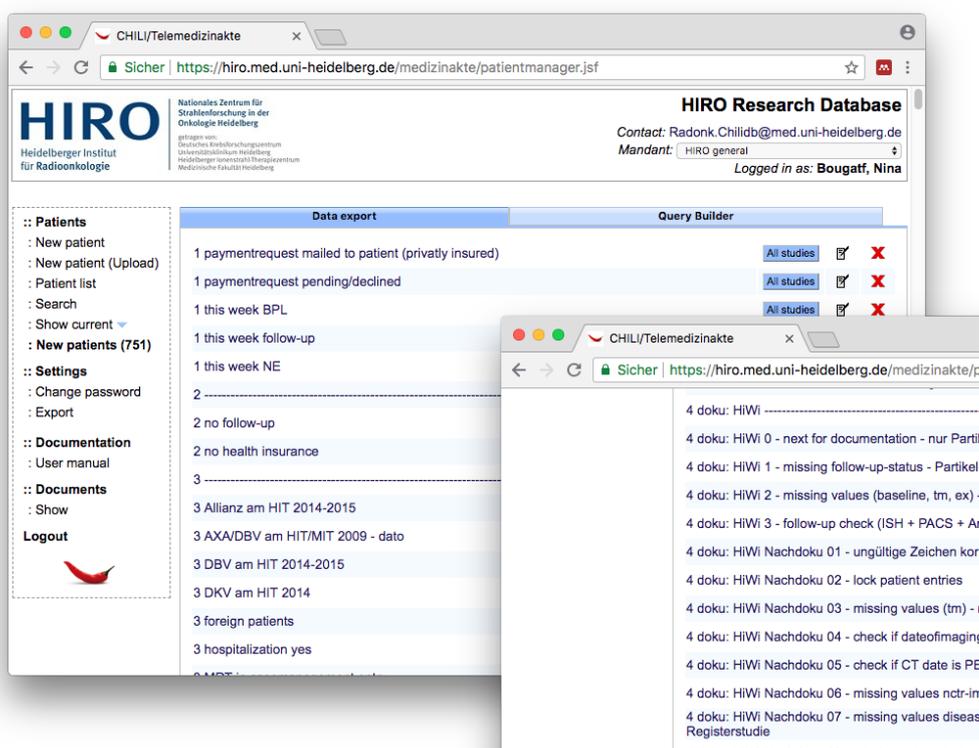


Abbildung 4.15: Exportfunktion und Plausibilitätschecklisten der HIRO Forschungsdatenbank

Weiterhin wird sie aber auch dazu verwendet, die oben beschriebene manuelle Dokumentation mit diversen Plausibilitätschecklisten zu unterstützen. So gibt es z.B. eine Liste aller Patienten, die als nächstes vollständig zu dokumentieren sind, weil ihr Therapieende mehr als 5 Monate zurückliegt. Eine weitere komplexe Checkliste überprüft alle in den verschiedenen Dokumentationsmodulen erhobenen Daten auf Plausibilität. Erst wenn in dieser Plausibilitätscheckliste keine Fehler mehr angezeigt werden, ist die vollständige

Dokumentation eines Patienten abgeschlossen. Zusätzlich zeigt eine andere Checkliste alle Patienten an, deren letztes Follow-Up mehr als ein Jahr zurückliegt.

## 4.10 Unterstützung von Forschungsprojekten

Die CHILI/Telemedizinakte verfügt über eine Ordnerfunktion, mit der Ordner angelegt werden können, denen man Patienten zuordnen kann.

Diese Ordnerfunktion wird im Rahmen dieser Arbeit dazu verwendet, Patienten eindeutig verschiedenen Forschungsprojekten bzw. Patientenkollektiven zuzuordnen. Ein Patient kann dabei gleichzeitig mehreren Ordnern und damit Forschungsprojekten zugeordnet sein. Bei der Abfrage von Daten aus der Datenbank besteht dann entsprechend die Möglichkeit, nur Patienten eines bestimmten Ordners bzw. Forschungsprojektes abzufragen. Mit Hilfe dieser Ordnerfunktion kann man langfristig nachvollziehen, welche Patienten in welchen Forschungsprojekten ausgewertet worden sind. So gibt es beispielsweise für jedes im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Forschungsprojekt einen eigenen Projektordner in der HIRO Forschungsdatenbank (s. Abb. 4.16).

The screenshot displays the HIRO Research Database patient manager interface. The main content area is titled 'Folder management' and contains a table of folders. The table has three columns: 'Name', 'Description', and a column with edit and delete icons. The left sidebar contains navigation options: 'Patients', 'New patient', 'New patient (Upload)', 'Patient list', 'Search', 'Show current', 'New patients (751)', 'Settings', 'Change password', 'Export', 'Documentation', 'User manual', 'Documents', 'Show', and 'Logout'. The top right corner shows 'HIRO Research Database', contact information, and login status: 'Logged in as: Bougaf, Nina'.

Name	Description		
ACC-Age30-Projekt	ACC Patienten mit Alter bei ED <= 30 zur Auswertung durch Fabian Schlaich		
All glioma (low-grade)			
CHO/CHS Brain/Base of skull	Patienten, die Kira in ihrer Doktorarbeit ausgewertet hat und jetzt durch Matthias Matke aktualisiert werden		
CHO/CHS Head/Neck	Patienten die durch Matthias Matke aktualisiert und ausgewertet werden sollen		
Chondrosarkome - Becken	Von 2007 - 2018 für Robert Wolf		
Chondrosarkome - Schädelbasis	Von 2007 - 2018 für Robert Wolf		
Chondrosarkome - Sonstige	Von 2007 - 2018 für Robert Wolf		
Chondrosarkome - Wirbelsäule	Von 2007 - 2018 für Robert Wolf		
Chordome - Becken	Von 2007 - 2018 für Robert Wolf		
Chordome - Schädelbasis	Von 2007 - 2018 für Robert Wolf		
Chordome - Sonstige	Von 2007 - 2018 für Robert Wolf		
Chordome - Wirbelsäule	Von 2007 - 2018 für Robert Wolf		
Cinderella analog - Charly	Cinderella-analog-Patienten für Charlotte Debus		
EWING <= 18	PG Katharina Seidensaal. Bei ED < 18		
EWING >= 18	PG Katharina Seidensaal. Bei ED >= 18		
GBM Projekt Maria	Patienten, welche Maria für ihre Doktorarbeit ausgewertet hatte		
GERT-Studie	Prospektive Studie, Glioblastom		
Glom-Rezidiv-Projekt	Patienten die im Rahmen der Machbarkeitsstudie der Diss von Nina Bougaf ausgewertet worden sind		
HIT Strahlenreaktion	Prof. Herfarth		
HypoAdenom-Projekt	Auswertung von Hypophysenadenomen Beteiligte Personen: Bougaf, Adebeg, Sprave		
LB4-Projekt	Patienten bei denen wir die MTRA-Verschiebungsvektoren zusammen mit Christina Giske aus dem DKFZ ausgewertet haben		
LRE-Projekt LGG Radioneurosen	Semi und Clemens		
Mandibular-Patienten	Patienten mit ICD: C41.1 und C03.1 und C03.9 , D16.5, D00.0 , C76.0, (Kristine Lang / MKG)		
Marginalzonen-B-Zell-Lymphom	Ab 2007		
Mediastinum-Projekt	Planvergleichsstudie in Zusammenarbeit mit Laila König, Beginn 12/2016		
Neuroblastom-Projekt			
NeuroLok-Projekt	Auswertung von Hirntumoren nach Lokalisation Projektbeteiligte: Bougaf, Adebeg, Harrabi		
RadOnk Chondrosarkom Robert			
RadOnk Chordomrezidive Robert	Chordomrezidive ohne Vor-RT		
RadOnk Chordom Robert			
Riesenzellkarzinome	Patientengruppe Riesenzellkarzinome von Robert Wolf		
Thymom-Projekt	Planvergleichsstudie in Zusammenarbeit mit Matthias Häfner Beginn: 12/2016		

Abbildung 4.16: Ordnerfunktion der HIRO Forschungsdatenbank

Zusätzlich besteht die Möglichkeit, eine eigene Forschungsprojektdokumentation zusätzlich zur Standarddokumentation der Patienten in einem eigenen Fall bzw. Ordner vom Typ *research project* bzw. *analysis project* anzulegen. Diese Funktion wird im Rahmen dieser Arbeit in den später beschriebenen Planvergleichsstudien benötigt, um die Dokumentation

der nicht-bestrahlten Vergleichspläne von der richtigen klinischen Dokumentation zu trennen.

## 4.11 Externer Zugriff

Der externe Zugriff auf die **HIRO** Forschungsdatenbank erfolgt ebenfalls webbasiert. Die Datenübertragung erfolgt verschlüsselt über das Secure Hypertext Transfer Protocol (**HTTPS**). Hierzu wurde ein Access-Gateway in der Demilitarisierten Zone (**DMZ**) des Universitätsklinikums Heidelberg eingerichtet, die sowohl in Richtung Kliniknetz als auch in Richtung World Wide Web (**WWW**) mit Firewalls abgesichert ist (s. Abb. 4.13). Das Access-Gateway empfängt **HTTPS**-Anfragen, überprüft diese und leitet nur valide Anfragen an den internen Server der **HIRO** Forschungsdatenbank weiter. Der Zugriff auf das Access-Gateway ist mit Hilfe von Client-Zertifikaten abgesichert, die im Browser des externen Benutzers installiert sein müssen, um die Loginseite der **HIRO** Forschungsdatenbank aufrufen zu können.

Neben dem webbasierten Zugriff mit Client-Zertifikaten, unterstützt die **HIRO** Forschungsdatenbank auch den Upload von **DICOM**- Bilddaten über einen zeitgesteuerten Link, der per Email an externe Partner verschickt werden kann. Ebenso können **DICOM**- Bilddaten über einen zeitgesteuerten Link an externe Partner zum Download freigegeben werden. In beiden Fällen ist kein Client-Zertifikat erforderlich, die Links sind jedoch zusätzlich durch ein Einmalpasswort (Token) geschützt, das bei Bedarf über ein anderes Kommunikationsmedium übertragen werden kann.

## KAPITEL 5

---

### Forschungsdatenbank - Diskussion der Methoden und Techniken

---

In diesem Kapitel werden die für den Aufbau der zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank eingesetzten Methoden und Techniken diskutiert.

#### 5.1 CHILI/Telemedizinakte als zentrale radioonkologische Forschungsdatenbank

Zur Integration der heterogenen radioonkologischen Routinedaten, die aus verschiedensten verteilten klinischen Informationssystemen stammen, wurde die Telemedizinakte der Firma CHILI GmbH (Dossenheim/Heidelberg) als eine elektronische Patientenakte aus dem Bereich der Teleradiologie mit integriertem PACS und standardisierten Schnittstellen zu klinischen Informationssystemen verwendet und an die Anforderungen der Radioonkologie Heidelberg angepasst und erweitert.

**Vorteile** Wichtigster Vorteil bei der Verwendung der CHILI/Telemedizinakte ist das in die Patientenakte integrierte PACS, das eine direkte Verknüpfung der strukturierten Dokumentation mit den zugehörigen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten im DICOM-Format ermöglicht. Standardisierte Schnittstellen aus der IHE-Welt ermöglichen einen automatischen Import aus den angebotenen klinischen Informationssystemen. Das integrierte Dokumentationssystem ist flexibel erweiterbar. Neue Dokumentationsformulare können von einem lokalen Administrator komfortabel über eine Weboberfläche zusammengestellt werden. Mit Hilfe des flexiblen Benutzer-, Rollen-, Gruppen- und Rechtekonzept können die Zugriffsrechte auf die einzelnen Mandanten, Patienten und Akteneinträge bis auf die Ebene einzelner Datenfelder konfiguriert werden. Aufgrund der mandantenfähigkeit bis auf PACS-Ebene ist das System flexibel einsetzbar und kann gleichzeitig für verschiedene Projekte oder Abteilungen eingesetzt werden. Der Zugriff auf alle Systemkomponenten erfolgt webbasiert und ist dadurch von jedem Arbeitsplatz in der Klinik möglich. Durch die Einrichtung eines Access-Gateways und die Verwendung von Client-Zertifikaten kann aber auch von extern sicher auf das System zugegriffen werden.

**Nachteile** Eine Einschränkung bei der Nutzung einer solchen elektronischen Patienten- bzw. Telemedizinakte ist das vom Hersteller vorgegebene Datenmodell. Im konkreten Fall der CHILI/Telemedizinakte können die Dokumentationsformulare zwar nahezu beliebig erweitert werden, dennoch ist dies nur im Rahmen der vorgegeben Strukturen möglich

(eine Patientenakte hat einen oder mehrere Fälle, die wiederum einen oder mehrere Akteneinträge haben). Zum einen ist es bei dieser Struktur nur mit einem Workaround möglich, sowohl fallbezogene als auch fallübergreifende Einträge abzubilden, zum anderen können die Akteneinträge auch keine zusätzlichen Unterformulare haben. Darüber hinaus ist die Abbildung einer Tabelle innerhalb eines Akteneintrags noch recht unflexibel und bedarf einer Überarbeitung. Als weitere Einschränkung ist es nicht möglich, die Exportfunktion einem Benutzer, einer Rolle oder einer Gruppe zuzuordnen. Dadurch hat jeder Benutzer, der das Export-Recht erhält, vollen Zugriff auf alle hinterlegten Exports. Weiterhin werden **DICOM**-Daten bislang nicht bis auf Ebene des **DICOM**-Headers pseudonymisiert angezeigt. Mit Hilfe einer Übergangslösung werden aktuell alle relevanten Felder ausgeblendet. Auch der dynamische pseudonymisierte Export von **DICOM**-Daten wird bislang nicht vollständig unterstützt, es ist aber eine statisch konfigurierte Anonymisierung der Daten möglich. Über einen Workaround müssen die Daten dann nachträglich mit dem Pseudonym versehen werden.

**Vergleich mit anderen Methoden, Techniken und Tools** Alternativen zum Einsatz der Telemedizinakte sind Studiendokumentations- bzw. **EDC**-Systeme wie sie im Rahmen von klinischen Studien verwendet werden oder aber auch Tumordokumentationssysteme, die überwiegend im Rahmen der Krebsregistrierung zum Einsatz kommen. Diese unterstützen i.d.R. jedoch keine Verwaltung von medizinische Bilddaten im **DICOM**-Format, worauf beim Aufbau der Datenbank besonders Wert gelegt worden ist, da diese Daten eine zentrale Rolle in der Strahlentherapie spielen.

Eine weitere Alternative stellen Data Warehouse Systeme (z.B. i2b2<sup>27</sup>) dar, die vor allem eine flexible Auswertung von Daten erlauben. Jedoch haben diese Systeme i.d.R. keine Dokumentationsoberfläche, wie sie zur Studien- und Tumordokumentation benötigt wird, und eine Integration von medizinischen Bilddaten ist primär nicht vorgesehen, d.h. hierfür wären zusätzliche Entwicklungen erforderlich. Da die benötigten Daten in der klinischen Realität aber überwiegend unstrukturiert vorliegen, müssten sie für die Verwendung in einem Data Warehouse mit viel Aufwand aufbereitet werden bzw. bestenfalls schon bei der primären Erhebung in der klinischen Routine strukturiert erfasst werden.

**Geplante Weiterentwicklungen** Zukünftig sollen Exports einem Benutzer, einer Rolle oder einer Gruppe zugeordnet werden können, damit nicht jeder Benutzer mit einem Export-Recht Vollzugriff auf alle im System hinterlegten Exports erhält. Weiterhin sollen Tabellen, die in Akteneinträgen abgebildet werden, keine fixe Anzahl Zeilen mehr haben, sondern die Anzahl Zeilen soll dynamisch vom Benutzer erweitert werden können. Darüber hinaus wird die Pseudonymisierungsfunktion von **DICOM** derzeit überarbeitet, so dass das in der Datenbank hinterlegte Pseudonym bis auf Ebene des **DICOM**-Headers angezeigt wird. Außerdem soll das Pseudonym auch beim Export von **DICOM**-Daten verwendet werden können. Neben einer Aktualisierung der CHILI/Telemedizinakte auf die aktuellste Version ist darüber hinaus geplant, einen Audittrail zu implementieren, um das System **GCP**-konform zu machen. Weiterhin ist geplant, Daten zu klinischen Studien aus dem Studiencockpit des **KIS** zu importieren und eine bessere Datenintegration mit dem zentralen Tumordokumentationssystem (**TDS**) Onkostar zu schaffen.

<sup>27</sup> <https://www.i2b2.org/software/index.html> Letzter Zugriff: 16.06.2019

## **Teil III**

# **Implementierung einer service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform für die Radioonkologie**



## KAPITEL 6

---

### Analyseplattform - Methoden und Techniken

---

In diesem Kapitel werden die verschiedenen Methoden und Techniken zur Implementierung einer service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform für die Radioonkologie beschrieben. Zunächst erfolgt eine [Beschreibung der in wissenschaftlichen Auswertungen relevanten radioonkologischen Zielgrößen](#). Danach werden verschiedene [Techniken zur Analyse radioonkologischer Daten](#) beschrieben. Weiter wird erarbeitet, welche [Techniken zur Automatisierung von Bildverarbeitungsprozessen](#) es gibt und welche [Techniken zur Integration von Analysetools und Datenbanken](#) verwendet werden können.

#### 6.1 Beschreibung der in wissenschaftlichen Auswertungen relevanten radioonkologischen Zielgrößen

*In diesem Abschnitt wird näher auf die Beschreibung der in wissenschaftlichen Auswertungen relevanten radioonkologischen Zielgrößen nach Pilz et al. [167] und Rodrigues et al. [174] eingegangen.*

Da das Ziel einer onkologischen Therapie i.d.R. eine Verlängerung der Überlebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität ist, sind die häufigsten primären Zielgrößen in klinischen Studien sowie retrospektiven Auswertungen i.d.R. das Gesamtüberleben (OS) und die Lebensqualität der betrachteten Patienten. Neben diesen primären Zielgrößen spielen aber auch andere sekundäre Parameter wie z.B. das Tumoransprechen, die lokale Kontrolle oder das Progressionsfreie Überleben (PFS) eine Rolle. Während diese Zielgrößen häufig durch eine gewissenhafte Auswertung strukturierter, textuell vorliegender Merkmale erfolgen kann, rückt bei vielen klinischen Studien eine differenzierte Beurteilung der verschiedenen Therapieformen und Therapiekonzepte auf Basis der zugrunde liegenden Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten in den Hintergrund.

Im Folgenden sollen daher die wichtigsten primären und sekundären Zielgrößen klinischer Studien in der Radioonkologie definiert werden. Dabei soll angegeben werden, welche unterschiedlichen Datenarten dazu analysiert werden müssen. Unterschieden werden dabei die folgenden drei Datenarten:

- die **Analyse klinischer Daten**, die strukturiert oder unstrukturiert in den klinischen Informationssystemen gespeichert sind,
- die **Analyse der medizinischen Bilddaten** und
- die **Analyse der Bestrahlungsplanungsdaten**.

**Gesamtüberleben (OS)** Das Gesamtüberleben (OS) gibt das Überleben eines Patienten ab einem bestimmten Zeitpunkt unabhängig von der Todesursache an. Es wird normalerweise vom Erstdiagnosedatum, Therapiebeginn oder Therapieende bis zum Todesdatum oder dem letzten bekannten Follow-Up-Datum berechnet. Das Gesamtüberleben kann recht einfach mit Hilfe von strukturierten oder unstrukturierten klinischen Daten ausgewertet werden. Bei retrospektiven Auswertungen ist keine Analyse von Bild- oder Bestrahlungsdaten notwendig.

**Progressionsfreies Überleben (PFS)** Das Progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit, die ein Patient mit einer bekannten Erkrankung lebt, ohne dass diese progressiert ist, d.h. das ursprüngliche Tumolvolumen zunimmt (Rezidiv, lokaler Progress), die (Wächter-)Lymphknoten befallen werden oder Fernmetastasen auftreten. Das PFS kann recht einfach mit Hilfe von strukturierten oder unstrukturierten klinischen Daten ausgewertet werden, sofern ein Progress entsprechend dokumentiert ist. Bei retrospektiven Auswertungen wird daher i.d.R. keine tiefere Analyse von Bild- oder Bestrahlungsdaten durchgeführt, obwohl die Ausdehnung eines Progresses und die Lokalisation im Bezug auf das ursprüngliche Zielvolumen von essentieller Bedeutung sein können.

**Tumoransprechen (Response)** Das Tumoransprechen wird i.d.R. anhand des maximalen Tumordurchmessers oder anhand des Tumolvolumens bestimmt. Mitausgewertet wird dabei auch die Zeit bis zum Ansprechen oder die Zeit bis zum Progress. Das meistgenutzte System für die Einschätzung des Tumoransprechens bei soliden Tumoren ist Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Dabei werden Patienten in Complete Remission (CR) (alle Läsionen sind verschwunden), Partial Remission (PR) (maximaler Tumordiameter ist um mindestens 30% gesunken), Stable Disease (SD) (keine Veränderung des Zustandes) und Progressive Disease (PD) (der maximale Tumordiameter ist um mindestens 20% gestiegen) eingeteilt. Dabei wird sowohl der behandelte Tumor - die sog. Ziel- bzw. Targetläsion - als auch weitere Non-Target-Läsionen betrachtet. Das Tumoransprechen wird anhand der Follow-Up-Bildgebung im Vergleich zu Voraufnahmen bestimmt und dann im zugehörigen Befund dokumentiert. Bei retrospektiven Auswertungen wird nur eine Analyse der zugehörigen Bilddaten nötig, falls die Response nicht genau genug in den radiologischen Befunden dokumentiert wurde oder eine erneute ggf. genauere Auswertung z.B. des Volumens oder der Lokalisation der Läsionen erfolgen soll.

**Lokale Kontrolle (LRC)** Die Lokale Kontrolle ist definiert als das Überleben ohne ein lokoregionales Rezidiv, d.h. es wird ausgewertet, ob der Tumor lokal an Volumen zugenommen hat oder nicht. Lymphknotenbefall, Fernmetastasen oder Zweitmalignome bleiben dabei unbeachtet, d.h. hier wird nur die Targetläsion mittels RECIST bewertet. Analog zum Tumoransprechen wird bei retrospektiven Auswertungen nur eine Analyse der zugehörigen Bilddaten durchgeführt, falls die lokale Kontrolle nicht genau genug in den radiologischen Befunden dokumentiert wurde oder eine erneute ggf. genauere Auswertung z.B. des Volumens oder der genauen Lokalisation der Targetläsion erfolgen soll.

**Lebensqualität** Für die Erfassung der Lebensqualität der Patienten gibt es verschiedene Instrumente, die für den klinischen Gebrauch validiert sind. Neben eindimensionalen Messgrößen wie dem Karnofsky Performance Status (KPS) bzw. Karnofsky Index (KI) oder dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, gibt es auch viele mehrdimensionale Erhebungsinstrumente in Form von Fragebögen. Diese kann man unterteilen in allgemeine, behandlungsspezifische, erkrankungsspezifische oder symptom-spezifische Fragebögen. Ein Beispiel ist der EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Erhebung

der Lebensqualität bei Krebspatienten. Während der **KPS** oder **ECOG** Status bei retrospektiven Auswertungen i.d.R. aus den klinischen Daten des Patienten wie z.B. Arztbriefen entnommen werden kann, werden Fragebögen zur Lebensqualität i.d.R. nur im Rahmen von prospektiven klinischen Studien vom Patienten ausgefüllt. Eine Analyse von Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten ist nicht erforderlich.

**Toxizitäten** Radioonkologische Nebenwirkungen bzw. Toxizitäten werden unterteilt in akute Nebenwirkungen (*acute side effects*) ab Bestrahlungsbeginn und bis zu 90 Tage nach Bestrahlungsende und späte Nebenwirkungen (*late radiation effects*) ab 91 Tagen nach Bestrahlungsende [212]. In der Regel kommen dabei verschiedene Terminologien bzw. Klassifikationen zum Einsatz wie z.B. die Common Terminology Criteria for Adverse Events (**CTCAE**), das Morbidity Scoring Schema der **RTOG** und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (**EORTC**), die Standardisierung des International Consortium for Health Outcomes Measurement (**ICHOM**) oder die **LENT-SOMA**-Kriterien [187]. Die Nebenwirkungen können dabei sowohl quantitativ als auch qualitativ ausgewertet werden. Toxizitäten können mit Hilfe von strukturierten oder unstrukturierten klinischen Daten ausgewertet werden. Bei retrospektiven Auswertungen ist keine Analyse von Bild- oder Bestrahlungsdaten notwendig.

**Dosisabdeckung** Bei der Dosisabdeckung bzw. Dosiskonformität wird untersucht, wieviel Dosis im Zielvolumen oder in den Risikoorganen angekommen ist. Die Auswertung erfolgt entweder relativ im Bezug auf die verschriebene Gesamtdosis oder absolut. Grundlage für die Auswertung der Dosisabdeckung sind in der Regel Dosisstatistiken und Dosis-Volumen-Histogramme (**DVHs**), aber auch weitere Dosiskennzahlen wie der Conformity Index (**CI**), der Homogenitätsindex (**HI**), oder der Inhomogenitätskoeffizient (**IC**) (s. Kap. 6.2.3). Die Dosisabdeckung kann mit Hilfe von strukturierten oder unstrukturierten klinischen Daten ausgewertet werden, sofern Dosisstatistiken und **DVHs** entsprechend dokumentiert sind. Ist dies nicht der Fall, muss bei retrospektiven Auswertungen auch eine Analyse von Bild- oder Bestrahlungsdaten durchgeführt werden.

**Rezidivmusteranalyse** Bei der Rezidivmusteranalyse geht es um die Lokalisation eines Rezidivs in Relation zum behandelten Primärtumor. Die Lokalisation wird dabei häufig unterteilt in *in-field*, *out-field* und *field border*, je nachdem wo das Rezidiv im Bezug zum ursprünglichen Zielvolumen liegt. Weiterhin wird zwischen *unifokalen* und *multifokalen*, *lokalen* und *distanten* sowie *ipsilateralen* **IL** und *contralateralen* **CL** Rezidiven unterschieden. Bei Rezidivmusteranalysen müssen in den meisten Fällen Bild- und Bestrahlungsdaten ausgewertet werden, da bei Nachsorgeuntersuchungen i.d.R. nicht (genau genug) dokumentiert wird, wo sich das Rezidiv im Bezug auf das ursprüngliche Bestrahlungsgebiet befindet.

**Planvergleichsstudien** Bei Planvergleichsstudien wird ausgewertet, mit welcher Bestrahlungsart und Bestrahlungstechnik ein optimaler Bestrahlungsplan hinsichtlich der Dosisabdeckung im Zielvolumen und der Schonung der Risikoorgane erreicht werden kann. Hierzu werden für jede Bestrahlungsart bzw. -technik Bestrahlungspläne berechnet, die anschließend hinsichtlich ihrer Dosisabdeckung miteinander verglichen werden. Bei Planvergleichsstudien müssen in jedem Fall auch Bild- und Bestrahlungsdaten ausgewertet werden.

**Fazit** Insgesamt besteht also bei vielen Zielgrößen die Möglichkeit, die benötigten Daten durch eine gewissenhafte retrospektive Auswertung der textuell vorliegenden Merkmale zu erhalten, jedoch sind diese i.d.R. nicht aussagekräftig genug, um die Zielgröße

korrekt zu bewerten oder um Merkmale aus heterogenen radioonkologischen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten miteinander zu vergleichen.

## 6.2 Techniken zur Analyse radioonkologischer Daten

In diesem Kapitel werden die Techniken zur Analyse radioonkologischer Daten beschrieben, die sich ebenfalls in die drei zuvor beschriebenen Bereiche die Analyse klinischer Daten, die Analyse der medizinischen Bilddaten und die Analyse der Bestrahlungsplanungs- bzw. Dosisdaten einteilen lässt. Für jeden dieser Bereiche sollen im Folgenden die für diese Arbeit relevanten Analysetechniken beschrieben werden.

### 6.2.1 Techniken zur Analyse klinischer Daten

Viele der bei retrospektiven Auswertungen relevanten Zielgrößen bzw. Outcomes werden häufig durch eine systematische Analyse der vorhandenen klinischen Daten, die strukturiert oder unstrukturiert in den verschiedenen klinischen Informationssystemen gespeichert sind, analysiert. Dazu gehören Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), lokale Kontrolle (Lokale Kontrolle (LRC)), Tumoransprechen, Lebensqualität und Toxizitäten. Zwar fließen in einige dieser Zielgrößen auch Bildinformationen ein (z.B. bei LRC und Tumoransprechen), allerdings sind die benötigten Informationen in der Radioonkologie Heidelberg in den meisten Fällen in Arztbriefen und diagnostischen Befunden enthalten, so dass die Bilddaten nicht zwangsweise herangezogen werden.

Wie im vorherigen Kapitel 6.1 beschrieben, reichen die so gewonnen Informationen häufig jedoch nicht aus für eine detaillierte Beurteilung der zugehörigen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten und damit einhergehende differenziertere Beurteilung der verschiedenen Therapieformen und Therapiekonzepte.

Bei der Auswertung dieser klinischen Parameter sind Forschungsdatenbanken wie die bereits vorgestellte HIRO Forschungsdatenbank, die alle relevanten klinischen Daten an zentraler Stelle strukturiert zusammenführen, eine große Hilfe und Zeitersparnis.

Klinische Daten werden sowohl mit den Methoden der *deskriptiven Statistik* (Tabellen, Diagramme und Kennzahlen), der *explorativen Statistik* (z.B. Boxplots, Histogramme oder Scatterplots) als auch mit Methoden der *mathematischen Statistik* (statistische Tests) ausgewertet. Eine weitere wichtige Technik ist die Überlebenszeitanalyse, auf die an dieser Stelle näher eingegangen werden soll.

#### 6.2.1.1 Überlebenszeitanalyse

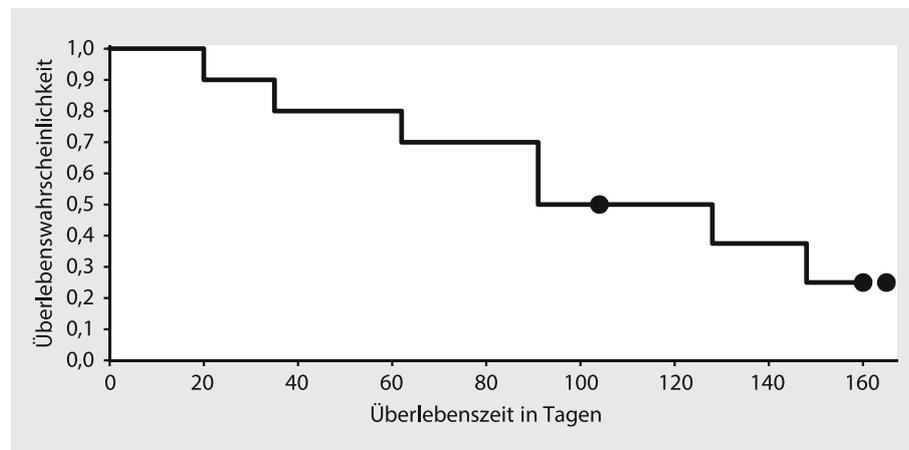
Wie in Clark et al. [39] beschrieben, wird die Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis in vielen onkologischen Studien ausgewertet. Diese Zeit wird häufig als *Überlebenszeit* bezeichnet. Da das jeweilige Ereignis (z.B. Tod oder Progress) bis zum Ende einer Studie in der Regel jedoch nicht bei allen Patienten beobachtet werden kann, werden die Überlebensdaten der Patienten ohne das jeweilige Ereignis zensiert. Bei einem Ausschluss dieser zensierten Daten würde jedoch das Studienergebnis verzerrt werden. Weiterhin sind Überlebensdaten selten normalverteilt, sondern verzerrt (viele frühe, wenig späte Ereignisse). Daher ist eine spezielle Überlebenszeitanalyse notwendig. Am häufigsten werden hierbei die Kaplan-Meier-Methode, Log-Rank-Tests und Cox-Regressionen verwendet.

Das Kaplan-Meier-Verfahren ist die bekannteste Methode zum Schätzen von Überlebenswahrscheinlichkeiten [42] und wurde im Jahr 1958 von den Biostatistikern Edward M.

Kaplan und Paul Meier entwickelt [214]. Bei dieser Methode werden alle Patienten (auch die zensierten) soweit wie möglich berücksichtigt. Die Kaplan-Maier-Kurve zeigt für jeden Zeitpunkt den Anteil an Patienten, die mindestens bis zu diesem Zeitpunkt leben [189]. Der Kaplan-Maier-Schätzer ist wie folgt definiert

$$\hat{S}(t) = \prod_t \left( \frac{n_t - d_t}{n_t} \right) \quad (6.1)$$

Dabei sind  $t : t_1 < t_2 < \dots < t_i$  die betrachteten Zeitpunkte,  $n_t$  ist die Anzahl Patienten, die unmittelbar vor dem jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren und  $d_t$  ist die Anzahl an Patienten, die zu diesem Zeitpunkt ausscheiden.



**Abbildung 6.1:** Beispielhafte Kaplan-Meier-Kurve nach Weiss [214]. Zensierte Daten sind durch einen Punkt dargestellt.

Abbildung 6.1 zeigt eine typische Kaplan-Meier-Kurve. Zusätzlich zur Kaplan-Meier-Kurve wird häufig die mediane Überlebenszeit  $\hat{S}(t) = 0,5$  oder die Überlebenswahrscheinlichkeit an einem bestimmten Zeitpunkt  $t$  (z.B. 5-Jahres-Überleben) angegeben. Beide lassen sich leicht aus der Kaplan-Maier-Kurve ablesen.

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests kann evaluiert werden, ob sich die Überlebenszeiten in zwei (oder mehr) verschiedenen Gruppen statistisch unterscheiden. Eine Cox-Regression ist ein Verfahren zur gleichzeitigen Untersuchung des Effekts mehrerer unabhängiger Einflussgrößen auf eine Zielvariable wie z.B. die Überlebenszeit [224]. An dieser Stelle soll jedoch nicht näher auf diese beiden Techniken eingegangen werden. Nähere Informationen zu Log-Rank-Tests und Cox-Regressionen können z.B. Bland und Altman [20] und Bradburn et al. [32] entnommen werden.

### 6.2.1.2 Relevante Tools

Im Folgenden werden die für diese Arbeit wichtigsten Tools für die deskriptive, explorative und statistische Auswertung klinischer Daten vorgestellt, jedoch ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Tabelle 6.1 gibt einen Überblick. Die Tools sind nach der Notwendigkeit von Programmierkenntnissen sortiert.

**Tabelle 6.1:** Übersicht über relevante Tools zur deskriptiven, explorativen und statischen Auswertung klinischer Daten.

Eigenschaft	Micro- soft Excel	Open- Office Calc	Apple Num- bers	Sigma- Plot	SPSS	SAS	R
Typ	DTA	DTA	DTA	DTA	DTA, IDE, CLI	IDE, CLI	IDE, CLI
Open-Source Betriebssystem	nein Win	LGPL Win, OSX, Linux	nein OSX	nein Win	nein Win, OSX, Linux	nein Win, OSX, Linux	GPL Win, OSX, Linux
deskriptive Statistik	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
explorative Statistik	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja
mathematische Statistik	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja
Überlebenszeitanalyse	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja

**Tabellenkalkulationsprogramme** Auf dem Markt sind diverse kommerzielle und freie Tabellenkalkulationsprogramme verschiedener Hersteller verfügbar (z.B. Microsoft Excel, OpenOffice Calc, Apple Numbers etc.). Sie dienen der Eingabe und Verarbeitung von numerischen und alphanumerischen Daten in Form einer Tabelle und unterstützen häufig auch die Darstellung der Daten in Form von Diagrammen. Die Daten können sehr einfach mit Hilfe von Formeln ausgewertet werden. I.d.R. sind keine Programmierkenntnisse erforderlich.

**SigmaPlot** SigmaPlot ist eine kommerzielle wissenschaftliche Graphik- und Statistiksoftware der Firma Systat Software GmbH (Erkrath), mit der neben der Erstellung von diversen Graphiken auch sehr einfach (Schritt-für-Schritt) statistische Tests durchgeführt werden können. I.d.R. sind keine Programmierkenntnisse erforderlich.

**SPSS** IBM SPSS Statistics (kurz häufig nur SPSS) ist eine umfassende kommerzielle Statistik- und Analyse-Software der Firma IBM (Armonk, North Castle, New York, USA). Sie ermöglicht mit ihrem Basismodul sowohl das grundlegende Datenmanagement als auch umfangreiche statistische und graphische Datenanalysen mit den gängigen statistischen Verfahren. Viele Funktionen sind über die grafische Oberfläche erreichbar oder können mit der proprietären Fourth Generation Language (4GL) Syntax implementiert werden, welche einige Vorteile aus der Welt der Programmiersprachen mit sich bringt (z.B. bedingte Anweisungen, Schleifen, Funktionen). Zwar kann grundlegend auch ohne Programmierkenntnisse mit der Software gearbeitet werden, jedoch ist der volle Umfang nur über die Programmierschnittstelle verfügbar.

**SAS** SAS ist eine kommerzielle Software zur Datenanalyse der Firma SAS Institute (Cary, North Carolina, USA) und enthält eine umfangreiche Sammlung an Statistikroutinen. Diese können über die proprietäre 4GL Skriptsprache *SAS Language* genutzt werden. Für den Einsatz dieser Software sind Programmierkenntnisse in der *SAS Language* erforderlich.

**R** R ist eine freie Programmiersprache für statistische Berechnungen und Grafiken. R bietet eine Vielzahl an statistischen und graphischen Funktionen an und ist über zahlreiche online

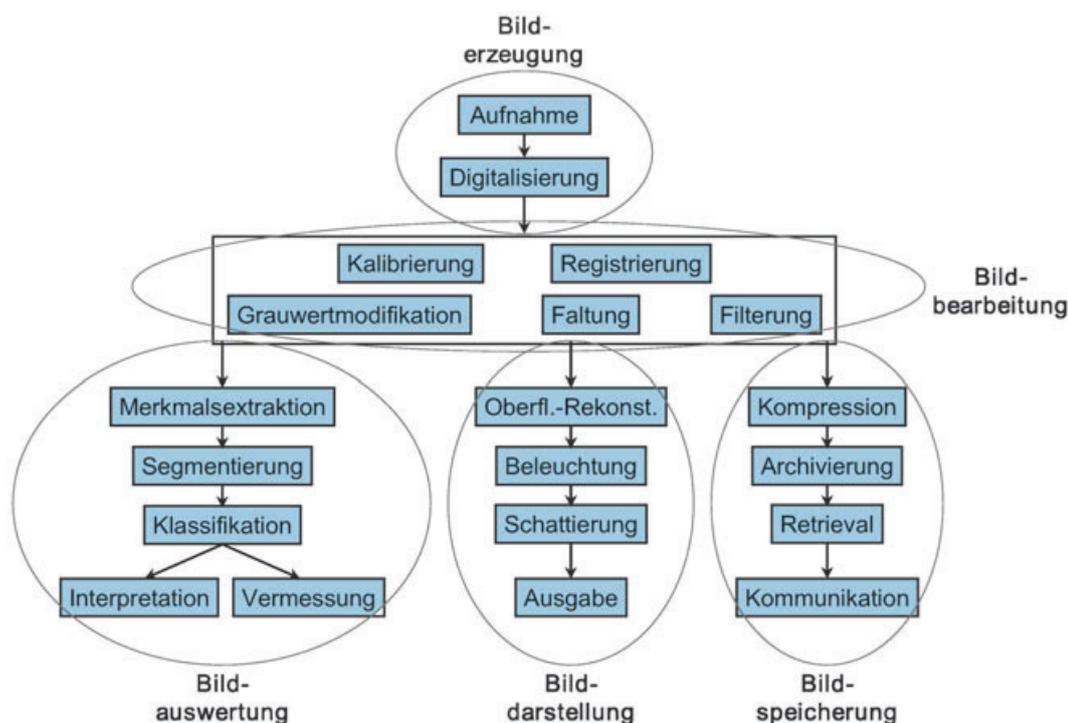
abrufbare Pakete beliebig um zusätzliche Funktionen erweiterbar. Für den Einsatz dieser Software sind Programmierkenntnisse in R erforderlich.

**Weitere** Es gibt noch viele weitere Statistiktools (z.B. STATA<sup>28</sup> oder RapidMiner<sup>29</sup>), die zur Analyse von klinischen Daten genutzt werden können, auf die im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht näher eingegangen werden soll. Einen Überblick geben z.B. Bley Müller und Gehlert [21].

### 6.2.2 Bildverarbeitungstechniken

*In diesem Abschnitt wird näher auf Bildverarbeitungstechniken nach Lehmann bzw. Deserno [52, 53, 132] eingegangen.*

Die medizinische Bildverarbeitung kann nach Deserno in fünf verschiedene Bereiche unterteilt werden (Abb. 6.2): die *Bilderzeugung*, die *Bildbearbeitung*, die *Bilddarstellung*, die *Bildauswertung* und die *Bildspeicherung*. Abbildung 6.2 zeigt eine Übersicht über die für den jeweiligen Bereich relevanten Techniken.



**Abbildung 6.2:** Bereiche der Medizinischen Bildverarbeitung nach Deserno [53].

In Kapitel 3.2 wurde bereits näher auf die Speicherung medizinischer Bilddaten eingegangen. Auf die Bereiche der Bilderzeugung, der Bildauswertung und der Bilddarstellung soll im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, sondern lediglich auf die

<sup>28</sup> <http://www.stata.com/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>29</sup> <https://rapidminer.com/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

Registrierung von medizinischen Bilddaten aus dem Bereich der Bildbearbeitung. Tiefergehende Details zu allen Bereichen und Techniken können Deserno et al. [52, 53, 132] entnommen werden.

Da im Rahmen dieser Arbeit Registrierungstools benötigt werden, soll im folgenden näher auf die Registrierung medizinischer Bilddaten eingegangen.

### 6.2.2.1 Registrierung

*In diesem Abschnitt wird näher auf die Registrierung nach Lehmann bzw. Deserno und Rueckert et al. [53, 132, 180] eingegangen.*

Innerhalb der letzten Jahre wurde die Bildregistrierung zu einer der wichtigsten Techniken im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung mit Anwendungsbereichen von der computergestützten Diagnostik bis hin zur computergestützten Therapie [180]. Grund dafür ist die vielfältige und wachsende Anzahl an bildgebenden Modalitäten wie CT, MRT, oder PET. Ziel der Registrierung ist es, korrespondierende anatomische oder funktionelle Lokalisationen in zwei oder mehr Bildern zu finden. Die korrespondierenden Bildinhalte werden durch eine örtliche Transformation vergleichbar gemacht und damit in das gleiche Koordinatensystem gebracht. Man unterscheidet zwischen der *unimodalen* und der *multimodalen Registrierung*. Bei einer unimodalen Registrierung werden Bilder derselben Modalität angeglichen und bei der multimodalen Registrierung Bilder unterschiedlicher Modalität. Ein Beispiel der unimodalen Registrierung in der Strahlentherapie ist die Registrierung von Verlaufsuntersuchungen (z.B. MRTs) eines Patienten zur Bewertung des Tumoransprechens im Verlauf. Verwendet werden dafür in der Regel prätherapeutische Bildserien, die zur Bewertung des Tumoransprechens mit Nachsorgebildgebungen registriert werden. Die multimodale Registrierung findet in der Strahlentherapie häufig Anwendung bei der Bestrahlungsplanung, bei der Bildserien verschiedener Modalitäten (z.B. CT, MRT und PET) miteinander registriert werden, um Tumor und Risikoorgane lokalisieren zu können. Die Bildregistrierung kann sowohl manuell als auch automatisch mit Hilfe eines Algorithmus erfolgen. Bei der automatischen Bildregistrierung wird versucht, die beste geometrische Transformation zu finden, die die Übereinstimmung von allen Bildern maximiert. Jeder Bildregistrierungsalgorithmus besteht aus drei Hauptkomponenten: dem *Transformationsmodell*, das die geometrische Transformation zwischen den Bildern beschreibt, dem *Ähnlichkeitsmaß*, das den Grad der Übereinstimmung der Bilder misst, und dem *Optimierungsverfahren*, das das Ähnlichkeitsmaß maximiert. Weiterhin ist eine gründliche Evaluation und Validierung der Bildregistrierung entscheidend für die klinische Anwendung. Im Folgenden soll näher auf diese vier Aspekte eingegangen werden.

**Transformationsmodell** Ziel der Registrierung ist es, eine Transformation  $T : (x, y, z) \rightarrow (x', y', z')$  zu finden, die jedem einzelnen Punkt  $(x, y, z)$  im Ausgangsbild einen korrespondierenden Punkt  $(x', y', z')$  im Ziel- bzw. Referenzbild zuordnet. Hierzu gibt es verschiedene Transformationsmodelle, die sehr einfach (z.B. rigide oder affine Transformationen) bis komplex (z.B. deformierbare Transformationen) sein können. Die Komplexität eines Transformationsmodells wird charakterisiert durch eine steigende Anzahl an Parametern, die als Freiheitsgrade einer Transformation bezeichnet werden.

Das einfachste Transformationsmodell ist die *rigide Transformation* mit sechs Freiheitsgraden bestehend aus drei translationalen Verschiebungsmöglichkeiten und drei Rotationsmöglichkeiten. Die rigide Transformation findet häufig Anwendung bei Bildern des Kopfes, bei denen von einem rigiden Schädel ausgegangen werden kann.

Bei einem *affinen Transformationsmodell* ist zusätzlich noch eine Skalierung in Richtung der verschiedenen Koordinatenachsen möglich. Weiterhin werden bei affinen Transformationsmodellen i.d.R. auch Scherungen berücksichtigt, die aufgrund der Gantry-Neigung von CT-Geräten entstehen können. Damit hat eine affine Transformation insgesamt 12 Freiheitsgrade für Rotation, Translation, Skalierung und Scherung.

Diese einfachen Transformationsmodelle mit 6 - 12 Freiheitsgraden werden i.d.R. für die Registrierung vom Gehirn oder Knochen verwendet. Sie sind jedoch unzulänglich sobald signifikante Deformierungen wie z.B. an der Leber oder der Brust zu erwarten sind. In diesem Fall werden *nicht-rigide* bzw. *deformierbare Transformationen* benötigt. An dieser Stelle soll jedoch nicht näher auf diese Transformationsmodelle eingegangen werden, detailliert beschrieben werden sie z.B. von Rückert et al. [180].

**Ähnlichkeitsmaß** Die zweite wichtige Komponente der Registrierung ist das Ähnlichkeitsmaß, welches den Grad der Übereinstimmung der Bilder misst. Hierfür existieren zwei Ansätze: *merkmalsbasierte* und *voxelbasierte* Ähnlichkeitsmaße.

*Merkmalsbasierte* bzw. geometrische Ansätze basieren üblicherweise auf Punkten, Linien oder Oberflächen, deren Entfernung in den beiden Bildserien minimiert wird. Ein Nachteil der merkmalsbasierten Ähnlichkeitsmaße ist, dass zunächst eine Merkmalsextraktion in Form von Landmarkenerkennung oder Segmentierung notwendig ist. Sofern bei der Merkmalsextraktion Fehler auftreten, beeinflussen diese auch die Registrierung.

*Voxelbasierte* Ansätze nutzen hingegen unmittelbar die Bildintensitäten ohne eine zusätzliche Merkmalsextraktion. Diese Ansätze messen also den Grad an gemeinsamen Informationen auf Basis der Bildintensitäten. Bei einer unimodalen Registrierung ist dies vergleichsweise einfach, bei multimodalen Registrierungen wird es jedoch komplexer. Dennoch haben sich voxelbasierte Ähnlichkeitsmaße in den letzten Jahren aufgrund ihrer Robustheit und Genauigkeit durchgesetzt. Neben *statistischen Ähnlichkeitsmaßen* wie z.B. die Summe der quadratischen Differenzen (SSD) zwischen den Bildintensitäten der einzelnen Bilder, gibt es auch *informationstheoretische Ähnlichkeitsmaße* wie z.B. die Mutual Information (MI), die auf den einzelnen und gemeinsamen Wahrscheinlichkeitsverteilungen der beiden Bilder basieren.

**Optimierungsverfahren** Wie viele andere Probleme in der medizinischen Bildverarbeitung kann auch die Registrierung als ein Optimierungsproblem beschrieben werden, dessen Ziel die Maximierung einer objektiven Funktion ist.

Diese objektive Funktion kann im Allgemeinen in zwei Terme unterteilt werden: Der erste Term dient der Maximierung der Ähnlichkeit der Bilder, der zweite Term minimiert den Aufwand, der mit bestimmten Transformationen einhergeht. Bei *rigiden* oder *affinen* Transformationen spielt der zweite Term i.d.R. keine Rolle und wird sogar weggelassen, bei *nicht-rigiden* Registrierungen dient der zweite Term jedoch als Regularisierungs- bzw. Bestrafungsfunktion, die die Transformation einschränkt. Probabilistisch kann der zweite Term als eine Vorbedingung verstanden werden, die a priori Wissen über die zu erwartende Transformation repräsentiert, während das Ähnlichkeitsmaß als Wahrscheinlichkeitsterm verstanden werden kann, der die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung der beiden Bilder beschreibt.

**Validierung** Bevor medizinische Registrierungsmethoden in den klinischen Einsatz kommen, müssen sie validiert werden. Eine *qualitative* Bewertung des Registrierungsergebnisses durch *visuelle Inspektion* kann durch *quantitative* Eigenschaften wie *Robustheit* und *Konsistenz* ergänzt werden.

Viele Bildverarbeitungssysteme besitzen sowohl numerische als auch visuelle Verifikationsmöglichkeiten [117]. Eine gängige numerische Verifikation der Registrierung kann mit Hilfe von Landmarken von korrespondierenden anatomischen Punkten beider Bildserien erfolgen, indem nach der Transformation der Abstand dieser beiden Punkte zueinander berechnet wird. Zur visuellen Verifikation werden i.d.R. *Data-* bzw. *Image-Fusion* Techniken verwendet. Dazu gehören z.B. die synchronisierte Darstellung der beiden Bildserien nebeneinander oder in einem horizontal oder vertikal geteilten Bildschirm, das Hin-und-Her-Wechseln zwischen beiden Bildserien oder die Überlagerung der beiden Bildserien in unterschiedlichen Farben.

### 6.2.2.2 Relevante Tools

In diesem Abschnitt werden die für diese Arbeit wichtigsten Toolkits (TKs) zur Registrierung medizinischer Bilddaten ohne Anspruch auf Vollständigkeit vorgestellt. Tabelle 6.2 gibt einen Überblick.

**Tabelle 6.2:** Übersicht über relevante Tools zur Analyse von medizinischen Bilddaten

Eigenschaft	VIRTUOS	ITK	MITK	Plastimatch
Typ	DTA, TK, CLI	TK	TK, CLI, DTA	TK
Open-Source	nein	BSD-artig	BSD-artig	BSD-artig
Betriebssystem	Win, (Linux)	Win, OSX, Linux	Win, OSX, Linux	Win, OSX, Linux
Registrierung	unimodal, multimodal	unimodal, multimodal	unimodal, multimodal	unimodal, multimodal
Transformationsmodell	rigide, affine, nicht-rigide	rigide, affine, nicht-rigide	rigide, affine, nicht-rigide	rigide, affine, nicht-rigide
Ähnlichkeitsmaß	merkmalsbasiert, voxelbasiert	merkmalsbasiert, voxelbasiert	merkmalsbasiert, voxelbasiert	merkmalsbasiert, voxelbasiert

**VIRTUOS** Der *VIRTUal RadiOtherapy Simulator* (VIRTUOS)<sup>30</sup> [15] wurde am DKFZ Heidelberg entwickelt und wird dort seit 1991 für die 3D Bestrahlungsplanung verwendet. Neben der Verwendung als Desktop-Applikation (DTA) wird VIRTUOS auch als Toolkit (TK) und Command Line Interface (CLI) für viele nationale und internationale Forschungsprojekte eingesetzt. Neben diversen Bildanalysetools wie z.B. Registrierungs- und Segmentierungstools stehen auch diverse Dosisanalysetools z.B. für DVHs und Dosisstatistiken zur Verfügung. VIRTUOS arbeitet mit einem eigenen proprietären Datenformat (s. Kap. 3.2.1.1), bietet jedoch Tools zum Import von DICOM-RT-Daten an. VIRTUOS unterstützt unimodale und multimodale Registrierungen, rigide, affine und nicht-rigide Transformationen sowie merkmalsbasierte und voxelbasierte Ähnlichkeitsmaße.

**ITK** Das Open-Source-basierte Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK)<sup>31</sup> erweitert die Möglichkeiten der medizinischen Bildverarbeitung [35]. Es ist in C++ implementiert und plattformunabhängig. Für das "Rapid Development" hat ITK Wrapper für Java, Tcl und

<sup>30</sup> [https://www.dkfz.de/en/medphys/Therapy\\_planning\\_development/Projects/Virtuos.html](https://www.dkfz.de/en/medphys/Therapy_planning_development/Projects/Virtuos.html) Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>31</sup> <https://itk.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

Python. **ITK** bietet umfassende Segmentierungs-, Registrierungs- und Filtertechniken, hat jedoch keine eigene grafische Benutzeroberfläche zur Visualisierung der Daten. Es gibt jedoch eine enge Anbindung an das Visualization Toolkit (**VTK**) zur Visualisierung der Daten. Entwickelt wurde **ITK** nach dem Konzept der generischen Programmierung, die eine effektive Wiederverwendung von Softwarekomponenten erlaubt, indem sie zentrale Klassen abstrahiert. **ITK** wendet einfache Data Flow und Processing Pipelines an. Unterstützt werden unimodale und multimodale Registrierungen, rigide, affine und nicht-rigide Transformationen sowie merkmalsbasierte und voxelbasierte Ähnlichkeitsmaße.

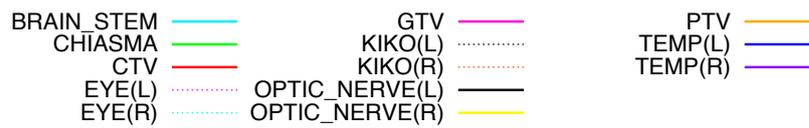
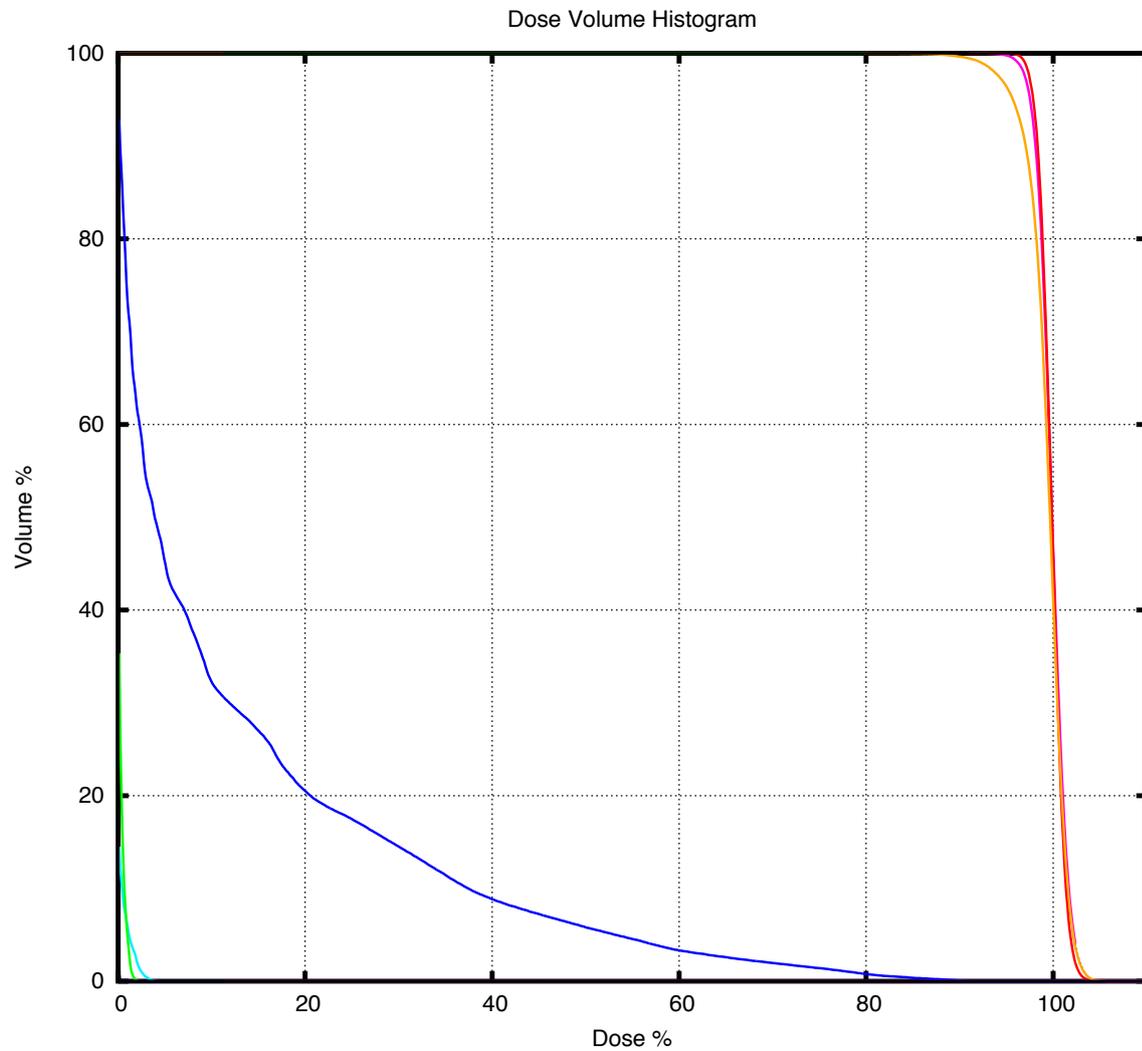
**MITK** Das Medical Imaging Interaction Toolkit (**MITK**)<sup>32</sup> unterstützt die Entwicklung von interaktiver Bildverarbeitungssoftware. Basierend auf **ITK** und **VTK** erweitert **MITK** diese Toolkits um interaktive Funktionen, die nicht in **ITK** und **VTK** enthalten sind [218]. **MITK** verwendet ein datengetriebenes Szenzenkonzept. Die einzelnen Datenobjekte (z.B. Bilder oder Oberflächen) werden in einem Datenrepository verwaltet, das dann an die Visualisierung und Interaktionen übergeben werden kann. Dadurch können gleichzeitig verschiedene Sichten auf die Daten genutzt werden, ohne den Programmcode anpassen zu müssen. Im Datenrepository können auch Beziehungen zwischen den einzelnen Daten abgebildet werden. **MITK** unterstützt unimodale und multimodale Registrierungen, rigide, affine und nicht-rigide Transformationen sowie merkmalsbasierte und voxelbasierte Ähnlichkeitsmaße.

**Plastimatch** **Plastimatch**<sup>33</sup> ist ein Open-Source **TK** für die Bildverarbeitung mit dem Fokus auf einer high-performance volumetrischen Registrierung von medizinischen Bilddaten. **Plastimatch** unterstützt unimodale und multimodale Registrierungen, rigide, affine und nicht-rigide Transformationen sowie merkmalsbasierte und voxelbasierte Ähnlichkeitsmaße.

**Weitere Tools** Neben den hier Vorgestellten gibt es noch viele Registrierungstools, die häufig auf **ITK** basieren wie z.B. NA-MIC Kit [166], elastix<sup>34</sup>, f.r.e.e. [76] oder MIRTk<sup>35</sup>. Weitere Open-Source Desktop-Applikationen (**DTA**) sind z.B. 3D Slicer<sup>36</sup>, OsiriX<sup>37</sup> oder Fiji<sup>38</sup> und kostenpflichtige **DTA** sind z.B. Analyze<sup>39</sup> oder Amira<sup>40</sup>. An dieser Stelle soll jedoch nicht näher auf diese Tools eingegangen werden. Einen Überblick gibt z.B. Wolf [218].

### 6.2.3 Dosisanalysetechniken

In diesem Kapitel soll näher auf die für diese Arbeit relevanten Dosisanalysetechniken eingegangen werden. Dazu gehört die Dosis-Volumen-Analyse mit Hilfe von **DVHs** und Dosis-Volumen-Statistiken, aber auch verschiedene Dosisparameter bzw. -indizes, mit denen Bestrahlungspläne und Dosisverteilungen bewertet und verglichen werden können.



**Abbildung 6.3:** Kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm

### 6.2.3.1 Dosis-Volumen-Histogramm

Die Bewertung eines Bestrahlungsplans oder der Vergleich verschiedener Bestrahlungspläne erfolgt häufig mit Hilfe von kumulativen Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs). Dabei werden die Informationen der dreidimensionalen Dosisverteilung auf ein leichter verständliches zweidimensionales Format in Form eines Histogramms reduziert. Das Dosis-Volumen-Histogramm gibt graphisch den Volumenanteil einer Struktur an, der mindestens eine bestimmte Dosis erhält [171]. Es dient der besseren Bewertung von physikalischen Dosisverteilungen und hat die günstigste Aussagekraft bei der 3D-Dosisverteilungsberechnung [171]. In einem idealen kumulativen DVH verläuft die Kurve der Zielvolumina auf der y-Achse möglichst eng entlang der obersten Grenze bevor sie nach dem Erreichen der verschriebenen Dosis auf der x-Achse steil auf Null abfällt, d.h. möglichst 100% des Zielvolumens sollten 100% der verschriebenen Dosis erhalten. Die ideale Kurve der Risikoorgane verläuft hingegen auf der y-Achse möglichst eng entlang der unteren Grenze, d.h. möglichst wenig Prozent (0%) des Risikoorgans erhalten überhaupt eine Dosis. Ein beispielhaftes DVH ist in Abbildung 6.3 dargestellt. Obwohl DVHs eine Zusammenfassung der 3D Dosisverteilung sind, enthalten sie keinerlei Informationen zur tatsächlichen räumlichen Verteilung der Dosis. Daher kann ein DVH die schichtweise Darstellung einer Dosisverteilung nicht ersetzen, die v.a. bei Therapieentscheidungen immer berücksichtigt werden muss. Neben kumulativen DVHs gibt es auch differentielle DVHs, die im Rahmen dieser Arbeit jedoch irrelevant sind, daher soll an dieser Stelle nicht genauer auf Sie eingegangen werden. Genauere Informationen können z.B. Halperin et al. [88] entnommen werden.

### 6.2.3.2 Dosis-Volumen-Statistik

Mit Hilfe einer Dosis-Volumen-Statistik bzw. kurz Dosisstatistik werden für jede Struktur explizite Werte aus den DVH-Daten extrahiert. Neben der Angabe des absoluten Volumens  $V$  einer Struktur gehören dazu auch Angaben zur minimalen Dosis  $D_{min}$ , zur maximalen Dosis  $D_{max}$ , zur medianen Dosis  $D_{median}$ , zur mittleren Dosis  $D_{mean}$  sowie zur Standardabweichung der Dosis  $D_{std}$ . Tabelle 6.3 zeigt eine beispielhafte Dosisstatistik eines Glioblastom-Patienten im HIT.

Weitere Angaben sind die Dosis  $D_{x\%}$ , die ein bestimmter Volumenanteil  $x$  der betrachteten VOI erhält. Häufige Angaben sind z.B.  $D_1$ ,  $D_5$ ,  $D_{95}$  und  $D_{99}$ , um die Dosisabdeckung im Zielvolumen zu bestimmen.

Aber auch das prozentuale Volumen  $V_{x\%}$  bzw.  $V_{xGy}$  einer VOI, das mehr als eine bestimmte relative oder absolute Dosis  $x$  erhält, wird häufig benötigt, um z.B. zu bewerten zu welchem Volumenanteil ein OAR die Toleranzgrenze einer bestimmten Dosis überschreitet.

<sup>32</sup> <http://mitk.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>33</sup> <http://plastimatch.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>34</sup> <http://elastix.isi.uu.nl/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>35</sup> <https://biomedica.doc.ic.ac.uk/software/mirtk/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>36</sup> <https://www.slicer.org> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>37</sup> <http://www.osirix-viewer.com> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>38</sup> <https://fiji.sc/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>39</sup> <https://analyzedirect.com/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>40</sup> <https://www.fei.com/software/amira-avizo/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

**Tabelle 6.3:** Beispielhafte Dosis-Volumen-Statistik eines Glioblastom-Patienten im HIT

VOI	Typ	$D_{min}$ [Gy]	$D_{max}$ [Gy]	$D_{mean}$ [Gy]	$D_{std}$ [Gy]	$D_{median}$ [Gy]	$V$ [ml]
GTV	GTV	57.04	64.38	59.99	0.72	60	61.96
CTV	CTV	53.66	64.38	60	0.87	60.01	213.63
PTV	PTV	46.65	64.38	59.72	1.24	59.87	260.95
Auge (L)	OAR	0	0	0	0	0	9.08
Auge (R)	OAR	0	0	0	0	0	9.49
Optischer Nerv (L)	OAR	0	0.16	0.02	0.03	0	2
Optischer Nerv (R)	OAR	0	0	0	0	0	1.99
KiKo (L)	OAR	0	0	0	0	0	1.58
KiKo (R)	OAR	0	0	0	0	0	1.70
Temp (L)	OAR	0.01	55.38	7.38	10.60	2.41	103.25
Temp (R)	OAR	0	0.04	0	0	0	100.64
Hirnstamm	OAR	0	2.61	0.11	0.31	0	29.91
Chiasma	OAR	0	1.34	0.16	0.22	0.07	2.54

Die Dosisverschreibung kann grob anhand der mittleren oder der medianen Dosis ( $D_{mean}$  bzw.  $D_{median}$ ) im Klinischen Zielvolumen (CTV) oder Planungszielvolumen (PTV) überprüft werden, je nachdem auf was die Dosis verschrieben worden ist. Ebenso kann grob die Einhaltung der erlaubten Toleranzdosen ( $D_{max}$ ,  $D_{mean}$  bzw.  $D_{median}$ ) der einzelnen Risikoorgane nach nach Emami et al. [69] oder QUANTEC [18,120,131,143,144] überprüft werden (s. Kap. 2.4.1).

Auch eine Dosisstatistik ist nur eine Zusammenfassung der 3D Dosisverteilung und enthält keinerlei Informationen zur tatsächlichen räumlichen Verteilung der Dosis. Daher kann auch sie die schichtweise Darstellung einer Dosisverteilung nicht ersetzen.

### 6.2.3.3 Homogenitätsindex (HI)

Der Homogenitätsindex (HI) repräsentiert die Homogenität der Dosisverteilung im Zielvolumen. Dabei sind in der Literatur verschiedene Definitionen bekannt. Kataria et al. [103] betrachten und evaluieren diese verschiedenen Definitionen mit dem Ergebnis, dass diejenigen Definitionen am besten geeignet sind, die die verschriebene Gesamtdosis in der Formel berücksichtigen. Eine dieser Formeln soll auch in dieser Arbeit verwendet werden und ist wie folgt definiert:

$$HI = \frac{D_5 - D_{95}}{D_p} * 100 \quad (6.2)$$

Dabei geben  $D_5$  und  $D_{95}$  jeweils die minimale Dosis in 5% bzw. 95% des Zielvolumens an und  $D_p$  ist die verschriebene Dosis im Zielvolumen.

Der HI sollte möglichst nah bei 0 liegen. Dieser optimale Wert wird erreicht, wenn  $D_5 = D_{95}$  ist.

### 6.2.3.4 Inhomogenitätskoeffizient (IC)

Der Inhomogenitätskoeffizient (IC) repräsentiert die Variabilität der Dosisverteilung im Zielvolumen und ist wie folgt definiert:

$$IC = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{mean}} \quad (6.3)$$

Dabei entspricht  $D_{max}$ ,  $D_{min}$  und  $D_{mean}$  der maximalen, minimalen bzw. der mittleren Dosis. Ein hoher IC steht für eine hohe Variabilität [40].

### 6.2.3.5 Integraldosis (ID)

Die Integraldosis (ID) gibt die Energie an, die ein Organ absorbiert. Die Integraldosis eines Organs  $j$ , das aus  $n$  Voxeln besteht, ist nach Souza et al. [59] definiert als:

$$I_j = \sum_{i=1}^n D_{ij} m_{ij} = \sum_{i=1}^n D_{ij} V_{ij} \rho_{ij} \quad (6.4)$$

Dabei sind  $D_{ij}$ ,  $m_{ij}$ ,  $V_{ij}$  und  $\rho_{ij}$  die Dosis, die Masse, das Volumen und die Dichte des Voxels  $i$  im Organ  $j$ . Die resultierende Integraldosis hat damit die Einheit Joule [ $J$ ]. Haben alle Voxel die gleiche Größe und ist die Dichte des Organs homogen, kann die Integraldosis des Organs  $j$  vereinfacht werden in:

$$I_j = \rho_j \frac{V_j}{n} \sum_{i=1}^n D_{ij} = \rho_j V_j \bar{D}_j \quad (6.5)$$

wobei  $V_j$  und  $\rho_j$  das Volumen und die Dichte des Organs  $j$  sind und  $\bar{D}_j$  die mittlere Dosis des Organs.

Im klinischen Kontext wird für die Integraldosis häufig auch die folgende Definition verwendet:

$$ID_j = V_j \bar{D}_j \quad (6.6)$$

Dabei ist  $\bar{D}_j$  ist die mittlere Dosis im betrachteten Organ  $j$  und  $V_j$  das Volumen in Milliliter [ $ml$ ]. Damit ergibt sich als Einheit Gray \* Milliliter [ $Gy * ml$ ].

Die ID repräsentiert die Fläche unter der DVH-Kurve des betrachteten Volumens. Mit Hilfe der ID kann die Verteilung von niedrigen Dosen besser analysiert werden als mit den üblichen Maßzahlen der Dosisstatistik.

### 6.2.3.6 Conformity Index (CI)

Der Conformity Index (CI) beschreibt das Verhältnis des Volumens, das mit einer bestimmten Referenz-Isodosis abgedeckt wird (i.d.R. der verschriebenen Dosis), zum Zielvolumen [74]. Von der RTOG [188] wird der CI wie folgt definiert:

$$CI_{RTOG} = V_{RI}/V_{TV} \quad (6.7)$$

Dabei ist  $V_{RI}$  das Volumen, das die Referenz-Isodosis erhält, und  $V_{TV}$  das Zielvolumen. Ein CI von 1 ist der Idealwert. Ein CI größer als 1 zeigt, dass das tatsächlich bestrahlte Volumen größer ist als das Zielvolumen und gesundes Gewebe enthält, wohingegen ein CI kleiner als 1 zeigt, dass das Zielvolumen nicht vollständig abgedeckt wurde.

Die RTOG Leitlinien [188] geben Wertebereiche vor, um die Qualität der Konformität bewerten zu können. Liegt der CI zwischen 1 und 2 erfüllt der Bestrahlungsplan die Qualitätskriterien. Werte zwischen 2,0 und 2,5 oder 0,9 und 1,0 werden als kleinere Abweichungen bewertet, während Werte kleiner als 0,9 und größer als 2,5 als große Abweichung bewertet werden.

### 6.2.3.7 Relevante Tools

In diesem Abschnitt werden die für diese Arbeit relevanten Tools zur Dosisanalyse ohne Anspruch auf Vollständigkeit vorgestellt. Tabelle 6.4 gibt einen Überblick.

**Tabelle 6.4:** Übersicht über relevante Dosisanalysetools.

Eigenschaft	VIRTUOS	CERR	SlicerRT	RTToolbox
Typ	DTA, TK, CLI	DTA, (IDE)	DTA, (CLI)	TK, CLI
Open-Source	nein	GPL, LGPL	BSD	BSD, GPL
Betriebssystem	Win, (OSX), Linux	Win, OSX, Linux	Win, OSX, Linux	Win, Linux, OSX
Dosis-Volumen-Analyse	DVH, Dosisstatistik	DVH, Dosisstatistik	DVH, Dosisstatistik	DVH, Dosisstatistik
Dosisakkumulation	(ja)	ja	ja	ja
Planvergleich	(nein)	CI	CI	HI, CI
Biologische Modellierung	nein	TCP, NTCP	nein	TCP, NTCP

**VIRTUOS** VIRTUOS wurde bereits in Abschnitt 6.2.2.2 näher vorgestellt. VIRTUOS unterstützt die Dosis-Volumen-Analyse in Form von DVHs und Dosisstatistiken. Weiterhin steht veralteter Programmcode zur Dosisakkumulation zur Verfügung, der jedoch einer Überarbeitung und Erweiterung bedarf.

**CERR** Das *Computational Environment for Radiotherapy Research* (CERR)<sup>41</sup> ist eine Desktop-Applikation (DTA) zur Visualisierung, Analyse und zum Vergleich von RT-Daten. Sie ist in Matlab programmiert und kann dadurch auch als IDE genutzt werden. CERR arbeitet mit einem eigenen matlab-basierten Datenformat, bietet jedoch Tools zum Import von RTOG- und DICOM-RT-Daten an. Unterstützt werden die Dosis-Volumen-Analyse in Form von DVHs und Dosisstatistiken, Planvergleiche mit Angabe des CI, Dosisakkumulation und die biologische Modellierung mit Tumor Control Probability (TCP) und Normal Tissue Complication Probability (NTCP).

**SlicerRT** SlicerRT<sup>42</sup> [168] ist eine Desktop-Applikation (DTA) für die Visualisierung und Analyse von RT-Daten, die auf 3D Slicer basiert und es um 20 Module für die radioonkologische Datenanalyse wie z.B. deformierbare Registrierungsmethoden auf Basis von Plastimatch erweitert. Unterstützt werden der Import von DICOM-RT-Daten, die Dosis-Volumen-Analyse in Form von DVHs und Dosisstatistiken, Planvergleiche mit Angabe des CI und die Dosisakkumulation.

**RTToolbox** Die RTToolbox<sup>43</sup> [221] wurde am DKFZ Heidelberg im Rahmen der BMBF-geförderten Forschungsprojekte DOT-MOBI und SPARTA zur quantitativen Analyse von RT-Daten entwickelt. Dazu gehören u.a. Tools zur Berechnung von DVHs und Dosisstatistiken, zum Vergleich von Bestrahlungsplänen und zur Dosisakkumulation. Die RTToolbox unterstützt sowohl das DICOM-RT-Format als auch MITK-Formate und das VIRTUOS-Format. Unterstützt werden die Dosis-Volumen-Analyse in Form von DVHs und Dosisstatistiken, Planvergleiche mit Angabe des CI und des HI, Dosisakkumulation und die biologische Modellierung mit TCP und NTCP.

<sup>41</sup> <http://www.cerr.info/about.php> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>42</sup> <http://slicerrt.github.io> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>43</sup> <https://sourceforge.net/projects/rttb/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

Weitere Neben den hier Vorgestellten gibt es noch viele weitere Tools für den Bereich der Radioonkologie, die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher betrachtet werden sollen. Einen Überblick geben z.B. Zhang et al. [221], Pinter et al. [168] oder Liu et al. [135].

## 6.3 Techniken zur Automatisierung von Bildverarbeitungsprozessen

Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit ist es, Wissenschaftler im Bereich der Radioonkologie bei der Auswertung ihrer wissenschaftlichen Fragestellungen mit IT zu unterstützen und die bereits etablierten teilweise manuell durchgeführten Analyseprozesse zu automatisieren. In diesem Kapitel soll daher näher auf Techniken zur Automatisierung von Bildverarbeitungsprozessen eingegangen werden. Hierbei haben sich verschiedene Ansätze etabliert: das *Scripting*, das *Data Flow Programming* bzw. *Pipelining* sowie das *Visual Data Flow Programming*. Auf jeden dieser Ansätze soll im Folgenden näher eingegangen werden.

### 6.3.1 Scripting

Am weitesten verbreitet ist das sog. *Scripting*. Hierbei werden alle benötigten Analysetools in der gewünschten Reihenfolge mit Hilfe einer Skriptsprache ausgeführt. Skriptsprachen dienen vor allem dazu, bestehende Komponenten, die i.d.R. in einer höheren Programmiersprache entwickelt sind, miteinander zu kombinieren und deren Ausführung zu automatisieren [162]. Skripte werden daher häufig auch als *Glue-Code* bezeichnet. Skriptsprachen sind typenlos bzw. untypisiert. Sie sind sehr einfach zu benutzen und erlauben *Rapid Development* bzw. *Rapid Prototyping*. *Rapid Prototyping* ist ein wichtiges Element bei der Erforschung von neuen Bildverarbeitungsmethoden und bei der Entwicklung neuer Bildverarbeitungsapplikationen [35]. Der Unterschied einer Skriptsprache zu einer höheren Systemprogrammiersprache ist, dass eine Skriptsprache nicht kompiliert, sondern interpretiert wird [162]. Dadurch ist eine Programmierung zur Laufzeit möglich. Der größte Nachteil des *Scripting* Ansatzes ist jedoch, dass Skripte i.d.R. nur von der Person genutzt und bearbeitet werden, die sie implementiert hat, d.h. Skripte werden nur selten wiederverwendet.

Bei der einfachsten und verbreitetsten Form des Scriptings wird der systemeigene Kommandozeileninterpreter genutzt (z.B. Unix Shell-Skripte oder Windows Batch-Skripte). Diese einfachen Skriptsprachen zeichnen sich dadurch aus, dass sie nur eine begrenzte Anzahl an *build-in* Kommandos zur Verfügung stellen und Abhängig vom Betriebssystem sind, d.h. sie können i.d.R. nicht 1-zu-1 auf andere Betriebssysteme übertragen werden. Erweiterte Skriptsprachen (z.B. Python) unterstützen neben den *build-in* Kommandos der einfachen Skriptsprachen auch die Entwicklung komplexerer Applikationen, weil sie umfassende Bibliotheken mitbringen, die der Programmierer zusätzlich nutzen kann (z.B. für den Datenbankzugriff oder den Umgang mit DICOM-Daten). Häufig stehen die zugehörigen Interpreter auch auf verschiedenen Plattformen zur Verfügung, so dass diese Skripte auch übertragen werden können.

Einige Analysetools bieten eigene Skripting-Schnittstellen an, mit deren Hilfe der Benutzer die vorhandenen Funktionen (zur Laufzeit) erweitern und für seine Zwecke kombinieren und automatisieren kann (z.B. mit Python). Die Automatisierungsmöglichkeiten sind allerdings sehr stark abhängig von der übergeordneten Applikation.

### 6.3.1.1 Relevante Tools

In diesem Abschnitt werden die für diese Arbeit relevanten *Scripting* Tools vorgestellt. Tabelle 6.5 gibt einen Überblick.

**Tabelle 6.5:** Übersicht über relevante Scripting Tools.

Eigenschaft	Windows-Batch	Unix-Shell	Python	BeanShell
Typ	CLI	CLI	CLI	CLI
Open-Source	nein	ja	ja	ja
Betriebssystem	Win	OSX, Linux	Win, OSX, Linux	Win, OSX, Linux
built-in Kommandos	wenige	umfangreich	umfangreich	umfangreich, java-basiert
Erweiterbarkeit	(nein)	(ja)	ja (vielfältige Pakete)	ja (Java Pakete)

**Windows-Batch Skripte** Batch Skripte sind Stapelverarbeitungsdateien, die unter DOS-Betriebssystemen oder Windows ausgeführt und vom Kommandozeileninterpreter des Betriebssystems interpretiert werden können. Windows-Batch Skripte werden vor allem zur Ausführung immer wiederkehrender Befehlsfolgen verwendet. Dabei ist es möglich, einzelne Befehlszeilen von einer Bedingung abhängig zu machen.

**Unix-Shell Skripte** Die Unix-Shell ist die kommandozeilenbasierte Benutzerschnittstelle unter Unix bzw. unix-ähnlichen Computersystemen. Die vom Benutzer eingegebenen Kommandos werden sofort vom Kommandozeileninterpreter ausgeführt. Vom Sprachumfang sind Unix-Shells als vollwertige Skriptsprachen zur Programmierung und Automatisierung von Aufgaben verwendbar. Sie machen sich dabei die Eigenschaften des zugrundeliegenden Betriebssystems zunutze. Unix-Shell Skripte sind Textdateien, die kleine Programme darstellen, die beim Aufruf von der Shell gelesen und ausgeführt werden. Im Vergleich zu Windows-Batch Skripten sind Unix-Shell Skripte umfangreicher. Sie bieten u.a. wesentlich mehr Kommandozeilenbefehle an, sind herstellerunabhängig, können sehr einfach anderen Programmcode einbinden und können mit komplexen regulären Ausdrücken umgehen.

**Python** Python<sup>44</sup> ist eine umfangreiche höhere Programmiersprache, die u.a. sowohl objektorientierte als auch funktionale Programmierung unterstützt und oft als Skriptsprache genutzt wird. Ziel der Entwicklung von Python war maximale Einfachheit und Übersichtlichkeit, was durch wenige Schlüsselwörter und eine reduzierte Syntax erreicht wird. Die umfangreiche Python Standardbibliothek ist zudem leicht erweiterbar. Diese Eigenschaften machen Python zu einer sehr beliebten Skript- bzw. Programmiersprache.

**BeanShell** BeanShell<sup>45</sup> ist eine Skriptsprache für die *Java Virtual Machine*, die es ermöglicht, nahezu unveränderten Java-Code in einem Interpreter ausführen zu lassen und gleichzeitig die Vorteile einer Skriptsprache wie z.B. die dynamische Typisierung zu nutzen. BeanShell ist daher besonders für Java-Programmierer leicht einzusetzen und lässt sich sehr gut in bestehende Java-Applikationen integrieren.

<sup>44</sup> <https://www.python.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>45</sup> <http://www.beanshell.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

**Weitere Skriptsprachen** Weitere bekannte Skriptsprachen sind z.B. Groovy, JavaScript, Perl, Scala, PHP oder Ruby. An dieser Stelle soll jedoch nicht näher auf sie eingegangen werden. Einen Überblick gibt z.B. Barron [12].

### 6.3.2 Data Flow Programming bzw. Pipelining

Mit Hilfe des *Data Flow Programming* bzw. *Pipelining* Ansatzes ist es möglich, medizinische Bildverarbeitungssoftware schnell zu entwickeln (*Rapid Development* bzw. *Rapid Prototyping*) [35]. Die allgemeine Idee hinter einer solchen Pipeline ist, dass der Benutzer verschiedene Datenverarbeitungstools definiert, die auf bestimmte Datenobjekte angewendet werden [35].

In vielen Bildverarbeitungssystemen wird eine Automatisierung einzelner Bildverarbeitungsschritte mit Hilfe von *Image Processing Pipelines* erreicht. Hierbei werden die einzelnen Bildverarbeitungsschritte (z.B. Filter) so miteinander verkettet, dass die eine Bildverarbeitungs-Pipeline bilden.



**Abbildung 6.4:** Beispielhafte *Image Processing Pipeline* zur Reduktion von Rauschen (*Noise Reduction*) und einer anschließenden Kantendetektion (*Edge Detection*) nach Brown et al. [34]

Diese Technik ist zurückzuführen auf das *Dataflow Programming Paradigm*, das in den 1960er und 1970er Jahren entwickelt wurde [2, 51, 55]. Dabei wird ein Programm durch einen gerichteten Graphen wie z.B. in Abbildung 6.4 repräsentiert [98]. Die Knoten in dem Graphen sind einzelne Operationen (Abb. 6.4 *Noise Reduction* und *Edge Detection*) und haben jeweils einen *Input* und einen *Output*; die gerichteten Pfeile repräsentieren die Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Operationen und geben damit den Datenfluss (*data flow*) vor. Um das Programm starten zu können, gibt es spezielle Aktivierungsknoten (Abb. 6.4 *File Reader*), die die Daten in den ersten Input laden und damit den Rest des Programms antriggern. Weiterhin gibt es Endknoten, die das Ergebnis des Programms aufnehmen und anzeigen oder speichern (Abb. 6.4 *File Writer*).

Ermöglicht wird dies durch einheitliche Interfaces, die die einzelnen Bildverarbeitungsschritte implementieren müssen. Die Implementierung der Automatisierung (d.h. das zugehörige Application Programming Interface (API)) ist dabei abhängig vom jeweiligen Bildverarbeitungstool und nicht zwingend standardisiert. Weit verbreitet ist jedoch die Pipelining-Strategie von *ITK/VTK*, die auch in *MITK* Verwendung findet (s. relevante Tools). Ein Nachteil ist, dass der Benutzer Programmierkenntnisse haben muss, da der Datenfluss programmiert werden muss.

#### 6.3.2.1 Relevante Tools

In diesem Abschnitt werden einige wichtige *Data Flow Programming* bzw. *Pipelining* Tools ohne Anspruch auf Vollständigkeit vorgestellt.

**VTK** Das *VTK*<sup>46</sup> ist eine weit verbreitete Open-Source Bibliothek für die Visualisierung von Daten und ein wichtiger Bestandteil für ein kostengünstiges "Rapid Development" von

<sup>46</sup> <http://www.vtk.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

medizinischen Bildverarbeitungstools [35]. Es beinhaltet eine Reihe von Funktionalitäten für die 2D/3D Bildverarbeitung, die Oberflächenerzeugung und die Visualisierung von 3D Volumen und nutzt einen Pipelining Ansatz zur Visualisierung der Daten. VTK ist in C++ entwickelt und bietet eine Vielzahl an high-level Klassen, eine ausführliche Dokumentation und viele Tutorials. VTK ist in der Lage verschiedene Datentypen zu verarbeiten, darunter auch CT-, MRT- oder Ultraschall (US)-Daten im DICOM-Format.

**MATLAB** Das MATrix LABoratory (MATLAB)<sup>47</sup> ist eine kommerzielle Problemlösungsumgebung (PSE) der Firma MathWorks (Natick, Massachusetts, USA) zur Lösung mathematischer Probleme und der grafischen Darstellung der Ergebnisse. Neben diversen mathematischen Funktionen werden auch Tools zur Erstellung von graphischen Benutzeroberflächen angeboten. Da MATLAB sich auf numerische Berechnungen von Matrizen spezialisiert hat, ist es gut geeignet für die Verarbeitung von Bilddaten, die als Matrix verstanden werden können. Es gibt viele Bibliotheken zur Erweiterung von MATLAB für die Bild- und Signalverarbeitung.

**Weitere** Weitere Pipelining Tools aus dem Bereich der medizinischen Bildverarbeitung sind die Toolkits ITK und MITK, die bereits in Kapitel 6.2.2.2 vorgestellt worden sind wie z.B. DIPE [83] oder IDL<sup>48</sup>. Einen Überblick gibt z.B. Wolf [218].

### 6.3.3 Visual Data Flow Programming

Eine Weiterentwicklung des *Data Flow Programming* ist das *Visual Data Flow Programming*. Hierbei werden die einzelnen Datenflussobjekte durch funktional äquivalente visuelle Repräsentationen ersetzt [55]. Dadurch kann der gewünschte Datenfluss statt im Programmcode in einer graphischen Benutzeroberfläche zusammengestellt werden. Der Benutzer kann die einzelnen Operatoren sowie Start- und Endknoten aus einem Werkzeugkasten per Drag&Drop auswählen und mit Pfeilen, die den Datenfluss repräsentieren, miteinander verbinden.

Das *Visual Data Flow Programming* ermöglicht den Benutzern, ein Blockdiagramm ihrer Applikationen grafisch zu erstellen, die einzelnen Input-, Output-, und Systemvariablen interaktiv zu kontrollieren und die Ergebnisse zu visualisieren [122].

Die grafische Darstellung von Bildverarbeitungsalgorithmen erlaubt eine einfache Visualisierung und Interpretation und erleichtert damit die interdisziplinäre Kommunikation zwischen Entwicklern und Ärzten [83].

Beim Datenflussmodell kann unterschieden werden zwischen einem *puren* Datenflussmodell und einem *kontrollflussbasierten* Datenflussmodell [95]. Bei einem *puren* Datenflussmodell wird nicht näher eingeschränkt, wann Funktionen ausgeführt werden sollen, sondern sie werden gestartet bzw. gefeuert wenn alle Eingabewerte verfügbar sind. Bei einem *kontrollflussbasierten* Datenflussmodell wird der Datenfluss zusätzlich durch Kontrollstrukturen wie z.B. If/Else- oder Case-Anweisungen sowie While- oder For-Schleifen gesteuert.

Bei der graphischen Darstellung kann unterschieden werden zwischen einer *Box-Repräsentation* der Funktionen mit einer Verbindung durch Linien, die den Datenfluss repräsentieren, oder einer reinen *Aneinanderreihung*, *Auflistung* bzw. *Juxtaposition* der Funktionen [95]. Teilweise gibt es aber auch *erweiterte Box-Repräsentationen*, die auch Datenpunkte und Dateien der Kontrollstrukturen als Boxen darstellen.

Weiterhin gibt es verschiedene Iterationsstrategien [95]. Neben Zyklen, die direkt im Datenfluss modelliert werden können, gibt es *sequentielle* Inputports, die nacheinander

<sup>47</sup> <https://de.mathworks.com/products/matlab.html> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>48</sup> <https://www.harrisgeospatial.com/Software-Technology/IDL> Letzter Zugriff: 16.06.2019

ausgeführt werden, oder *parallele* Inputports, die parallel ausgeführt werden können und alle Ergebnisse wieder in einer Liste zusammenführen, oder Kontrollflussanweisungen wie z.B. while- oder for-Schleifen.

Weitere Eigenschaften sind die Möglichkeit der Kapselung von zusammenhängenden Funktionen, die Verfügbarkeit von Selektoren und Distributoren, die Möglichkeit der Konfiguration von sequentiellen Abhängigkeiten oder eine Überprüfung der Datentypen [95].

Vorteil dieser Technik ist es, dass der Benutzer keine Programmierkenntnisse haben muss, um die einzelnen Operatoren miteinander zu verknüpfen. Der Nachteil ist, dass es keinen allgemeingültigen Standard gibt, der die Schnittstellen zu den einzelnen Analysetools beschreibt und in dem die modellierten Datenflüsse gespeichert und ausgetauscht werden können.

### 6.3.3.1 Relevante Tools

In diesem Abschnitt werden die wichtigsten *Visual Data Flow Programming* Tools vorgestellt.

**AVS** Das Application Visualization System (AVS)<sup>49</sup> [206] ist eines der ersten komponentenbasierten Applikationsbaukasten, der auf dem Visual Programming Paradigma basiert. Blöcke die Algorithmen repräsentieren können interaktiv mit Linien verbunden werden, die den Datenfluss repräsentieren. Die aktuelle Version AVS/Express wird im Bereich der medizinischen Bildgebung und Visualisierung eingesetzt.

**SciRun** SciRun<sup>50</sup> [165] ist ein Softwarepaket, dass sich auf rechnergestützte Steuerungen fokussiert hat und auch auf dem *Visual Data Flow Programming* Ansatz basiert. Ziel ist es, Wissenschaftler mit einem Tool für das Erzeugen neuer Simulationen, die Entwicklung neuer Algorithmen und die Verknüpfung existierender Algorithmen mit Visualisierungstools zu unterstützen. U.a. wird es zur medizinischen Bildverarbeitung und Visualisierung von medizinischen 3D Volumendaten [35] genutzt. Die Bildverarbeitung wird von nativen SciRun Funktionen zur Interpolation usw. unterstützt. Mit Hilfe einer **ITK** Integration wird Segmentierung und Registrierung ermöglicht. Mit Hilfe einer Matlab-Integration können aber auch eigene Bildverarbeitungsmethoden genutzt werden. Außerdem bietet es umfassende Unterstützung beim *Volume Rendering*.

**DeVIDE** Das Delft Visualization and Image Processing Environment (DeVIDE)<sup>51</sup> ist ein modulares Framework für schnelles Prototyping und Deployment von medizinischen Bildverarbeitungs- und Visualisierungsalgorithmen [158]. Das primäre Interface verwendet den Visual Programming Ansatz.

**LONI Pipeline** Das Ziel von LONI Pipeline<sup>52</sup> ist die Bereitstellung eines Bildverarbeitungs- und Visualisierungstool für Neuroimaging Applikationen und wendet ebenfalls den Visual Programming Ansatz an [158]. Es ist in der Lage, datenunabhängige Komponenten automatisch zu parallelisieren. Außerdem ist eine Grid-Integration geplant.

**Khoros** ist ein komponentenbasiertes System für allgemeine Bildverarbeitungsfragestellungen und ist eines der ersten Visual Data Flow Programming basierten Systeme [122, 158]. Khoros ist eine integrierte Softwareentwicklungsumgebung für die Datenverarbeitung und Visualisierung, die 1987 von der Universität New Mexico entwickelt wurde [122]. Es wurde

<sup>49</sup> <http://www.avv.com>, Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>50</sup> <http://www.sci.utah.edu/cibc-software/scirun.html>, Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>51</sup> <http://oslo.ewi.tudelft.nl/Publications-new/2004/BO04a/>, Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>52</sup> <http://pipeline.loni.usc.edu>, Letzter Zugriff: 16.06.2019

ursprünglich primär für die Bildverarbeitung entwickelt und beinhaltet deswegen viele Bild- und Signalverarbeitungswerkzeuge. Dadurch ist/war es in diesem Bereich ein attraktives Prototyping Werkzeug. Als visuelle Programmiersprache wird Cantata verwendet. Weiterhin beinhaltet es Code Generatoren zur Erweiterung der visuellen Programmiersprache und zum Hinzufügen von neuen Komponenten, einen interaktiven Editor für Benutzeroberflächen, interaktive Programme zur Bilddarstellung, Oberflächenvisualisierung, eine umfassende Bibliothek an Bildverarbeitungstools, numerische Analysetools, Signalverarbeitungsroutinen sowie 2D und 3D Druckpakete. Khoros unterstützt verteilte Programmierung in einem Netzwerk sowie die Schachtelung von Analyseprozessen.

**MeVisLab** MeVisLab<sup>53</sup> ist eine grafische Benutzeroberfläche, die das Visual Data Flow Programming unterstützt, um eigene Applikationen und Visualisierungstools zu entwickeln [35]. Mit mehr als 500 Modulen bietet MeVisLab eine Oberfläche, in der der Benutzer Module zum Laden, Filtern, Registrieren und Visualisieren graphisch in einer Pipeline verknüpfen kann. Nach Ausführung dieser Pipeline, können die Ergebnisse analysiert werden. Unterstützt werden 2D, 3D und 4D Daten.

**byst** byst [19] ist ein am **DKFZ** in Heidelberg entwickeltes Visual Data Flow Programming Tool, mit dem Bildverarbeitungs-Pipelines über eine grafische Benutzeroberfläche für die adaptive Radiotherapie erstellt werden können. Über eine Plugin-Schnittstelle können verschiedene ebenfalls am **DKFZ** entwickelte Tools eingebunden werden wie z.B. VIRTUOS oder matRad [10].

**Weitere** Weitere *Visual Data Flow Programming* Tools sind z.B. SimITK, OpenXIP oder VisTrails. Einen Überblick gibt z.B. Wolf [218].

## 6.4 Techniken zur Integration von Analysetools und Datenbanken

Nachdem nun einige Tools zur Automatisierung von Analyseprozessen vorgestellt worden sind, soll an dieser Stelle auf Techniken zur Integration von Analysetools und Datenbanken eingegangen werden.

Vor allem im Bereich der biologischen und biomedizinischen Forschung gibt es viele kleine heterogene Datenbanken, die in Analyseprozesse einbezogen werden sollen [178]. Gerade in diesem Bereich ist es notwendig, die vielfältigen Datenbanken und Analysetools einheitlich und standardisiert zu integrieren, damit jeder Wissenschaftler problemlos Zugriff darauf hat. Die meisten Datenintegrationsmethoden basieren auf syntaktischen Hilfsmitteln wie der aufwendigen manuellen Annotation von Daten.

Datenintegrationsmethoden, die stattdessen auf Semantik basieren (z.B. durch die Benutzung von Referenzontologien), erscheinen hierfür geeigneter und werden zunehmend genutzt [178]. Unter den aktuellen Techniken scheinen Workflow Management Systeme (**WMS**) in Kombination mit der Extensible Markup Language (**XML**), Web Services (**WS**) und Ontologien sehr vielversprechend zu sein, deswegen empfehlen Romano et al. [178] folgendes Konzept:

- **XML Schemas als Datenmodell** sowie **XML**-basierte Datenspeicherung, -repräsentation und -austausch

<sup>53</sup> <https://www.mevislab.de>, Letzter Zugriff: 16.06.2019

- **Web Services (WS)** für die Interoperabilität und Standardisierung von Software unter Einsatz von Ontologien zur semantischen Unterstützung der Suche, Auswahl und Anwendung von Web Services (WS)
- **Workflows** für die Modellierung von Analyseprozessen und Workflow Management Systeme (WMS) für die Ausführung dieser Workflows

Ebenso empfehlen auch Cios et al. [38] die Nutzung von XML zur Kommunikation zwischen *Data Mining Tools* und Datenbanken und auch Brochhausen et al. [33] setzen auf einen ähnlichen Ansatz. Dieser Ansatz soll im Rahmen dieser Arbeit auf die Strahlentherapie übertragen werden, daher wird im Folgenden genauer auf die drei genannten Techniken eingegangen.

#### 6.4.1 Datenmodellierung mit XML

XML wurde 1996 durch die *XML Working Group* des World Wide Web Consortium (W3C) entwickelt und ist eine Auszeichnungssprache, mit der hierarchisch strukturierte Daten in Textdateien gespeichert und transportiert werden können. XML ist selbstbeschreibend und sowohl von Menschen als auch von Maschinen lesbar.

Die Struktur von XML-Dateien wird mit Hilfe von Document Type Definitions (DTDs) oder XML Schemas definiert. Ein XML Dokument hat eine logische und eine physikalische Struktur. Physikalisch besteht das Dokument aus *Elementen*, die ggf. auf weitere Elemente verweisen oder UTF-8 kodierten Text enthalten. Jedes Dokument beginnt mit einem *Wurzelement*. Eigenschaften der Elemente werden als *Attribute* angegeben. Logisch besteht ein Dokument aus Deklarationen, Elementen, Kommentaren, Textreferenzen und Verarbeitungsanweisungen, die im Dokument explizit ausgezeichnet sind.

Sowohl die physikalischen als auch die logischen Strukturen müssen ordnungsgemäß verschachtelt werden, d.h. *wohlgeformt* sein. Ein XML Dokument ist *wohlgeformt*, wenn es die allgemeinen Regeln zur Anordnung und Schachtelung der Elemente einhält und es *valide* wenn es zusätzlich auf eine Grammatik in Form von einer DTD oder einem XML Schema verweist und diese auch einhält.

**Relevante Implementierungstechniken** *Da im Rahmen dieser Arbeit die Programmiersprache Java genutzt werden soll, wird im Folgenden nur auf Implementierungstechniken aus der Java-Welt eingegangen, die für diese Arbeit relevant sind.*

Die Java Architecture for XML Binding (JAXB)<sup>54</sup> ermöglicht es, Daten aus einer XML-Schema-Instanz heraus automatisch an Java-Klassen zu binden oder Java-Klassen aus einem XML-Schema heraus zu generieren. Dadurch müssen keine zusätzlichen XML Schnittstellen in Java verwendet werden. Die Java-Klassen werden mit Hilfe von Java-Annotationen auf das zugehörige XML Schema gemappt. Durch eine spezielle Form der Serialisierung (dem sog. *Marshalling*) generiert JAXB aus einem Baum von Java-Objekten ein XML-Dokument und umgekehrt (*Unmarshalling*). Alternativen zu JAXB sind z.B. JiBX<sup>55</sup>, JDOM<sup>56</sup> oder SAX<sup>57</sup>. Einen Überblick gibt z.B. Ullenboom [205].

<sup>54</sup> <http://www.oracle.com/technetwork/articles/javase/index-140168.html> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>55</sup> <http://jibx.sourceforge.net> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>56</sup> <http://www.jdom.org> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>57</sup> <http://www.saxproject.org> Letzter Zugriff: 16.06.2019

## 6.4.2 Web Services zur Integration von Analysetools und Datenbanken

In diesem Kapitel werden Web Services zur Integration von Analysetools und Datenbanken beschrieben. Web Services setzen auf das IT-Architekturmuster einer Service-orientierten Architektur (SOA) auf, auf das einleitend eingegangen wird, bevor Web Services näher vorgestellt werden. Anschließend wird darauf eingegangen, wie Web Services in Geschäftsprozessen kombiniert und automatisiert ausgeführt werden können.

### 6.4.2.1 Service-orientierte Architekturen

Die Organization for the Advancement of Structured Information Standards (OASIS) definiert eine Service-orientierte Architektur (SOA) in ihrem Referenzmodell von 2006 [155] folgendermaßen

"Service Oriented Architecture (SOA) is a paradigm for organizing and utilizing distributed capabilities that may be under the control of different ownership domains."

Die Dienste bzw. Services einer SOA können von verschiedenen Organisationseinheiten bereitgestellt werden. Ein Dienst bzw. Service ist dabei die IT-Umsetzung einer für sich selbst stehenden fachlichen Funktionalität [99].

Eine SOA ist also ein generisches IT-Architekturmuster aus dem Bereich der verteilten Systeme, das beschreibt, wie man ein lose gekoppeltes, verteiltes Software-System entwirft, verteilte Dienste bzw. Services organisiert und zur Verfügung stellt. Vorhandene EDV-Komponenten wie Datenbanken, Server und Websites werden als Dienste gekapselt und so kombiniert, dass sie zu höheren Diensten zusammengefasst und zur Verfügung gestellt werden können. SOA bieten damit eine offene und standardisierte Möglichkeit, Dienste bzw. Applikationen, die in verschiedenen Sprachen und auf unterschiedlichen Plattformen implementiert sind, miteinander zu integrieren.

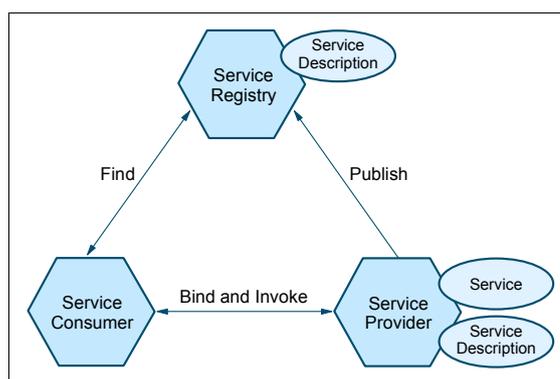


Abbildung 6.5: Interaktionen in einer service-orientierten Architektur nach Endrei et al. [70].

Eine vereinfachte Darstellung einer SOA mit ihren wichtigsten Operationen (*publish*, *find*, *bind* und *invoke*) zeigt Abbildung 6.5. Ein Service Anbieter (*Service Provider*) veröffentlicht bzw. registriert (*publish*) seinen Service in einem Service Verzeichnis (*Service Registry*). Ein Service Konsument (*Service Consumer*) fragt die *Service Registry* nach einem Service ab (*find*), der bestimmte Kriterien erfüllt. Sofern es einen solchen Service gibt, werden die benötigten Informationen zum Zugriff auf diesen Service durch das *Service Registry* zur

Verfügung gestellt. Der *Service Consumer* kann sich dann mit dem *Service Provider* verbinden (*bind*) und den gewünschten Service aufrufen (*invoke*).

In einer **SOA** werden grundlegende Basisservices nur einmal implementiert. Neue erweiterte Services können erzeugt werden, indem man diese Basisservices miteinander kombiniert. Dies ermöglicht die Wiederverwendung von Services, verhindert eine doppelte Implementierung von existierenden Services und unterstützt die Benutzer mit Transparenz und einfacher Benutzbarkeit [223]. **SOA** definieren standardisierte Schnittstellen und Protokolle, die es Entwicklern erlauben ihre Tools als Services zu kapseln. Benutzer können diese Services nutzen, ohne die eigentliche Implementierung kennen zu müssen. Dadurch können komplexe Tools nun auch anderen Nutzern zur Verfügung gestellt werden [78].

Service-orientierte Ansätze werden zwar bereits in der Forschung genutzt, gehören jedoch noch nicht zur wissenschaftlichen Routine [78]. Dennoch hat sich der Begriff *Service-oriented Science* etabliert, der sich auf wissenschaftliche Forschung bezieht, die durch eine **SOA** ermöglicht wird, und das Potential hat, leistungsfähige Tools für alle verfügbar zu machen und damit die Datenanalyse zu automatisieren [78].

Als Technologie für eine **SOA** werden in Industrie und Forschung u.a. Web Services verwendet, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

#### 6.4.2.2 Web Services

Das **W3C** definiert Web Services in [85] folgendermaßen:

"A Web service is a software system designed to support interoperable machine-to-machine interaction over a network. It has an interface described in a machine-processable format (specifically **WSDL**). Other systems interact with the Web service in a manner prescribed by its description using **SOAP**-messages, typically conveyed using **HTTP** with an **XML** serialization in conjunction with other Web-related standards."

Web Services sind demnach maschinen-orientierte Netzwerkdienste, deren Schnittstelle in einer maschinenlesbaren **XML**-basierten Form beschrieben wird. Andere Systeme interagieren mit dem Web Service über **XML**-basierte Nachrichten, die ebenfalls in der Schnittstellenbeschreibung definiert sind. Web Services werden eindeutig über eine Uniform Resource Identifier (**URI**) identifiziert und sind autonom, d.h. sie entscheiden selbst, ob sie eine Nachricht verarbeiten oder nicht [123].

Im Kontext von Web Services wurden verschiedene **XML**-basierte sprach- und plattformunabhängige Standards durch das **W3C** definiert:

- Mit Hilfe der **Web Service Description Language (WSDL)** werden Web Services beschrieben. **WSDL** erlaubt die Deklaration von Operationen und die Definition der Nachrichten, die ein Webservice empfangen und versenden kann.
- Mit Hilfe der **Universal Description, Discovery and Integration (UDDI)** können Web Services gesucht werden. **UDDI** dient also der Katalogisierung von Web Services.
- Mit Hilfe des **Simple Object Access Protocol (SOAP)** erfolgt der Nachrichtenaustausch zwischen Web Services. **SOAP** legt die Grobstruktur und die Verarbeitungsvorschriften von Nachrichten fest und wird über gängige Internetprotokolle wie z.B. das Hypertext Transfer Protocol (**HTTP**) oder das Simple Mail Transfer Protocol (**SMTP**) übertragen.

Web Services dienen als Bausteine zur Lösung von Software-Integrationsproblemen, die auf bestehende Ansätze aus den Bereichen verteilte Systeme, Informationssysteme und Programmiersprachen aufsetzen und versuchen, diese Ansätze zu vereinheitlichen und zu standardisieren [123]. Sie bilden die ideale Grundlage für die XML-basierte Implementierung einer Service-orientierten Architektur (SOA) und sind eine vielversprechende etablierte Technologie, um verteilte Anwendungen zu implementieren und Maschine-zu-Maschine Kommunikation über ein Netzwerk zu ermöglichen [223].

Im Allgemeinen können Web Services neben der Verwendung von SOAP, WSDL und UDDI auch auf andere Arten implementiert werden:

- **XML-Remote Procedure Call (RPC)** ermöglicht den Aufruf von Funktionen in anderen Adressräumen. Dabei wird XML zum Kodieren der Funktionsaufrufe und HTTP POST als Transportmechanismus verwendet.
- **Representational State Transfer (REST)** nutzt entweder XML oder JavaScript Object Notation (JSON) als Datenaustauschformat und nutzt die HTTP Standardmethoden (POST, GET, PUT, DELETE) für Create, Read, Update und Delete (CRUD) Operationen.

Überträgt man das SOA-Architekturmuster auf die Wissenschaft, so kann mit einem service-orientierten Ansatz eine heterogene Menge von Analysetools, die z.B. als Matlab Skripte, Java Code oder C++ Programme implementiert sein können, über wohldefinierte und veröffentlichte Interfaces genutzt werden [77], die auch eine kollaborative Nutzung ermöglichen. Einzelne Analyseschritte können sowohl als eigenständige Web Services verwendet als auch zu einem neuen übergeordneten Web Service zusammengefasst werden [77], der einen ganzen Analyseprozess abbildet. Dabei können einzelne Analyseschritte durch die standardisierten Schnittstellen sehr einfach durch ein anderes Analysetool ausgetauscht werden.

Gerade im Bereich der biomedizinischen Forschung werden Web Services bereits von vielen Instituten eingesetzt [178], denn durch sie wird es möglich, biomedizinische Anwendungen über ein Netzwerk interoperieren zu lassen [223].

**Relevante Implementierungstechniken** *Da im Rahmen dieser Arbeit die Programmiersprache Java zur Implementierung von Web Services genutzt werden soll, wird im Folgenden nur auf Implementierungstechniken aus der Java-Welt eingegangen, die für diese Arbeit relevant sind.*

Die Java API for XML Web Services (JAX-WS)<sup>58</sup> kann zum Erstellen von Web Services in Java genutzt werden. Zur Konvertierung der XML Daten nach Java wird JAXB verwendet. Mit Hilfe von Java-Annotationen kann eine vorhandene Java-Klasse als Web Service zur Verfügung gestellt werden. Es ist aber auch möglich, Java-Klassen aus einer existierenden WSDL generieren zu lassen.

Weitere Alternativen sind z.B. Apache XML-RPC<sup>59</sup> oder JAX-RS<sup>60</sup>. Einen Überblick gibt z.B. Ullenboom [204].

<sup>58</sup> <https://www.jcp.org/en/jsr/detail?id=224> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>59</sup> <https://ws.apache.org/xmlrpc/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>60</sup> <https://jersey.github.io> Letzter Zugriff: 16.06.2019

### 6.4.2.3 Automatisierte Ausführung von Web Services in Geschäftsprozessen

Durch die Kombination einzelner Web Services in einer SOA können neue Web Services erzeugt werden. Dabei wird das zweistufige Programmieren bzw. die *Metaprogrammierung* als Programmiermodell ins Zentrum gerückt: Klassische Programmiersprachen werden verwendet, um nicht-zusammengesetzte "Basis" Web Services zu programmieren (*programming in the small*), wohingegen mit Hilfe der Komposition von Web Services neue Web Services aus bestehenden zusammengesetzt werden können (*programming in the large*). Es gibt verschiedene Ansätze, um einzelne Web Services in einer SOA miteinander zu kombinieren und dadurch neue Web Services zu erzeugen. Viele davon stammen ursprünglich aus dem Bereich der Business-to-Business (B2B)-Kommunikation bzw. dem Geschäftsprozessmanagement (Business Process Management (BPM)). Die *Komposition* von Web Services erfolgt dabei in einem Geschäftsprozess (*Business Process*), der in einem Business Process Management System (BPMS) ausgeführt wird. Ein *Business Process* kombiniert beliebige wohldefinierte Arbeitsschritte, die als Teil einer Standardunternehmensaufgabe immer wieder wiederholt werden wie z.B. alle notwendigen Schritte bei der Abwicklung einer Online-Bestellung [202]. Die einzelnen Arbeitsschritte des Prozesses sind dabei jeweils einzelne Operationen der Web Services, die sequentiell oder parallel ausgeführt oder in Schleifen wiederholt werden können. Die so definierten Geschäftsprozesse können aufgrund ihrer Standardisierung auf unterschiedliche Plattformen portiert und dort ausgeführt werden.

**Relevante Implementierungstechniken** Standards aus dem BPM-Bereich zur Komposition von Web Services sind z.B. die Web Service Business Process Execution Language (WS-BPEL), die Business Process Execution Language for Web Services (BPEL4WS) oder die Web Services Choreography Description Language (WS-CDL). Weiterhin gibt es verschiedene Designer, mit denen man solche Web Service basierten Geschäftsprozesse modellieren kann wie z.B. der Eclipse BPEL Designer<sup>61</sup> oder der Oracle BPEL Process Manager<sup>62</sup>. Einen Überblick geben z.B. Zhao et al. [223].

### 6.4.3 Scientific Workflows und Scientific Workflow Management Systeme zur Realisierung von Analyseprozessen

Ähnlich wie im B2B- bzw. Enterprise Application Integration (EAI)-Bereich spielen die gleichen Probleme auch im wissenschaftlichen Bereich eine Rolle [202]. Wissenschaftler nutzen keine einzelnen Rechner, keine abgegrenzten Rechencluster und keine einzelnen Datenquellen mehr, um ihre wissenschaftlichen Fragestellungen lösen zu können. Und auch Forschungsverbände sind geographisch immer weiter verteilt, nutzen heterogene Analysetools, verschiedenste Datenquellen und verteilte Rechnersysteme, die auf verschiedene Institute der Welt verteilt sind. Da gleichzeitig das Angebot an wissenschaftlichen Ressourcen im Internet steigt, setzen Wissenschaftler zunehmend auf die zuvor beschriebenen Web Technologien, um ihre *in-silico* Experimente durchzuführen [202].

Besser geeignet als Geschäftsprozesse sind für die Forschung allerdings Ansätze aus dem eher wissenschaftlich geprägten Bereich des *Scientific Workflow Managements*, da hier wesentlich transparentere und einfachere Benutzeroberflächen zur Verfügung stehen und diese zugänglicher für Wissenschaftler mit wenig technischem Know-How sind. Im Folgen-

<sup>61</sup> <http://www.eclipse.org/bpel/downloads.php> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>62</sup> <http://www.oracle.com/technetwork/middleware/bpel/overview/index.html> Letzter Zugriff: 16.06.2019

den soll daher näher auf *Scientific Workflows* und *Scientific Workflow Management Systeme* eingegangen werden.

#### 6.4.3.1 Scientific Workflow

Der Begriff *Scientific Workflow* wurde 1996 initial geprägt von Vouk und Singh im Kontext von netzwerkbasierenden wissenschaftlichen Problemlösungsumgebungen (PSEs) [210]. Ein PSE ist ein Computersystem, das verschiedene rechenbasierte Funktionen zur Lösung einer Klasse von Problemen anbietet: von der Formulierung des Problems, über die Auswahl der Algorithmen und die numerische Simulation bis hin zur Visualisierung der Lösung [79]. Beispiele eines PSEs sind z.B. Statistikprogramme wie SAS und SPSS, aber auch Integrierte Entwicklungsumgebungen (IDEs) aus dem Bildverarbeitungs- und Dosisanalysebereich können dazu gezählt werden. Die ersten Visionen von PSEs entstanden in den frühen 1960er Jahren, doch die benötigten Technologien waren noch nicht weit genug entwickelt. Erst in den 1990er Jahren, als die ersten high-performance Computer verfügbar waren, wurde die Implementierung von PSEs realisierbar [79]. Vouk und Singhs Definition von *Scientific Workflows* lautete 1996 wie folgt [210]:

"We define scientific workflows as a blanket concept to describe series of structured activities and computations that arise in scientific problem-solving. Scientific workflows are to problem-solving environments what business workflows are to enterprise integration."

Mit dieser frühen Definition eines *Scientific Workflows* wird deutlich, dass es neben den Entwicklungen von SOA und Geschäftsprozessen im B2B- bzw. EAI-Bereich auch ähnliche Entwicklungen in der Forschung und Entwicklung gab. Auch die Definition eines Workflows der Workflow Management Coalition (WfMC) aus dem Jahr 1996 [215] zeigt die enge Verbundenheit der ersten Workflow Konzepte zum Geschäftsprozessmanagement (BPM):

A Workflow is "The automation of a business process, in whole or part, during which documents, information or tasks are passed from one participant to another for action, according to a set of procedural rules."

Die ersten Workflows in der Geschäftswelt und der Wissenschaft wurden in komplexen Ablaufsteuerungssprachen und Shell-Skripten (s. Kap. 6.3.1) geschrieben, um Input und Output der einzelnen Arbeitsschritte zu verwalten und vor- bzw. nachzuverarbeiten [202]. Dieser Ansatz wurde zusammen mit den Analyseprozessen an sich immer anspruchsvoller. Als dann Rechenkapazitäten genutzt werden sollten, die in einem Netzwerk verteilt waren, kam der Scripting-Ansatz an seine Grenzen. Zu diesem Zeitpunkt mussten neue Systeme bzw. Konzepte entwickelt werden, die mit verteilten Ressourcen umgehen konnten. Weiteren Einfluss hatte die *Komponentenbasierte Softwareentwicklung* um große Softwareapplikationen zu entwickeln [202]. Aus der Sicht eines Softwareentwicklers ist ein *Workflow* eine Methode der komponentenbasierten Softwareentwicklung: einzelne Arbeitsschritte entsprechen einzelnen Softwarekomponenten und der Gesamt-Workflow entspricht der resultierenden Softwareapplikation als eine Zusammenstellung aus den Softwarekomponenten [134].

Auch datenflussorientierte Ansätze wie das *Visual Data Flow Programming* aus dem Bereich der Computervisualisierung und -graphik (s.a. Kap. 6.3.3) beeinflussten die Weiterentwicklung von *Scientific Workflows* [202]. Hier standen bereits graphische Methoden zur

Verfügung, um einzelne Arbeitsschritte in Form von Boxen mit Hilfe von Pfeilen miteinander zu verbinden, um die Datenabhängigkeiten abzubilden.

*Scientific Workflows* werden heute weitestgehend als ein nützliches Paradigma zur Beschreibung, Verwaltung und zum Austausch komplexer wissenschaftlicher Analysen verstanden, die häufig im Bereich von *in-silico* Experimenten eingesetzt werden. Ein *Scientific Workflow* stellt eine abstrakte Sicht auf ein wissenschaftliches Experiment dar und zeigt welche Art von Analysen durchgeführt werden, ohne jedoch auf die Ausführungsdetails einzugehen [219], mit dem Ziel, den Analyseprozess in einer standardisierten Umgebung auszuführen [178]. *Scientific Workflows* beschreiben jedoch nicht nur das Experiment, sondern unterstützen auch dessen Aufzeichnung über sog. *Provenance Records*. Anhand dieser Aufzeichnungen lässt sich jeder einzelne Arbeitsschritt des *Scientific Workflows* mit seinen Eingaben und Ausgaben auch noch nach Ende der Durchführung bis ins Detail nachvollziehen.

Ein *Scientific Workflow* repräsentiert einen Analyseprozess der aus diversen Analyseschritten besteht, die über den Datenfluss miteinander verbunden und angeordnet sind. Sie können mit einem Skript verglichen werden, haben jedoch eine formale, standardisierte Spezifikation. In den meisten Fällen kann ein *Scientific Workflow* als ein gerichteter azyklischer Graph (Directed Acyclic Graph (DAG)) verstanden werden, bei dem die Knoten einzelnen Arbeitsschritten und die Pfeile den Abhängigkeiten der Arbeitsschritte untereinander entsprechen und den Datenfluss abbilden. Alle Datenverarbeitungsschritte werden so angeordnet und miteinander verbunden, dass der Gesamtprozess ausgeführt werden kann, indem er alle Einzelschritte durchläuft. Dabei werden die Daten von einem Schritt in den nächsten übertragen. Abbildung 6.6 zeigt ein Beispiel zur Abfrage des aktuellen Wetters über einen Wetter Web Service.

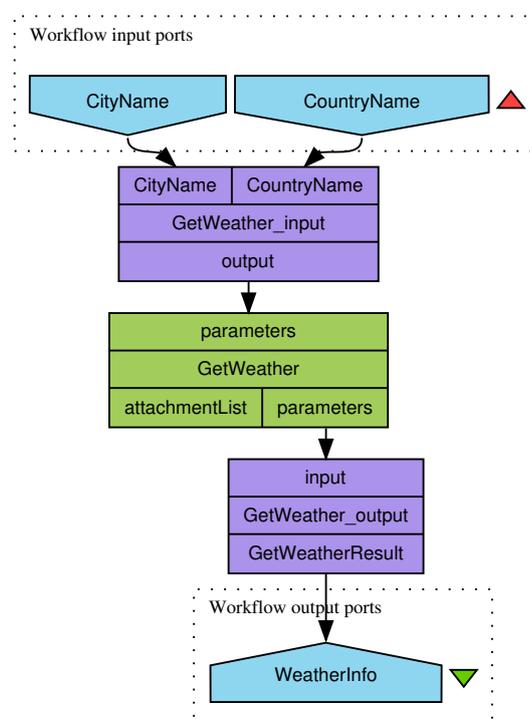


Abbildung 6.6: Beispielworkflow zur Abfrage des Wetters durch Eingabe eines Landes- und eines Städtenamens von myExperiment<sup>63</sup>

Beim Starten des Workflows muss ein Landesname (`CountryName`) und ein Städtenamen (`CityName`) eingegeben werden. Im nächsten Schritt (`GetWeather_input`) werden die beiden Eingaben mit XML annotiert, um im nächsten Schritt als Input an den Web Service `GetWeather` übergeben werden zu können. Der Web Service liefert das Ergebnis ebenfalls in XML zurück, das über `GetWeather_output` ausgelesen wird und an den *Workflow Output Port* `WeatherInfo` als Ergebnis zurückliefert.

Neben der reinen Automatisierung bietet die Verwendung von *Scientific Workflows* noch viele weitere Vorteile. Sowohl die automatische Wiederholung einzelner Arbeitsschritte als auch die Parallelisierung von Arbeitsschritten sind sehr einfach konfigurierbar und erhöhen gleichzeitig die Effektivität. Neben der guten Nachvollziehbarkeit durch die grafische Repräsentation des Analyseprozesses, sind vor allem auch die Aufzeichnungen während der Durchführung des Analyseprozesses in *Provenance Records* sehr hilfreich zur Analyse des tatsächlichen Datenflusses sowie der Zwischen- und Endergebnisse. Durch das Speichern der Zwischenergebnisse ist es ebenfalls möglich, einzelne Subworkflows z.B. bei Problemen auch für sich allein auszuführen. Das Speichern dieser Aufzeichnungen macht es möglich, den Ablauf auch nach längerer Zeit noch nachvollziehen zu können. Durch die standardisierte, XML-basierte Beschreibung der Workflows in Form einer Workflow Definition Language (WDL) wird das Wiederverwenden und das Teilen von *Scientific Workflows* im Gegensatz zu Skripten stark vereinfacht [75, 157].

Durch ihre enge Beziehung zum *Pipelining* und *Visual Data Flow Programming* Ansatz, stellen *Scientific Workflows* eine gute Alternative dar, solche bildverarbeitenden Anwendungen auszuführen [157] und sie werden bereits verbreitet genutzt, um daten- und rechenintensive medizinische Bildverarbeitungs-Pipelines zu realisieren [138].

**Relevante Implementierungstechniken** Zu den gängigsten Workflow Definition Languages (WDLs) zur Definition und Standardisierung von Workflows gehören u.a. schon genannte Standards aus dem Bereich des Geschäftsprozessmanagements, die auch zur Definition von Geschäftsprozessen genutzt werden, wie z.B. WS-CDL als ein Standard der W3C, WS-BPEL standardisiert von OASIS und BPEL4WS als ein Standard von IBM. Weitere WDLs sind die XML Process Definition Language (XPDL) als ein Standard der WfMC. Die Simple Conceptual Unified Flow Language (SCUFL) wurde ursprünglich für das WMS Taverna entwickelt und findet immer größere Akzeptanz v.a. im Grid-Bereich. Weiterhin wird die Media Objects Markup Language (MoML) als WDL in Kepler verwendet. Einen Überblick geben Romano [178] und Zhao et al. [223].

#### 6.4.3.2 Scientific Workflow Management Systeme

*Scientific Workflows* können mit Hilfe von Scientific Workflow Management Systemen (SWMS) (im Folgenden kurz Workflow Management Systeme (WMS)) über eine graphische Benutzeroberfläche entworfen und anschließend ausgeführt und überwacht werden. Nach der Ausführung können der Datenfluss und die Workflow Ergebnisse im Detail kontrolliert und verifiziert werden. Ein WMS besteht nach Lin et al. [134] aus diesen sieben funktionellen Komponenten:

- In der **Workflow Design** Komponente werden Workflows erstellt und bearbeitet. Dabei unterscheidet man zwischen lokalen und webbasierten *Workflow Designern* und graphischen oder textuellen Design-Schnittstellen.

<sup>63</sup> <https://www.myexperiment.org/workflows> Letzter Zugriff: 16.06.2019

- Die **Presentation and Visualization** Komponente dient der Visualisierung des Workflows zusammen mit den Zwischen- und Endergebnissen und den Workflow-Aufzeichnungen in sog. *Provenance Records*.
- Die **Workflow Engine** Komponente ist das Herzstück des WMS und ist die Umgebung zur Verwaltung und Ausführung der Workflows.
- Die **Workflow Monitoring** Komponente überwacht den Status der Workflows während der Ausführung und bietet im Fehlerfall Werkzeuge zur Fehlerbehebung an.
- Die **Task Management** Komponente kümmert sich um die Verwaltung und Ausführung der einzelnen Arbeitsschritte, die innerhalb eines Workflows aufgerufen werden.
- Die **Provenance Management** Komponente ist zuständig für die Aufzeichnung, Verwaltung und Anzeige aller während der Ausführung eines Workflows verarbeiteten Daten und durchlaufenen Arbeitsschritte in sog. *Provenance Records*.
- Die **Data Product Management** Komponente verwaltet alle im Kontext eines Workflows anfallenden Daten. Dazu gehören sowohl die verwendeten Datenquellen als auch die Workflow Ergebnisse sowie alle Parameter die zur Konfiguration eines Workflows verwendet werden.

Im Idealfall, d.h. bei einem WMS mit einer graphischen *Workflow Design* Komponente, muss der Wissenschaftler, der den Workflow entwirft, keinerlei Programmierkenntnisse haben, sondern kann alle Arbeitsschritte per Drag&Drop und über zusätzliche Einstellungsmasken konfigurieren [213].

Viele WMS sind in der Lage service-orientierte Analysetools als Web Services einzubinden, sie erleichtern das Auffinden und Aufrufen von Web Services und vereinfachen die Konfiguration des Datenflusses zwischen den Web Services [213]. Zusätzlich zur Einbindung von Web Services bieten WMS aber auch lokale Services, Scripting Services und Sub-Workflows an [213]:

- **Web Services** ermöglichen den webbasierten Zugriff auf Programme Dritter, die i.d.R. auf externen Systemen zur Verfügung stehen.
- **Lokale Services** sind Arbeitsschritte, die vom WMS lokal zur Verfügung gestellt und ausgeführt werden. Dazu gehören z.B. Textoperationen, Dateioperationen, Datenbankverbindungen oder Benutzerinteraktionen.
- **Scripting Services** können vom Benutzer in einer Skriptsprache implementiert werden, um eigenen Programmcode einzubinden und damit fehlende und nicht verfügbare Funktionalität abzudecken. Dabei werden auch die Eingabewerte (*Input*) und Ausgabewerte (*Output*) des *Scripting Services* vom Programmierer spezifiziert.
- **Sub-Workflows** dienen dazu, komplette in sich abgeschlossene Workflows in einem Arbeitsschritt zu kapseln. Sie werden vor allem in umfangreichen Workflows verwendet, um die Komplexität auf oberster Modellierungsebene zu reduzieren.

### 6.4.3.3 Relevante Tools

Es gibt viele verschiedene Workflow Management Systeme (**WMS**), die sowohl in der Industrie als auch in der Forschung eingesetzt werden. Diese können nach Romano [178] in verschiedene Kategorien unterteilt werden:

- Mit Hilfe von Software-Bibliotheken bzw. **Toolkits (TKs)** können Entwickler ihr eigenes Workflow Management System realisieren, dazu sind aber Programmierkenntnisse erforderlich.
- Standalone Systeme bzw. **Desktop-Applikationen (DTA)** bieten sowohl das Erstellen als auch das Ausführen von Workflows auf einem lokalen System an und sind damit sehr einfach einsetzbar und gut geeignet für kleine bis mittlere Analysen, die keine hohe Performance benötigen (genutzte Remote-Services werden auf dem Remote-System ausgeführt, das ggf. eine entsprechende Performance hat).
- mit Hilfe von **Kommandozeilentools (Command Line Interfaces (CLIs))** können bereits vorhandene fertig modellierte Workflows ohne grafische Benutzeroberfläche ausgeführt werden.
- Im Falle von **Client-Server-Systemen (CSS)** werden Workflows immer auf Serverseite ausgeführt, während das Design der Workflows auf beiden Seiten stattfinden kann. Hierbei können Workflows entweder lokal auf dem Server selbst oder remote auf verschiedenen Netzwerkknoten ausgeführt werden (z.B. in einem Rechen-Cluster, einem Grid oder in der Cloud). Diese Form wird in der Regel für umfassende rechenintensive Analysen verwendet. Dabei sind sie i.d.R. genauso intuitiv zu bedienen wie die Standalone-Systeme und setzen nicht zwingend Programmierkenntnisse voraus.
- **Web-Portale (WP)** bieten Benutzern eine web-basierte Oberfläche zur Ausführung ihrer Workflows an.

Tabelle 6.6 gibt einen Überblick über die für diese Arbeit wichtigsten **WMS**, die als Desktop-Applikation (**DTA**) verfügbar sind.

**Tabelle 6.6:** Übersicht über relevante Workflow Management Systeme

Eigenschaft	Taverna	Triana	Kepler	VisTrails
Typ	DTA, CSS, CLI, (TK)	DTA, CLI, (TK)	DTA, CLI, (TK)	DTA, CSS, CLI, (TK)
Open-Source-Lizenz	LGPL	Apache v2	BSD	BSD
Web Services	WSDL, REST	UDDI	WSDL, REST	WSDL
Lokale Services	txt, xls/csv, DB, exe/- bat/sh, ssh, ftp etc.	txt, Dateien etc.	xls, DB, exe/- bat/sh, ssh, ftp etc.	txt, csv etc.
Scripting Services	R, Beanshell, Python	Java	R, Java, Matlab, SAS, Python, Perl, C++	Python
Sub-Workflows	ja	ja	ja	ja

*Fortsetzung auf nächster Seite*

Fortsetzung von Tabelle 6.6

Eigenschaft	Taverna	Triana	Kepler	VisTrails
List-Handling	ja	ja	ja	ja
Looping	(ja)	ja	ja	ja
Parallelisierung	ja	ja	ja	ja
Dateiformat	t2flow, Scuf- l/Xscufl, Scufl2	proprietär, (BPEL4WS), (XScufl)	proprietär (KAR), (MoML)	proprietär
Betriebssystem	Win, OSX, Li- nux	Win, (OSX), Linux	Win, OSX, Li- nux	Win, OSX, Li- nux

**Taverna** Taverna<sup>64</sup> [220] ist ein Open-Source WMS für verschiedenste Fachbereiche (Biologie, Chemie, Medizin, Musik, Meteorologie oder Sozialwissenschaften), das im Rahmen des myGrid Projektes<sup>65</sup> entwickelt wurde und in der ersten Version in 2004 verfügbar war. Taverna ist in Java implementiert und beinhaltet eine Workflow Engine zur Ausführung von Workflows, die sowohl in der Standalone *DTA Taverna Workbench* als auch in der Client-Server-Applikation *Taverna Server* eingesetzt wird. Weiterhin gibt es ein CLI zur Ausführung von Workflows in der Kommandozeile. Da der Source-Code Open-Source zur Verfügung steht, kann Taverna aber auch als TK genutzt werden. Taverna bietet standardmäßig verschiedene lokale und Remote Services für verschiedene Fachbereiche an. Neben Web Services können auch Skripting Services z.B. für R oder BeanShell genutzt werden. Über einen Tool Service können außerdem ausführbare Dateien in Workflows eingebunden werden.

**Triana** Triana [201] ist ein Open-Source WMS, das an der Cardiff Universität entwickelt wurde und in Java implementiert ist. Ursprünglich wurde es im Bereich der Astronomie zur Analyse von Gravitationswellen entwickelt und enthält insbesondere Tools zur Signalverarbeitung aber auch einige Text-, Audio- und Bildverarbeitungstools. Neben diversen lokalen Services können auch Web Services, Peer-to-Peer Services und Grid Services eingebunden werden. Triana hat eine graphische Benutzeroberfläche zur lokalen Erstellung und Bearbeitung von Workflows und ist darauf spezialisiert, die anfallenden Berechnungen auf mehrere Triana Server zu verteilen.

**Kepler** Kepler<sup>66</sup> [8] ist ein java-basiertes WMS, das vor allem in den Bereichen Bioinformatik, Umweltinformatik und Geoinformatik eingesetzt wird, und basiert auf dem Ptolemy II Framework<sup>67</sup> der University of California, Berkeley. Kepler ist sowohl als DTA als auch als CLI verfügbar, kann aber aufgrund seiner Open-Source-Verfügbarkeit auch als TK genutzt werden. Standardmäßig werden ca. 350 verschiedene lokale und Remote Services angeboten. Neben Web Services können auch verschiedene Scripting Services wie z.B. R, SAS oder Matlab benutzt werden. Weiterhin wird der Aufruf von Kommandozeilenapplikationen unterstützt.

**VisTrails** VisTrails<sup>68</sup> [13] ist ein Open-Source WMS, das überwiegend zur Visualisierung von Daten genutzt wird und in Python und Qt implementiert ist. Es ist als DTA, CLI und

<sup>64</sup> <https://taverna.incubator.apache.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>65</sup> <http://www.mygrid.org.uk/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>66</sup> <https://kepler-project.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>67</sup> <http://ptolemy.eecs.berkeley.edu/ptolemyII/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>68</sup> <https://www.vistrails.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

Client-Server-System (CSS) verfügbar, kann aber aufgrund der Open-Source-Verfügbarkeit auch als TK genutzt werden. Unterstützt werden neben einer Anbindung von Spezialbibliotheken zur Visualisierung und Bildverarbeitung (wie z.B. VTK, ITK) auch lose gekoppelte Ressourcen, Grid und Web Services. Ein Workflow in VisTrails ist datenflussorientiert und kann Schleifen und bedingte Abhängigkeiten enthalten. Bei der Ausführung werden detaillierte *Provenance* Informationen gespeichert, die entweder in XML oder in einer Datenbank zur weiteren Analyse zur Verfügung stehen.

**Weitere** Weitere weit verbreitete WMS sind z.B. das CLI Pegasus<sup>69</sup> [48] oder das WP Galaxy<sup>70</sup> [81]. Einen Überblick geben z.B. Talia [200], Lin et al. [134], Olabbarriaga et al. [158] oder Taylor et al. [202].

---

<sup>69</sup> <https://pegasus.isi.edu/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>70</sup> <https://galaxyproject.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

## KAPITEL 7

---

### Analyseplattform - Ergebnisse

---

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Implementierung einer service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform (**Technisches Ziel 2**) vorgestellt. Als erstes werden die Systemarchitektur und die geplanten Software-Module vorgestellt. Anschließend wird das Datenmodell beschrieben. Nach der Auswahl der benötigten Tools wird im nächsten Abschnitt auf die Anbindung der Datenbank und anschließend auf die Anbindung der Analysetools eingegangen. Danach werden die implementierten Web Services vorgestellt. Im letzten Abschnitt wird gezeigt, wie die implementierten Web Services in das **WMS Taverna** integriert worden sind und eine Workflow-Bibliothek aufgebaut worden ist.

#### 7.1 Systemarchitektur

Um die Daten in der zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank (s. Teil II) komfortabel analysieren zu können, soll im Rahmen dieser Arbeit eine Analyseplattform aufgebaut werden, die mit Hilfe eines service-orientierten Ansatzes sowohl Quellsysteme insbesondere die implementierte Forschungsdatenbank als auch Analysetools als Web Service (**WS**) anbindet und zur Nutzung in einem Workflow Management System (**WMS**) zur Verfügung stellt. Abbildung 7.1 zeigt die geplante Systemarchitektur, die im Folgenden näher erläutert werden soll.

Als Quellsysteme sollen sowohl die zentrale radioonkologische **HIRO** Forschungsdatenbank als auch übergangsweise das zentrale Onkologieinformationssystem (**OIS**) der Abteilung (**MOSAIQ**) angebunden werden. Zum Zugriff auf die relationalen Datenbanken der beiden Systeme soll jeweils ein **DB WS** implementiert werden, der die Daten per Structured Query Language (**SQL**) abfragt und in Form von Patientenlisten gemäß einem zentralen **XML**-basierten Datenmodell zur Verfügung stellt. Weiterhin soll ein **DICOM WS** implementiert werden, mit dem auf das integrierte **PACS** der **HIRO** Forschungsdatenbank zugegriffen werden kann. Die Abfrage der **DICOM**-Daten soll in diesem Fall per **DICOM**-Protokoll erfolgen. Die einzelnen Web Services der Quellsysteme lassen sich in einer virtuellen Quellsystem-Zugriffsschicht (*Source system connection layer*) zusammenfassen.

Die Anbindung der verschiedenen Analysetools soll ebenfalls über Web Services erfolgen. Für jedes Analysetool soll ein eigener **WS** implementiert werden, der die benötigte Funktionalität zur Verfügung stellt. Die Web Services der einzelnen Analysetools lassen sich ebenfalls in einer virtuellen Analysetool-Zugriffsschicht (*Analysis tool connection layer*) zusammenfassen. Für jeden Analysetool-Typ muss die Einbindung in Java unterschiedlich erfolgen. Die ausgewählten Tools liegen entweder als Java- oder als C++-Bibliothek

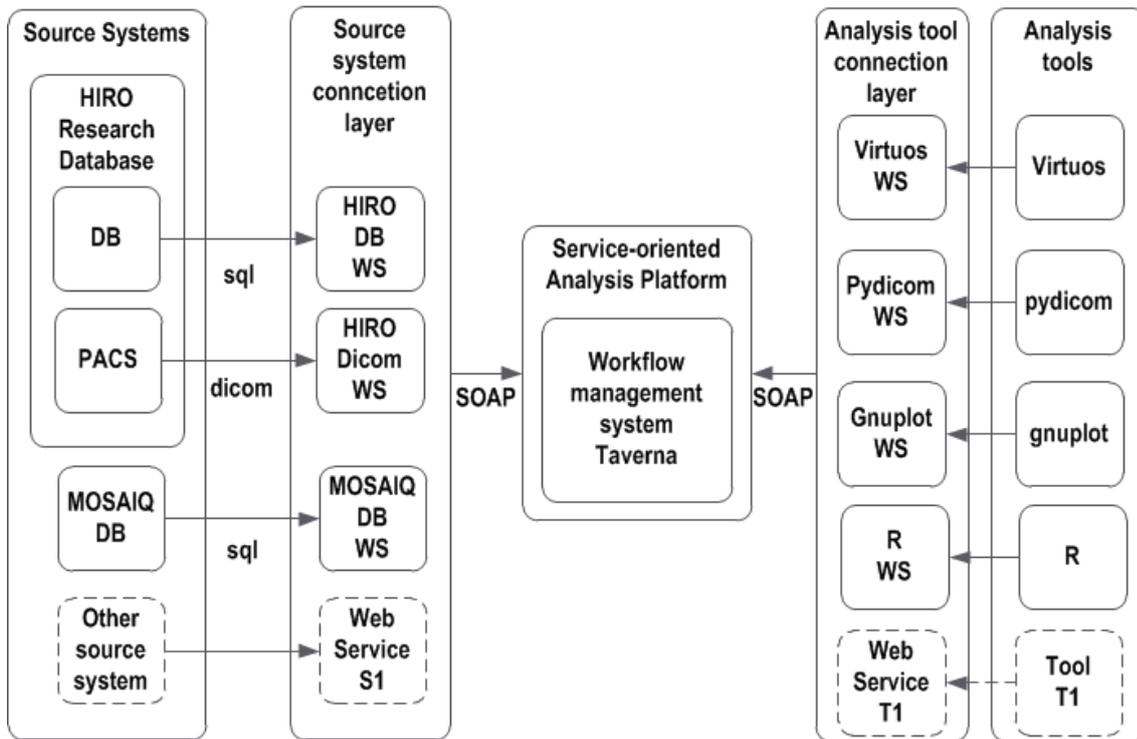


Abbildung 7.1: Service-orientierte Systemarchitektur der Analyseplattform

(Toolkit (TK)) oder als Kommandozeilentool (CLI) vor. Für jeden Typ soll daher ein entsprechender Wrapper in Java implementiert werden, der sich um den korrekten Aufruf des Tools kümmert.

Die Analyseplattform kann über die beiden WS Zugriffsschichten standardisiert auf Basis des Netzwerkprotokolls SOAP sowohl auf die Quellsysteme als auch auf die Analysetools zugreifen. In der Analyseplattform soll ein WMS zur Erstellung und Ausführung von Analyseprozessen bzw. -workflows eingesetzt werden.

Die Implementierung der einzelnen Softwarekomponenten der service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform soll überwiegend in Java erfolgen, da in Java auf sehr umfangreiche Bibliotheken v.a. im Bereich von Webtechnologien zurückgegriffen werden kann.

## 7.2 Software-Module

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Software wird in verschiedene logisch zusammenhängende Software-Module unterteilt, die sich am Model-View-Controller (MVC) Architekturmuster orientieren und aus drei Schichten bestehen. Die einzelnen Module werden jeweils als Java-Pakete (*Java Packages*) implementiert und sind in Abbildung 7.2 dargestellt. Die erste Schicht bildet das zugrundeliegende Datenmodell (*Model*) bzw. die Domäne ab. Alle Klassen, die die Domäne beschreiben, sind im Modul `nbo.domain` implementiert. Die nächste Schicht `nbo.wrapper` repräsentiert die Geschäftslogik (*Controller*). Zur Anbindung verschiedener Datenbanken wurden Datenbankklassen im Modul `nbo.wrapper.database` implementiert. Klassen, die die verschiedenen Analysetooltypen wrappen, befinden sich im Modul `nbo.wrapper.tools`. Die letzte Schicht dient als

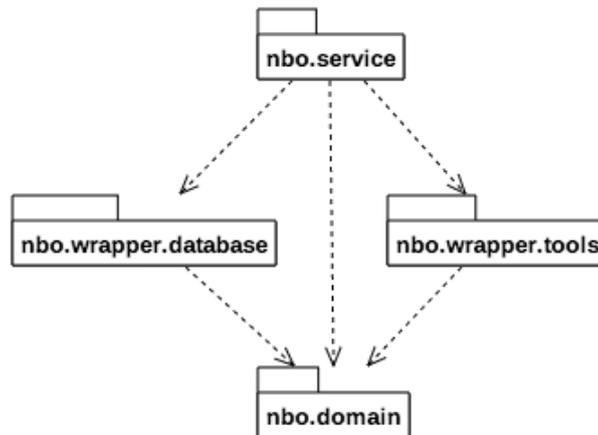


Abbildung 7.2: Überblick über die implementierten Software-Module

Präsentationsschicht (*View*), über die die Tools zwar nicht in Form einer grafischen Benutzeroberfläche (*GUI*) aber als Web Services zur Verfügung gestellt werden. Die zugehörigen Klassen sind im Modul `nbo.service` implementiert. Jedes Modul ist in weitere logisch zusammenhängende Untermodule bzw. -pakete unterteilt, auf die im weiteren Verlauf noch näher eingegangen wird.

### 7.3 Datenmodell

Zum Austausch der Daten zwischen Forschungsdatenbank und Analysetools wurde ein java-basiertes Datenmodell entwickelt, das mit Hilfe von JAXB (s. Kap. 6.4.1) annotiert wurde, um automatisch in ein XML-Datenmodell konvertiert und von den Web Services genutzt werden zu können. Die einzelnen Entitäten des Datenmodells wurden im Modul `nbo.domain` implementiert. Abbildung 7.3 zeigt das zugehörige Klassendiagramm, das im Folgenden näher beschrieben wird.

Zentrales Objekt der obersten Modellierungsebene ist dabei der Patient (*Patient*), der einen onkologischen Fall (*Oncocase*) hat, der wiederum verschiedene onkologische Therapien (*Therapy*) beinhaltet. Eine solche Therapie kann dann vom Typ (*TherapyType*) Strahlentherapie sein. Dieser Aufbau orientiert sich an den gängigen Datenmodellen zur Tumordokumentation ähnlich den Vorgaben der ADT/GEKID. Die einzelnen Klassen sind im Paket `nbo.domain.tudoc` zusammengefasst.

In der nächsten Modellierungsebene werden DICOM-RT-Daten in das Datenmodell eingebunden. Eine Strahlentherapie kann verschiedene DICOM-Studien (*Study*) referenzieren. Die DICOM-Studien umfassen mehrere DICOM-Serien (*Series*), die wiederum mehrere Informationsobjekte (*InformationObject*) wie z.B. Bilder (*Image*) oder RT-Objekte (*RTObject*) beinhalten. RT-Objekte können dabei z.B. DICOM RT Dose, DICOM RT Plan oder DICOM RT Structure Set (*RTDose*, *RTPlan*, *RTStructureSet*) sein. Die einzelnen Klassen dieser Modellierungsebene sind im Paket `nbo.domain.dicom` zusammengefasst.

Die letzte Modellierungsebene orientiert sich am VIRTUOS-Datenmodell, das die Subkomponenten der verschiedenen RT-Objekte nochmal detaillierter in eigene Objekte unterteilt.

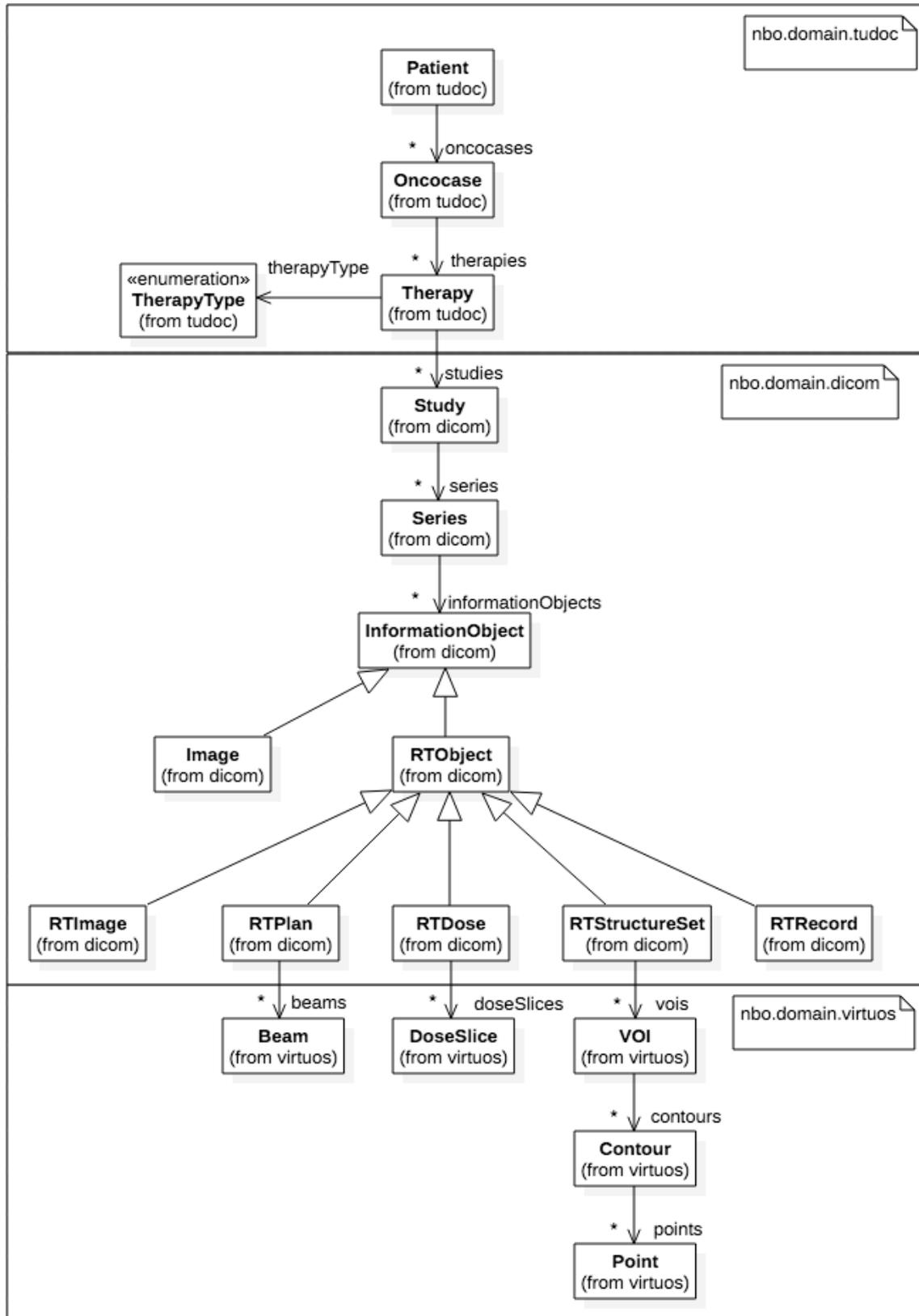


Abbildung 7.3: Klassendiagramm nbo.domain

Ein Plan (`RTPlan`) besteht damit aus mehreren Bestrahlungsfeldern (`Beam`), eine Dosisverteilung (`RTDose`) besteht aus verschiedenen Dosis-schichten (`DoseSlice`) und ein Kontur-Object (`RTStructureSet`) besteht aus mehreren Volumina (`VOI`). Ein Volumen setzt sich aus verschiedenen Konturen (`Contour`) zusammen, die aus mehreren Punkten (`Point`) bestehen. Die einzelnen Klassen sind im Paket `nbo.domain.virtuos` zusammengefasst.

## 7.4 Toolauswahl

Für die Implementierung der geplanten Web Services wurden verschiedene Analysetools für die benötigten Analysefunktionen ausgewählt, die im Folgenden näher vorgestellt werden.

### 7.4.1 Tools für die DICOM-Anbindung

Für die Implementierung eines **DICOM** Tools zur Abfrage von **DICOM** Daten aus der Forschungsdatenbank soll das java-basierte **DICOM**-Toolkit (**TK**) **dcm4che** eingesetzt werden, da die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten service-orientierten Tools in Java implementiert werden sollen.

Für die Realisierung eines **DICOM**-Receivers, der die aus der Forschungsdatenbank abgefragten **DICOM**-Daten in der Analyseplattform entgegennimmt und speichert, soll das **DICOM**-Toolkit **dcmtk** verwendet werden, da es ein gebrauchsfertiges Kommandozeilentool (**CLI**) für den Empfang von **DICOM**-Daten (C-STORE **SCP**) zur Verfügung stellt, das für die Verwendung in der Analyseplattform lediglich konfiguriert werden muss.

Für die Implementierung eines **DICOM**-Tools zur Vorverarbeitung und Sortierung der in der Analyseplattform empfangenen **DICOM**-Daten soll das python-basierte **DICOM**-Tool **pydicom** verwendet werden, da die Vorverarbeitung und Sortierung der Daten bereits zur Sortierung von **DICOM**-Daten im **HIT** eingesetzt wird und im Rahmen dieser Arbeit erweitert werden kann.

### 7.4.2 Bildverarbeitungs- und Dosisanalysetools

Zur Bildverarbeitung und Dosisanalyse soll **VIRTUOS** als Toolkit (**TK**) verwendet werden, da es sowohl alle benötigten Techniken zur Bildverarbeitung (Registrierung) als auch zur Dosisvolumenanalyse (**DVHs** und Dosisstatistiken) unterstützt, die zur initialen Implementierung der Analyseplattform im Rahmen der Machbarkeitsstudie benötigt werden.

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie soll für die Visualisierung der in **VIRTUOS** berechneten patientenbezogenen **DVHs** **gnuplot** eingesetzt werden, da es ein gebrauchsfertiges Kommandozeilentool (**CLI**) zur Erzeugung von Diagrammen aus vorberechneten Datenpunkten zur Verfügung stellt.

### 7.4.3 Statistiktools

Im Rahmen dieser Arbeit soll **R** zur Erstellung von patientenübergreifenden **DVHs** und Dosisstatistiken eingesetzt werden, da es neben der reinen Diagrammerzeugung v.a. auch umfangreiche Statistikfunktionen mitbringt. Weiterhin steht es als Open-Source Kommandozeilentool (**CLI**) zur Verfügung und ist durch seine umfangreichen Erweiterungsmöglichkeiten ideal geeignet für statistische Auswertungen beliebiger wissenschaftlicher Fragestellungen.

## 7.5 Datenbankanbindung

Die Datenbankanbindung wurde im Paket `nbo.wrapper.database` implementiert. Es enthält Klassen zum Aufbau einer Datenbankverbindung zu einer konfigurierbaren **SQL**-Datenbank, die mit den Standard Java-Boardmitteln (`java.sql`) implementiert worden sind. Diese Datenbankklassen wurden konkret genutzt, um sowohl die **HIRO** Forschungsdatenbank als auch die **MOSAIQ** Datenbank in den Paketen `nbo.wrapper.database.hiro` bzw. `nbo.wrapper.database.mosaiq` anzubinden. Dabei wird die Verbindung zur Datenbank jeweils mit den oben beschriebenen Klassen aufgebaut, um eine Datenbankabfrage durchzuführen. Das Ergebnis der Datenbankabfrage, das noch auf dem Datenmodell der jeweiligen Datenbank basiert, wird anschließend auf das zentrale Datenmodell (`nbo.domain`) gemappt.

## 7.6 Anbindung der Analysetools

In diesem Abschnitt werden die notwendigen Vorarbeiten zur Verwendung einzelner Analysetools beschrieben. Anschließend wird auf die verschiedenen `java`-basierten Wrapperklassen zur Anbindung der einzelnen Analysetools im Modul `nbo.wrapper.tools` eingegangen.

### 7.6.1 Vorarbeiten zur Anbindung des Bildverarbeitungs- und Dosisanalyse-tools VIRTUOS

In diesem Abschnitt werden zunächst die notwendigen `C++`-Vorarbeiten zur **GUI**-unabhängigen Nutzung der **VIRTUOS**-Tools in `Java` beschrieben. Dazu wurden die vorhandenen **VIRTUOS**-Bibliotheken jeweils um neue Wrapper-Module erweitert, die die einzelnen im Rahmen dieser Arbeit benötigten Funktionalitäten als eigenständige und von der **GUI** unabhängige Funktionen zur Verfügung stellen.

**DicomIOWrapper** Im `DicomIOWrapper` wurden alle Funktionen implementiert, die für die Konvertierung von **DICOM**-Daten ins **VIRTUOS**-Format (Import) und für die Konvertierung vom **VIRTUOS** ins **DICOM**-Format (Export) benötigt werden. Verwendet wurde hierbei die `DicomIO`-Bibliothek von **VIRTUOS** zum Import und Export von Bildserien (z.B. **CT** oder **MRT**) und Strukturen sowie das `DicomExportTool` und das `DicomImportTool` zum Import und Export von Bestrahlungsplänen und Dosisverteilungen. Die Funktionen der einzelnen **VIRTUOS**-Bibliotheken wurden in einer `DicomIOWrapper` Klasse vereint, die als Schnittstelle sowohl eine Import- als auch eine Export-Funktion für alle benötigten **RT**-Objekte zur Verfügung stellt und über zusätzliche Parameter konfiguriert werden kann. Dabei wurden alle Abhängigkeiten zur **VIRTUOS-GUI** entfernt.

**MutualInformationWrapper** Der `MutualInformationWrapper` basiert auf der **VIRTUOS**-Bibliothek `MUTUAL_INFO`, die bereits eine fertig implementierte Funktion zum Registrieren zweier Bildserien auf Basis des Ähnlichkeitsmaßes der *Mutual Information* zur Verfügung stellt (s. Kap. 6.2.2.1). Da diese Bibliothek bereits unabhängig von der **GUI** ist, war es hier lediglich notwendig, die verschiedenen Eingabeparameter so zu vereinfachen, dass sie später von einem **Web Service** als einfache **XML**-Eingabeparameter übergeben werden können.

**VoiManWrapper** Der `VoiManWrapper` basiert auf der VIRTUOS-Bibliothek `VoiManSTL`, die verschiedene Funktionen zur Verarbeitung von Bildserien und den zugehörigen Strukturen zur Verfügung stellt, sowie der VIRTUOS-Bibliothek `rtp_io_lib`, die verschiedene Funktionen zur Verarbeitung von Bestrahlungsplänen und Dosisverteilungen anbietet. Auch diese beiden Bibliotheken waren eng verzahnt mit der VIRTUOS-GUI und mussten somit re-implementiert und von GUI-Code bereinigt werden.

**CubeTransformationWrapper** Der `CubeTransformationWrapper` basiert auf der VIRTUOS-Bibliothek `nc_cube_trafo`, die zur Transformation einer VIRTUOS-Bildserie (Cube) verwendet werden kann. Da diese Bibliothek ebenfalls unabhängig von der GUI ist, war es hier lediglich notwendig, die verschiedenen Eingabeparameter so zu vereinfachen, dass sie von einem Web Service übergeben werden können.

### 7.6.2 Wrapperklassen zur Anbindung der Analysetools

Da die einzelnen Analysetools nicht nur als Kommandozeilentool (CLI), sondern auch als Toolkit (TK) in Java oder C++ zur Verfügung standen, waren verschiedene Techniken notwendig, diese in Java zu integrieren bzw. zu wrappen. Alle Analysetools wurden dabei im Paket `nbo.wrapper.tools` zusammengefasst.

**nbo.wrapper.tools.dicom** Im Paket `nbo.wrapper.tools.dicom` wurden Klassen implementiert, mit denen DICOM-Daten kommuniziert werden können. Die Schnittstelle orientiert sich am DICOM-Standard (s. Kap. 3.2.2.2) und ist damit unabhängig vom tatsächlich eingesetzten DICOM-Tool, das für die Implementierung ausgewählt wird.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die einzelnen DICOM-Funktionen konkret auf Basis von `dcm4che` realisiert und deshalb im Untermodul `nbo.wrapper.tools.dicom.dcm4che` zusammengefasst. Implementiert wurden verschiedene Funktionen für DICOM-Echo, DICOM-Send bzw. DICOM-Store (C-STORE), DICOM-Query (C-FIND) und DICOM-Retrieve (C-MOVE) (s. Kap. 3.2.2.2).

**nbo.wrapper.tools.virtuos** Für die oben beschriebenen VIRTUOS-C++-Module wurden mit Hilfe des Code-Generators SWIG<sup>71</sup> während des C++-Build-Prozesses automatisch Java-Klassen und Pakete erzeugt, die über das Java Native Interface (JNI) in Java verwendet werden können. Neben den jeweils gleichnamigen Java-Wrapper-Klassen erzeugt SWIG dabei auch mehrere Java-Hilfsklassen, die jeweils in einem gleichnamigen Java-Modul zusammengefasst wurden. Die einzelnen Module heißen demnach `nbo.wrapper.tools.virtuos.dicomiwrapper`, `nbo.wrapper.tools.virtuos.mutualinformationwrapper`, `nbo.wrapper.tools.virtuos.voimanwrapper` sowie `nbo.wrapper.tools.virtuos.cubetransformationwrapper`.

**nbo.wrapper.tools.cmd** Im Paket `nbo.wrapper.tools.cmd` wurden Klassen implementiert, mit denen beliebige Kommandozeilentools zur Laufzeit in Java eingebunden und aufgerufen werden können. Als Parameter werden zum einen der Pfad zur ausführbaren Datei und zum anderen die Tool-spezifischen Kommandozeilenparameter übergeben.

**nbo.wrapper.tools.rstatistics** Im Paket `nbo.wrapper.tools.rstatistics` wurden Klassen implementiert, mit denen das Statistikprogramm R aus Java heraus aufgerufen und genutzt werden kann. Verwendet wurde dazu die Java-Bibliothek `org.rosuda.JRI`, mit der eine Verbindung zu einem R-Server aufgebaut werden kann, um R-Kommandos auszuführen.

<sup>71</sup> <http://www.swig.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

## 7.7 Implementierte Web Services

Die einzelnen Quellsysteme und Analysetools werden im Modul `nbo.service` als Web Services zur Verfügung gestellt. Verwendet werden zur Implementierung der XML-basierten Web Services u.a. die bereits vorgestellten Java-Implementierungstechniken JAXB (s. Kap. 6.4.1) und JAX-WS (s. Kap. 6.4.2.2). Die einzelnen Web Services wurden in logisch zusammenhängende Module zusammengefasst. Im Folgenden werden die einzelnen Web Services und ihre Schnittstellen näher vorgestellt.

### 7.7.1 HIRO Database Web Services

Die HIRO Database Web Services sind im Modul `nbo.service.database.hiro` implementiert. Zur Datenbankanbindung der HIRO Forschungsdatenbank, wurden die Wrapper-Klassen aus dem Modul `nbo.wrapper.database.hiro` verwendet. Abbildung 7.4 zeigt das zugehörige Klassendiagramm.

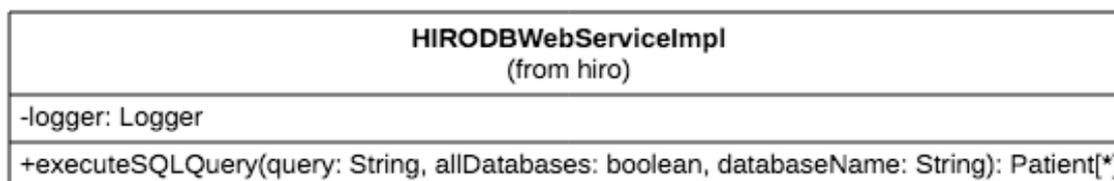


Abbildung 7.4: Klassendiagramm der HIRO Database Web Services

**executeSQLQuery** Mit Hilfe des `executeSQLQuery` Web Service kann eine einfache Abfrage der Daten in der HIRO Forschungsdatenbank vorgenommen werden. Eingabewert ist die zugehörige SQLQuery. Als Ergebnis wird eine Liste der Patienten zurückgegeben, die den Suchkriterien entsprechen oder eine leere Liste. Im Fehlerfall wird null zurückgegeben.

### 7.7.2 MOSAIQ Database Web Services

Die MOSAIQ Database Web Services sind im Modul `nbo.service.database.mosaiq` implementiert. Zur Datenbankanbindung der MOSAIQ Datenbank, wurden die Wrapper-Klassen aus dem Modul `nbo.wrapper.database.mosaiq` verwendet. Abbildung 7.5 zeigt das zugehörige Klassendiagramm.

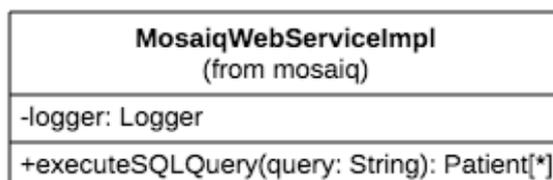


Abbildung 7.5: Klassendiagramm der MOSAIQ Database Web Services

**executeSQLQuery** Mit Hilfe des `executeSQLQuery` Web Service kann eine einfache Abfrage der Daten in der MOSAIQ-Datenbank vorgenommen werden. Eingabewert ist die zugehörige SQLQuery. Als Ergebnis wird eine Liste der Patienten zurückgegeben, die den Suchkriterien entsprechen oder eine leere Liste. Im Fehlerfall wird null zurückgegeben.

### 7.7.3 DICOM Web Services

Die **DICOM** Web Services sind im Modul `nbo.service.dicom` implementiert. Hierbei wurden die Wrapper-Klassen aus dem Modul `nbo.wrapper.tools.dicom` bzw. `nbo.wrapper.tools.dicom.dcm4che` verwendet. Abbildung 7.6 (a) zeigt das zugehörige Klassendiagramm.

**dcmEcho** Mit Hilfe des `dcmEcho` Web Service kann überprüft werden, ob eine **DICOM**-Verbindung zu einem bestimmten **DICOM**-Knoten aufgebaut werden kann. Als Parameter werden das verwendete Protokoll, der Application Entity Title (**AET**) des Ziel-**DICOM**-Knotens, der eigene anfragende **AET**, die IP-Adresse des Ziels und der Port des Ziels übergeben. Als Ergebnis wird eine Erfolgs- oder Fehlermeldung zurückgeliefert.

**dcmSend** Mit Hilfe des `dcmSend` Web Services können **DICOM**-Dateien vom eigenen **DICOM**-Knoten an einen anderen Ziel-**DICOM**-Knoten gesendet werden (C-STORE). Neben den notwendigen Angaben zum eigenen und zum Ziel-**DICOM**-Knoten (s. `dcmEcho`) wird als Parameter der Dateiname der zu sendenden **DICOM**-Datei übergeben. Als Ergebnis wird eine Erfolgs- oder Fehlermeldung zurückgeliefert.

**dcmQueryImages**, **dcmQuerySeries** und **dcmQueryStudies** Mit Hilfe dieser drei `dcmQuery` Web Services kann in einem bestimmten **DICOM**-Knoten nach **DICOM**-Bildern, **DICOM**-Serien oder **DICOM**-Studien gesucht werden. Neben den notwendigen Angaben zum eigenen und zum Ziel-**DICOM**-Knoten (s. `dcmEcho`) können hier als Parameter Patientennamen, Patienten-ID, Geburtsdatum des Patienten, Modalität oder Studiendatum übergeben werden. Als Ergebnis wird eine Liste der gefundenen Patienten oder eine leere Liste zurückgegeben. Im Fehlerfall wird null zurückgegeben.

**dcmMoveImages** Mit Hilfe des `dcmMoveImages` Web Services können die über `dcmQuery` gefundenen **DICOM**-Studien an einen anderen **DICOM**-Knoten übertragen werden. Neben den notwendigen Angaben zum eigenen und zum Ziel-**DICOM**-Knoten (s. `dcmEcho`) wird als Parameter die *Study Instance Uid* der benötigten **DICOM**-Studie übergeben. Als Ergebnis wird die Anzahl der übertragenen **DICOM**-Dateien zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

### 7.7.4 Python Web Services

Die folgenden Python Web Services sind im Modul `nbo.service.python` implementiert. Python wurde als Kommandozeilentool (**CLI**) eingebunden, verwendet wurden dazu die Klassen aus dem Modul `nbo.wrapper.tools.cmd`. Abbildung 7.7 zeigt das zugehörige Klassendiagramm.

**sortDicomFiles** Mit Hilfe des `sortDicomFiles` Web Service können **DICOM**-Dateien eines bestimmten Verzeichnisses nach Patienten, Studien und Serien sortiert werden. Als Parameter werden das Quellverzeichnis und das Zielverzeichnis sowie ein Parameter zum Verschieben oder Kopieren der Daten übergeben und ein Parameter zum optionalen anonymisieren der Daten. Als Ergebnis wird der Pfad zum Zielverzeichnis zurückgeliefert.

**sortDicomRTFiles** Mit Hilfe des `sortDicomRTFiles` Web Service können **DICOM**-RT-Dateien eines bestimmten Verzeichnisses nach zusammenhängenden RT-Objekten sortiert werden. Einstiegspunkt ist hierbei der letzte akzeptierte **DICOM** RT Plan, von dem ausgehend nur alle referenzierten **DICOM**-RT-Objekte behalten werden (s. Kap. 3.2.2.1). Als

```

+logger: Logger

+dicomEcho(protocol: String, callingAet: String, calledAet: String, host: String, port: String): String
+dicomSend(protocol: String, callingAet: String, calledAet: String, host: String, port: String, filename: String): String
+dicomQueryStudies(protocol: String, callingAet: String, calledAet: String, host: String, port: String, patientName: String, patientId: String, patientBirthDate: String, modality: String, studyDate: String): Patient[*]
+dicomQuerySeries(protocol: String, callingAet: String, calledAet: String, host: String, port: String, patientName: String, patientId: String, patientBirthDate: String, modality: String, studyDate: String): Patient[*]
+dicomQueryImages(protocol: String, callingAet: String, calledAet: String, host: String, port: String, patientName: String, patientId: String, patientBirthDate: String, modality: String, studyDate: String): Patient[*]
+dicomMoveImages(protocol: String, callingAet: String, calledAet: String, moveAet: String, host: String, port: String, studyInstanceUid: String): int
    
```

(a)

```

+logger: Logger

+importDicom(dicom: source, location: String, virtuos: dest, location: String, rData: boolean, hit: boolean, dummyPlan: boolean, planSeparator: String): ImportDicomResult
+exportDicom(virtuosSourceLocation: String, dicomDestination: String): String
+registerMulinio(path: String, fixedCube: String, flexibleCube: String, newCube: String, gridPoints: int, trilinear: boolean, partialVolumeDistribution: boolean, xmin: int, xmax: int, ymin: int, ymax: int, zmin: int, zmax: int): String
+calculateDoseStatistics(vois: String[], path: String, master_cube_name: String, vox_name: String, dose_cube_name: String, plan_file_name: String, greaterThanIsodose: float, smallerThanIsodose: float, prescribedDose: float): String
+getVois(path: String, vox_name: String): String[]
+transformCube(path: String, cubeWithTransformationName: String, cubeToTransformName: String): String
+calculateBoundingBox(path: String, cubeName: String): BoundingBoxResult
    
```

(b)

Abbildung 7.6: Klassendiagramm der DICOM Web Services (a) und VIRTUOS Web Services (b)

PythonWebServiceImpl (from python)
-logger: Logger
+sortDicomFiles(source: String, destination: String, move: String, anonym: boolean): String
+sortDicomRTFiles(source: String, destination: String, hit: boolean, lastrtstruct: boolean, planSeparator: String): String

Abbildung 7.7: Klassendiagramm der Python Web Services

Parameter werden das Quellverzeichnis und das Zielverzeichnis, ein Parameter zur Kennzeichnung von Ionen-Daten, ein Parameter der angibt, dass das aktuellste DICOM RT Structure Set verwendet werden soll, und ein optionaler Parameter zum Anlegen eines Unterordners zur Einsortierung der Daten angegeben. Als Ergebnis wird der Pfad zum Zielverzeichnis zurückgeliefert.

### 7.7.5 VIRTUOS Web Services

Die folgenden VIRTUOS Web Services sind im Modul `nbo.service.virtuos` implementiert. VIRTUOS wurde wie oben beschrieben als C++ Toolkit (TK) eingebunden und kann über die Wrapper-Klassen aus dem Modul `nbo.wrapper.tools.virtuos` verwendet werden. Abbildung 7.6 (b) zeigt das zugehörige Klassendiagramm.

**importDicom** Mit Hilfe des `importDicom` Web Service können DICOM-Daten ins VIRTUOS-Format konvertiert werden. Als Parameter werden der Pfad vom DICOM-Quellverzeichnis, der Pfad vom VIRTUOS-Zielverzeichnis, ein Parameter zur Erzeugung der zugehörigen VIRTUOS-Plan- und VIRTUOS-Dosis-Datei, ein Parameter zur Kennzeichnung von Ionendaten, die Angabe ob ein Dummy-Plan erzeugt werden soll sowie ein optional zu erstellendes Unterverzeichnis übergeben. Als Ergebnis wird ein `ImportDicomResult`-Objekt zurückgeliefert, das den Pfad zum VIRTUOS-Verzeichnis, die Dateinamen der VIRTUOS-CT-Bildserie, der VIRTUOS-VOI-Datei, der VIRTUOS-Plan-Datei und der VIRTUOS-Dosis-Datei enthält. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**exportDicom** Mit Hilfe des `exportDicom` Web Service können VIRTUOS-Daten ins DICOM-Format konvertiert werden. Als Parameter werden der Pfad vom VIRTUOS-Quellverzeichnis und der Pfad vom DICOM-Zielverzeichnis übergeben. Als Ergebnis wird der Pfad zum DICOM-Verzeichnis zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**registerMutInfo** Mit Hilfe des `registerMutInfo` Web Services können zwei VIRTUOS-Bildserien mit Hilfe des Ähnlichkeitsmaßes *Mutual Information* miteinander registriert werden. Als Parameter werden der Pfad zum Verzeichnis der VIRTUOS-Bildserien, der Dateiname der fixen VIRTUOS-Bildserie, der Dateiname der flexiblen bzw. *floating* VIRTUOS-Bildserie, der Dateiname der neu zu erzeugenden VIRTUOS-Bildserie, die Anzahl der zur Berechnung verwendeten Datenpunkte, ein Parameter zur Aktivierung einer trilinearen Registrierung, ein Parameter zur Verwendung der *partial volume distribution* und optional die Ausmaße einer *Bounding-Box* (xmin, xmax, ymin, ymax, zmin und zmax) angegeben. Als Ergebnis wird der Dateiname der neu erzeugten VIRTUOS-Bildserie zurückgegeben. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**calculateDoseStatistics** Mit Hilfe des `calculateDoseStatistics` Web Service kann die Dosisstatistik der referenzierten VIRTUOS-Objekte berechnet werden. Als Parameter

werden eine Liste der auszuwertenden **VOIs**, der Pfad vom VIRTUOS-Verzeichnis, die Dateinamen der VIRTUOS-CT-Serie, der VIRTUOS-**VOI**-Datei, der VIRTUOS-Dosis-Datei und der VIRTUOS-Plan-Datei übergeben. Zusätzlich werden die Grenzwerte zur Berechnung der Volumina übergeben, die mehr oder weniger als eine vorgegebene Dosis erhalten haben sowie die verschriebene Dosis. Als Ergebnis wird der Pfad zu den erzeugten Dosisstatistik-Dateien zurückgegeben. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**getVois** Mit Hilfe des `getVois` Web Service werden alle **VOIs** einer VIRTUOS-**VOI**-Datei zurückgeliefert. Als Parameter werden der Pfad zum VIRTUOS-Verzeichnis und der Dateiname der VIRTUOS-**VOI**-Datei übergeben. Als Ergebnis wird eine Liste der **VOI**-Namen zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**transformCube** Mit Hilfe des `transformCube` Web Services kann eine VIRTUOS-Bildserie rigide in ein anderes Koordinatensystem transformiert werden. Als Parameter wird neben dem Pfad zum VIRTUOS-Verzeichnis zum einen der Dateiname einer bereits transformierten VIRTUOS-Bildserie übergeben, die den benötigten Transformationsvektor enthält (z.B. nach Registrierung), zum anderen wird der Dateiname der zu transformierenden VIRTUOS-Bildserie übergeben. Als Ergebnis wird der Dateiname der transformierten VIRTUOS-Bildserie zurückgegeben. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**calculateBoundingBox** Mit Hilfe des `calculateBoundingBox` Web Services wird eine Box berechnet, die das Objekt innerhalb einer Bildserie umschließt. Als Parameter werden der Pfad zum Verzeichnis der VIRTUOS-Dateien und der Dateiname der VIRTUOS-Bildserie übergeben. Als Ergebnis werden die minimale und maximale Begrenzung der BoundingBox in x-, y- und z-Achse zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

*Anmerkung:* Umgesetzt wurde hier zunächst nur eine stark vereinfachte Implementierung zur Berechnung einer *Bounding-Box* um das Gehirn. Dabei wird beim Mittelpunkt der ersten bzw. obersten Schicht gestartet und das erste Pixel mit einem Grauwert  $\neq 0$  in Z-Richtung gesucht. Die so gefundenen Koordinaten dienen als Obergrenze in Richtung der z-Achse. Die Untergrenze in z-Richtung liegt fix immer 15cm unterhalb der Obergrenze. Die maximalen Ausmaße in x- und y-Richtung werden in der Schicht der Untergrenze in Z-Richtung ebenfalls anhand des ersten gefundenen Pixels  $\neq 0$  von beiden Seiten bestimmt.

### 7.7.6 gnuplot Web Service

Der folgende gnuplot Web Service ist im Modul `nbo.service.gnuplot` implementiert. gnuplot wurde als Kommandozeilentool (CLI) eingebunden, verwendet wurden dazu die Klassen aus dem Modul `nbo.wrapper.tools.cmd`. Abbildung 7.8 zeigt das zugehörige Klassendiagramm.

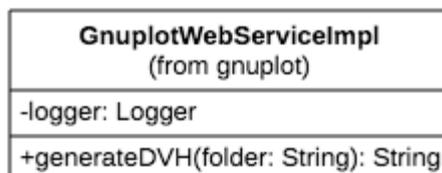


Abbildung 7.8: Klassendiagramm der gnuplot Web Services

**generateDVH** Mit Hilfe des `generateDVH` Web Service wird anhand der VIRTUOS-Dosisstatistik-Dateien ein **DVH** erzeugt und als png gespeichert. Als Parameter wird das Verzeichnis der VIRTUOS-Dosisstatistik-Dateien übergeben. Als Ergebnis wird der Pfad zum erzeugten **DVH** zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

### 7.7.7 R Web Services

Die folgenden R Web Services sind im Modul `nbo.service.rstatistics` implementiert. R wurde als Toolkit (TK) eingebunden, verwendet wurden dazu die Klassen aus dem Modul `nbo.wrapper.tools.rstatistics`. Abbildung 7.9 zeigt das zugehörige Klassendiagramm.

RStatisticsWebServiceImpl (from rstatistics)
-logger: Logger
+generateOverallDoseStatistics(directory: String, suffix: String): String
+generateOverallDoseVolumeIndizes(directory: String, voiname: String): String
+generateOverallAbsoluteVolumeIndizes(directory: String, voiname: String, dose1: String, dose2: String): String
+generateOverallMeanDVH(directory: String, voiname: String, plotall: String): String
+compare2MeanDVH(ion_directory: String, dcr_directory: String, result_directory: String, voiname: String): String
+compare3MeanDVH(ion_directory: String, dcr_directory: String, vmat_directory: String, result_directory: String, voiname: String): String

Abbildung 7.9: Klassendiagramm der R Web Services

**generateOverallDoseStatistics** Mit Hilfe des `generateOverallDoseStatistics` Web Service wird eine patientenübergreifende Dosisstatistik aus den VIRTUOS-Dosisstatistik-Dateien einzelner Patienten eines Patientenkollektivs berechnet. Als Parameter werden das Verzeichnis der VIRTUOS-Dosisstatistik-Dateien und der Dateiname der Dosisstatistiken übergeben. Als Ergebnis wird der Pfad zur neu berechneten patientenübergreifenden Dosisstatistik-Datei zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**generateOverallDoseVolumeIndizes** Mit Hilfe des `generateOverallDoseVolumeIndizes` Web Service werden für eine bestimmte **VOI** die Dosis, die 1%, 5%, 90%, 95%, 99% bzw. 100% des Volumens erhält ( $D_1, D_5, D_{90}, D_{95}, D_{99}$  bzw.  $D_{100}$ ) sowie das Volumen, das 90%, 95%, 100% bzw. 107% der Dosis erhält ( $V_{90}, V_{95}, V_{100}$  bzw.  $V_{107}$ ), berechnet. Als Parameter werden das Verzeichnis der VIRTUOS-Dosisstatistik-Dateien und der Name der **VOI** übergeben. Als Ergebnis wird der Pfad zur erzeugten Dosisstatistik-Datei zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**generateOverallAbsoluteVolumeIndizes** Mit Hilfe des `generateOverallAbsoluteVolumeIndizes` Web Service kann für bis zu zwei Dosiswerte patientenübergreifend das prozentuale Volumen einer **VOI** berechnet werden, das mit dieser absoluten Dosis abgedeckt wird ( $V_{xGy}$ ). Als Parameter werden das Verzeichnis der VIRTUOS-Dosisstatistik-Dateien, der Name der **VOI** sowie die zwei gewünschten Dosisgrenzwerte übergeben. Als Ergebnis wird der Pfad zur erzeugten Dosisstatistik-Datei zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**generateOverallMeanDVH** Mit Hilfe des `generateOverallMeanDVH` Web Service wird ein patientenübergreifendes mittleres kumulatives **DVH** für eine vorgegebene **VOI** erstellt und als Vektorgraphik (eps) gespeichert. Als Parameter wird das Verzeichnis der VIRTUOS-Dosisstatistik-Dateien und der Name der gewünschten **VOI** übergeben. Optional kann

angegeben werden, ob die einzelnen patientenspezifischen DVHs auch angezeigt werden sollen. Als Ergebnis wird der Pfad zur DVH-Datei zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**compare2MeanDVH** Mit Hilfe des `compare2MeanDVH` Web Service wird für zwei verschiedene Bestrahlungstechniken ein patientenübergreifendes mittleres kumulatives DVH für eine vorgegebene VOI erstellt. Als Parameter werden die Verzeichnisse der VIRTUOS-Dosisstatistik-Dateien der einzelnen Techniken, das Zielverzeichnis sowie der Name der gewünschten VOI übergeben. Als Ergebnis wird der Pfad zur DVH-Datei zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

**compare3MeanDVH** Mit Hilfe des `compare3MeanDVH` Web Service wird für drei verschiedene Bestrahlungstechniken ein patientenübergreifendes mittleres kumulatives DVH für eine vorgegebene VOI erstellt. Als Parameter werden die Verzeichnisse der VIRTUOS-Dosisstatistik-Dateien der einzelnen Techniken, das Zielverzeichnis sowie der Name der gewünschten VOI übergeben. Als Ergebnis wird der Pfad zur DVH-Datei zurückgeliefert. Im Fehlerfall wird eine Exception geworfen.

## 7.8 Integration der Web Services in ein WMS und Aufbau einer Workflow-Bibliothek

In diesem Kapitel soll zunächst beschrieben werden, wie die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Web Services in ein WMS eingebunden und genutzt werden können. Anschließend wird beschrieben, wie eine Basis-Workflow-Bibliothek für die einzelnen Web Services zur Nutzung in den verschiedenen Forschungsprojekten aufgebaut wurde.

### 7.8.1 Toolauswahl

Als WMS soll im Rahmen dieser Arbeit **Taverna** eingesetzt werden, da es sowohl als Desktop-Applikation (DTA) zum lokalen Design und zur lokalen Ausführung von Analyseworkflows als auch als Client-Server-System (CSS) zur zentralen Ausführung der Analyseworkflows auf einem Server zur Verfügung steht und Analyseworkflows als einziges Tool in dem de-facto Standardformat SCUFL speichert. Weiterhin ist es auf die Verwendung von Web Services spezialisiert und es verfügt über eine sehr intuitiv zu bedienende graphische Benutzeroberfläche, die kein umfangreiches technisches Know-How voraussetzt und somit auch von Wissenschaftlern mit weniger IT-Kenntnissen genutzt werden kann.

### 7.8.2 Einbindung der Web Services in Taverna

Die oben beschriebenen Web Services können über ihre WSDL als neuer WSDL service in Taverna eingebunden werden. Dabei muss lediglich die URI zur WSDL des jeweiligen Web Services angegeben werden. Abbildung 7.10 zeigt alle eingebundenen Web Services im Taverna *Service Panel*, in dem auch die lokal von Taverna angebotenen Services zur Verfügung stehen.

Die Web Services können per Drag&Drop in den Taverna *Workflow Design* Bereich gezogen werden. Der Datenfluss kann anschließend sehr einfach mit Verbindungslinien zwischen den Boxen modelliert werden, indem man mit gedrückter linker Maustaste eine Verbindungslinie von einem Ausgabewert zu einem Eingabewert zieht. Taverna ordnet die einzelnen Workflowkomponenten dann automatisch an, dies kann nicht vom Benutzer beeinflusst

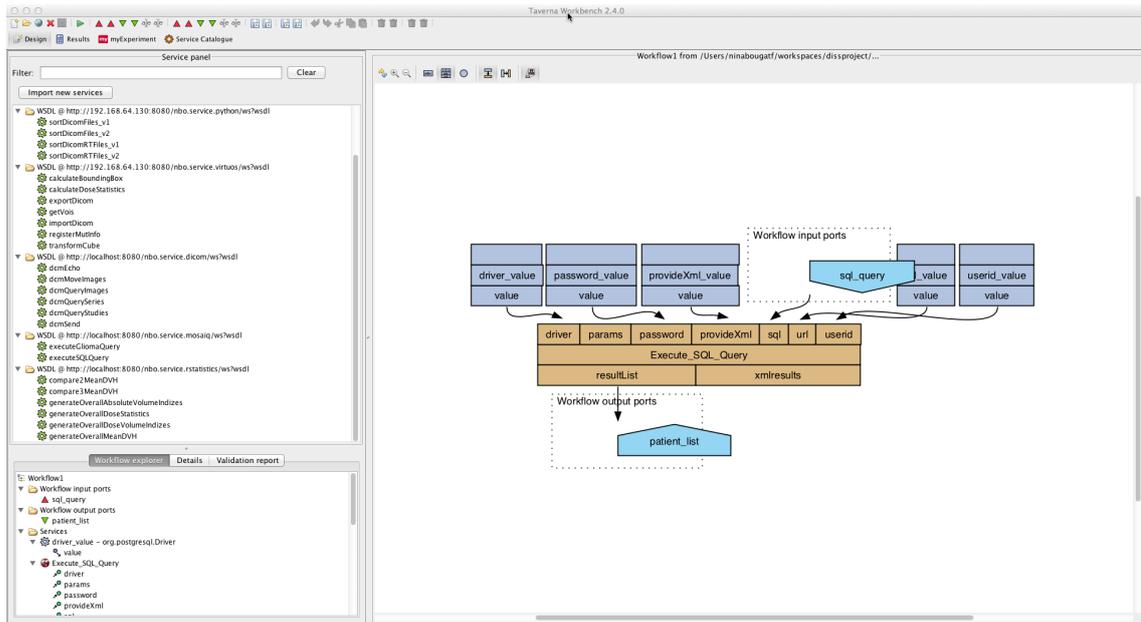


Abbildung 7.10: In Taverna eingebundene Web Services

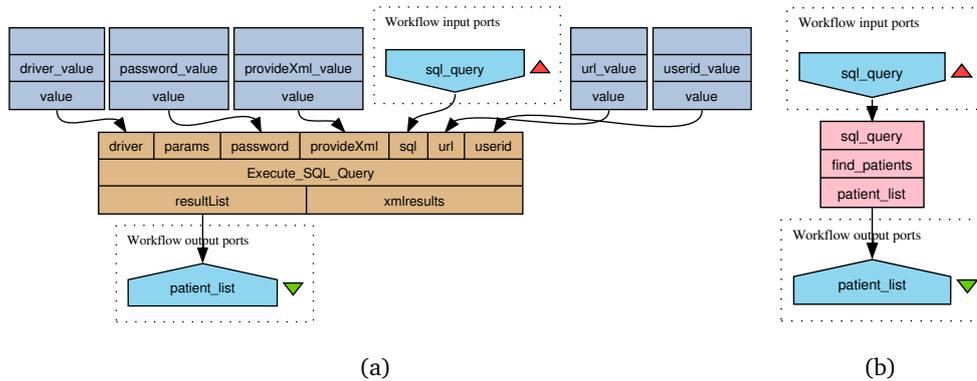
werden. Zusätzlich besteht über die per Rechtsklick erreichbaren Einstellungen der einzelnen Boxen die Möglichkeit, die Ausführung der Boxen zu parametrisieren. Eingestellt werden kann eine Parallelisierung, die Ausführung in einer Schleife, die Wiederholung im Fehlerfall sowie Einstellungen zu Verarbeitung von Listen d.h. ob ein Punktprodukt oder Kreuzprodukt der weiteren Eingabewerte in Kombination mit einer Liste erzeugt werden soll.

Weiterhin bietet Taverna sowohl *Workflow input ports* (rotes Dreieck) als auch *Workflow output ports* (grünes Dreieck) an, um die Eingabe- und Ausgabewerte des Workflows zu modellieren.

### 7.8.3 Aufbau einer Workflow-Bibliothek

Für jeden Web Service wurde zunächst ein Basis-Workflow in Taverna erstellt, der für den korrekten Aufruf des Web Services mit seinen XML-basierten Schnittstellen zuständig ist. Hierbei werden die XML Eingabe- und Ausgabeparameter soweit aufgesplittet, dass sie eine einfache Modellierung von Analyseworkflows ermöglichen. Parameter, die lediglich der Konfiguration des Web Services dienen, können dabei voreingestellt werden (z.B. die Angabe der Datenbank, die abgefragt werden soll). Dadurch wird die technische Konfiguration des Web Services gekapselt und nur die für die Analyse relevanten Parameter werden nach außen zur Verfügung gestellt. Mit Hilfe dieser Basis-Workflows können dann durch Schachtelung komplexere Analyseworkflows erstellt werden.

Abbildung 7.11 (a) zeigt beispielhaft den Basis-Workflow des HIRO Database Web Service. Der `executeSQLQuery` Web Service erwartet eine SQL-Query als Eingabewert und liefert eine Liste der gefundenen Patienten zurück. Die Konfiguration der Datenbank, die abgefragt werden soll, wird mit festen Werten initialisiert (Abb. 7.11 (a) blau) und ist später bei einem geschachtelten Aufruf dieses Workflows nicht mehr als Eingabewert sichtbar. Die für die Analyse relevante SQL-Query wird jedoch weiterhin als Eingabewert zur Verfügung



**Abbildung 7.11:** Basis-Workflow der die technische Konfiguration des Web Services kapselt (a) und Geschachtelter Workflow (b)

gestellt (Abb. 7.11 (a) türkis und rotes Dreieck). Gleiches gilt für die Ausgabeparameter (Abb. 7.11 (a) türkis und grünes Dreieck).

Das WMS Taverna bietet die Workflow-Komponente *Nested Workflow* an, mit der existierende Workflows aus einer Workflow-Datei in einen neuen Workflow eingebunden werden können. Der übergeordnete Workflow sieht dann nur noch die Eingabe- und Ausgabeparameter, die im Basis-Workflow für den Zugriff von außen konfiguriert worden sind. Abbildung 7.11 (b) zeigt einen solchen geschachtelten Workflow (rosa). Aus den verschiedenen Basis-Workflows können nun komplexere Analyseworkflows erstellt werden, die der jeweiligen Fragestellung gerecht werden.

## KAPITEL 8

---

### Analyseplattform - Diskussion der Methoden und Techniken

---

In diesem Kapitel werden die für die Analyseplattform eingesetzten Methoden, Techniken und Tools diskutiert. Als erstes wird dabei der Einsatz eines XML-basierten Datenmodells besprochen. Anschließend werden die verwendeten Softwaretools diskutiert. Danach wird auf die Verwendung von Web Services zur Integration von Analysetools und Datenbanken eingegangen, bevor Scientific Workflows zur Automatisierung von Analyseprozessen diskutiert werden.

#### 8.1 XML-basiertes Datenmodell

Zum Austausch von Daten zwischen der zentralen Forschungsdatenbank und den verschiedenen Analysetools wurde ein radioonkologisches Datenmodell konzipiert, in Java implementiert und in XML zur Verfügung gestellt.

**Vorteile** Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte logische Datenmodell vereint verschiedene etablierte Konzepte aus dem Umfeld der Onkologie und Radioonkologie. Auf der obersten Modellierungsebene wurden Konzepte der allgemeinen Tumordokumentation übernommen. Durch diese Modellierungsebene soll gewährleistet werden, dass ein Datenaustausch mit Tumordokumentationssystemen aber auch Studiendokumentationssystemen oder Forschungsdatenbanken aus dem Bereich der Onkologie gewährleistet ist.

Die nächste Modellierungsebene beinhaltet etablierte Konzepte des DICOM Standards zur Berücksichtigung von medizinischen Bilddaten. Das DICOM Format wird außerdem v.a. von aktuellen TPS unterstützt, um Bestrahlungsplanungsdaten zu speichern. Durch diese Modellierungsebene wird gewährleistet, dass auch Informationen aus DICOM-Daten über das Datenmodell ausgetauscht werden können.

Die letzte Modellierungsebene berücksichtigt mit Teilen des VIRTUOS-Datenmodells etablierte Konzepte zur Datenmodellierung aus dem Bereich der Radioonkologie, die der DICOM Standard bislang nicht in der nötigen Detailtiefe abbildet.

Im Vergleich zu einem reinen ADT/GEKID-basierten Datenmodell, wie es in Deutschland im Rahmen der gesetzlichen Meldung onkologischer Patienten an die Landeskrebsregister verpflichtend ist, beinhaltet das vorliegende logische Datenmodell vor allem auch Informationen zu Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten. Bei der alleinigen Verwendung des DICOM-Datenmodells würden hingegen nicht alle benötigten klinischen Daten berücksichtigt, das gleiche gilt für die reine Verwendung des VIRTUOS-Datenmodells.

**Nachteile** Nachteil eines solchen spezifischen Datenmodells für die Radioonkologie ist, dass es bei neuen Merkmalen erst erweitert und angepasst werden muss, bevor es weiter-

verwendet werden kann. Abhilfe hierfür würden generische Datenmodelle schaffen, die z.B. wie i2b2 auf dem [EAV-Modell](#) basieren.

Darüber hinaus wurde das zentrale Datenmodell bis in alle Tiefe bislang nur im Kontext der beiden Datenbank Web Services zur Abfrage der Daten verwendet, jedoch nicht bei der Verwendung der einzelnen Analysetools. Dies lag vor allem daran, dass die VIRTUOS-Tools überwiegend dateipfad-basiert verwendet werden und diese Dateipfade im zentralen Datenmodell nicht berücksichtigt wurden.

**Vergleich mit anderen Methoden, Techniken und Tools** Aktuell gibt es kein allgemeingültiges logisches Datenmodell für die Radioonkologie, i.d.R. entwirft jeder ein eigenes Datenmodell das den jeweiligen Anforderungen entspricht. Law et al. [130] orientieren sich dabei z.B. sehr stark am [DICOM-Standard](#), Roelofs et al. [175] verwenden ein sehr schlankes Datenmodell und orientieren sich dabei ebenfalls am [DICOM-Standard](#) und ergänzen Basisangaben zu Diagnosen und zu Prozeduren. Skripcak et al. [191] verwenden für jede Studie ein eigenes Datenmodell, das sich an den Studien-CRFs orientiert. Lambin et al. [125] und Mayo et al. [142] haben sich zusammen mit ihren Forschungspartnern jeweils auf ein gemeinsames Datenmodell zum Datenaustausch verständigt,

Viel wichtiger als ein allgemeingültiges Datenmodell ist hingegen die semantische Annotation des Datenmodells mit Hilfe von allgemeingültigen medizinischen Ontologien, um die semantische Interoperabilität zwischen verschiedenen Datenmodellen zu gewährleisten. Neben allgemeinen medizinischen Konzepten in Form von Ontologien, Klassifikationen und Terminologien (wie z.B. SNOMED-CT, NCI Thesaurus, ICD, Semantic DICOM, UMLS, CTCAE etc.) wurde von Dekker et al. [137] bereits eine allgemeingültige Ontologie zur semantischen Annotation von radioonkologischen Daten (*Radiation Oncology Ontology*) aufgebaut, die die zuvor genannten Konzepte für den Bereich der Radioonkologie vereint und um fehlende radioonkologische Konzepte erweitert.

**Geplante Weiterentwicklungen** Zukünftig soll ein [XML](#) Schema für die vorliegende Datenmodell erzeugt werden, damit es nicht nur wohlgeformt, sondern auch valide ist. Darüber hinaus soll das Datenmodell konsequent für alle Daten- und Analyse-Web-Services umgesetzt werden.

Weiterhin könnte das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Datenmodell in ein generisches Datenmodell überführt werden. Dadurch wird das Datenmodell nicht nur für den Bereich der Radioonkologie erweiterbar, sondern es könnten insbesondere auch andere Fachbereiche berücksichtigt werden. In diesem Kontext ist es sinnvoll, das Datenmodell ebenfalls gleich mit existierenden Ontologien semantisch zu annotieren, um eine bessere semantische Interoperabilität mit anderen Datenmodellen zu erreichen. Hierfür kommt neben den genannten allgemeinen Konzepten und Ontologien aus dem medizinischen Bereich wie z.B. mit SNOMED-CT v.a. die bereits erwähnte *Radiation Oncology Ontology* [137] in Frage.

## 8.2 Eingesetzte Softwaretools

Für die Kommunikation der medizinischen Bilddaten im [DICOM-Format](#) wurde das dcm4che Toolkit ausgewählt, für den Empfang der [DICOM-Daten](#) wurde dcm4che eingesetzt und für die Vorbearbeitung der [DICOM-Daten](#) wurde pydicom verwendet. Zur Auswertung der Daten wurden verschiedene radioonkologische Analysetools ausgewählt. Neben dem Statistiktool R, die überwiegend für alle statistischen Berechnungen und Diagramme verwendet worden ist, wurde im Rahmen dieser Arbeit VIRTUOS sowohl als Bild- als auch als Dosisanalysetool ausgewählt, da es alle für die initiale Machbarkeitsstudie benötigten

Analysertools (Registrierung, DVH und Dosisstatistik) umfasste. Nachfolgend wird auf die einzelnen Tools eingegangen.

### 8.2.1 DICOM-Tools dcm4che, dcmtk und pydicom

**Vorteile** Vorteil für die Verwendung von dcm4che war die Verfügbarkeit in der Programmiersprache Java, mit der eine nahtlose Integration in die java-basierte Web Service Architektur geschaffen werden konnte.

Die Vorteile der dcmtk waren vor allem das breite Spektrum an verfügbaren Funktionen und Konfigurationsmöglichkeiten sowie die Stabilität des Tools, das bereits in vielen Softwaresystemen zum Einsatz kam.

Die python-basierte Bibliothek pydicom wurde gewählt, da hier auf vorhandene Skripte zur Verarbeitung von DICOM-RT-Ion-Daten aus dem HIT zurückgegriffen werden konnte und dadurch das Rad nicht neu erfunden werden musste. Neben den klassischen Vorteilen einer Skriptsprache war das pydicom Tool sehr robust gegenüber der Verarbeitung der verschiedenen DICOM-RT-(Ion)-Formate.

**Nachteile** Nachteil bei der Verwendung von dcm4che war die schlechte Projekt- und Codedokumentation, dadurch war die Behebung von Problemen bei der initialen Implementierung teilweise sehr aufwendig. Bei der Implementierung des DICOM-Receiver wurde daher auf dcmtk zurückgegriffen, bei dem keine größeren Probleme aufgetreten sind.

Nachteil bei der Verwendung von pydicom waren lediglich die nicht nachvollziehbaren Fehlermeldungen, die bei der Vorverarbeitung von DICOM-Daten v.a. im Kontext von Encoding-Problemen aufgetreten sind.

**Vergleich mit anderen Methoden, Techniken und Tools** Da die Implementierung der service-orientierten und workflow-basierten Analyseplattform in Java erfolgen sollte, wurde initial das dcm4che Toolkit für die Implementierung ausgewählt. Nach einigen Schwierigkeiten bei der Implementierung der verschiedenen DICOM Web Services wurde bei den weiteren DICOM-Tools auf andere Tools (dcmtk, pydicom) gesetzt, obwohl diese auch in dcm4che implementiert hätten werden können.

Da viele der existierenden DICOM-Tools auf dem dcmtk basieren, hat sich dieses Toolkit in dem Bereich etabliert. Es wurde schon in vielen Einsatzszenarien getestet und läuft dadurch sehr stabil. Als Alternative hierzu wäre der Einsatz von GDCM vorstellbar. Auch dieses Toolkit findet mittlerweile Anwendung in einer DICOM-Applikation des HIT, dennoch gibt es bislang keinen Grund, dcmtk auszutauschen.

Als Alternative zum Einsatz des pydicom Toolkits hätten auch die anderen o.g. Toolkits eingesetzt werden können, jedoch wäre hier der Implementierungsaufwand höher gewesen, da auf keine Vorarbeiten aus dem Bereich der Vorverarbeitung von DICOM-RT-Daten zurückgegriffen werden konnte. Generell sind Skriptsprachen für diesen Zweck sehr gut geeignet.

**Geplante Weiterentwicklungen** Grundsätzlich wäre eine Austausch der dcm4che Web Services durch neue dcmtk Web Services vorstellbar. Darüber hinaus müssen die mit pydicom entwickelten Skripte zur Vorverarbeitung der Daten vereinheitlicht und besser strukturiert werden.

### 8.2.2 Statistiktool R

**Vorteile** Vorteil der Verwendung von R ist die freie Verfügbarkeit als Integrierte Entwicklungsumgebung (**IDE**) und Command Line Interface (**CLI**), die Vielzahl an statistischen und graphischen Funktionen und die Vielzahl an Erweiterungsmöglichkeiten durch zusätzliche Pakete. Durch die Programmierschnittstelle kann das Tool sehr flexibel eingesetzt und angepasst werden, deswegen ist es vor allem in der Forschung sehr beliebt. Weiterhin besteht die Möglichkeit einen R-Server einzusetzen, der zentral zur Verfügung gestellt werden kann.

**Nachteile** Nachteil bei der Verwendung von R sind teilweise lange Rechenzeiten, da die einzelnen Berechnungsschritte sequentiell abgearbeitet werden. Eine Parallelisierung der Berechnungen ist zwar grundsätzlich möglich, muss allerdings explizit implementiert werden. Weiterhin sind für die Verwendung entsprechende Programmierkenntnisse in R erforderlich, was eine Hürde für Nutzer ohne Programmierkenntnisse darstellt.

**Vergleich mit anderen Methoden, Techniken und Tools** Gängige Tabellenkalkulationsprogramme und SigmaPlot kamen aufgrund der fehlenden Programmierschnittstelle für diese Arbeit nicht in Frage. SPSS und SAS bieten diese Schnittstellen zwar an, sind jedoch nicht frei verfügbar und nicht so flexibel erweiterbar wie R.

**Geplante Weiterentwicklungen** Zukünftig müssen die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten R-Tools noch besser strukturiert und so erweitert werden, dass sie auch von anderen Wissenschaftlern über die zugehörige Web Service Schnittstelle problemlos genutzt werden können.

### 8.2.3 Bild- und Dosisanalysetool VIRTUOS

**Vorteile** Vorteil der Verwendung von VIRTUOS als Bibliothek bzw. Toolkit ist v.a. die umfangreiche Verfügbarkeit verschiedenster Bild- und Dosisanalysetools zugeschnitten auf den Bereich der Strahlentherapie. Neben verschiedensten Segmentierungs- und Registrierungs-tools wird insbesondere auch die Analyse von Bestrahlungsplänen und Dosisverteilungen in Form von Dosisstatistiken und **DVHs** unterstützt, was zu Beginn dieser Arbeit bei anderen Toolkits (**TK**) noch nicht der Fall war.

**Nachteile** Nachteil bei der Verwendung von VIRTUOS ist zum einen das proprietäre Bild- und Bestrahlungsplanungsdatenformat. Da in der Strahlentherapie Heidelberg alle RT-Daten im **DICOM**-Format vorliegen, müssen die Daten für die Analyse zunächst in das VIRTUOS-Format konvertiert werden. Da die **DICOM**-RT-Daten je nach Hersteller stark in Ihrer Struktur variieren, werden per se nicht alle Herstellerformate von VIRTUOS unterstützt. Zu den nicht-unterstützten Formaten gehörten neben den **DICOM**-RT-ION Formaten auch das in Heidelberg vorliegende stark veraltete Helax-**DICOM**-Format sowie das Tomotherapie-**DICOM**-Format. Dadurch waren Anpassungen im Sourcecode notwendig, die jeweils ausführlich getestet und evaluiert werden mussten, bevor sie verwendet werden konnten. Diese Nachteile konnten aber durch den zusätzlichen Entwicklungsaufwand ausgeglichen werden, obgleich sie bei neuen Herstellerformaten erneute notwendig werden können.

Ein weiterer Nachteil war die enge Kopplung der VIRTUOS-Tools an die Graphische Benutzeroberfläche (**GUI**). Daher war es an vielen Stellen notwendig, den Sourcecode der Tools anzupassen bzw. von allen graphischen Komponenten zu befreien. Auch diese Anpassungen erforderten Tests zur Sicherstellung der Funktionalität.

Da VIRTUOS eine fixe Anzahl möglicher Dosiswerte (Dose-Bins) vorgibt, wird der reale Dosisbereich beim Import von DICOM-RT-Daten auf eine feste Anzahl Dosiswerte abgebildet. Bei patientenübergreifenden Dosisanalysen besteht dadurch das Problem, dass die einzelnen Dose-Bins bei unterschiedlichen Patienten unterschiedliche reale Dosiswerte repräsentieren. Beim Erstellen von patientenübergreifenden mittleren kumulativen DVHs muss daher zunächst eine Normierung auf die verschriebene Dosis vorgenommen werden, bei der Rechenungenauigkeiten entstehen. Insgesamt haben die einzelnen Dose-Bins dadurch nicht exakt die gleichen Abstände, so dass bei der Bildung eines Mittelwerts der einzelnen DVHs teilweise nicht jeder Patient zum Mittelwert beiträgt. Dadurch entstehen zackige mittlere DVHs. Daher wurden für die Berechnung des mittleren kumulativen DVHs nur Dosiswerte berücksichtigt, zu denen alle Patienten beitragen. Zusätzlich wurde ein Glättung der Kurve durchgeführt, um den Verlauf geschmeidiger darzustellen. Weiterhin standen in VIRTUOS keine Tools zur Berechnung von HI, IC, ID und CI zur Verfügung. Diese wurden im Rahmen dieser Arbeit z.T. in R implementiert, nutzen aber die in VIRTUOS erzeugten Dosisstatistiken und DVH-Daten.

**Vergleich mit anderen Methoden, Techniken und Tools** Im Bereich der Bilddatenanalyse spielen vor allem Toolkits (s. Tabelle 6.2) eine Rolle für diese Arbeit, da sie entsprechende Programmierschnittstellen mit sich bringen und als Bibliothek unabhängig von Ihrer Entwicklungsumgebung oder Applikation verwendet werden können.

Im Bezug auf Bildverarbeitungstools ist darunter MITK [154] besonders relevant, da es die Funktionalität von VTK und ITK für den Bereich der medizinischen Bildverarbeitung vereint. MITK nutzt allerdings ebenfalls eigene Datenformate, was eine Konvertierung der Daten gleichfalls erforderlich macht. Entscheidend war jedoch, dass zu Beginn dieser Arbeit noch keine radioonkologischen DICOM-RT-Datenformate und zugehörigen Analysetools von MITK unterstützt wurden.

Die RTToolbox [222] war zu Beginn dieser Arbeit ebenfalls noch nicht verfügbar. Sie stellt mittlerweile aber eine gute Alternative zu den VIRTUOS-Bibliotheken dar, da sie im Bereich der Dosisanalysetechniken bereits DVHs, Dosisstatistiken, HI und CI, sowie TCP und NTCP Berechnungen unterstützt. Neben den spezifischen VIRTUOS- und MITK-Formaten wird insbesondere auch das DICOM-RT-Format von dem Toolkit unterstützt, jedoch sind auch hier noch nicht alle herstellerspezifischen Ausprägungen getestet. Weiterhin stellt die RTToolbox keine klassischen Bildanalysetools und insbesondere keine Registrierungstools zur Verfügung. Hierfür müssten weitere Bildanalyse-Toolkits (wie z.B. MITK) oder spezielle Bildregistrierungs-Toolkits (wie z.B. ITK oder Plastimatch) eingebunden werden.

Weitere häufig eingesetzte Bild- und Dosisanalysetools im Bereich der Strahlentherapie sind SlicerRT [168] und CERR [45], die sowohl alle benötigten Dosisanalysetools zur Verfügung stellen als auch über einige Bildanalysetools verfügen. Beide stehen bislang jedoch nicht als Toolkit zur Verfügung, sondern primär als Desktop-Applikationen. Daher wären auch hier Entwicklungsarbeiten notwendig gewesen, um die benötigten Funktionalitäten GUI-unabhängig nutzen zu können. Offen bleibt hier ebenfalls, wie viele herstellerspezifische DICOM-RT-Formate der klinischen Realität tatsächlich unterstützt werden.

**Geplante Weiterentwicklungen** Zukünftig könnten neben den VIRTUOS-Tools auch andere Toolkits für einzelne Analysetools eingesetzt werden, besonders interessant ist dabei v.a. die RTToolbox, da sie über alle benötigten Funktionen verfügt und ihre Schnittstellen bereits Common Toolkit (CTK)-basiert und damit vereinheitlicht bzw. standardisiert sind. Dadurch ist gegenüber VIRTUOS ein geringerer Implementierungsaufwand zu erwarten. Interessant wäre zunächst ein direkter Vergleich der vorhandenen VIRTUOS-Tools mit

den zugehörigen Tools der RTToolbox. In zukünftigen Projekten werden aber auch Tools zur Dosisakkumulation auf Basis des gleichen BPL-CTs benötigt, die in VIRTUOS noch implementiert werden müssten, in der RTToolbox aber schon zur Verfügung stehen und als neues Tool mit vergleichsweise geringem Aufwand eingebunden werden könnten. Gleiches gilt für Tools zur Berechnung von CI, TCP und NTCP, die in der RTToolbox zur Verfügung stehen.

Tools zur Berechnung von weiteren Kennzahlen im Hinblick auf die Dosisabdeckung im Zielvolumen und den Risikoorganen wie z.B. die minimale Dosis in x% des Volumens ( $D_{x\%}$ ) und das relative Volumen, das mindestens x% der verschriebenen Dosis erhalten hat ( $V_{x\%}$ ), aber insbesondere auch das relative Volumen, das mindestens x Gy erhalten hat ( $V_{xGy}$ ) müssen sowohl in VIRTUOS als auch in der RTToolbox implementiert werden.

### 8.3 Integration von Analysetools und Datenbanken mit Web Services

Zur Standardisierung der Schnittstellen der benötigten Datenquellen und Softwaretools wurde ein service-orientierter Ansatz gewählt, der Web Services zur Implementierung der Schnittstellen verwendet. Sowohl die Analysetools als auch die Forschungsdatenbank wurden als *Analyse Service* bzw. *Daten Service* zur Verfügung gestellt.

**Vorteile** Web Services vereinfachen den Zugriff auf und das Teilen von Daten-Ressourcen und von Algorithmen [223] wie im Rahmen dieser Arbeit z.B. die Web Services zum Zugriff auf die HIRO Forschungsdatenbank sowie die Web Services zum Zugriff auf die VIRTUOS Tools.

Vorteil der Verwendung von Web Services sind die wohldefinierten, veröffentlichten, standardisierten XML-basierten Schnittstellen sowohl zu Datenbanken als auch zu Analysetools. Durch die Standardisierung der Schnittstellen von Datenbanken und Analysetools mit Hilfe von Web Services, wird eine wesentlich breitere Zielgruppe erreicht, da die Web Service Standards weit verbreitet sind.

Das generische Konzept ermöglicht sowohl die einfache Nutzung von existierenden Tools auch als eine einfache Einbindung neuer Tools zur Erweiterung des Analyseprozesses. Weiterhin können Tools in Abhängigkeit von den Anforderungen der jeweiligen Fragestellung leicht durch alternative Tools ersetzt werden (z.B. Austausch des Registrierungsverfahrens für die Registrierung in einer anderen Körperregion).

Tool-Entwickler sich nicht auf einen gemeinsamen Schnittstellenstandard einigen, sondern sie können die XML-basierten und weit verbreiteten Web Service Standards nutzen, die bereits von sehr vielen Plattformen unterstützt werden.

Weiterhin ist es möglich, Tools zu nutzen, die auf anderen Betriebssystemen oder entfernten Plattformen zur Verfügung stehen. Wissenschaftler können dadurch von ihrem Arbeitsplatz aus auf Daten und Algorithmen zugreifen, die auf entfernten Systemen verfügbar sind [223]. Dadurch sind v.a. Bildverarbeitungstools immer *on-demand* verfügbar und können sofort genutzt werden [94].

Weiterhin können Web Services auch innerhalb einer Forschergruppe aber auch über die Grenzen einer Organisation hinweg gemeinsam genutzt werden, ohne dass das Analysetool oder der Sourcecode freigegeben werden muss. Die einzige Voraussetzung hierfür ist eine funktionierende Netzwerkverbindung. Durch die Verwendung des SOAP-Protokolls kann zusätzlich eine entsprechende Authentifizierung und Autorisierung zum Zugriff auf die Web Services realisiert werden.

**Nachteile** Im wissenschaftlichen Bereich besteht das Problem, dass die Benutzer d.h. die Wissenschaftler i.d.R. kein tiefes technisches Know-How im Bereich der Enterprise Application Integration (EAI) haben und zu viel Arbeit und Zeit investieren müssten, um diese Tools sinnvoll nutzen zu können [223]. Daher ist es wichtig, dass die technischen Schnittstellen zum Aufruf der Web Services schon vorkonfiguriert sind.

Die lose Kopplung der verschiedenen Daten- und Analyse Services bietet maximale Flexibilität bei der Tool-Auswahl, jedoch geht damit auch eine gewisse Heterogenität vor allem im Bezug auf die verschiedenen Datenmodelle einher.

Das jeweilige Datenmodell der Datenbank oder des Analysetools muss entweder auf ein zentrales XML-basiertes Datenmodell abgebildet werden oder es ist ein Mapping der Datenmodelle bei jedem Aufruf verschiedener Tools notwendig. Je nach Verschiedenartigkeit der Datenmodelle kann dies sehr komplex werden.

Ein weiterer Nachteil ist, dass es bislang kaum Bildverarbeitungstools gibt, die eine Web-Service-Schnittstelle anbieten. Dadurch ist es immer notwendig, die benötigten Tools erstmal eine Web Service Schnittstelle implementieren, bevor man sie nutzen kann.

**Vergleich mit anderen Methoden, Techniken und Tools** Grundsätzlich ist das Konzept der SOA keine komplett unbekanntes Architekturmuster, sondern vereint die Vorteile bereits länger existierender Architekturmuster aus dem Bereich der verteilten Systeme wie z.B. Client-Server- oder auch Peer-to-Peer-Architekturen. SOA müssen nicht zwingend mit Web Services implementiert werden, sondern wurden besonders in der Anfangszeit auch mit konventionellen Middleware-Techniken wie z.B. RPC oder Common Object Request Broker Architecture (CORBA) oder Techniken aus dem Bereich der EAI implementiert [172].

Eine aktuell sehr populäre Alternative zu den in dieser Arbeit verwendeten SOAP-basierten Web Services sind REST Web Services. Im Gegensatz zu SOAP unterstützt REST von sich aus jedoch keine eigenen Verschlüsselungs- und Authentifizierungsmethoden, diese müssten separat implementiert werden, daher wurde SOAP in dieser Arbeit bevorzugt.

Im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung steht seit kurzem das Common Toolkit (CTK) zur Vereinheitlichung der Kommandozeilenschnittstellen von Analysetools zur Verfügung, das auf den Plugin-Spezifikationen der OSGi Alliance (OSGi) basiert. Die Kommandozeilenschnittstellen verfügen über eine selbstbeschreibende XML-basierte Schnittstelle zur Beschreibung der Ein- und Ausgabewerte, die ebenfalls in einer *Service Registry* angemeldet werden können. Jedoch können die Tools durch die reine CTK Standardisierung nicht ohne Zusatzaufwand in einem Netzwerk aufgerufen werden.

**Geplante Weiterentwicklungen** Zukünftig sollen die im Rahmen dieser Arbeit implementierten Web Services auf zentralen Analyseservern betrieben und über ein zentrales Verzeichnis (*Service Registry*) zur Verfügung gestellt werden, damit sie gemeinsam genutzt werden können. Zuvor müssen die Web Services jedoch noch durch Verschlüsselung und Authentifizierung vor unbefugtem Zugriff geschützt werden.

Weiterhin sollen die vorhandenen Wrapperklassen um eine CTK-basierte Wrapperklasse erweitert werden, um CTK-basierte Analysetools wie z.B. die RTToolbox oder MITK als Web Service anbieten und nutzen zu können.

## 8.4 Scientific Workflows zur Automatisierung von Analyseprozessen

Zur Automatisierung der verschiedenen in dieser Arbeit realisierten Analyseprozesse wurden Scientific Workflows verwendet, die mit Hilfe des [SWMS](#) Taverna modelliert und ausgeführt worden sind.

**Vorteile** Ein großer Vorteil bei der Verwendung von Scientific Workflows ist die graphische Repräsentation des Analyseprozesses, durch die die Nachvollziehbarkeit wesentlich erhöht wird. Die graphische Repräsentation erlaubt eine abstrakte Sicht auf das wissenschaftliche Experiment. Unterstützt wird dies insbesondere durch die *Workflow Design* Komponente des eingesetzten [WMS](#), in der die Workflows i.d.R. komfortabel per Drag&Drop erstellt und bearbeitet werden können, ohne dass Programmierkenntnisse erforderlich sind.

Scientific Workflows können in einem [XML](#)-basierten Format wie z.B. [SCUFL](#) gespeichert und dadurch an andere [SCUFL](#)-fähige [WMS](#) und auf andere Plattformen übertragen werden. Die Speicherung in einem allgemeingültigen Format wie z.B. [SCUFL](#) ermöglicht weiterhin den Austausch und die gemeinsame Nutzung von Scientific Workflows in einer Forschergruppe.

Durch den Aufbau einer Bibliothek von Basis-Workflows für jeden Web Service wird die technische Konfiguration zum Aufruf des Services gekapselt, dadurch können Wissenschaftler ohne umfangreiches technisches Know-How sich vollständig auf ihre wissenschaftliche Fragestellung konzentrieren.

Mit Hilfe eines [WMS](#) wird die Wiederausführung von Workflows stark vereinfacht. Außerdem können sich wiederholende Schritte leichter automatisiert und parallelisiert werden. Auch der Zugang zu High-Performance Rechen-Clustern wird durch workflow-basierte Techniken erleichtert.

Während die Workflows i.d.R. auf lokalen Systemen erstellt und getestet werden, können sie zur Ausführung auch in eine zentrale Serverumgebung übertragen werden, die Zugriff auf alle relevanten Daten- und Analyse-Services hat und über eine bessere Rechenperformance als das normale Arbeitsplatzsystem verfügt.

Mit Hilfe von Workflows und [WMS](#) wird jeder Schritt des wissenschaftlichen Experiments aufgezeichnet (*Provenance*). Dadurch können alle Zwischen- und Endergebnisse des Experiments bis ins Detail nachvollzogen und gespeichert werden, was die Transparenz des wissenschaftlichen Experiments deutlich erhöht. Dies ist besonders wichtig im Bereich der Sekundärnutzung klinischer Daten für die Forschung vor allem auch im onkologischen Bereich, da die verwendeten Daten sehr heterogen sind und in unterschiedlichster Qualität vorliegen.

**Nachteile** Das [SCUFL](#)-Format wird noch nicht von allen [WMS](#) unterstützt. Nicht alle [WMS](#) haben eine graphische *Workflow Design* Komponente (z.B. Pegasus). Die meisten [WMS](#) wurden ursprünglich nicht für die Bildverarbeitung entworfen, daher fehlen i.d.R. einige typische Funktionen wie z.B. die Unterstützung des [DICOM](#)-Formats.

**Vergleich mit anderen Methoden, Techniken und Tools** Im Vergleich zum klassischen Skripting Ansätzen können Workflows in einem standardisierten Format gespeichert und ausgetauscht werden und sind dabei unabhängig vom jeweiligen Betriebssystem. Weiterhin erhöht ihre graphische Repräsentation die Nachvollziehbarkeit und Wiederverwendbarkeit des Analyseprozesses. Insbesondere sind keine Programmierkenntnisse erforderlich, um einzelne Analysetools in einem Analyseprozess zu kombinieren. Zusätzlich ist ein Aufruf

von verteilten Analysetools in einem Netzwerk nur mit zusätzlichem Programmieraufwand möglich.

*Pipelining* bzw. *Data Flow Programming* und *Visual Data Flow Programming* Ansätze aus dem Bereich der Bildverarbeitung haben mit Workflows vor allem die Datenflussorientierung gemein. Im Vergleich dazu können Workflows jedoch unabhängig von der jeweiligen Entwicklungsumgebung auch in andere WMS übertragen werden.

Große Ähnlichkeit hat v.a. der *Visual Data Flow Programming* Ansatz mit der graphischen Modellierung von Workflows. Jedoch können bei ersterem häufig nur Analysetools eingebunden werden, die in der jeweiligen Entwicklungsumgebung zur Verfügung stehen, zu denen i.d.R. keine netzwerkbasierenden Analysetools gehören. Weiterhin werden i.d.R. keine patientenübergreifenden Analysen unterstützt. *Scientific Workflows* können als eine Weiterentwicklung des *Visual Data Flow Programming* Ansatzes angesehen werden mit dem Unterschied, dass sie in XML-basierten, standardisierten Format gespeichert werden und verschiedenste Analysetools einbinden können d.h. nicht auf die zugrundeliegende Entwicklungsumgebung (IDE) beschränkt sind und bei Bedarf auch über ein Netzwerk aufgerufen werden können.

Scientific Workflows profitieren von den existierenden Techniken aus dem Bereich der Geschäftsprozesse, unterscheiden sich jedoch von ihnen aufgrund ihrer unterschiedlichen Anforderungen, die durch die weite Bandbreite von Problemstellungen aus Forschung und Entwicklung resultieren [134] [202]. Im Vergleich zu den kontrollflussorientierten Geschäftsprozessen (*Business Processes*) aus dem Bereich der EAI sind Workflows datenflussorientiert, um wissenschaftliche Ergebnisse möglichst einfach und schnell aus Rohdaten herleiten zu können [134]. Weiterhin sind Geschäftsprozesse statisch und verändern sich selten, wohingegen Scientific Workflows flexibel an neue Fragestellungen angepasst werden können müssen [202]. Da die Hauptanwendergruppe von Geschäftsprozessen v.a. Softwareentwickler sind [202], ist ein gewisses technisches Know-How erforderlich, um Geschäftsprozesse zu implementieren. Wissenschaftler sind zwar Experten in ihrem Fachbereich, verfügen aber nicht zwingend über das benötigte technische Know-How, daher werden in wissenschaftlichem Kontext eher Scientific Workflows eingesetzt [202].

**Geplante Weiterentwicklungen** Im Rahmen dieser Arbeit wurde noch eine ältere Version des Taverna WMS verwendet, das die Workflows noch in einem proprietären Taverna-basierten Format (t2flow) speichert. Neuere Versionen des WMS verwenden jedoch das weiter verbreitete Standardformat SCUFL für Workflows. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Workflows sollten zukünftig in das neue Format überführt werden, damit sie auch in anderen WMS ausgeführt und getestet werden können.

Weiterhin wurde die Möglichkeiten zur Parallelisierung von Analyseschritten in unterschiedlichen Prozessen im Rahmen dieser Arbeit noch nicht voll ausgenutzt, dadurch kann die Analysedauer möglicherweise nochmal deutlich reduziert werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass die Analysetools entweder multithreading-fähig sind oder alternativ mehrere Installationen bzw. Instanzen der Analysetools zur Verfügung stehen, die parallel genutzt werden können (letzteres wäre v.a. bei den verwendeten VIRTUOS-Tools notwendig, diese standen im Rahmen dieser Arbeit aber versions- und lizenzbedingt in nur einer Instanz zur Verfügung).

Weiterhin werden die Workflows im Rahmen dieser Arbeit auf einem lokalen System ausgeführt. Zukünftig soll ein zentraler WMS Server (z.B. Taverna Server) eingeführt werden, mit dem die Analysen an zentraler Stelle und ggf. besserer Performance ausgeführt werden können. Zusätzlich soll die im Rahmen dieser Arbeit aufgebaute Workflow-Bibliothek an

zentraler Stelle zur Verfügung gestellt werden, damit sie auch von anderen Wissenschaftlern genutzt werden kann.

## **Teil IV**

# **Evaluation des Ansatzes anhand einer typischen radioonkologischen Fragestellung**



## KAPITEL 9

---

### Nachweis der generellen Machbarkeit anhand einer typischen radioonkologischen Fragestellung

---

Mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Forschungsdatenbank (s. Teil II) und Analyseplattform (s. Teil III) können nun automatisierte patientenübergreifende Auswertungen standardisiert durchgeführt werden. Die in diesem Kapitel beschriebene Fragestellung diene als Grundlage für die initiale Auswahl der Analysetools und die initiale Implementierung der Analyseplattform. Mit ihr soll die generelle Machbarkeit des gewählten Ansatzes gezeigt werden (**Technisches Ziel 3**). Dabei soll gezeigt werden, dass mit klinischen Routinedaten, die vollständig in der HIRO Forschungsdatenbank vorliegen, und der in dieser Arbeit entwickelten Analyseplattform eine vollständig automatisierte Analyse durchgeführt werden kann.

#### 9.1 Automatische Rezidivanalyse bei Partikeltherapiepatienten mit einem Gliom

Die generelle Machbarkeit soll beispielhaft anhand einer vollständig automatisierten Rezidivanalyse bei Patienten mit einem Gliom gezeigt werden, die am HIT bestrahlt worden sind (**Radioonkologische Fragestellung 1**). Ein Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission der Universität Heidelberg liegt unter der Nummer S-421/2015 vor.

Zunächst erfolgt eine genauere Beschreibung der Fragestellung sowie des Patientenkollektivs und der verwendeten Daten. Nach einer Analyse und Beschreibung der notwendigen Analyseschritte kann im nächsten Schritt der konkrete Analyseworkflow modelliert werden. Anschließend werden dann die Ergebnisse der automatisierten Dosis-Volumen-Analyse präsentiert. Danach wird auf die Bewertung der Ergebnisse eingegangen. Zuletzt wird die Bedeutung des Projektes für diese Arbeit aufgezeigt.

##### 9.1.1 Beschreibung der Fragestellung

Um das Rezidivverhalten von Tumorerkrankungen besser zu verstehen, wird mit Hilfe von Rezidivanalysen geprüft, wieviel Dosis bei der primären Bestrahlung im Bereich des Rezidivs verabreicht wurde. Hierzu ist es notwendig, die Dosis der primären Bestrahlung mit den Rezidivkonturen zu überlagern, um eine Dosisstatistik im Bereich des Rezidivs berechnen zu können. Im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie soll gezeigt werden, dass solche Fragestellungen mit den in dieser Arbeit entwickelten Analysetools in einem vollständig automatisierten Analyseworkflow beantwortet werden können.

### 9.1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Da die geplante Rezidivanalyse vollständig automatisiert durchgeführt werden soll, war es notwendig eine Tumorentität zu wählen, bei der eine vollständig automatisierte Registrierung der Bildserien zum Zeitpunkt der Primärbestrahlung und zum Zeitpunkt des Auftretens des Lokalrezidivs möglich ist. Dies ist aufgrund der starren Schädelknochen v.a. im Bereich von Hirntumoren möglich, daher wurden für dieses Projekt Patienten mit einem Gliom (unabhängig vom Grading) ausgewählt.

Darüber hinaus musste sichergestellt sein, dass für diese Analyse alle relevanten Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten im DICOM-Format in der HIRO Forschungsdatenbank vorliegen. Da die HIRO Forschungsdatenbank initial im Rahmen des ULICE-Projekts für die Partikeltherapie aufgebaut worden ist (s. Kap. 4.1.1) und die Daten ab dem Beginn der Bestrahlung im HIT vorliegen, wurden Partikeltherapiepatienten für dieses Projekt ausgewählt.

Da eine Konturierung des Lokalrezidivs im Rahmen der standardmäßigen Nachsorge nicht durchgeführt wird, war ein weiteres Einschlusskriterium die Bestrahlung des Lokalrezidivs im HIT, da in diesem Fall eine Konturierung für die Bestrahlung des Lokalrezidivs vorliegt und diese im Rahmen dieses Projektes als Annäherung für das Lokalrezidiv verwendet werden kann.

Zusammengefasst ergeben sich damit die folgenden Einschlusskriterien:

- Patienten mit einem Gliom
- Primär- und Rezidivbestrahlung im HIT im Zeitraum 2009 - 2014
- Verfügbarkeit der DICOM-Bestrahlungsplanungsdaten der primären Partikelbestrahlung in der HIRO Forschungsdatenbank
- Verfügbarkeit der DICOM-Bestrahlungsplanungsdaten der Rezidivbestrahlung in der HIRO Forschungsdatenbank
- bekannter und in der HIRO Forschungsdatenbank dokumentierter lokaler Progress

Bei einer entsprechenden Datenabfrage (letzte Durchführung im August 2015) wurden 9 Patienten mit einem bekannten Lokalrezidiv eines Glioms in der HIRO Forschungsdatenbank identifiziert, die sowohl ihre primäre als auch ihre Rezidivbestrahlung im HIT zwischen 2009 und 2014 erhalten haben. Alle Patienten haben eine alleinige oder kombinierte Partikeltherapie mit einer medianen Gesamtdosis von 55 GyE bzw. 10 GyE und einer medianen Einzeldosis von jeweils 2 GyE am HIT erhalten. Diese 9 Patienten wurden in die Machbarkeitsstudie eingeschlossen.

### 9.1.3 Beschreibung der verwendeten Daten

In der Forschungsdatenbank müssen die relevanten strukturierten klinischen Routinedaten zu den Patienten vorliegen, um diese gemäß der Einschlusskriterien abfragen zu können. Für die Rezidivanalyse wird von jedem Patienten das BPL-CT (DICOM), die Konturierungen der Zielvolumina und Risikoorgane (DICOM RT Structure Set), der Bestrahlungsplan (DICOM RT Plan) sowie die Dosisverteilung der primären Bestrahlung (DICOM RT Dose) benötigt. Zusätzlich muss die zugehörige verschriebene Gesamtdosis zu jedem Patienten bekannt und in der Forschungsdatenbank dokumentiert sein, da diese in den DICOM-Daten nicht einheitlich gespeichert wird.

Weiterhin wird von jedem Patienten das **BPL-CT (DICOM)** und die Konturierungen der Rezidivbestrahlung (**DICOM RT Structure Set**) benötigt, um das Zielvolumen der Rezidiv-Bestrahlung als Annäherung an das Rezidivvolumen verwenden zu können. Zwar entspricht das Zielvolumen der Re-Bestrahlung nicht exakt dem tatsächlichen Rezidiv, jedoch wären für eine genauere Auswertung des echten Rezidivs Konturierungen des Rezidivs in den Follow-Up-Aufnahmen erforderlich, die in der klinischen Routine allerdings nicht standardmäßig zu jedem Patienten vorliegen.

#### 9.1.4 Beschreibung der notwendigen Analyseschritte

Grundsätzlich können die notwendigen Schritte zur Analyse der Daten wie in Abbildung 9.1 dargestellt in drei Stufen unterteilt werden: die Abfrage des Patientenkollektivs, die Datenbeschaffung und die Datenanalyse. Die einzelnen Arbeitsschritte in jeder Stufe werden im Folgenden näher erläutert.

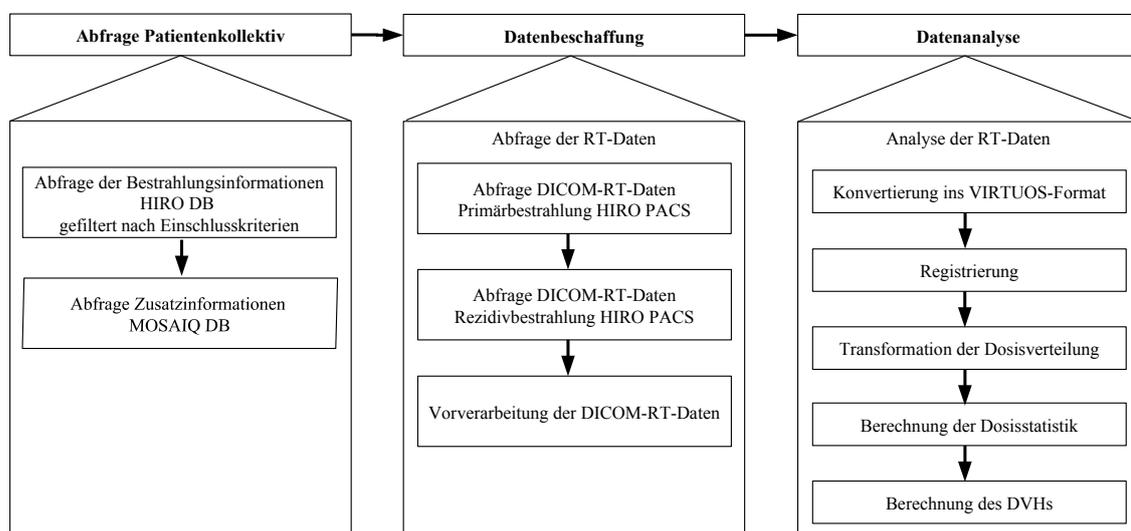


Abbildung 9.1: Notwendige Schritte zur Beantwortung der Fragestellung

Zunächst müssen die relevanten Patienten anhand ihrer Diagnose und den weiteren Einschlusskriterien über die **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt werden. Dabei wird nach Patienten gesucht, die aufgrund eines Glioms behandelt worden sind, einen Progress in Form eines Lokalrezidivs hatten und sowohl ihre primäre Bestrahlung als auch ihre Rezidivbestrahlung im **HIT** erhalten haben, damit sichergestellt ist, dass die benötigten **DICOM-RT**-Daten der Vorbestrahlung im Haus vorliegen. Dabei werden alle für die weitere Analyse wichtigen Bestrahlungsinformationen wie z.B. Patienten-ID und Bestrahlungsbeginn aus der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt. Im nächsten Schritt werden zusätzliche Informationen aus dem **OIS** MOSAIQ abgefragt, die im Rahmen dieses Projektes noch nicht in der **HIRO** Forschungsdatenbank verfügbar waren, mittlerweile aber in die **HIRO** Forschungsdatenbank integriert sind.

Im Rahmen der Datenbeschaffung können die **DICOM-RT**-Daten der Primär- und der Rezidivbestrahlung aus dem **PACS** der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt und anschließend für die Analyse vorverarbeitet und sortiert werden.

Im nächsten Schritt können die Daten analysiert werden. Nach der Konvertierung der Daten in das **VIRTUOS**-Format muss das **BPL-CT** der Rezidivbestrahlung mit dem **BPL-CT**

der primären Bestrahlung registriert werden. Die resultierende Transformation kann dann auf die übrigen Bestrahlungsplanungsdaten der Primärbestrahlung angewendet werden (z.B. auf die segmentierten Strukturen, die Planungsparameter und die Dosisverteilung). Dadurch werden die Daten der primären Bestrahlung in das Koordinatensystem der Rezidivbestrahlung übertragen. Schließlich können Dosisstatistik und DVH für alle VOI berechnet werden.

### 9.1.5 Design der Analyseworkflows

Der zugehörige Analyseworkflow bringt das oben beschriebene Vorgehen in eine ausführbare maschinenlesbare standardisierte Form. Entsprechend der oben beschriebenen drei Stufen wurden drei Teilworkflows erstellt, die die logisch zusammenhängenden Teile des Gesamtworkflows zusammenfassen.

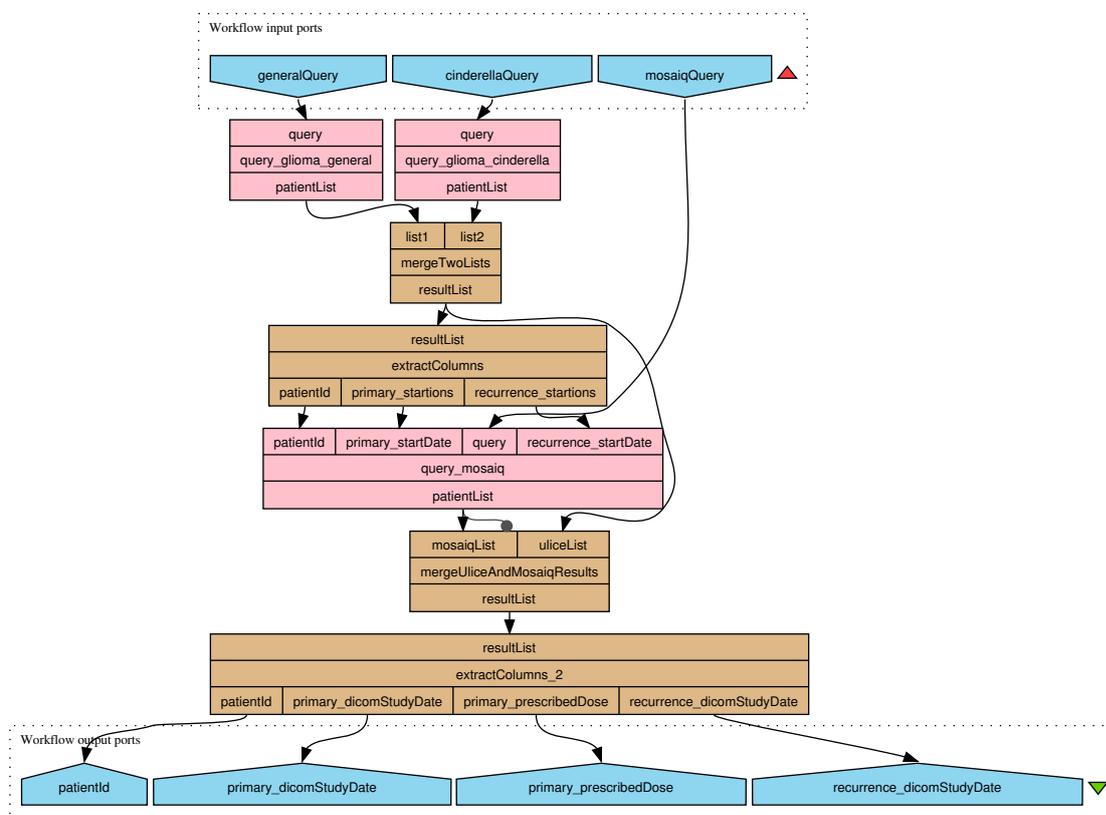


Abbildung 9.2: Teilworkflow zur Abfrage der Patientendaten aus der Datenbank

Der erste Teilworkflow dargestellt in Abbildung 9.2 dient der Abfrage der benötigten klinischen Daten aus der Forschungsdatenbank. Als Eingabeparameter werden drei SQL Queries an den Workflow übergeben. Die ersten beiden dienen der Abfrage der Patienten aus den Mandanten *HIRO general* (Box `query_glioma_general`) und *CINDERELLA* (Glioblastom-Studie) (Box `query_glioma_cinderella`) der *HIRO* Forschungsdatenbank und liefern alle benötigten klinischen Daten zurück. Die dritte Query dient der Abfrage zusätzlicher Bestrahlungsinformationen aus dem *OIS MOSAIQ* (Box `query_mosaiq`), da diese im Rahmen dieses Projektes noch nicht in der Forschungsdatenbank verfügbar waren. Der zweite Teilworkflow dargestellt in Abbildung 9.3 kümmert sich um die Beschaffung der

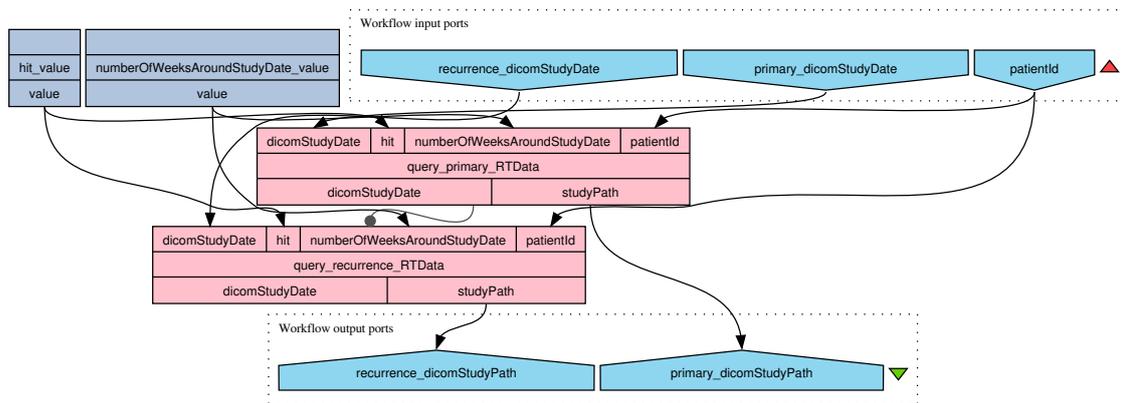


Abbildung 9.3: Teilworkflow zur Beschaffung der DICOM-RT-Daten

für die Analyse benötigten **DICOM-RT-Daten**. Eingabewert sind die im ersten Teilworkflow abgefragten Parameter. Dieser Teilworkflow fragt für jeden Patienten der Liste nacheinander die **DICOM-RT-Daten** der primären Bestrahlung (Box `query_primary_RTData`) und die **DICOM-RT-Daten** der Rezidivbestrahlung (Box `query_recurrence_RTData`) aus dem **PACS** der **HIRO** Forschungsdatenbank ab und übermittelt diese an die Analyseplattform. Abbildung 9.4 zeigt die Details der beiden inhaltlich identischen Boxen. In beiden Fällen werden zunächst die **DICOM-RT-Daten** anhand der Patienten-ID und dem **DICOM-Studiendatum** abgefragt. Anschließend werden die **DICOM-RT-Daten** vorverarbeitet. Dabei werden die **DICOM-Daten** zuerst in einen **DICOM-Studien-Ordner** einsortiert (Box `sortDicomFiles`). Anschließend wird der letzte akzeptierte **DICOM-RT-Plan** gesucht und die von ihm referenzierten weiteren **DICOM-RT-Objekte** sortiert (Box `sortDicomRTFiles`) (s. Kap. 3.2.2.1). Dadurch werden alle irrelevanten Daten (wie z.B. Verifizierungsdaten) aussortiert. Als Ergebnis liefert dieser Subworkflow für jeden Patienten das zugehörige **DICOM-Studiendatum** und das Verzeichnis zurück, in dem die sortierten **DICOM-RT-Daten** gespeichert sind.

Der letzte Teilworkflow dargestellt in Abbildung 9.5 führt dann die eigentliche Analyse der **DICOM-RT-Daten** für jeden Patienten durch. Eingabewert sind die beiden Verzeichnisse zu den vorverarbeiteten **DICOM-RT-Daten** und die jeweils verschriebene Dosis bei Primärbestrahlung für alle Patienten. Im ersten und zweiten Schritt werden die **DICOM-RT-Daten** der Primär- und der Rezidivbestrahlung in das **VIRTUOS-Format** konvertiert, das für die Analysetools benötigt wird (Box `primary_importDicomRTData` und `recurrence_importDicomRTData`). Im nächsten Schritt wird eine **BoundingBox** berechnet und die **BPL-CTs** der beiden Bestrahlungen werden innerhalb dieser **BoundingBox** miteinander registriert (Box `calculateBoundingBox_registerMutInfo`). Die resultierende Transformation wird im nächsten Schritt auf die Dosisverteilung der Primärbestrahlung angewendet, um diese in das Koordinatensystem der Rezidivbestrahlung zu transformieren (Box `transformCube`). Im Anschluss wird die Dosisstatistik der **VOIs** der Rezidivbestrahlung auf Basis der transformierten Dosisverteilung der Primärbestrahlung berechnet (Box `calculateDoseStatistics`). Zuletzt wird das zugehörige **DVH** erzeugt (Box `generateDVH`). Als Ergebnis dieses Teilworkflows wird für jeden Patienten das Verzeichnis zurückgegeben, in dem die Dosisstatistik und das **DVH** gespeichert sind. Die drei beschriebenen Teilworkflows können zu einem Gesamtworkflow zusammengefasst werden, der in Abbildung 9.6 dargestellt ist. Der erste Teilworkflow (Box `query_glioma`)

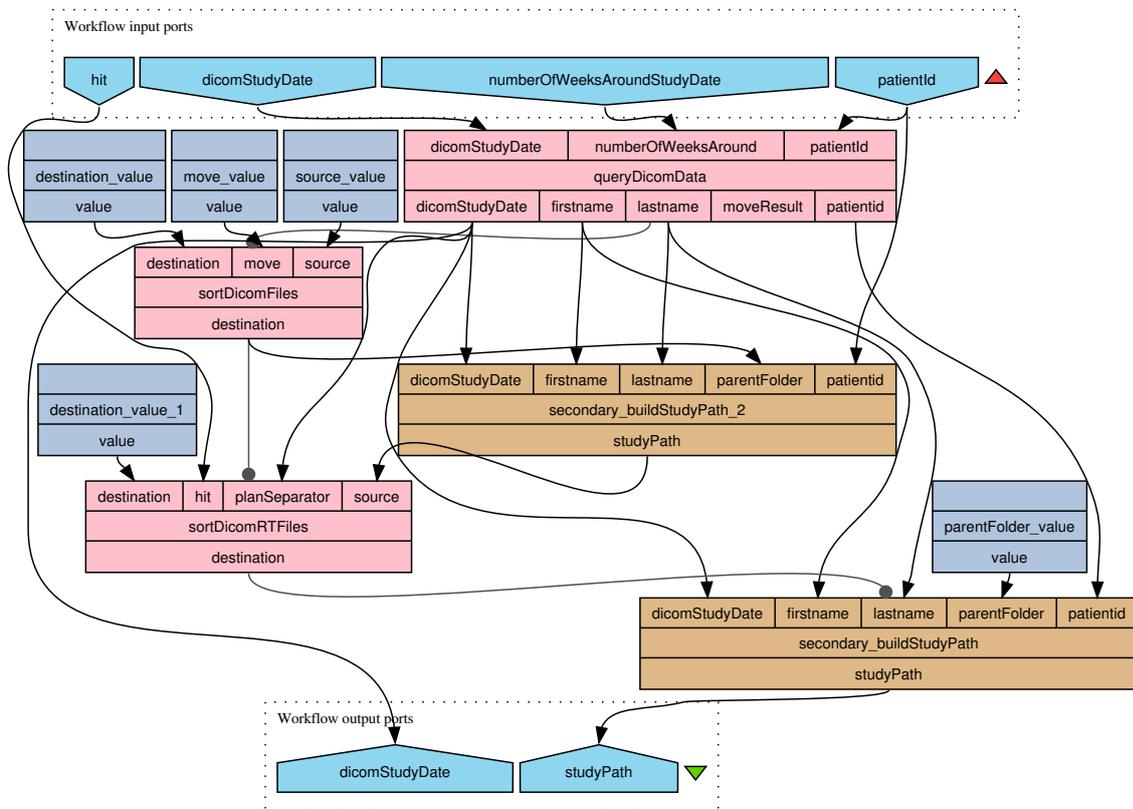


Abbildung 9.4: Subworkflow der beiden Boxen query\_primary\_RTData und query\_recurrence\_RTData

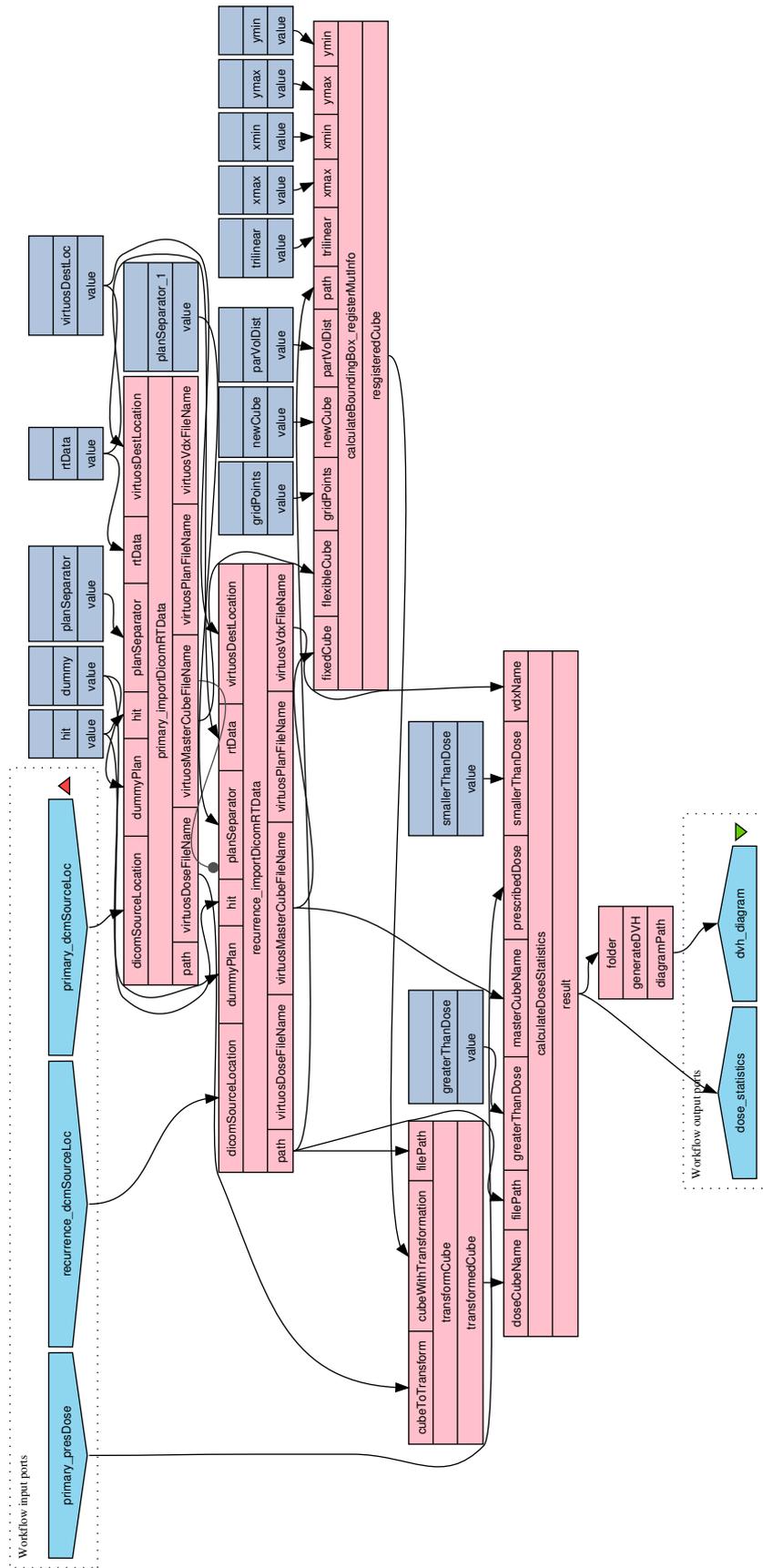


Abbildung 9.5: Teilworkflow zur Analyse der DICOM-RT-Daten

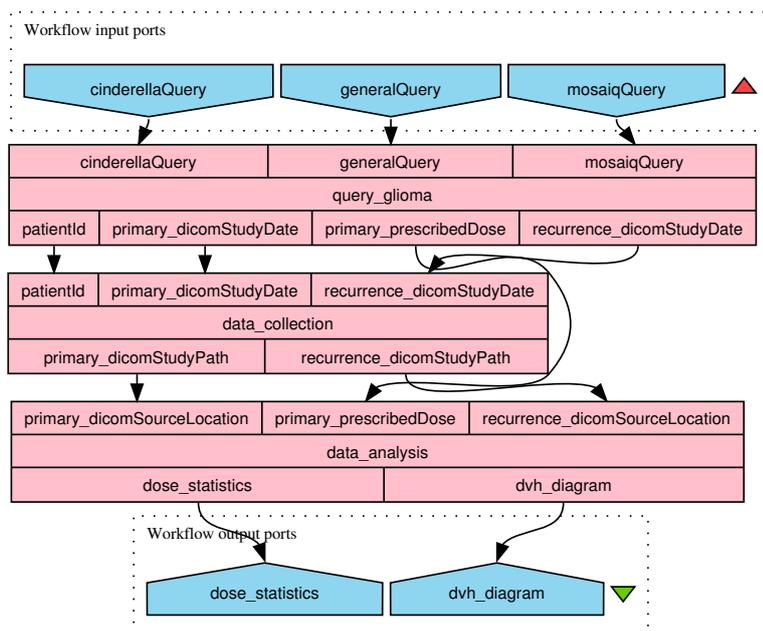


Abbildung 9.6: Gesamtworkflow zur Beantwortung der Fragestellung

wird pro Analyseprozess genau einmal durchgeführt und fragt alle relevanten Informationen zu den Patienten aus der Datenbank ab. Als Ergebnis liefert der Teilworkflow die Patienten-ID, das **DICOM**-Studiendatum der Primär- und der Rezidivbestrahlung sowie die verschriebene Dosis bei Primärbestrahlung als Liste für alle gefundenen Patienten. Der zweite und dritte Teilworkflow (Box `data_collection` und `data_analysis`) werden anschließend aufgrund des Listenverarbeitungskonzepts in Taverna für jeden Patienten sequentiell ausgeführt, bis alle Patienten abgearbeitet worden sind. Das Gesamtergebnis ist schließlich eine Liste der Verzeichnisse, in denen jeweils die Dosisstatistik und das **DVH** der einzelnen Patienten abgelegt sind.

### 9.1.6 Ergebnisse der automatischen Analyse

Mit dem oben beschriebenen Workflow konnten 9 Patienten mit einem progredienten Gliom in der **HIRO** Forschungsdatenbank identifiziert werden, die sowohl ihre Primär- als auch Rezidivbestrahlung am **HIT** erhalten haben (letzte Ausführung des Workflows im August 2015). Nach der Ausführung des Workflows liegen zu jedem Patienten jeweils eine Dosisstatistik und ein **DVH** für alle **VOIs** der Rezidivbestrahlung vor.

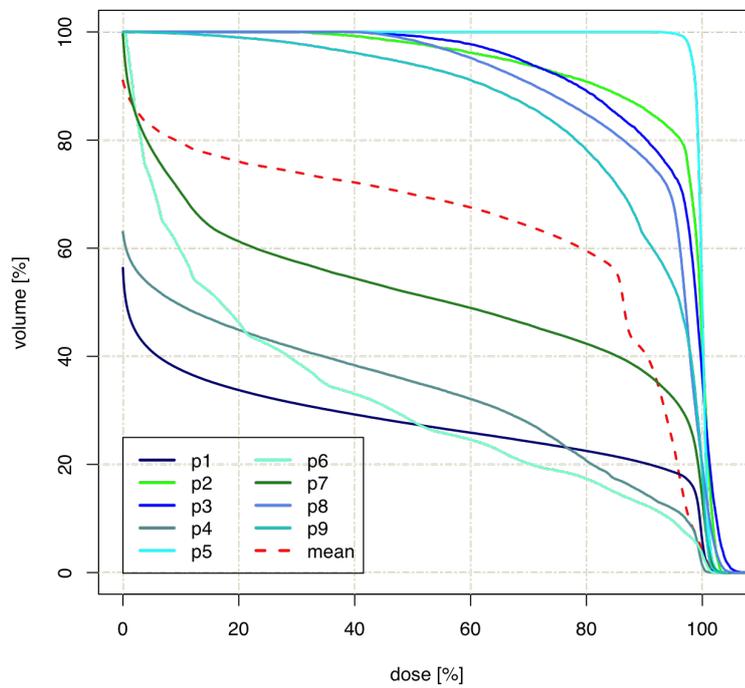
Im Folgenden sollen jedoch nur die Dosisstatistiken und **DVHs** des Klinisches Zielvolumen (**CTV**) der Rezidivbestrahlung näher betrachtet werden, da diese im Rahmen dieser Auswertung als Annäherung an das Rezidiv verwendet wurden.

Tabelle 9.1 zeigt für alle ausgewerteten Patienten die patientenübergreifende Dosisstatistik auf Basis der Dosisverteilung der Primärbestrahlung und der **CTV** Konturen der Rezidivbestrahlung. Alle Dosiswerte sind angegeben in Prozent der verschriebenen Gesamtdosis der Primärbestrahlung. Die patientenübergreifende Dosisstatistik wurde im Rahmen dieses Projektes noch nicht über die Analyseplattform, sondern in einem Tabellenkalkulationsprogramm erstellt, da die zugehörigen Tools dafür erst später entwickelt worden sind.

**Tabelle 9.1:** Patientenübergreifende Dosisstatistik mit CTVs der Rezidivbestrahlung auf Basis der Dosisverteilung der Primärbestrahlung

<b>Patient</b>	$V$ [ccm]	$D_{min}$ [%]	$D_{max}$ [%]	$D_{median}$ [%]	$D_{mean}$ [%]	$D_{std}$ [%]
<b>p1</b>	304,35	0,00	104,58	0,63	28,34	40,60
<b>p2</b>	9,09	29,35	103,70	99,65	95,42	12,15
<b>p3</b>	7,53	42,41	107,44	99,00	94,75	11,11
<b>p4</b>	36,07	0,00	101,74	9,11	33,74	38,85
<b>p5</b>	53,62	91,37	103,76	99,99	99,97	1,00
<b>p6</b>	37,60	0,43	102,19	16,91	32,72	34,27
<b>p7</b>	240,51	0,00	105,19	56,14	52,67	42,14
<b>p8</b>	30,04	38,23	106,08	97,13	92,06	12,87
<b>p9</b>	48,32	1,04	103,47	96,16	87,66	18,17
<b>Minimum</b>	7,53	0,00	101,74	0,63	28,34	1,00
<b>Maximum</b>	304,35	91,37	107,44	99,99	99,97	42,14
<b>Median</b>	37,60	29,35	103,76	96,16	87,66	18,17
<b>Mittelwert</b>	85,24	28,98	104,24	63,86	68,59	23,46
<b>Std.</b>	108,43	33,15	1,81	43,63	30,98	15,5

Das mediane Volumen  $V$  beträgt 37,60 ml (Range 7,53 - 304,35). Die mediane Minimaldosis  $D_{min}$  beträgt 29,35% (Range 0,00 - 91,37), die mediane Maximaldosis  $D_{max}$  beträgt 103,76% (Range 101,74 - 107,44), die mediane Mediandosis  $D_{median}$  beträgt 96,16% (Range 0,63 - 99,99) und die mediane Meandosis  $D_{mean}$  beträgt 87,66% (Range 28,34 - 99,97) mit einer medianen Standardabweichung  $D_{std}$  von 18,17% (Range 1,00 - 42,14). Abbildung 9.7 zeigt die DVHs der CTVs der Rezidivbestrahlung aller Patienten auf Basis der Dosisverteilung bei Primärbestrahlung sowie ein mittleres kumulatives DVH über alle Patienten. Das patientenübergreifende DVH und das mittlere DVH wurden im Rahmen dieses Projektes noch nicht über die Analyseplattform, sondern losgelöst in R erstellt. Sie sind aber mittlerweile in die Analyseplattform integriert.



**Abbildung 9.7:** DVH mit CTV der Rezidivbestrahlung aller Patienten auf Basis der Dosisverteilung bei Primärbestrahlung

Das mittlere kumulative DVH (rot gestrichelt) unterteilt das gesamte DVH in zwei Bereiche. Die DVHs der Patienten p1, p4, p6 und p7 liegen unterhalb des mittleren DVHs, die DVHs der Patienten p2, p3, p5, p8 und p9 liegen oberhalb.

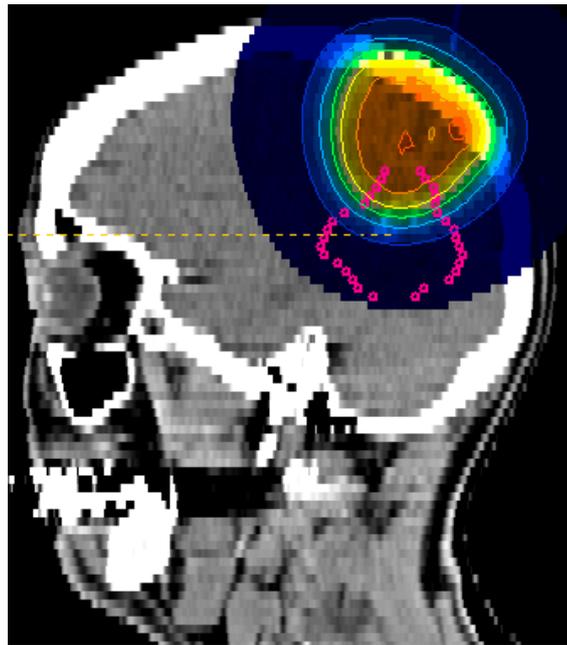


Abbildung 9.8: Rezipiv mit Dosisverteilung der Primärbestrahlung von Patient p6

### 9.1.7 Bewertung der Ergebnisse

Die hohen Standardabweichungen zeigen die Heterogenität des Patientenkollektivs, da u.a. die Größe und die Lage des Rezidivs bei den Einschlusskriterien nicht berücksichtigt worden sind. Dennoch lagen alle Rezidive zumindest zu einem Teil im Hochdosisbereich der Primärbestrahlung, da alle Maximaldosen über 100% ( $D_{max} \geq 100\%$ ) liegen. Daher sollte es sich um keine distanten Rezidive handeln. Bei fünf Patienten (p1, p4, p6, p7 und p9) erhielt das Rezidiv jedoch in einigen Bereichen gar keine bzw. eine nur sehr geringe Dosis ( $D_{min} \leq 1,04\%$ ). Dies bedeutet, dass das Rezidiv teilweise auch außerhalb des ursprünglich bestrahlten Bereichs gewachsen ist. Die mediane Mediandosis  $D_{median}$  i.H.v. 96,16% und die mediane Mittelwertdosis  $D_{mean}$  liegen dennoch in Dosisbereichen über 95% bzw. 85% der verschriebenen Gesamtdosis, d.h. im Bereich der Rezidive wurden insgesamt dennoch recht hohe Dosen verabreicht.

Die CTVs der Patienten, die oberhalb des mittleren DVH liegen, lagen aufgrund der höheren Dosis nah am Hochdosisbereich der Primärbestrahlung, während die CTVs unterhalb z.T. in niedrigeren Dosisbereichen lagen und damit in Teilen weiter entfernt vom ursprünglichen Zielvolumen waren.

### 9.1.8 Bedeutung des Projektes für diese Arbeit

Im Rahmen dieses Projektes ging es um eine vollständig automatisierte Rezidivanalyse von Partikeltherapiepatienten mit einem Gliom (**Radioonkologische Fragestellung 1**). Mit Hilfe dieses Projektes wurde die Analyseplattform designt und initial aufgebaut. Neben der Konzeption der Systemarchitektur (s. Kap. 7.1), der Software-Module (s. Kap. 7.2) und des Datenmodells (s. Kap. 7.3), wurden zunächst alle für dieses Projekt benötigten Tools entwickelt:

- die HIRO Web Services (s. Kap. 7.7.1),

- die MOSAIQ Web Services (s. Kap. 7.7.2),
- die DICOM Web Services (s. Kap. 7.7.3),
- die Python Web Services (s. Kap. 7.7.4),
- die VIRTUOS Web Services (ohne getVois) (s. Kap. 7.7.5)
- sowie die gnuplot Web Services (s. Kap. 7.7.6).

Weitere Tools wurden erst im Rahmen der im weiteren Verlauf dieser Arbeit beschriebenen Folgeprojekte ergänzt.

Darüber hinaus konnte mit Hilfe dieses Proof-Of-Concept-Projektes das **Technische Ziel 3** erreicht werden. Es konnte gezeigt werden, dass die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Forschungsdatenbank und Analyseplattform dazu verwendet werden können, vollständig automatisierte Rezidivanalysen mit einem standardisierten Workflow für ein definiertes Patientenkollektiv durchzuführen.

Insbesondere konnte aber auch gezeigt werden, dass die initialen Visionen (s. Kap. 1.3) der **Sekundärnutzung von Routinedaten (Vision 1)**, der **Kombinierten Analyse von heterogenen Daten (Vision 2)**, des **Intelligenten Retrievals (Vision 3)** und der **Automatischen Auswertung auf Knopfdruck (Vision 4)** grundsätzlich realisierbar sind.

Gleichzeitig hat dieses Projekt aber auch die ersten Probleme und Einschränkungen der klinischen Realität aufgezeigt, die für solche Fragestellungen zu bewältigen sind. Diese haben es u.a. erforderlich gemacht, eine weitere Datenbank als Datenquelle einzubeziehen, da Informationen, die zu dem Zeitpunkt in der HIRO Forschungsdatenbank vorlagen, nicht für die Realisierung des Projektes ausgereicht haben. Diese Einschränkungen haben aber zu einer ständigen Weiterentwicklung der Forschungsdatenbank und Analyseplattform beigetragen, so dass die Probleme in den im weiteren Verlauf dieser Arbeit beschriebenen Folgeprojekten nicht mehr vorlagen.

## **Teil V**

# **Konkreter Einsatz und Weiterentwicklung der Analyseplattform in verschiedenen Forschungsprojekten**



## KAPITEL 10

---

### Nachweis der Anwendbarkeit des Ansatzes in einem realen Forschungsprojekt mit einem größeren Patientenkollektiv

---

Nach der Evaluation des Ansatzes anhand einer typischen radioonkologischen Fragestellung soll in diesem Kapitel gezeigt werden, wie die Forschungsdatenbank und Analyseplattform ganz konkret zur Analyse radioonkologischer Daten in einem realen Forschungsprojekt mit einem größeren Patientenkollektiv eingesetzt werden können (**Technisches Ziel 4.1**) und auf Basis dieses Projektes weiterentwickelt worden sind.

#### 10.1 Automatisierte Dosis-Volumen-Analyse bei Patienten mit einem Glioblastom

Die Anwendbarkeit in einem realen Forschungsprojekt soll anhand einer automatisierten Dosis-Volumen-Analyse der Stammzellnischen bei Patienten mit einem Glioblastom gezeigt werden (**Radioonkologische Fragestellung 2**). Durch die Verwendung einer einheitlichen Dosis-Volumen-Berechnung für alle Patienten sind die Ergebnisse besser vergleichbar, denn vor allem bei kleinen VOIs wie den Stammzellnischen machen sich Unterschiede in den 3D-Berechnungsalgorithmen der verschiedenen TPS Hersteller bemerkbar, dadurch sind die Volumina und damit einhergehend auch die zugehörige Dosis nicht patientenübergreifend vergleichbar.

Nach einer kurzen Abgrenzung erfolgt analog zum Aufbau des Vorprojektes auch hier zunächst eine Beschreibung der Fragestellung sowie des Patientenkollektivs und der verwendeten Daten. Nach einer Analyse und Beschreibung der notwendigen Analyseschritte kann im nächsten Schritt der konkrete Analyseworkflow modelliert werden. Anschließend werden die Ergebnisse der automatisierten Dosis-Volumen-Analyse präsentiert. Danach wird auf die statistische Auswertung und radioonkologische Bewertung der Ergebnisse eingegangen. Zuletzt wird die Bedeutung des Projektes für diese Arbeit aufgezeigt.

##### 10.1.1 Abgrenzung und Eigenanteil

Die in diesem Abschnitt beschriebene Fragestellung stammt aus einem konkreten Forschungsprojekt, das im Rahmen der AG Neuroonkologie in enger Zusammenarbeit mit den Heidelberger Radioonkologen PD Dr. med. Sebastian Adeberg und Dr. med. Semi Ben Harabi entstanden ist (s.a. Kap. 14 **Abgrenzung und Eigenanteil**) und bei dem die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Analyseplattform eingesetzt wurde, um eine standardisierte und automatisierte Dosis-Volumen-Analyse in einem definierten Patientenkollektiv durchzuführen.

ren. Die Analyseplattform wurde anhand dieser Fragestellung weiter ausgebaut und um die Möglichkeit zur Filterung der auszuwertenden Strukturen (s. Kap. 7.7.5 VIRTUOS Web Service `getVOIs`) erweitert. Die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts wurden zusammen mit Adeberg et al. [4] publiziert und im Folgenden aufgegriffen. Ein Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission der Universität Heidelberg liegt unter der Nummer S-056/2015 vor.

### 10.1.2 Beschreibung der Fragestellung

Obwohl die Gründe für die Entstehung von Rezidiven bei Glioblastomen (GBM) bisher noch unklar sind, haben aktuelle Studien gezeigt, dass möglicherweise Tumorstammzellen in den Stammzellnischen dafür verantwortlich sind. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie analysiert, welche Auswirkungen eine erhöhte Dosis in den Stammzellnischen auf das PFS und das OS der Patienten hat.

Im Rahmen der Dosis-Volumen-Analyse sollen die folgenden speziell für diese Studie nachkonturierten Strukturen ausgewertet werden:

- Ventrikel ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Subventrikuläre Zone (SVZ) ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Gyrus dentatus ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Planungszielvolumen (PTV) (nur Auswertung des Volumens)

Abbildung 10.1 zeigt die einzelnen Strukturen beispielhaft für einen Patienten in der MPR-Darstellung.



Abbildung 10.1: Beispielhafte Darstellung der auszuwertenden Strukturen

### 10.1.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

Eingeschlossen wurden 65 Patienten mit einem primären Glioblastom, die eine Strahlentherapie in der Radioonkologie Heidelberg zwischen Mai 2010 und Dezember 2012 erhalten haben. Die weiteren Einschlusskriterien waren:

- Alter bei Bestrahlung mindestens 18 Jahre,
- histopathologisch-gesichertes primäres Glioblastom,
- Verfügbarkeit der MRT Bildgebung sowohl prä- als auch postoperativ,
- Verfügbarkeit der DICOM-Bestrahlungsplanungsdaten der Photonentherapie
- bekannter Progress oder Tod

- kein Therapieabbruch

Alle Patienten haben eine **3D-CRT** mit einer medianen Gesamtdosis von 60,0 Gy (Range: 40,05 - 68 Gy) und einer medianen Einzeldosis von 2,0 Gy (Range: 1,8 - 2,67 Gy) verschrieben auf das **PTV** erhalten. 11 der 65 Patienten haben eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhalten.

#### 10.1.4 Beschreibung der verwendeten Daten

Die für die Auswertung relevanten strukturierten klinischen Parameter wurden bereits im Vorfeld in einer Excel-Tabelle erhoben und sollen in die Forschungsdatenbank importiert werden, um bei der automatischen Analyse verwendet werden zu können.

Für die anschließende Dosis-Volumen-Auswertung wird von jedem Patienten das **BPL-CT (DICOM)**, die Konturierungen der Zielvolumina und Risikoorgane (**DICOM RT Structure Set**), der Bestrahlungsplan (**DICOM RT Plan**) sowie die Dosisverteilung der ursprünglichen Bestrahlung benötigt (**DICOM RT Dose**). Weiterhin wird ein um die für diese Fragestellung relevanten Volumina erweiterte Konturierungsdatei (**DICOM RT Structure Set**) benötigt. Zusätzlich muss die ursprünglich verschriebene Gesamtdosis zu jedem Patienten bekannt und in der Forschungsdatenbank dokumentiert sein, da diese in den **DICOM**-Daten nicht einheitlich gespeichert wird.

#### 10.1.5 Beschreibung der notwendigen Analyseschritte

**Vorbereitung** Alle bereits durch die Projektpartner erhobenen klinischen Parameter müssen zunächst in einen speziell hierfür entworfenen Mandanten der **HIRO** Forschungsdatenbank importiert werden. Anschließend müssen die Daten um Parameter ergänzt werden, die für die automatische Dosis-Volumen-Analyse der Patienten benötigt werden z.B. um das Datum der zugehörigen **DICOM**-Studie zum Auffinden der korrekten **DICOM**-RT-Daten und Angaben zum ursprünglichen **TPS**, damit die Daten korrekt vorverarbeitet werden können, da sich die Abhängigkeiten der **DICOM**-RT-Objekte in Abhängigkeit vom **TPS** leicht unterscheiden.

Parallel müssen die auszuwertenden Strukturen der Stammzellnischen durch den Radioonkologen auf dem **BPL-CT** der Patienten nachkonturiert werden, da diese nicht standardmäßig bei der Bestrahlungsplanung konturiert worden sind. Anschließend müssen die nachkonturierten Daten per **DICOM**-Send an die zentrale **HIRO** Forschungsdatenbank geschickt und dort importiert werden. Erst danach kann die Dosis-Volumen-Analyse erfolgen.

**Automatisierte Analyse** Wie im Vorprojekt können die notwendigen Analyseschritte wieder in die drei Stufen *Abfrage des Patientenkollektivs*, *Datenbeschaffung* und *Datenanalyse* unterteilt werden. Im ersten Schritt werden die auszuwertenden Patienten zusammen mit allen für die Analyse benötigten Bestrahlungsplaninformationen aus der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt. Im Rahmen der Datenbeschaffung werden die **DICOM**-RT-Daten der Patienten aus dem **PACS** der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt und anschließend für die Analyse vorverarbeitet und sortiert. Im letzten Schritt können die **DICOM**-RT-Daten analysiert werden. Zunächst ist es notwendig, die Daten in das **VIRTUOS**-Format zu konvertieren. Anschließend werden die oben beschriebenen **VOIs** der Stammzellnischen selektiert und die Dosis-Volumen-Analyse wird für die selektierten **VOIs** durchgeführt.

**Weitere Auswertung** Die Ergebnisse der Dosis-Volumen-Analyse der einzelnen Patienten werden anschließend in einem Tabellenkalkulationsprogramm zusammengetragen und patientenübergreifend statistisch ausgewertet, da die zugehörigen Analysetools hierfür im Rahmen dieses Projektes noch nicht zur Verfügung standen, sondern erst später entwickelt worden sind. Die patientenübergreifende Dosisstatistik wird anschließend zur weiteren Auswertung und Durchführung einer Überlebenszeitanalyse an den Projektpartner übergeben.

### 10.1.6 Design der Analyseworkflows

Aufgrund der Erfahrungen aus der Machbarkeitsstudie wurde im Rahmen dieses Projektes zur Durchführung der oben beschriebenen Analyseschritte keine vollständige Automatisierung in einem einzigen Gesamtworkflow realisiert, da an mehreren Stellen immer wieder überprüft werden muss, ob keine Fehler aufgetreten sind und die richtigen RT-Daten selektiert worden sind und vollständig vorliegen. Daher wurde der Gesamtworkflow in zwei separate Workflows unterteilt, die im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

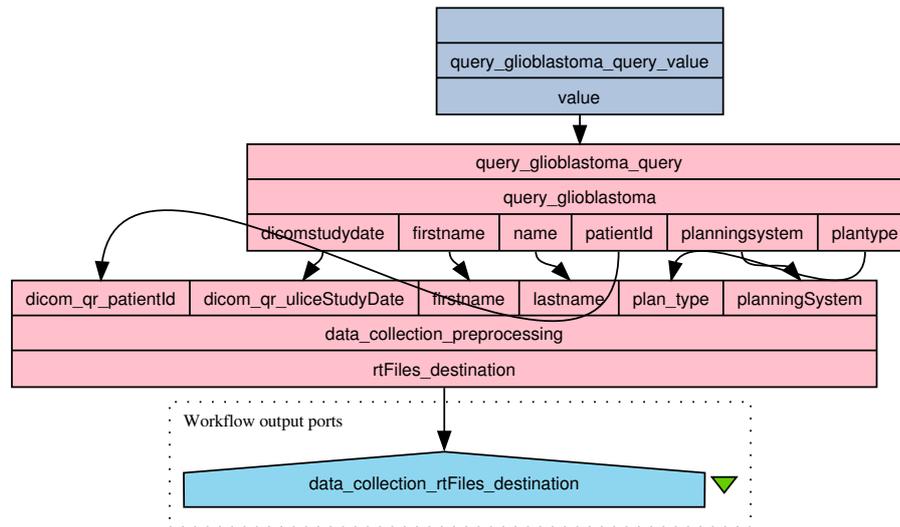


Abbildung 10.2: Workflow zur Vorverarbeitung der GBM Daten

Mit Hilfe des ersten Workflows dargestellt in Abbildung 10.2 werden zunächst die klinischen Daten der auszuwertenden Patienten aus der zentralen HIRO Forschungsdatenbank abgefragt (Box `query_glioblastoma`) und anschließend werden die zugehörigen DICOM-RT-Daten auf die Analyseplattform übertragen und vorverarbeitet (Box `data_collection_preprocessing`).

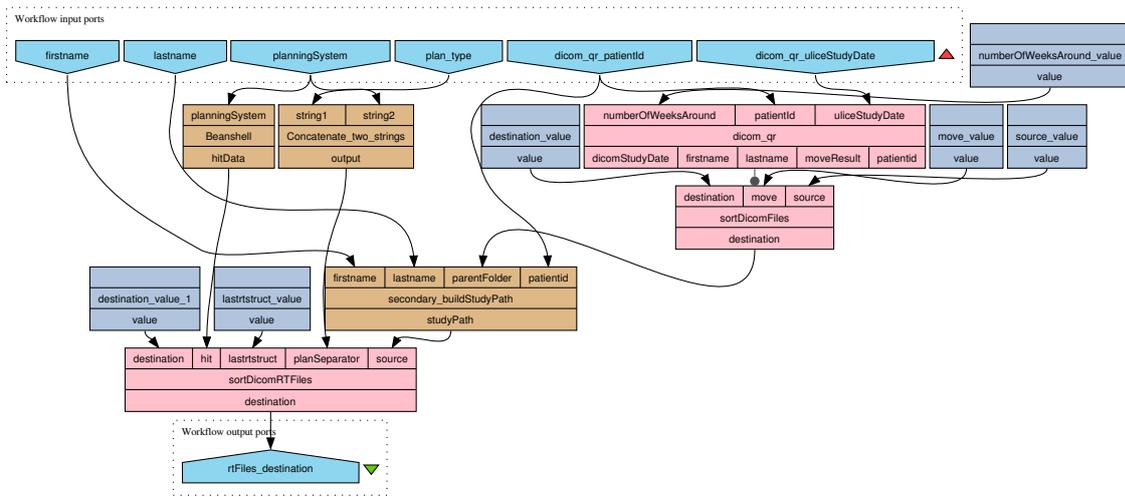


Abbildung 10.3: Subworkflow zur Box data\_collection\_preprocessing

Abbildung 10.3 zeigt die detaillierten Schritte zur Datenbeschaffung (Box data\_collection\_preprocessing in Abb. 10.2), die zur Vorverarbeitung der DICOM-RT-Daten durchgeführt werden. Nach der Abfrage der DICOM-RT-Daten aus der HIRO Forschungsdatenbank (Box dicom\_gr) werden die Daten zunächst nach DICOM-Studien sortiert (Box sortDicomFiles), um anschließend anhand des letzten akzeptierten DICOM RT Plan sortiert werden zu können (Box sortDicomRTFiles).

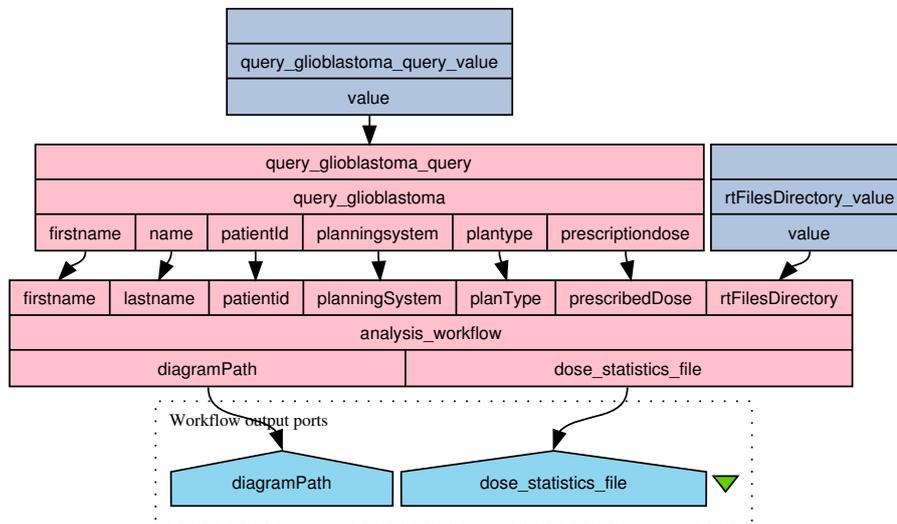


Abbildung 10.4: Workflow zur Dosis-Volumen-Analyse der GBM Daten

Nach Abschluss der Datenbeschaffung und der Überprüfung der Vollständigkeit der Daten, wird erst im zweiten Workflow dargestellt in Abbildung 10.4 die tatsächliche Dosis-Volumen-Analyse durchgeführt. Auch hier werden zunächst alle für die Analyse benötigten Parameter aus der Forschungsdatenbank abgefragt (Box query\_glioblastoma) und als Eingabewerte für die anschließende Dosis-Volumen-Analyse verwendet (Box analysis\_workflow).

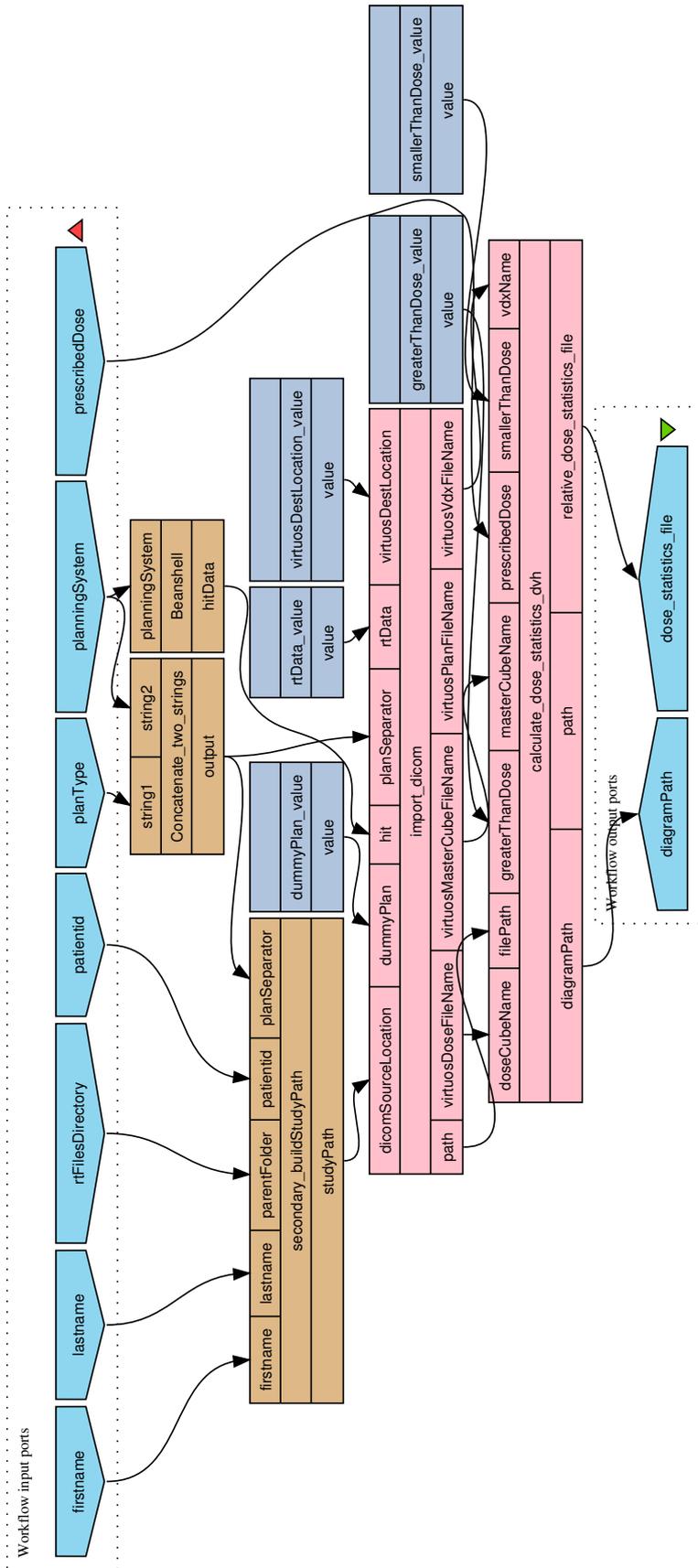


Abbildung 10.5: Subworkflow zur Box analysis\_workflow

Abbildung 10.5 zeigt die detaillierten Schritte zur Box analysis\_workflow (Abb. 10.4), die zur Analyse der DICOM-RT-Daten durchgeführt werden. Die DICOM-RT-Daten werden zunächst ins VIRTUOS-Format konvertiert (Box import\_dicom) und anschließend werden die relevanten VOIs selektiert und Dosisstatistik und DVH berechnet (Box calculate\_dose\_statistics\_dvh).

### 10.1.7 Ergebnisse der automatisierten Analyse

Mit den oben beschriebenen Workflows wurden für jeden der 65 Glioblastom-Patienten jeweils eine Dosisstatistik und ein DVH berechnet. Die Dosisstatistiken wurden zur weiteren Auswertung in einem Tabellenkalkulationsprogramm zu einer patientenübergreifenden Dosisstatistik pro Dosisstatistikerkennzahl (Volumen, Minimaldosis, Maximaldosis, Medianeosis, Mittelwertdosis und Standardabweichung) zusammengetragen und deskriptiv ausgewertet. Für jede Dosisstatistikerkennzahl wurde dafür ein Tabellenblatt angelegt, das zeilenweise alle Patienten und spaltenweise alle VOIs enthält (s. Abb. 10.6). Anschließend wurde pro VOI d.h. spaltenweise über alle Patienten Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Die Ergebnisse dieser patientenübergreifenden Statistik pro Dosisstatistikerkennzahl werden im Folgenden näher vorgestellt.

	A	B	C	D	E	F	G
1	Patient	STUDY VENTRICLE IL	STUDY VENTRICLE CL	STUDY SVZ IL	STUDY SVZ CL	STUDY DENTATE GYRUS IL	STUDY DENTATE GYRUS CL
51	50	14,94	3	14,7	2,58	14,7	2,94
52	51	2,3229	1,32165	2,36295	1,1214	2,5632	1,56195
53	52	33,24	13,68	41,34	12,84	51,36	13,74
54	53	13,3366	6,52815	18,6633	5,3667	36,6057	7,80975
55	54	8,9712	1,7622	9,5319	1,5219	9,97245	1,80225
56	55	15,876	17,334	41,58	14,85	48,33	18,9
57	56	10,92	3,66	23,82	4,02	50,82	7,74
58	57	44,712	11,448	46,116	10,368	47,466	12,852
59	58	2,484	2,376	2,484	2,376	48,438	48,924
60	59	4,32	2,7	6,3	2,58	6,84	6,18
61	60	15,714	14,364	17,388	14,04	39,15	41,364
62	61	7,02	1,92	11,16	1,74	6,96	1,98
63	62	2,16432	2,88576	1,8036	3,006	2,1042	2,88576
64	63	1,62	1,68	8,1	1,62	23,82	3,06
65	64	2,94	3,18	2,7	2,64	3,42	4,2
66	65	8,34	2,346	12,78	2,116	10,02	2,346
67	66	11,776	1,656	11,5	1,426	12,696	1,886
68	67	1,61	0,78	1,61	0,78	1,98	0,9
69	68	1,196	1,288	1,61	1,15	27,232	8,28
70	69	22,02	6,96	22,62	6,66	40,572	18,72
71	70	1,56	0,9	1,86	0,9	1,92	1,02
74	Min	1,20	0,78	1,26	0,78	1,92	0,90
75	Max	50,58	21,87	53,40	18,68	51,66	48,92
76	Mean	12,69	5,20	15,25	4,85	21,47	8,26
77	Median	8,88	2,89	11,50	2,64	16,10	3,96
78	StdDev	12,18	5,19	13,40	4,79	17,31	9,54

Abbildung 10.6: Patientenübergreifende Dosisstatistik in Excel (n = 65, Hinweis: Nummerierung der Patienten abweichend von Anzahl, da einige Patienten ausgeschlossen wurden)

**Tabelle 10.1:** Patientenübergreifende Statistik der Volumina  $V$  der ausgewerteten Strukturen ( $n = 65$ )

VOI	$V$	$V$	$V$	$V$	$V$
	[ml] Min	[ml] Max	[ml] Median	[ml] Mean	[ml] Std
PTV	17,43	674,72	338,24	338,24	121,15
Ventrikel IL	9,33	44,50	19,69	21,40	7,63
Ventrikel CL	2,95	57,03	20,37	23,23	8,92
SVZ IL	8,44	22,80	13,57	14,06	3,57
SVZ CL	8,68	23,80	14,45	14,51	3,56
Gyrus dentatus IL	1,27	6,60	3,18	3,37	1,31
Gyrus dentatus CL	1,06	6,98	3,20	3,45	1,34

Tabelle 10.1 zeigt die patientenübergreifende Statistik der Volumina  $V$  der ausgewerteten Strukturen. Die medianen ipsilateralen Volumina  $V$  betragen im Ventrikel 19,69 ml (Range 9,33 - 44,50), in der SVZ 13,57 ml (Range 8,44 - 22,80) und im Gyrus dentatus 3,18 ml (Range 1,27 - 6,60). Die medianen contralateralen Volumina  $V$  betragen im Ventrikel 20,37 ml (Range 2,95 - 57,03), in der SVZ 14,45 ml (Range 8,68 - 23,80) und im Gyrus dentatus 3,20 ml (Range 1,06 - 6,98).

Die Volumina  $V$  der ausgewerteten Strukturen (Tabelle 10.1) sind ipsilateral und contralateral sowohl im Median (Abweichungen  $|IL - CL|$ : Ventrikel 0,68 ml, SVZ 0,88 ml und Gyrus dentatus 0,02 ml) als auch im Bezug auf den Range vergleichbar. Alle Differenzen bewegen sich im Bereich von weniger gleich 1 ml. Lediglich der contralaterale Ventrikel hat im Bezug auf den Range Abweichungen von größer als 1 ml.

**Tabelle 10.2:** Patientenübergreifende Statistik der Minimaldosen  $D_{min}$  der ausgewerteten Strukturen ( $n = 65$ )

VOI	$D_{min}$	$D_{min}$	$D_{min}$	$D_{min}$	$D_{min}$
	[Gy] Min	[Gy] Max	[Gy] Median	[Gy] Mean	[Gy] Std
Ventrikel IL	1,20	50,58	8,88	12,69	12,18
Ventrikel CL	0,78	21,87	2,89	5,20	5,19
SVZ IL	1,26	53,40	11,50	15,25	13,40
SVZ CL	0,78	18,68	2,64	4,85	4,79
Gyrus dentatus IL	1,92	51,66	16,10	21,47	17,31
Gyrus dentatus CL	0,90	48,92	3,96	8,26	9,54

Tabelle 10.2 zeigt die Statistik der Minimaldosen  $D_{min}$  aller Patienten. Die medianen ipsilateralen Minimaldosen  $D_{min}$  betragen im Ventrikel 8,88 Gy (Range 1,20 - 50,58), in der SVZ 11,50 Gy (Range 1,26 - 53,40) und im Gyrus dentatus 16,10 Gy (Range 1,92 - 51,66). Die medianen contralateralen Minimaldosen  $D_{min}$  betragen im Ventrikel 2,89 Gy (Range 0,78 - 21,87), in der SVZ 2,64 Gy (Range 0,78 - 18,68) und im Gyrus dentatus 3,96 Gy (Range 0,90 - 48,92).

Insgesamt erhalten die hier ausgewerteten Strukturen ipsilateral eine mediane Minimaldosis  $D_{min}$  zwischen ca. 8-17 Gy und contralateral sind noch zwischen ca. 2-4 Gy zu verzeichnen. Die Minimaldosen  $D_{min}$  der ausgewerteten Strukturen (Tabelle 10.2) sind im Median im

Vergleich wie zu erwarten contralateral niedriger als ipsilateral (Differenzen  $IL - CL$ : Ventrikel 5,99 Gy, **SVZ** 8,68 Gy und Gyrus dentatus 12,14 Gy).

**Tabelle 10.3:** Patientenübergreifende Statistik der Maximaldosen  $D_{max}$  der ausgewerteten Strukturen (n = 65)

VOI	$D_{max}$	$D_{max}$	$D_{max}$	$D_{max}$	$D_{max}$
	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]
	Min	Max	Median	Mean	Std
<b>Ventrikel IL</b>	36,53	63,01	56,34	53,32	7,32
<b>Ventrikel CL</b>	18,06	59,70	49,98	45,86	10,66
<b>SVZ IL</b>	36,85	63,32	56,58	53,69	7,32
<b>SVZ CL</b>	11,77	59,04	38,65	38,55	13,15
<b>Gyrus dentatus IL</b>	12,24	58,20	50,22	44,80	12,55
<b>Gyrus dentatus CL</b>	2,67	53,68	21,67	24,82	13,42

Tabelle 10.3 zeigt die Statistik der Maximaldosen  $D_{max}$  aller Patienten. Die medianen ipsilateralen Maximaldosen  $D_{max}$  betragen im Ventrikel 56,34 Gy (Range 36,53 - 63,01), in der **SVZ** 56,58 Gy (Range 36,85 - 63,32) und im Gyrus dentatus 50,22 Gy (Range 12,24 - 58,20). Die medianen contralateralen Maximaldosen  $D_{max}$  betragen im Ventrikel 49,98 Gy (Range 18,06 - 59,70), in der **SVZ** 38,65 Gy (Range 11,77 - 59,04) und im Gyrus dentatus 21,67 Gy (Range 2,67 - 53,68).

Insgesamt erhalten die hier ausgewerteten Strukturen ipsilateral eine mediane Maximaldosis  $D_{max}$  zwischen ca. 50-57 Gy und contralateral sind noch zwischen ca. 21-50 Gy zu verzeichnen. Die Maximaldosen  $D_{max}$  der ausgewerteten Strukturen (Tabelle 10.3) sind im Median im Vergleich wie zu erwarten contralateral niedriger als ipsilateral (Differenzen  $IL - CL$ : Ventrikel 6,36 Gy, **SVZ** 17,93 Gy und Gyrus dentatus 28,55 Gy).

**Tabelle 10.4:** Patientenübergreifende Statistik der Mediandosen  $D_{median}$  der ausgewerteten Strukturen (n = 65)

VOI	$D_{median}$	$D_{median}$	$D_{median}$	$D_{median}$	$D_{median}$
	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]
	Min	Max	Median	Mean	Std
<b>Ventrikel IL</b>	6,54	57,90	49,36	43,33	13,19
<b>Ventrikel CL</b>	2,88	54,48	23,83	26,37	13,59
<b>SVZ IL</b>	8,76	57,72	48,06	43,51	13,01
<b>SVZ CL</b>	2,56	51,96	18,79	21,62	12,38
<b>Gyrus dentatus IL</b>	3,18	56,10	35,04	33,20	18,51
<b>Gyrus dentatus CL</b>	1,44	52,49	10,32	12,25	10,79

Tabelle 10.4 zeigt die Statistik der Mediandosen  $D_{median}$  aller Patienten. Die medianen ipsilateralen Mediandosen  $D_{median}$  betragen im Ventrikel 49,36 Gy (Range 6,54 - 57,90), in der **SVZ** 48,06 Gy (Range 8,76 - 57,72) und im Gyrus dentatus 35,04 Gy (Range 3,18 - 56,10). Die medianen contralateralen Mediandosen  $D_{median}$  betragen im Ventrikel 23,83 Gy (Range 2,88 - 54,48), in der **SVZ** 18,79 Gy (Range 2,56 - 51,96) und im Gyrus dentatus 10,32 Gy (Range 1,44 - 52,49).

Insgesamt erhalten die hier ausgewerteten Strukturen ipsilateral eine mediane Mediandosis  $D_{median}$  zwischen ca. 35-50 Gy und contralateral sind noch zwischen ca. 10-24 Gy zu

verzeichnen. Die Mediandosen  $D_{median}$  der ausgewerteten Strukturen (Tabelle 10.4) sind im Median im Vergleich wie zu erwarten contralateral niedriger als ipsilateral (Differenzen  $IL - CL$ : Ventrikel 25,53 Gy, SVZ 29,27 Gy und Gyrus dentatus 24,72 Gy).

**Tabelle 10.5:** Patientenübergreifende Statistik der Mittelwertdosen  $D_{mean}$  der ausgewerteten Strukturen (n = 65)

VOI	$D_{mean}$	$D_{mean}$	$D_{mean}$	$D_{mean}$	$D_{mean}$
	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]
	Min	Max	Median	Mean	Std
<b>Ventrikel IL</b>	14,51	56,37	41,70	39,77	10,46
<b>Ventrikel CL</b>	5,29	46,68	25,19	25,28	10,76
<b>SVZ IL</b>	14,84	56,87	44,06	40,67	10,76
<b>SVZ CL</b>	4,10	45,07	19,25	20,86	10,47
<b>Gyrus dentatus IL</b>	3,32	55,95	34,45	33,30	16,94
<b>Gyrus dentatus CL</b>	1,47	52,32	11,42	13,15	10,49

Tabelle 10.5 zeigt die Statistik der Mittelwertdosen  $D_{mean}$  aller Patienten. Die medianen ipsilateralen Mittelwertdosen  $D_{mean}$  betragen im Ventrikel 41,70 Gy (Range 14,51 - 56,37), in der SVZ 44,06 Gy (Range 14,84 - 56,87) sowie im Gyrus dentatus 34,45 Gy (Range 3,32 - 55,95). Die medianen contralateralen Mittelwertdosen  $D_{mean}$  betragen im Ventrikel 25,19 Gy (Range 5,29 - 46,68), in der SVZ 19,25 Gy (Range 4,10 - 45,07) sowie im Gyrus dentatus 11,42 Gy (Range 1,47 - 52,32).

Insgesamt erhalten die hier ausgewerteten Strukturen ipsilateral eine mediane Mittelwertdosis  $D_{mean}$  von ca. 34-44 Gy und contralateral ca. 11-25 Gy. Die Mittelwertdosen  $D_{mean}$  der ausgewerteten Strukturen (Tabelle 10.5) sind im Median im Vergleich wie zu erwarten contralateral niedriger als ipsilateral (Differenzen  $IL - CL$ : Ventrikel 16,51 Gy, SVZ 24,81 Gy und Gyrus dentatus 23,03 Gy).

**Tabelle 10.6:** Patientenübergreifende Statistik der Dosisstandardabweichung  $D_{std}$  der ausgewerteten Strukturen (n = 65)

VOI	$D_{std}$	$D_{std}$	$D_{std}$	$D_{std}$	$D_{std}$
	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]	[Gy]
	Min	Max	Median	Mean	Std
<b>Ventrikel IL</b>	0,67	23,09	11,38	11,60	5,88
<b>Ventrikel CL</b>	3,87	21,34	9,80	10,95	4,62
<b>SVZ IL</b>	0,57	21,86	10,99	10,96	6,13
<b>SVZ CL</b>	1,77	21,59	8,13	9,25	4,78
<b>Gyrus dentatus IL</b>	0,37	14,21	4,28	5,68	4,50
<b>Gyrus dentatus CL</b>	0,27	14,28	2,81	3,63	2,68

Tabelle 10.6 zeigt die Statistik der Dosisstandardabweichung  $D_{std}$  aller Patienten. Die medianen ipsilateralen Dosisstandardabweichungen  $D_{std}$  betragen im Ventrikel 11,38 Gy (Range 0,67 - 23,09), in der SVZ 10,99 Gy (Range 0,57 - 21,86) sowie im Gyrus dentatus 4,28 Gy (Range 0,37 - 14,21). Die medianen contralateralen Dosisstandardabweichungen  $D_{std}$  betragen im Ventrikel 9,80 Gy (Range 3,87 - 21,34), in der SVZ 8,13 Gy (Range 1,77 - 21,59) sowie im Gyrus dentatus 2,81 Gy (Range 0,27 - 14,28).

Insgesamt erhalten die hier ausgewerteten Strukturen ipsilateral eine mediane Dosisstan-

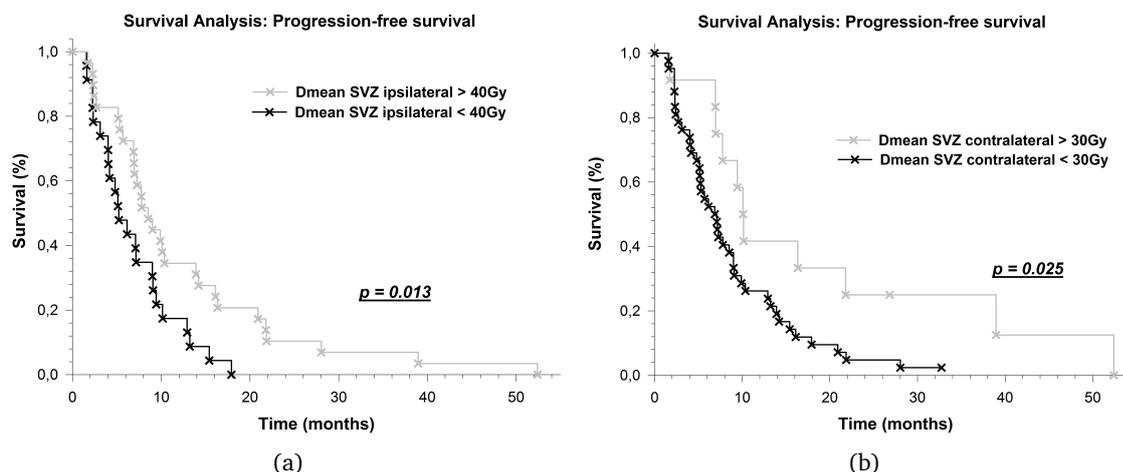
dardabweichung  $D_{std}$  von ca. 4-12 Gy und contralateral ca. 2-8 Gy. Die Dosisstandardabweichungen  $D_{std}$  der ausgewerteten Strukturen (Tabelle 10.6) sind im Median im Vergleich wie zu erwarten contralateral niedriger als ipsilateral (Differenzen  $IL - CL$ : Ventrikel 1,58 Gy, SVZ 2,86 Gy und Gyrus dentatus 1,47 Gy).

### 10.1.8 Statistische Auswertung und radioonkologische Bewertung der Ergebnisse

Der Einfluss der Ergebnisse der Dosis-Volumen-Analyse u.a. auf das PFS und das OS wurde zusammen mit Adeberg et al. [4] statistisch ausgewertet und publiziert. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Das mediane PFS des Patientenkollektivs lag bei 7,1 Monaten (Range 1,6 - 52,4) und das mediane OS lag bei 20,8 Monaten (Range 4,3 - 53,8). Bei hyperfraktionierten Patienten ( $n = 11$ ; 16,9 %) war das mediane PFS (4,3 vs. 7,8 Monate;  $p = 0,18$ ) und das mediane OS (17,0 vs. 21,3 Monate;  $p = 0,32$ ) nicht signifikant unterlegen gegenüber den konventionell bestrahlten Patienten ( $n = 54$ ; 83,1 %).

Obwohl die SVZ nicht gezielt bestrahlt worden ist, erhielten dennoch 31 Patienten mehr als 40 Gy ipsilateral und 12 Patienten mehr als 30 Gy contralateral bei einer verschriebenen Dosis von 60 Gy auf das PTV. Wie in Abbildung 10.7 (a) dargestellt zeigten konventionell bestrahlte Patienten, die an der ipsilateralen SVZ höhere Dosen ( $D_{mean} \geq 40Gy$ ) erhalten haben, ein erhöhtes PFS im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Dosen (8,5 vs. 5,2 Monate;  $p = 0,013$ ) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,40 (95% CI: 0,24–0,78;  $p = 0,002$ ). Ähnliche Ergebnisse konnten in der gleichen Gruppe wie in Abbildung 10.7 (b) dargestellt auch für höhere Dosen ( $D_{mean} \geq 30Gy$ ) an der contralateralen SVZ gezeigt werden (10,1 vs. 6,9 Monate;  $p = 0,025$ ).



**Abbildung 10.7:** (a) Einfluss erhöhter Dosen ( $D_{mean} > 40Gy$ ) in der ipsilateralen SVZ auf das PFS und (b) Einfluss erhöhter Dosen ( $D_{mean} > 30Gy$ ) in der contralateralen SVZ auf das PFS bei Glioblastom-Patienten ( $n = 65$ ) [4]

Bei einer univariaten Analyse der konventionell bestrahlten Patienten waren  $D_{mean}(SVZIL) \geq 40Gy$ ,  $D_{mean}(VentrikelIL) \geq 40Gy$  und  $D_{mean}(SVZCL) \geq 30Gy$  signifikant assoziiert mit dem PFS. Mit einem multivariaten Modell, das neben weiteren klinischen Cofaktoren auch  $D_{mean}(SVZIL) \geq 40Gy$  und  $D_{mean}(SVZCL) \geq 30Gy$

berücksichtigt hat, zeigte sich die Mittelwertdosis im contralateralen SVZ mit größer gleich 30 Gy ( $D_{mean}(SVZCL) \geq 30Gy$ ) ebenfalls als prognostischer Faktor für das PFS. Die weiteren klinischen Einflussfaktoren auf das PFS und OS können [4] entnommen werden. Auch weitere Überlebenszeitanalysen zeigten ähnliche Ergebnisse.

Insgesamt konnte jedoch kein Einfluss der Dosen auf das OS nachgewiesen werden. Ebenso wurde bei hyperfraktioniert bestrahlten Patienten kein statistisch signifikanter Einfluss auf das PFS und OS festgestellt. Eine tiefergehende Diskussion der Ergebnisse dieser Studie kann ebenfalls [4] entnommen werden.

Insgesamt konnte mit dieser patientenübergreifenden Auswertung gezeigt werden, dass erhöhte Dosen in der SVZ einen positiven Einfluss auf das PFS bei Glioblastom-Patienten haben können. Zukünftig wäre es also interessant, die Stammzellnischen und insbesondere die SVZ bei der Bestrahlungsplanung zu berücksichtigen und die Ergebnisse der retrospektiven Auswertung noch einmal in einer prospektiven klinischen Studie zu bestätigen.

### 10.1.9 Bedeutung des Projektes für diese Arbeit

In diesem Projekt ging es um die automatisierte Dosis-Volumen-Analyse der Stammzellnischen bei 65 Patienten mit einem Glioblastom (**Radioonkologische Fragestellung 2**). Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Forschungsdatenbank und Analyseplattform wurde genutzt, um eine einheitliche patientenübergreifende Dosisstatistik für die ausgewählten Strukturen zu berechnen.

Die Einbindung der MOSAIQ-Datenbank war in diesem Projekt nicht mehr erforderlich, da alle notwendigen Informationen in der HIRO Forschungsdatenbank abgebildet werden konnten. Die Analyseplattform konnte aber um die folgenden Analysetools erweitert werden:

- VIRTUOS Web Service `getVois` (s. Kap. 7.7.5)

Die patientenübergreifende Dosisstatistik wurde im Rahmen dieses Projektes bereits konzipiert, aber noch manuell in Excel erstellt. Sie diente jedoch als Grundlage für die Entwicklung eines entsprechenden Analysetools im Rahmen der Folgeprojekte, die im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch beschrieben werden.

Mit Hilfe dieser Auswertung konnte das **Technische Ziel 4.1** dieser Arbeit erfüllt werden und die Anwendbarkeit des Ansatzes in realen Forschungsprojekten mit größeren Patientenkollektiven gezeigt werden. Obgleich die Fragestellung weniger Komplexität hatte als die Fragestellung des Vorprojektes, war der Einsatz der Forschungsdatenbank und Analyseplattform im Rahmen dieses Projektes für eine einheitliche und vergleichbare Bewertung der Stammzellhöhlen erforderlich.



# KAPITEL 11

---

## Nachweis der Erweiterbarkeit des Ansatzes anhand einer komplexeren radioonkologischen Fragestellung

---

In diesem Kapitel soll an einem weiteren realen Forschungsprojekt gezeigt werden, wie die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Forschungsdatenbank und Analyseplattform für eine komplexere Fragestellung erweitert werden kann (**Technisches Ziel 4.2**) und auf Basis dieses Projektes weiterentwickelt worden ist.

### 11.1 Automatisierter Planvergleich von zwei Bestrahlungstechniken bei Patienten mit einem niedriggradigen Gliom

Die Erweiterbarkeit des Ansatzes dieser Arbeit soll anhand eines automatisierten Planvergleichs der zwei Bestrahlungstechniken **3D-CRT** und **IMPT** bei Patienten mit einem niedriggradigen Gliom (**Radioonkologische Fragestellung 3**) gezeigt werden. Durch die Verwendung einer einheitlichen Dosis-Volumen-Berechnung für beide Bestrahlungstechniken sind die Ergebnisse besser vergleichbar, insbesondere da die **RT**-Daten aus zwei unterschiedlichen **TPS** stammen (Siemens PT Planning und Oncentra Masterplan) und diese sich in ihren Dosis-Volumen-Berechnungsalgorithmen unterscheiden.

Nach einer kurzen Abgrenzung erfolgt analog zum Aufbau der Vorprojekte auch hier zunächst eine Beschreibung der Fragestellung sowie des Patientenkollektivs und der verwendeten Daten. Nach einer Analyse und Beschreibung der notwendigen Analyseschritte kann im nächsten Schritt der konkrete Analyseworkflow modelliert werden. Anschließend werden dann die Ergebnisse der automatisierten Dosis-Volumen-Analyse präsentiert. Danach wird auf die statistische Auswertung und radioonkologische Bewertung der Ergebnisse eingegangen. Zuletzt wird die Bedeutung des Projektes für diese Arbeit aufgezeigt.

#### 11.1.1 Abgrenzung und Eigenanteil

Die in diesem Abschnitt beschriebene Fragestellung stammt aus einem konkreten Forschungsprojekt, das im Rahmen der AG Neuroonkologie in enger Zusammenarbeit mit den Heidelberger Radioonkologen Dr. med. Semi Ben Harrabi und PD Dr. med. Sebastian Adeberg entstanden ist (s.a. Kap. **14 Abgrenzung und Eigenanteil**) und bei dem die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Analyseplattform eingesetzt wurde, um einen standardisierten und automatisierten Planvergleich von zwei Bestrahlungstechniken in einem definierten Patientenkollektiv durchzuführen. Die Analyseplattform wurde anhand dieser Fragestellung ausgebaut und um die Möglichkeit zur Berechnung von patientenübergreifenden Dosissta-

tistiken (s. Kap. 7.7.7 R Web Service `generateOverallDoseStatistic`) und um die Berechnung von patientenübergreifenden mittleren kumulativen DVHs (s. Kap. 7.7.7 R Web Service `compare2MeanDVH`), die für jede VOI zwei Bestrahlungstechniken miteinander vergleichen, erweitert. Anschließend wurde die Fragestellung mit einem automatisierten Analyseworkflow beantwortet und die Daten wurden zur weiteren statistischen Auswertung an die Radioonkologen übergeben. Die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts wurden zusammen mit Harrabi et al. [90] publiziert und im Folgenden nochmal aufgegriffen. Ein Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission der Universität Heidelberg liegt unter der Nummer S-056/2015 vor.

### 11.1.2 Beschreibung der Fragestellung

Niedriggradige Gliome (LGG) gehören zu den häufigsten Hirntumoren im Kindesalter und haben typischerweise eine sehr gute Prognose. Aufgrund dieser sehr guten Prognose ist es umso wichtiger, dass therapieassoziierte Spätfolgen möglichst gering gehalten werden. Die Protonentherapie hat das Potential, diese radiogenen Spätfolgen noch weiter zu minimieren. Ziel dieser Studie ist es, die Überlegenheit der Protonentherapie anhand der Dosisverteilung in den wichtigsten OAR zu belegen und zu quantifizieren und damit den Nutzen im Hinblick auf radiogene Spätfolgen zu evaluieren. Die Dosis-Volumen-Analyse soll für folgende Strukturen durchgeführt werden

- Amygdala ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Chiasma
- Ganzhirn
- Hippocampus ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Hirnstamm
- Hypophyse
- Hypothalamus
- Infratentorielles Hirn
- Innenohr ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Optischer Nerv ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Supratentorielles Hirn
- Subventrikuläre Zone (SVZ) ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Thalamus ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Ventrikel ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Planungszielvolumen (PTV)
- Klinisches Zielvolumen (CTV)
- Makroskopisches Tumolvolumen (GTV)

Abbildung 11.1 zeigt die einzelnen Strukturen beispielhaft für einen Patienten in der MPR-Darstellung.

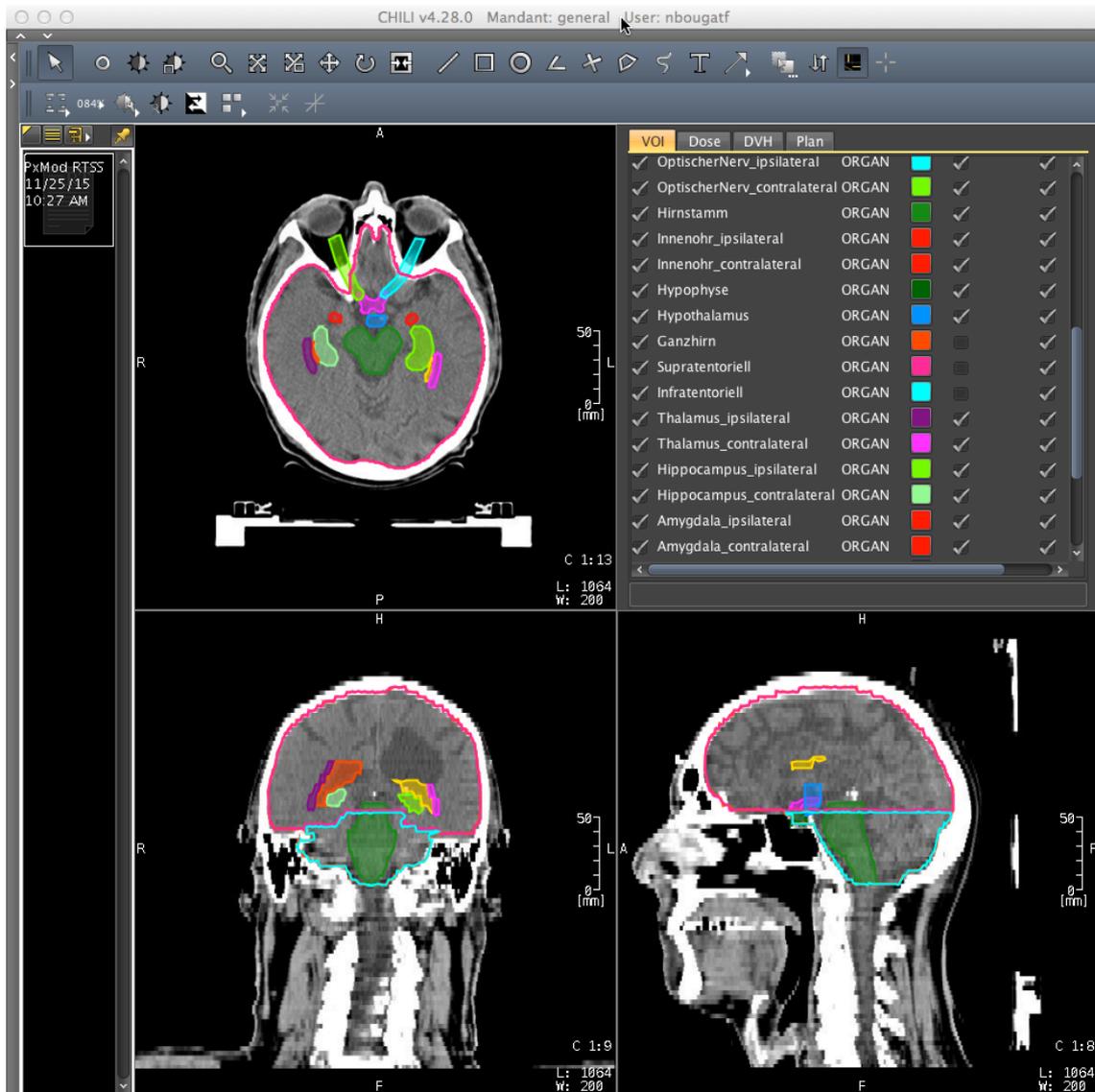


Abbildung 11.1: Beispielhafte Darstellung der auszuwertenden Strukturen

### 11.1.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

Eingeschlossen wurden 74 Patienten mit einem histologisch gesicherten LGG, die eine Strahlentherapie zwischen 2012 und 2014 am HIT erhalten haben. Die weiteren Einschlusskriterien waren:

- histopathologisch-gesichertes LGG
- Verfügbarkeit der prätherapeutischen MRT Bildgebung
- Verfügbarkeit der DICOM-Bestrahlungsplanungsdaten der Protonentherapie

Alle Patienten erhielten eine **IMPT** mit einer medianen Gesamtdosis von 54 GyE (Range: 50,4 - 60 GyE) und einer medianen Einzeldosis von 1,8 GyE (Range: 1,8 - 2,0 GyE) verschrieben auf das **PTV**. Die Hälfte der Patienten ( $n = 36$ ) waren Kinder oder junge Erwachsene unter 30 Jahren.

#### 11.1.4 Beschreibung der verwendeten Daten

In der Forschungsdatenbank wurden alle relevanten strukturierten klinischen Routinedaten zu den Patienten vervollständigt, um diese gemäß der Einschlusskriterien abfragen und für die Analyse verwenden zu können.

Für die Auswertung wird von jedem Patienten das **BPL-CT (DICOM)**, die Konturierungen der Zielvolumina und Risikoorgane (**DICOM RT Structure Set**), der Bestrahlungsplan (**DICOM RT Plan**) sowie die Dosisverteilung (**DICOM RT Dose**) der ursprünglichen Protonenbestrahlung benötigt. Weiterhin wird ein um die für diese Fragestellung relevanten Volumina erweiterte Konturierungsdatei (**DICOM RT Structure Set**) benötigt. Zusätzlich muss die ursprünglich verschriebene Gesamtdosis zu jedem Patienten bekannt sein und in der Forschungsdatenbank dokumentiert sein, da diese in den **DICOM**-Daten nicht einheitlich gespeichert wird.

Zusätzlich wird für jeden Patienten ein Photonen-Vergleichsplan (**3D-CRT**) benötigt, der auf dem gleichem **BPL-CT** und den gleichen Konturierungen (**DICOM RT Structure Set**) basiert. Die verschriebene Gesamtdosis des Vergleichsplans muss ebenfalls vorliegen und in der Forschungsdatenbank dokumentiert sein.

#### 11.1.5 Beschreibung der notwendigen Analyseschritte

**Vorbereitung** Zur Zusammenstellung des Patientenkollektivs wurden zunächst alle Patienten mit einem **LGG** und einer Protonentherapie (**PRT**) anhand der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt und zur Überprüfung an den Projektpartner übergeben, der daraus das finale Patientenkollektiv zusammengestellt hat. Die ausgewählten Patienten wurden einem neuen Analyse-Projekt-Ordner in der **HIRO** Forschungsdatenbank zugeordnet (s. Kap. 4.10). Anschließend wurden die vorhandenen klinischen Daten um die für die automatische Analyse benötigten Angaben zu den Vergleichsplänen (**DICOM** Studiendatum, verschriebene Gesamtdosis, Planungssystem und Planlabel) ergänzt. Parallel hat der Projektpartner die Strukturen der Primärbestrahlung bei jedem Patienten um weitere für die Auswertung relevante Strukturen ergänzt und für alle Patienten einheitlich benannt, damit sie bei der automatischen Analyse patientenübergreifend richtig zugeordnet werden können. Weiterhin wurde ein Photonen-Vergleichsplan (**3D-CRT**) auf Basis des gleichen **BPL-CTs** und der gleichen Konturen für alle Patienten erstellt. Anschließend wurden sowohl die überarbeiteten Strukturen als auch der Photonenvergleichsplan in die **HIRO** Forschungsdatenbank per **DICOM**-Send geschickt. Erst danach kann die automatisierte Analyse durchgeführt werden.

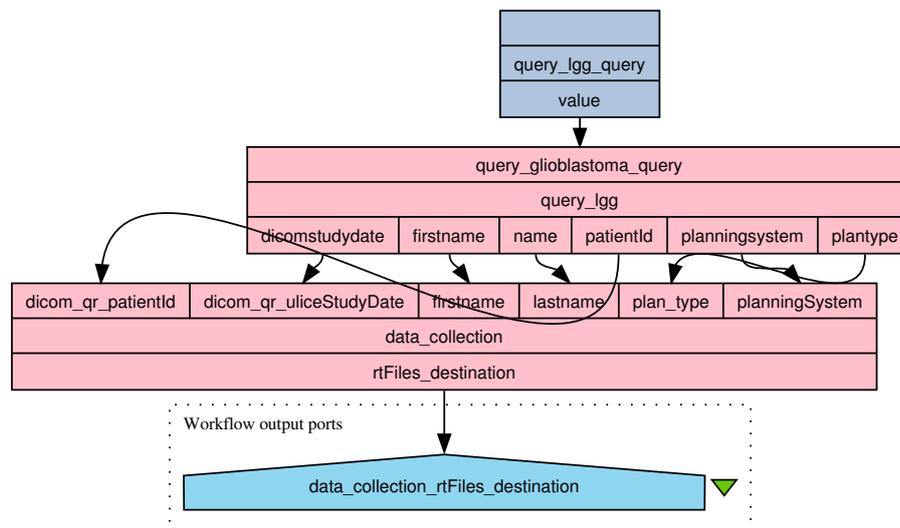
**Automatisierte Analyse** Wie in den Vorprojekten können die notwendigen Analyseschritte wieder in die drei Stufen *Abfrage des Patientenkollektivs*, *Datenbeschaffung* und *Datenanalyse* unterteilt werden. Im ersten Schritt werden die auszuwertenden Patienten zusammen mit den für die Analyse benötigten Bestrahlungsplaninformationen aus der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt. Im Rahmen der Datenbeschaffung werden die **DICOM-RT**-Daten der Patienten aus dem **PACS** der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt und anschließend für die Analyse vorverarbeitet und sortiert. Im letzten Schritt können die

**DICOM-RT-Daten** analysiert werden. Dazu ist es zunächst notwendig, die Daten in das VIRTUOS-Format zu konvertieren. Anschließend werden die beschriebenen **VOIs** selektiert und die Dosis-Volumen-Analyse wird für die selektierten **VOIs** durchgeführt. Sobald die Dosis-Volumenanalyse für alle Patienten abgeschlossen ist, kann die patientenübergreifende Dosisstatistik erstellt werden. Anschließend werden die gleichen Schritte zur Analyse des Vergleichsplans durchgeführt. Sobald beide Bestrahlungstechniken vollständig analysiert sind, können die patientenübergreifenden mittleren kumulativen **DVHs** für selektierte **VOIs** zum Vergleich der beiden Techniken erstellt werden.

**Weitere Auswertung** Die patientenübergreifenden Dosisstatistiken der beiden Bestrahlungstechniken und die Vergleichs-**DVHs** wurden anschließend zur weiteren Analyse und Durchführung eines statistischen Signifikanztests an den Projektpartner übergeben.

### 11.1.6 Design der Analyseworkflows

Für die hier vorliegende Fragestellung wurden die Analyse-Workflows des Vorprojektes wiederverwendet und um zwei weitere Workflows ergänzt. Im Folgenden werden die Workflows näher vorgestellt.



**Abbildung 11.2:** Workflow zur Vorverarbeitung der LGG Daten

Mit Hilfe des ersten Workflows dargestellt in [Abbildung 11.2](#) werden analog zum Vorprojekt die klinischen Daten der auszuwertenden Patienten aus der zentralen **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt (Box `query_lgg`) und anschließend werden die zugehörigen **DICOM-RT-Daten** auf die Analyseplattform übertragen und vorverarbeitet (Box `data_collection_preprocessing`). Da sich im Vergleich zum Vorprojekt lediglich die **SQL-Abfrage** als Eingabeparameter geändert hat, soll an dieser Stelle nicht nochmal auf die Details der Box `data_collection_preprocessing` eingegangen werden (vgl. [Abb. 10.3](#)).

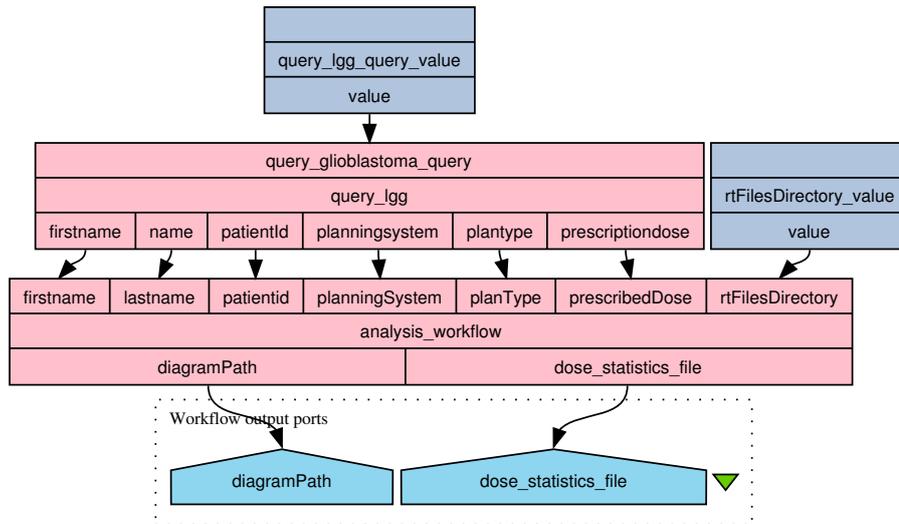


Abbildung 11.3: Workflow zur Dosis-Volumen-Analyse der LGG Daten

Nach Abschluss der Datenbeschaffung und der Überprüfung der Vollständigkeit der Daten, wird analog zum Vorprojekt die Dosis-Volumen-Analyse wie in Abbildung 11.3 dargestellt durchgeführt. Auch hier werden zunächst alle für die Analyse benötigten Parameter aus der Forschungsdatenbank abgefragt (Box `query_lgg`) und als Eingabewerte für die anschließende Dosis-Volumen-Analyse verwendet (Box `analysis_workflow`). Da sich im Vergleich zum Vorprojekt lediglich die [SQL-Abfrage](#) als Eingabeparameter geändert hat, soll an dieser Stelle nicht nochmal auf die Details der Box `analysis_workflow` eingegangen werden (vgl. Abb. 10.5).

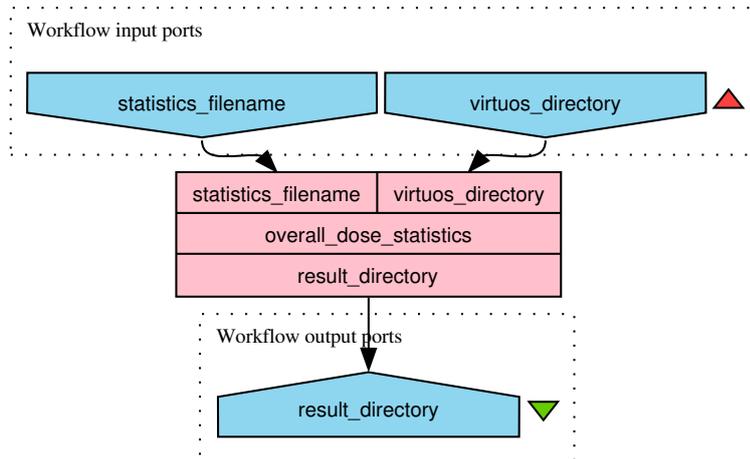


Abbildung 11.4: Workflow zur Erstellung der patientenübergreifenden LGG Dosisstatistiken

Nach Abschluss der Dosis-Volumen-Analyse aller Patienten wird mit Hilfe des im Rahmen dieses Projektes entwickelten R Web Services `generateOverallDoseStatistic` dargestellt in Abbildung 11.4 automatisch eine patientenübergreifende Dosisstatistik erstellt. Der Aufbau der automatisch generierten patientenübergreifenden Statistik orientiert sich dabei an der manuell erstellten Statistik aus dem Vorprojekt und beinhaltet ein Tabellenblatt pro

Dosisstatistikkenzahl, in dem wiederum zeilenweise die Patienten und spaltenweise die VOIs aufgeführt sind (vgl. Abb. 10.6).

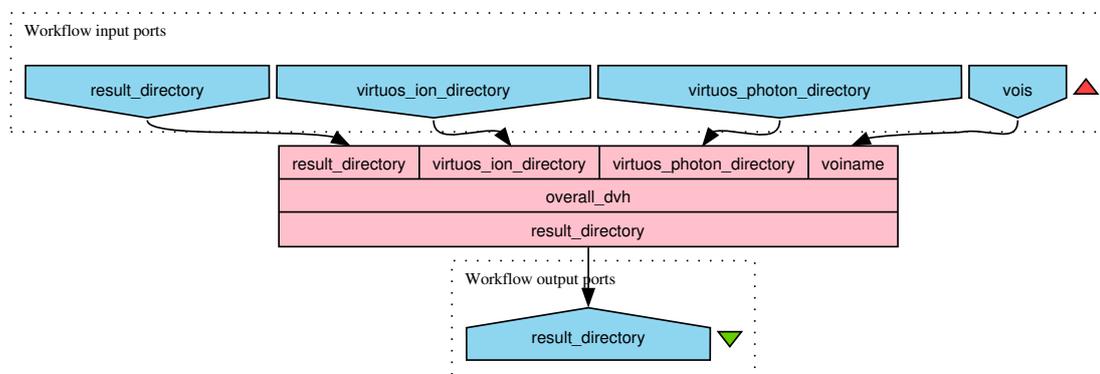


Abbildung 11.5: Workflow zur Erstellung der LGG Vergleichs-DVHs

Nachdem die oben beschriebenen drei Workflows für jede der beiden Bestrahlungstechniken durchgeführt worden sind, können mit dem weiteren im Rahmen dieses Projektes entwickelten R Web Service `overallDVH` dargestellt in Abbildung 11.5 die patientenübergreifenden mittleren kumulativen DVHs zum Vergleich der beiden Bestrahlungstechniken für ausgewählte VOIs erstellt werden.

### 11.1.7 Ergebnisse der automatisierten Analyse

Wie im Vorprojekt wurde für jede Dosisstatistikkenzahl ( $V$ ,  $D_{min}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{median}$ ,  $D_{mean}$  und  $D_{std}$ ) eine Statistik über alle Patienten erstellt, dieses Mal jedoch jeweils einmal für den tatsächlich bestrahlten klinischen Plan (PRT) sowie für den Photonenvergleichsplan (3D-CRT). Im Folgenden sollen die Volumina  $V$ , die Zielvolumenabdeckung im CTV sowie die Maximal- und die Mittelwertdosen in den ausgewerteten Strukturen näher betrachtet werden.

Tabelle 11.1: Vergleich der mittleren Volumina  $V$  ( $n = 74$ ) zum Nachweis gleicher Ausgangsgeometrien bei beiden Techniken

VOI	PRT			3D-CRT		
	$V[ml]$			$V[ml]$		
	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std
CTV	173,76	$\pm$	143,70	173,76	$\pm$	143,70
PTV	218,64	$\pm$	170,85	218,64	$\pm$	170,85
Amygdala CL	0,86	$\pm$	0,50	0,86	$\pm$	0,50
Amygdala IL	0,82	$\pm$	0,52	0,82	$\pm$	0,52
Chiasma	2,47	$\pm$	1,21	2,47	$\pm$	1,21
Ganzhirn	1423,69	$\pm$	154,16	1423,69	$\pm$	154,16
Hippocampus CL	6,40	$\pm$	1,38	6,40	$\pm$	1,38
Hippocampus IL	6,24	$\pm$	1,62	6,24	$\pm$	1,62
Hirnstamm	28,31	$\pm$	7,28	28,31	$\pm$	7,28
Hypophyse	0,62	$\pm$	0,28	0,62	$\pm$	0,28
Hypothalamus	2,94	$\pm$	1,04	2,94	$\pm$	1,04

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung von Tabelle 11.1

VOI	PRT			3D-CRT		
	$V[ml]$			$V[ml]$		
	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std
infratentoriell	218,48	$\pm$	121,13	218,48	$\pm$	121,13
Innenohr IL	1,42	$\pm$	0,38	1,42	$\pm$	0,38
Innenohr CL	1,44	$\pm$	0,35	1,44	$\pm$	0,35
Optischer Nerv CL	1,69	$\pm$	0,85	1,69	$\pm$	0,85
Optischer Nerv IL	1,65	$\pm$	0,94	1,65	$\pm$	0,94
supratentoriell	1200,76	$\pm$	183,63	1200,76	$\pm$	183,63
SVZ CL	14,35	$\pm$	6,65	14,35	$\pm$	6,65
SVZ IL	13,99	$\pm$	7,38	13,99	$\pm$	7,38
Thalamus CL	7,56	$\pm$	1,77	7,56	$\pm$	1,77
Thalamus IL	7,38	$\pm$	1,82	7,38	$\pm$	1,82
Ventrikel CL	19,87	$\pm$	17,02	19,87	$\pm$	17,02
Ventrikel IL	19,48	$\pm$	21,13	19,48	$\pm$	21,13

Tabelle 11.1 zeigt die mittleren Volumina  $V$  aller ausgewerteten Strukturen für die beiden Bestrahlungstechniken im Vergleich. Alle Volumina sind in  $ml$  angegeben. Die Ergebnisse der beiden Techniken unterscheiden sich wie erwartet nicht, da der 3D-CRT Vergleichsplan auf Basis des gleichen BPL-CT und der gleichen Konturierungen geplant wurde wie der klinische Plan (PRT).

Dadurch dass die Volumina  $V$  beider Techniken keine Unterschiede aufweisen, kann sichergestellt werden, dass Unterschiede in den folgenden Dosisstatistiken nicht auf unterschiedliche Konturierungen zurückzuführen sind.

**Tabelle 11.2:** Vergleich der mittleren Zielvolumenabdeckung des CTV ( $n = 74$ ). Der höhere MW ist jeweils fett gedruckt, bei HI und IC ist der niedrigere MW jeweils fett gedruckt.

	PRT			3D-CRT		
	[%]			[%]		
	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std
$D_{min}$	84,90	$\pm$	12,21	<b>85,23</b>	$\pm$	12,08
$D_{max}$	<b>106,56</b>	$\pm$	2,45	105,81	$\pm$	2,82
$D_{median}$	<b>100,03</b>	$\pm$	1,01	99,85	$\pm$	1,58
$D_{mean}$	<b>99,78</b>	$\pm$	1,39	99,66	$\pm$	1,89
$D_{std}$	2,00	$\pm$	2,09	<b>2,77</b>	$\pm$	1,73
$D_{5\%}$	102,19	$\pm$	1,16	<b>103,47</b>	$\pm$	2,13
$D_{90\%}$	<b>97,54</b>	$\pm$	3,26	96,10	$\pm$	3,56
$D_{95\%}$	<b>96,36</b>	$\pm$	5,26	94,62	$\pm$	5,95
$D_{100\%}$	<b>85,75</b>	$\pm$	9,35	85,12	$\pm$	12,08
HI	<b>5,84</b>	$\pm$	5,42	8,85	$\pm$	5,62
IC	0,22	$\pm$	0,13	<b>0,21</b>	$\pm$	0,13

Tabelle 11.2 zeigt die Zielvolumenabdeckung des CTV für die beiden Bestrahlungstechniken im Vergleich. Angegeben sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardabweichung (Std) aus allen Patienten. Alle Dosisangaben sind in Prozent der verschriebenen Dosis (%). Beim Vergleich der Minimaldosis  $D_{min}$  erzielt die PRT im Vergleich zur 3D-CRT im Mittel

niedrigere Dosen im CTV bei einer gleichzeitig geringeren Standardabweichung  $D_{std}$ . Die Maximaldosis  $D_{max}$ , die Mediandosis  $D_{median}$  und die Mittelwertdosis  $D_{mean}$  sind bei der PRT im Mittel größer als bei der 3D-CRT.

95% des CTV erhalten bei der PRT eine höhere Dosis als bei der 3D-CRT. Gleiches gilt für 5%, 90% und 100% des CTV Volumens. Vergleicht man die Homogenitätsindizes HI, die die Homogenität der Zielvolumendosis widerspiegeln, so ist der HI bei der PRT am niedrigsten und damit ist die Zielvolumendosis bei der PRT am homogensten. Der Inhomogenitätskoeffizient (IC), der die Dosisvariabilität im Zielvolumen widerspiegelt, unterscheidet sich bei beiden Techniken im Mittel nur minimal und ist bei der 3D-CRT etwas geringer, d.h. die PRT weist eine minimal höhere Dosisvariabilität auf.

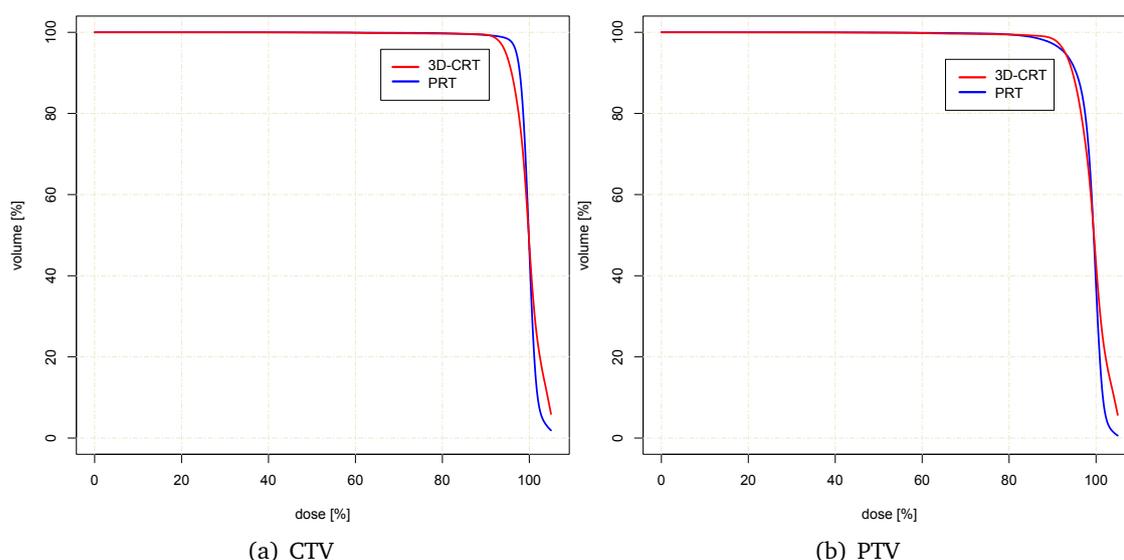


Abbildung 11.6: Mittleres kumulatives DVH für CTV (a) und PTV (b) (n = 74)

Der Vergleich des mittleren kumulativen DVHs des CTV und PTV (Abb. 11.6) zeigt die PRT vor allem beim CTV eine bessere Zielvolumenabdeckung bei gleichzeitig niedrigeren Maximaldosen. Beim PTV ist eine bessere Zielvolumenabdeckung hingegen nicht erkennbar.

Tabelle 11.3: Vergleich der mittleren Maximaldosen  $D_{max}$  (n = 74). Der niedrigere MW ist jeweils fett gedruckt.

VOI	PRT			3D-CRT		
	$D_{max}[\%]$			$D_{max}[\%]$		
	MW	±	Std	MW	±	Std
Amygdala CL	<b>42,14</b>	±	44,28	63,55	±	31,63
Amygdala IL	<b>75,86</b>	±	39,48	81,62	±	31,49
Chiasma	<b>71,40</b>	±	38,83	80,87	±	30,91
Ganzhirn	106,43	±	2,44	<b>105,82</b>	±	2,88
Hippocampus CL	<b>43,76</b>	±	42,06	68,25	±	26,19
Hippocampus IL	<b>85,69</b>	±	32,11	89,36	±	23,55
Hirnstamm	<b>85,65</b>	±	29,54	91,52	±	17,51
Hypophyse	<b>53,00</b>	±	41,26	68,75	±	35,99
Hypothalamus	<b>77,87</b>	±	38,77	83,49	±	29,16

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung von Tabelle 11.3

VOI	PRT			3D-CRT		
	$D_{max}[\%]$			$D_{max}[\%]$		
	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std
infratentoriell	<b>88,05</b>	$\pm$	32,83	90,52	$\pm$	25,67
Innenohr IL	<b>13,50</b>	$\pm$	24,63	36,73	$\pm$	25,05
Innenohr CL	<b>48,90</b>	$\pm$	40,87	60,57	$\pm$	35,97
Optischer Nerv CL	<b>38,24</b>	$\pm$	39,46	58,90	$\pm$	35,72
Optischer Nerv IL	<b>59,80</b>	$\pm$	42,21	67,67	$\pm$	37,96
supratentoriell	103,69	$\pm$	12,83	<b>103,37</b>	$\pm$	10,39
SVZ CL	<b>65,31</b>	$\pm$	38,97	79,67	$\pm$	25,69
SVZ IL	<b>93,05</b>	$\pm$	24,48	94,21	$\pm$	20,86
Thalamus CL	<b>74,87</b>	$\pm$	38,10	80,45	$\pm$	29,97
Thalamus IL	89,93	$\pm$	28,86	<b>87,21</b>	$\pm$	29,13
Ventrikel CL	<b>81,51</b>	$\pm$	32,58	86,00	$\pm$	24,36
Ventrikel IL	94,89	$\pm$	22,96	<b>94,45</b>	$\pm$	20,40

Tabelle 11.3 zeigt die mittleren Maximaldosen  $D_{max}$  aller Patienten für die beiden Bestrahlungstechniken im Vergleich. Alle Dosen sind in % der verschriebenen Dosis angegeben. Lediglich die Strukturen Ganzhirn, supratentoriell, Thalamus IL und Ventrikel IL erhalten geringere Dosen bei der 3D-CRT. Bei den übrigen Strukturen sind die Dosen der PRT niedriger.

Das Ergebnis der Auswertung der mittleren Maximaldosen  $D_{max}$  zeigt, dass bei der PRT im Vergleich zu der 3D-CRT überwiegend niedrigere Maximaldosen erreicht werden und die ausgewerteten Strukturen dadurch besser geschont werden. Lediglich bei 4 von 23 Strukturen erzielt die 3D-CRT niedrigere Dosen.

**Tabelle 11.4:** Vergleich der mittleren Mittelwertdosen  $D_{mean}$  (n = 74). Der niedrigere MW ist jeweils fett gedruckt.

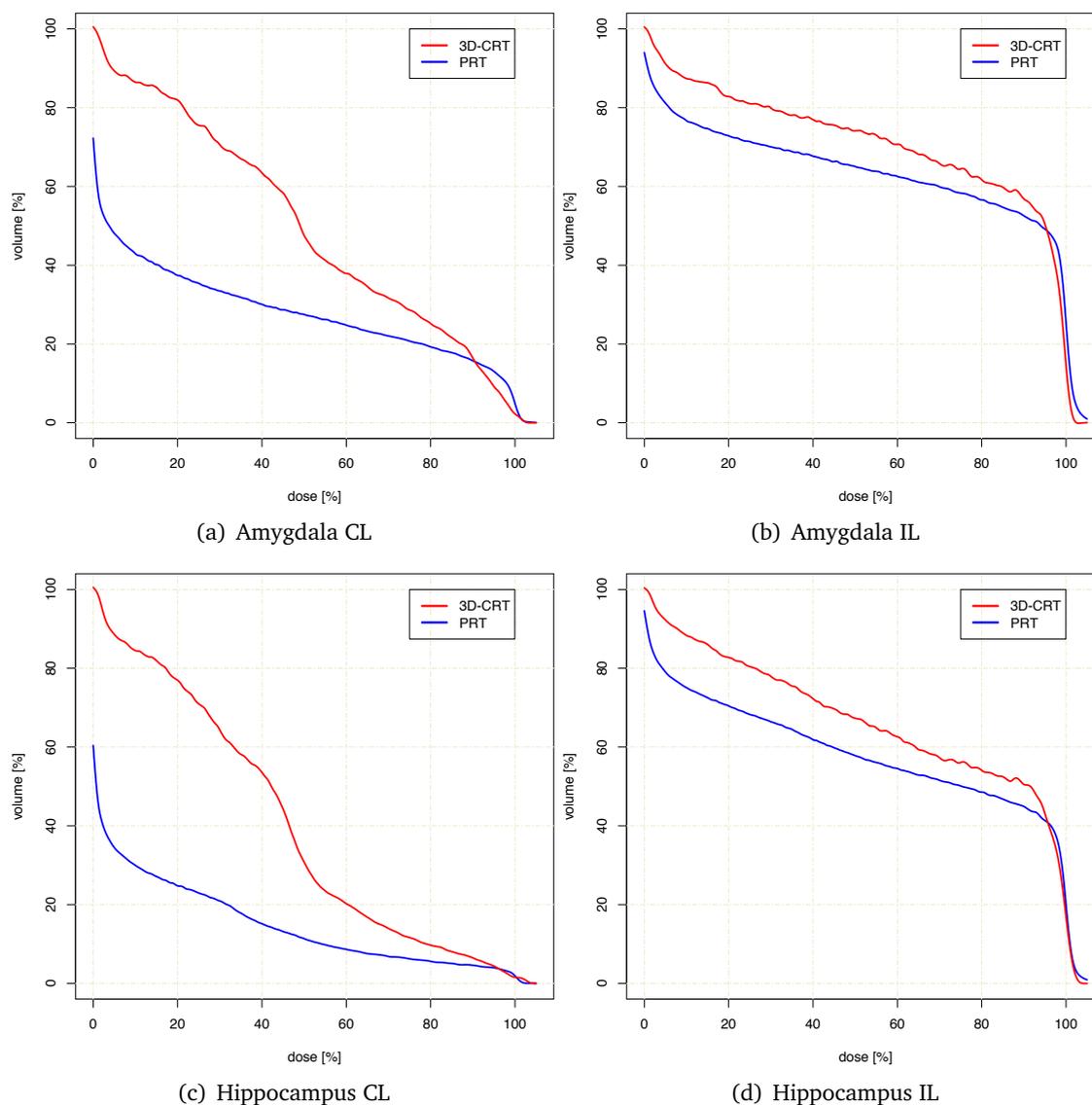
VOI	PRT			3D-CRT		
	$D_{mean}[\%]$			$D_{mean}[\%]$		
	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std
Amygdala CL	<b>28,83</b>	$\pm$	37,10	51,99	$\pm$	30,13
Amygdala IL	<b>65,46</b>	$\pm$	41,36	73,16	$\pm$	34,65
Chiasma	<b>47,41</b>	$\pm$	36,53	66,79	$\pm$	31,68
Ganzhirn	<b>25,03</b>	$\pm$	13,48	39,53	$\pm$	19,07
Hippocampus CL	<b>15,06</b>	$\pm$	23,74	41,25	$\pm$	23,29
Hippocampus IL	<b>59,62</b>	$\pm$	39,29	68,22	$\pm$	33,31
Hirnstamm	<b>30,54</b>	$\pm$	28,17	54,66	$\pm$	24,89
Hypophyse	<b>36,39</b>	$\pm$	37,26	60,67	$\pm$	35,42
Hypothalamus	<b>54,15</b>	$\pm$	37,91	71,32	$\pm$	31,51
infratentoriell	<b>15,56</b>	$\pm$	20,22	35,87	$\pm$	20,28
Innenohr IL	<b>7,68</b>	$\pm$	16,42	26,39	$\pm$	20,48
Innenohr CL	<b>28,78</b>	$\pm$	29,25	46,59	$\pm$	32,01
Optischer Nerv CL	<b>15,50</b>	$\pm$	21,68	27,15	$\pm$	23,00
Optischer Nerv IL	<b>35,34</b>	$\pm$	31,23	40,22	$\pm$	30,40
supratentoriell	<b>26,54</b>	$\pm$	16,13	40,16	$\pm$	21,60

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung von Tabelle 11.4

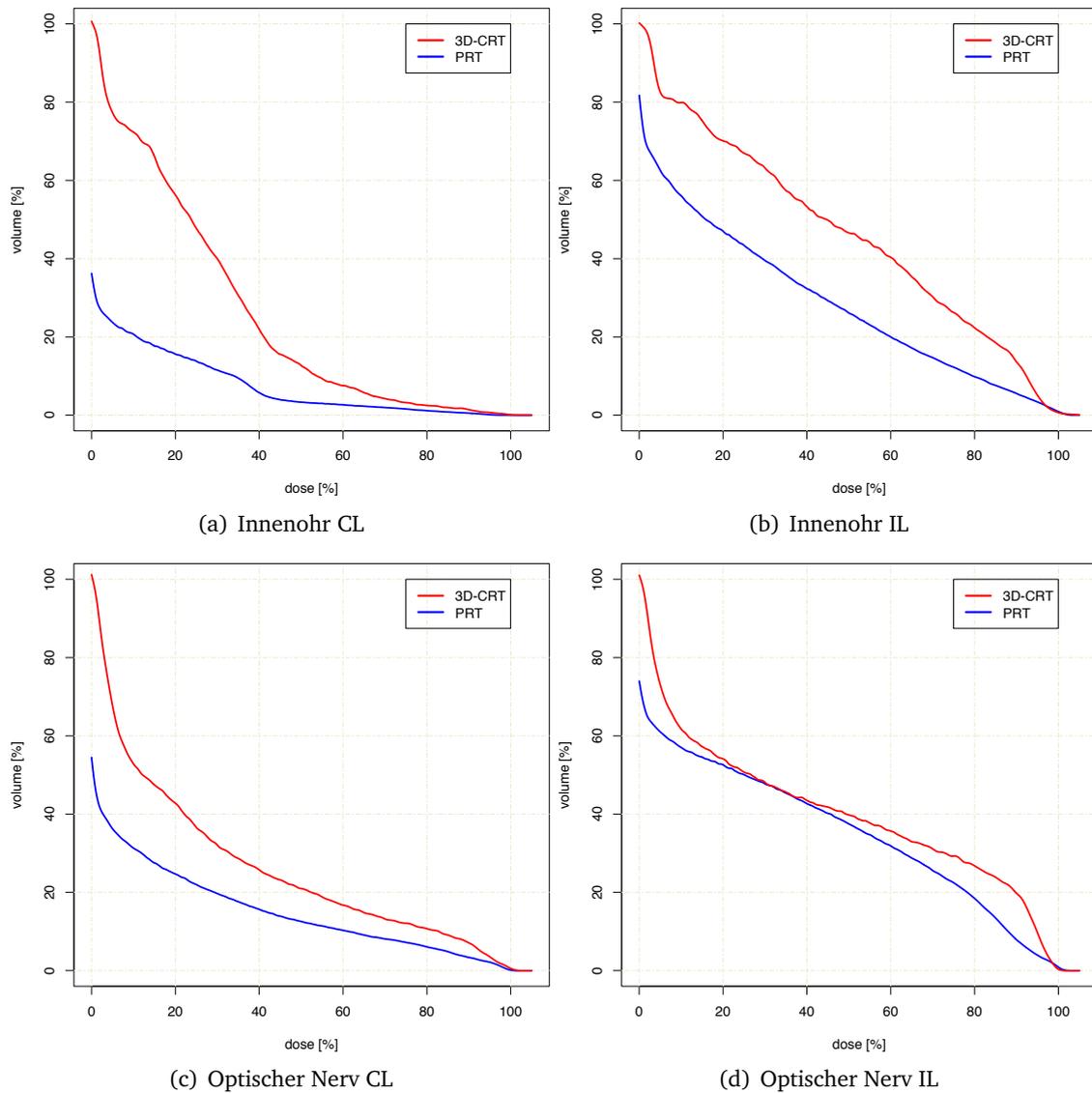
VOI	PRT			3D-CRT		
	$D_{mean}[\%]$			$D_{mean}[\%]$		
	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std
SVZ CL	18,29	$\pm$	20,60	40,49	$\pm$	23,90
SVZ IL	55,22	$\pm$	34,16	61,84	$\pm$	33,89
Thalamus CL	35,72	$\pm$	31,52	57,40	$\pm$	29,73
Thalamus IL	64,00	$\pm$	35,89	70,48	$\pm$	33,84
Ventrikel CL	27,36	$\pm$	25,06	48,31	$\pm$	27,22
Ventrikel IL	54,66	$\pm$	32,32	62,85	$\pm$	33,27

Tabelle 11.4 zeigt die mittleren Mittelwertdosen  $D_{mean}$  aller Patienten für die beiden Bestrahlungstechniken im Vergleich. Alle Dosen sind in % der verschriebenen Dosis angegeben. Die Dosen der PRT sind bei allen Strukturen niedriger als die der 3D-CRT. Das Ergebnis der Auswertung der mittleren Mittelwertdosen  $D_{mean}$  zeigt für alle Strukturen niedrigere Dosiswerte bei der PRT.



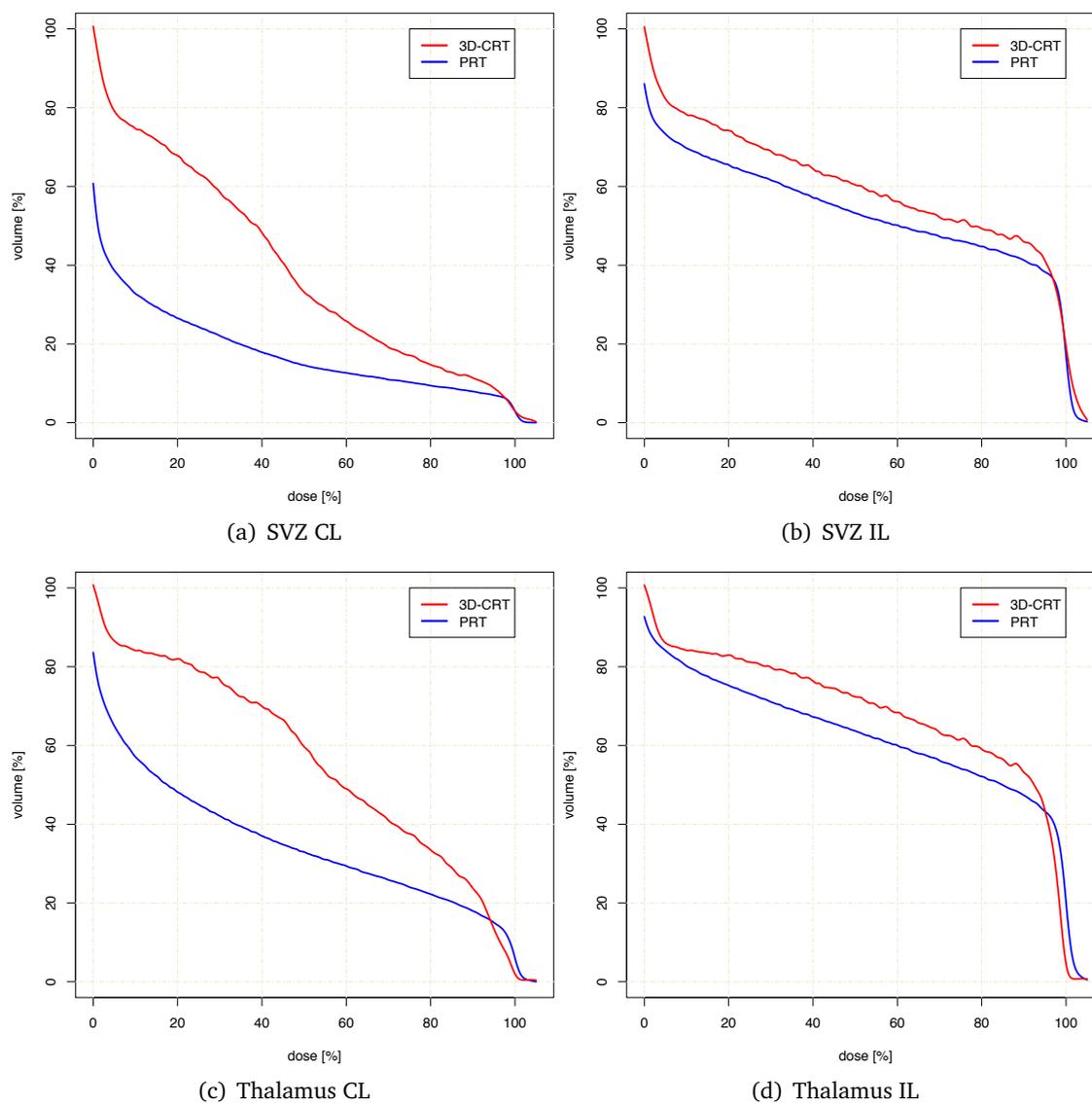
**Abbildung 11.7:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 74$ ) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die multifokalen Strukturen: Amygdala CL (a) und IL (b) sowie Hippocampus CL (c) und IL (d)

Die Strukturen Amygdala und Hippocampus (Abb. 11.7) weisen im mittleren kumulativen DVH sowohl contralateral als auch ipsilateral insgesamt eine niedrigere Dosis bei der PRT auf.



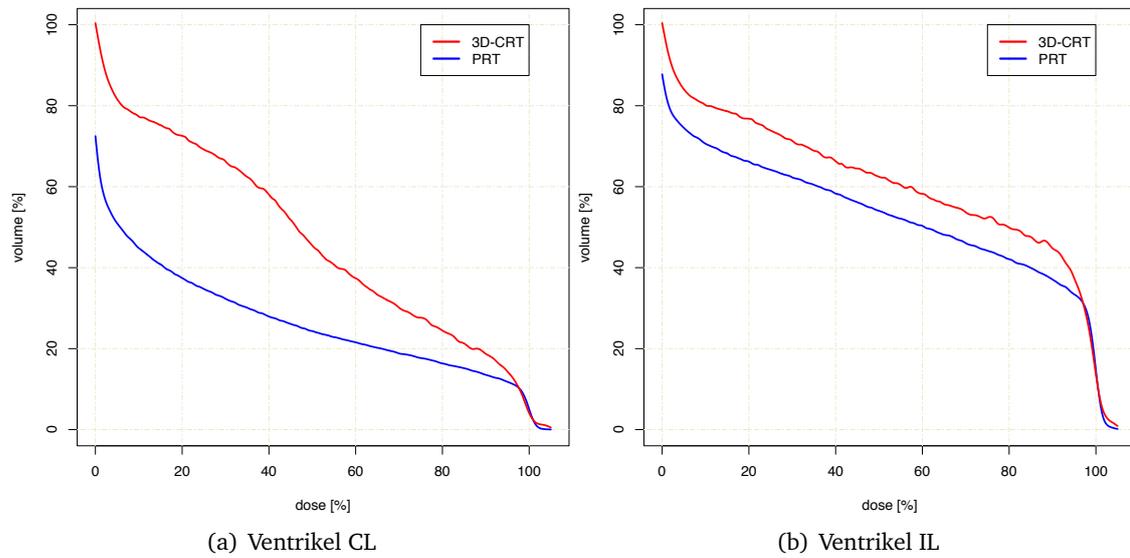
**Abbildung 11.8:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 74$ ) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die multifokalen Strukturen: Innenohr CL (a) und IL (b) sowie Optischer Nerv CL (c) und IL (d)

Betrachtet man die Strukturen Innenohr und Optischer Nerv (Abb. 11.8) so weisen diese im mittleren kumulativen DVH sowohl contralateral als auch ipsilateral insgesamt eine niedrigere Dosis bei der PRT auf.



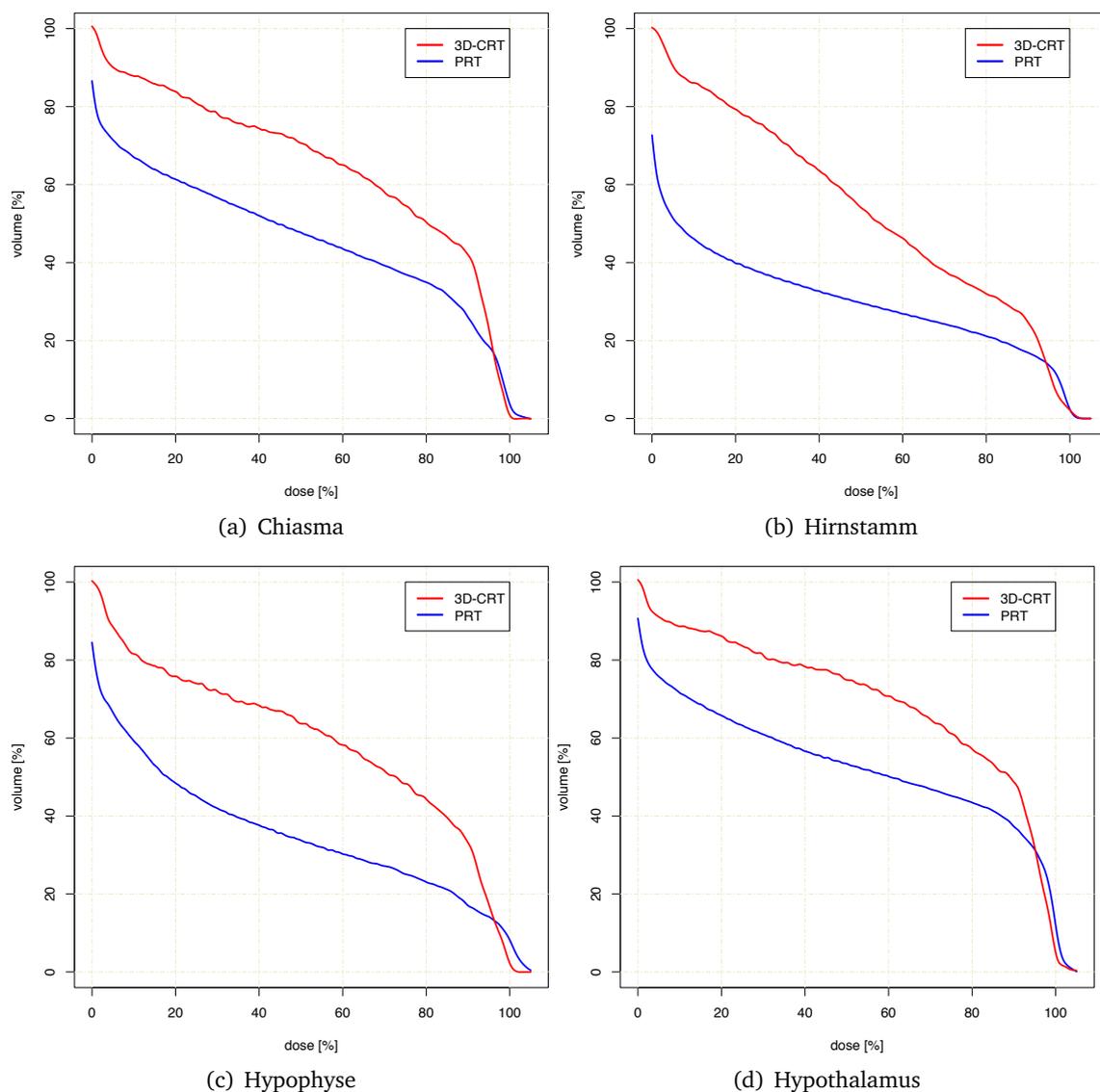
**Abbildung 11.9:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 74$ ) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die multifokalen Strukturen SVZ CL (a) und IL (b) sowie Thalamus CL (c) und IL (d)

Bei den Strukturen SVZ sowie Thalamus (Abb. 11.9) lassen sich sowohl contralateral als auch ipsilateral ebenfalls niedrigere Dosen bei der PRT nachweisen.



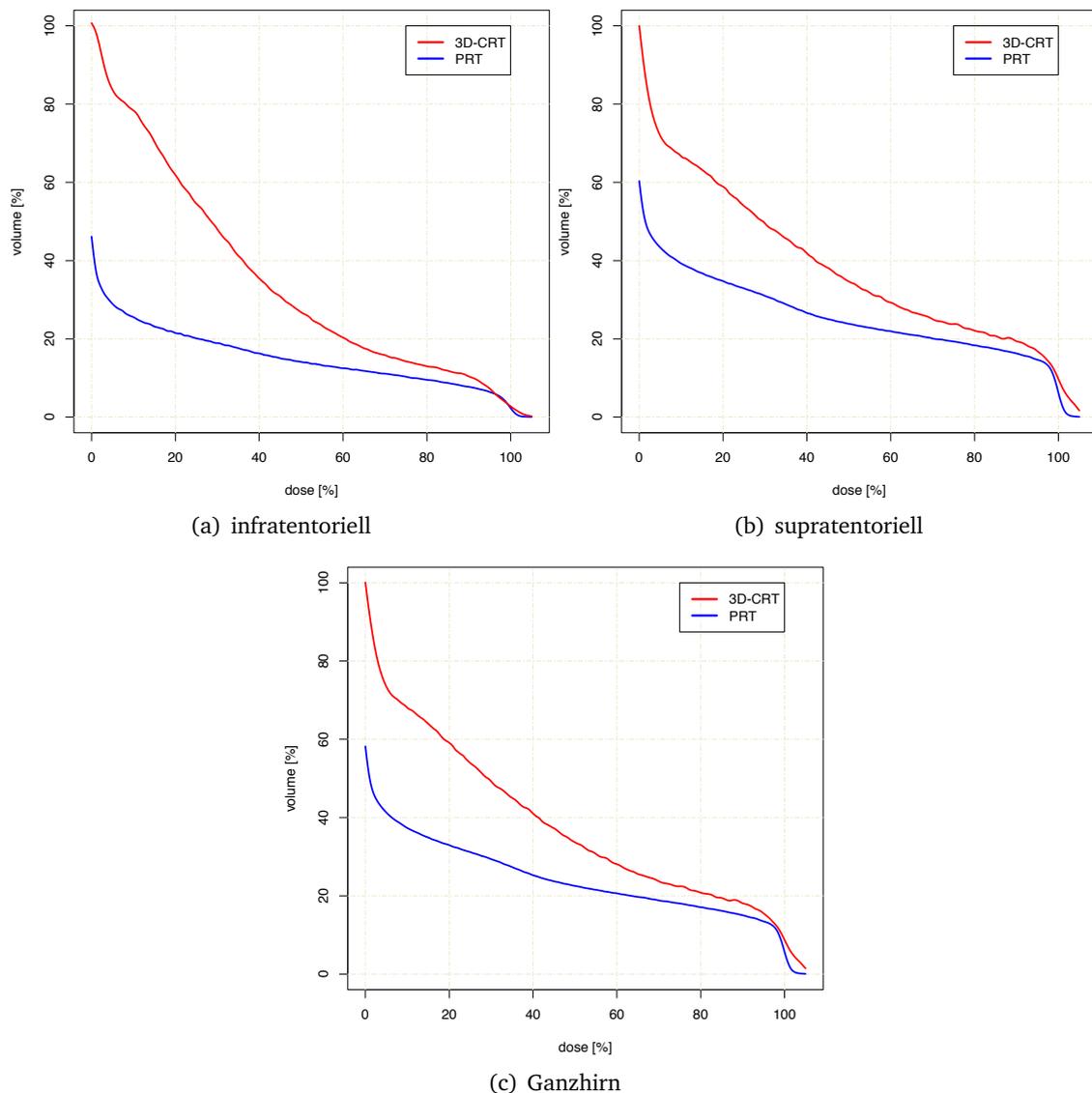
**Abbildung 11.10:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 74$ ) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die multifokale Struktur Ventrikel CL (a) und IL (b)

Auch bei den contralateralen und ipsilateralen Ventrikeln (Abb. 11.10) zeigen sich die niedrigeren Dosen bei der PRT.



**Abbildung 11.11:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 74$ ) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die unifokalen Strukturen Chiasma (a), Hirnstamm (b), Hypophyse (c) und Hypothalamus (d)

Betrachtet man die unifokalen Strukturen Chiasma, Hirnstamm, Hypophyse und Hypothalamus (Abb. 11.11) zeigen sich die gleichen Ergebnisse wie zuvor: bei der PRT werden insgesamt niedrigere Dosen erreicht als bei der 3D-CRT.



**Abbildung 11.12:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 74$ ) der beiden Techniken PRT (blau) und 3D-CRT (rot) für die Bereiche infratentoriell (a), supratentoriell (b) und Ganzhirn (c)

Für den infratentoriellen und den supratentoriellen Bereich des Gehirns sowie die Struktur Ganzhirn (Abb. 11.12) werden niedrigere Dosen bei der PRT erzielt.

### 11.1.8 Statistische Auswertung und radioonkologische Bewertung der Ergebnisse

*Die Ergebnisse der Planvergleichsstudie bei niedriggradigen Gliomen wurde zusammen mit Harrabi et al. [90] statistisch ausgewertet und publiziert. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung werden im Folgenden kurz zusammengefasst.*

Die Zielvolumenabdeckung war bei beiden Bestrahlungstechniken vergleichbar und es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Beim Vergleich der beiden mittleren kumulativen DVHs ist jedoch eine leicht bessere Zielvolumenabdeckung und eine niedrigere

Maximaldosis bei der **PRT** zu beobachten. Bei den kritischen Organen des zentralen Nervensystems konnte die Dosis signifikant reduziert werden bei den Hörorganen (Innenohr **IL** und **CL**), im Optischen System (Optischer Nerv **CL**, Chiasma) und in der Hypophyse. Ebenfalls konnten das normale Hirngewebe (supratentoriell, infratentoriell, Ganzhirn) sowie der Hirnstamm geschont werden. Betrachtet man die kritischen Organe der Neurogenese so konnte die **SVZ IL** im Bezug auf  $D_{mean}$  signifikant reduziert werden, gleiches gilt für den Hippocampus **IL**. Beim Hippocampus **CL** waren zusätzlich auch  $D_{max}$  und die **ID** signifikant reduziert. Im Bezug auf die kritischen Strukturen neurokognitiver Funktionen konnten die Amygdala **CL** sowie **IL** sowie der Thalamus **CL** sowie **IL** signifikant geschont werden. Insgesamt konnte mit der **PRT** nicht nur die **ID** des gesunden Hirngewebes, sondern auch die maximale und mittlere Dosisbelastung der betrachteten **OAR** insbesondere contralateral deutlich gesenkt werden.

Mit Hilfe dieser Auswertung konnte gezeigt werden, dass die Protonentherapie (**PRT**) im Vergleich zur **3D**-konformalen Bestrahlung mit Photonen (**3D-CRT**) eine bei weitem überlegene dosimetrische Verteilung im Hinblick auf eine Schonung der Risikoorgane zeigt. Langfristig bedeutet dies eine Minimierung der radiogenen Spätfolgen der Patienten v.a. im Bezug auf die Beeinträchtigung neurologischer und neurokognitiver Funktionen und auf die Lebensqualität, was insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen mit einer hohen Lebenserwartung, die ungefähr die Hälfte des Patientenkollektivs bildeten ( $n = 36$ ; 48,6%), von hoher Relevanz ist.

### 11.1.9 Bedeutung des Projektes für diese Arbeit

In diesem Projekt ging es um den automatisierten Dosis-Volumen-Analyse der beiden Bestrahlungstechniken **3D**-konformale Radiotherapie (**3D-CRT**) und Protonentherapie (**PRT**) und den anschließenden Vergleich dieser beiden Techniken bei 74 Patienten mit einem niedriggradigen Gliom (**LGG**) (**Radioonkologische Fragestellung 3**). Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Analyseplattform wurde genutzt, um jeweils eine patientenübergreifende Dosisstatistik pro Bestrahlungstechnik für ausgewählte Strukturen zu berechnen und die beiden Techniken pro ausgewerteter Struktur in je einem mittleren kumulativen **DVH** zu vergleichen. Auch in diesem Projekt ist durch die einheitliche Verarbeitung der **RT**-Daten der verschiedenen Bestrahlungstechniken mit Hilfe der **VIRTUOS**-Tools sichergestellt, dass Unterschiede zwischen den **3D**-Berechnungsalgorithmen der involvierten **TPS** die Ergebnisse nicht beeinflussen.

Im Rahmen dieses Projektes konnte die Analyseplattform um die folgenden Analysetools erweitert werden:

- R Web Service `generateOverallDoseStatistic` und `compare2MeanDVH` (s. Kap. 7.7.7)

Dadurch ist es nun möglich, übergreifende Dosisstatistiken automatisiert generieren zu lassen und zwei verschiedene Bestrahlungstechniken in einem **DVH** miteinander zu vergleichen.

Mit Hilfe dieser Auswertung konnte das **Technische Ziel 4.2** dieser Arbeit erfüllt werden und die Erweiterbarkeit des Ansatzes anhand einer komplexeren radioonkologischen Fragestellung gezeigt werden. In diesem Projekt konnten die Analyseworkflows des Vorprojekts wiederverwendet und um die beiden oben genannten Analysetools erweitert werden.

## KAPITEL 12

---

### Nachweis der Wiederverwendbarkeit der entwickelten Analyseworkflows für ähnliche radioonkologische Fragestellungen

---

In diesem Kapitel soll an einem letzten realen Forschungsprojekt gezeigt werden, wie die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Analyseworkflows einfach für ähnliche Fragestellungen wiederverwendet werden können (**Technisches Ziel 4.3**) und die Analyseplattform auf Basis dieses Projektes weiterentwickelt worden ist.

#### 12.1 Automatisierter Planvergleich von drei Bestrahlungstechniken bei Patienten mit einem hochgradigen Gliom

Die Wiederverwendbarkeit der entwickelten Analyseworkflows für ähnliche radioonkologische Fragestellungen soll anhand eines automatisierten Planvergleichs der drei Bestrahlungstechniken **3D-CRT**, **VMAT** und **IMPT** bei Patienten mit einem hochgradigen Gliom gezeigt werden (**Radioonkologische Fragestellung 4**). Durch die Verwendung der einheitlichen Dosis-Volumen-Berechnung sind die drei Bestrahlungstechniken besser vergleichbar, da die **RT**-Daten auch hier wieder aus zwei verschiedenen **TPS** stammen.

Nach einer kurzen Abgrenzung erfolgt analog zum Aufbau der Vorprojekte auch hier zunächst eine Beschreibung der Fragestellung sowie des Patientenkollektivs und der verwendeten Daten. Nach einer Analyse und Beschreibung der notwendigen Analyseschritte kann im nächsten Schritt der konkrete Analyseworkflow modelliert werden. Anschließend werden dann die Ergebnisse der automatisierten Dosis-Volumen-Analyse präsentiert. Danach wird auf die statistische Auswertung und radioonkologische Bewertung der Ergebnisse eingegangen. Zuletzt wird die Bedeutung des Projektes für diese Arbeit aufgezeigt.

##### 12.1.1 Abgrenzung und Eigenanteil

Die in diesem Abschnitt beschriebene Fragestellung stammt aus einem konkreten Forschungsprojekt, das im Rahmen der AG Neuroonkologie in enger Zusammenarbeit mit den Heidelberger Radioonkologen PD Dr. med. Sebastian Adeberg und Dr. med. Semi Ben Harrabi entstanden ist (s.a. Kap. **14 Abgrenzung und Eigenanteil**) und bei dem die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Analyseplattform eingesetzt wurde, um einen automatischen Planvergleich von drei Bestrahlungstechniken in einem definierten Patientenkollektiv durchzuführen. Die Analyseplattform wurde anhand dieser Fragestellung ausgebaut und

um die Erstellung von Vergleichs-DVHs so erweitert, dass für jede VOI auch drei Bestrahlungstechniken miteinander verglichen werden können (s. Kap. 7.7.7 R Web Service `compare3MeanDVH`). Die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts wurden bereits zusammen mit Adeberg et al. [5] publiziert und im Folgenden nochmal aufgegriffen. Ein Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission der Universität Heidelberg liegt unter der Nummer S-056/2015 vor.

### 12.1.2 Beschreibung der Fragestellung

Die Prognose für Hochgradige Gliome (HGG) ist nicht besonders gut, dennoch sollten therapieassoziierte Nebenwirkungen so gering wie möglich gehalten werden, um die Lebensqualität der Patienten und die Funktionalität des Gehirns zu erhalten. Innovative Techniken wie die Protonentherapie und die VMAT reduzieren möglicherweise die Häufigkeit und die Schwere radiogener Beeinträchtigungen.

Im Rahmen dieser Studie werden drei verschiedene Bestrahlungstechniken (IMPT, VMAT und 3D-CRT) zur Behandlung von HGG Patienten hinsichtlich einer Dosisreduzierung in den OAR verglichen. Ziel dieser Studie ist es, die Überlegenheit der Protonentherapie anhand der Dosisverteilung in den wichtigsten OAR zu belegen und zu quantifizieren und damit den Nutzen im Hinblick auf Lebensqualität und Funktionalität zu evaluieren. Die Dosis-Volumen-Analyse soll für folgende Strukturen durchgeführt werden

- Chiasma
- Ganzhirn
- Hippocampus ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Hirnstamm
- Hypophyse
- Hypothalamus
- Infratentorielles Hirn
- Linse ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Optischer Nerv ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Supratentorielles Hirn
- Subventrikuläre Zone (SVZ) ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Thalamus ipsilateral (IL) und contralateral (CL)
- Planungszielvolumen (PTV)
- Klinisches Zielvolumen (CTV)
- Makroskopisches Tumolvolumen (GTV)

Abbildung 12.1 zeigt die einzelnen Strukturen beispielhaft für einen Patienten in der MPR-Darstellung.

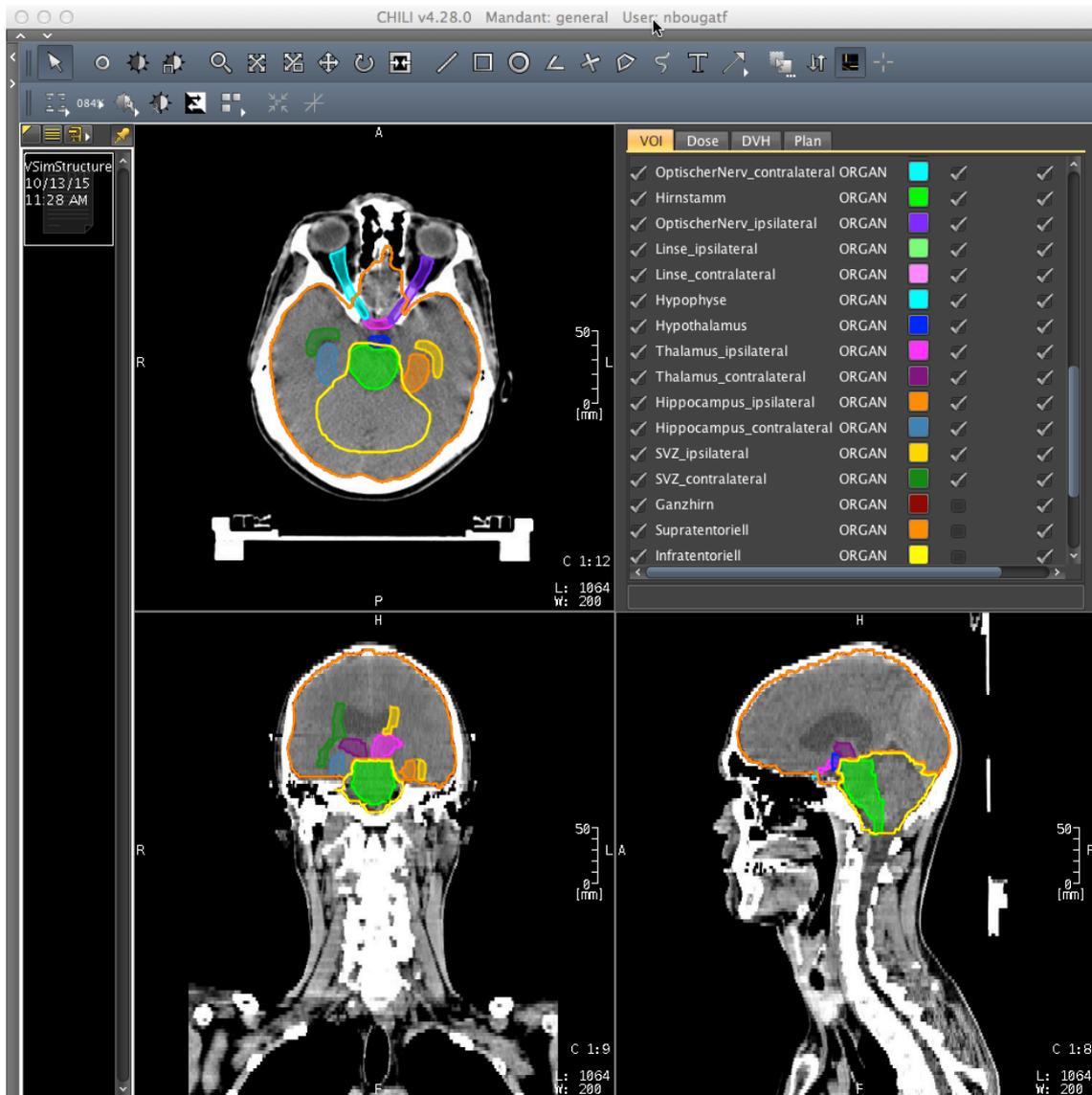


Abbildung 12.1: Beispielhafte Darstellung der auszuwertenden Strukturen

### 12.1.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

Eingeschlossen wurden 12 Patienten mit einem histologisch gesicherten anaplastischen Astrozytom, anaplastischen Oligodendrogliom oder Glioblastom, die eine postoperative IMPT zwischen 2012 und 2015 in der Radioonkologie Heidelberg erhalten haben. Die weiteren Einschlusskriterien waren:

- histopathologisch-gesichertes HGG
- Verfügbarkeit der prä- und postoperativen MRT Bildgebung
- Verfügbarkeit der DICOM-Bestrahlungsplanungsdaten der Protonentherapie

Alle Patienten erhielten eine postoperative **IMPT** mit einer medianen Gesamtdosis von 60 GyE (Range: 56 - 60 GyE) und einer medianen Einzeldosis von 2,0 GyE (Range: 1,8 - 2,0 GyE) verschrieben auf das **PTV**.

#### 12.1.4 Beschreibung der verwendeten Daten

In der Forschungsdatenbank wurden alle relevanten strukturierten klinischen Routinedaten zu den Patienten vervollständigt, um diese gemäß der Einschlusskriterien abfragen und für die Analyse verwenden zu können.

Für die Auswertung wird von jedem Patienten das **BPL-CT (DICOM)**, die Konturierungen der Zielvolumina und Risikoorgane (**DICOM RT Structure Set**), der Bestrahlungsplan (**DICOM RT Plan**) sowie die Dosisverteilung (**DICOM RT Dose**) der ursprünglichen Protonenbestrahlung benötigt. Weiterhin wird ein um die für diese Fragestellung relevanten Volumina erweiterte Konturierungsdatei (**DICOM RT Structure Set**) benötigt. Zusätzlich muss die ursprünglich verschriebene Gesamtdosis zu jedem Patienten bekannt und in der Forschungsdatenbank dokumentiert sein, da diese in den **DICOM**-Daten nicht einheitlich gespeichert wird.

Zusätzlich werden für jeden Patienten ein 3D-CRT-Vergleichsplan sowie ein VMAT-Vergleichsplan (**DICOM RT Plan**) benötigt, die beide auf dem gleichem **BPL-CT** und den gleichen Konturierungen (**DICOM RT Structure Set**) der **IMPT** basieren. Die verschriebene Gesamtdosis der Vergleichspläne muss ebenfalls vorliegen.

#### 12.1.5 Beschreibung der notwendigen Analyseschritte

**Vorbereitung** Zur Zusammenstellung des Patientenkollektivs wurden zunächst alle Patienten mit einem **HGG** und einer **IMPT** anhand der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt und zur Überprüfung an den Projektpartner übergeben, der daraus das finale Patientenkollektiv zusammengestellt hat. Die ausgewählten Patienten wurden einem neuen Analyse-Projekt-Ordner in der **HIRO** Forschungsdatenbank zugeordnet (s. Kap. 4.10). Anschließend wurden die vorhandenen klinischen Daten um die für die automatische Analyse benötigten Angaben zu den Vergleichsplänen (**DICOM** Studiendatum, verschriebene Gesamtdosis, Planungssystem und Planlabel) ergänzt. Parallel wurden vom Projektpartner die Strukturen der Primärbestrahlung bei jedem Patienten um weitere für die Auswertung relevante Strukturen ergänzt und für alle Patienten einheitlich benannt, damit sie bei der automatischen Analyse patientenübergreifend richtig zugeordnet werden können. Weiterhin wurden die beiden Photonen-Vergleichspläne **3D-CRT** und **VMAT** für alle Patienten auf Basis des gleichen **BPL-CTs** und der gleichen Konturen erstellt. Anschließend wurden sowohl die überarbeiteten Strukturen als auch die beiden Photonenvergleichspläne per **DICOM**-Send in die **HIRO** Forschungsdatenbank geschickt. Erst danach kann die automatisierte Analyse durchgeführt werden.

**Automatisierte Analyse** Wie in den Vorprojekten können die notwendigen Analyseschritte wieder in die drei Stufen *Abfrage des Patientenkollektivs*, *Datenbeschaffung* und *Datenanalyse* unterteilt werden. Im ersten Schritt werden die auszuwertenden Patienten zusammen mit den für die Analyse benötigten Bestrahlungsplaninformationen aus der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt. Im Rahmen der Datenbeschaffung werden die **DICOM**-RT-Daten der Patienten aus dem **PACS** der **HIRO** Forschungsdatenbank abgefragt und anschließend für die Analyse vorverarbeitet und sortiert. Im letzten Schritt können die

DICOM-RT-Daten analysiert werden. Dazu ist es zunächst notwendig, die Daten in das VIRTUOS-Format zu konvertieren. Anschließend werden die beschriebenen VOIs selektiert und die Dosis-Volumen-Analyse wird für die selektierten VOIs durchgeführt. Sobald die Dosis-Volumenanalyse für alle Patienten abgeschlossen ist, kann die patientenübergreifende Dosisstatistik erstellt werden. Anschließend werden die gleichen Schritte zur Analyse der beiden Vergleichspläne durchgeführt. Sobald alle drei Bestrahlungstechniken vollständig analysiert sind, können die patientenübergreifenden mittleren kumulativen DVHs für selektierte VOIs zum Vergleich der drei Techniken erstellt werden.

**Weitere Auswertung** Die patientenübergreifenden Dosisstatistiken der drei Bestrahlungstechniken und die Vergleichs-DVHs wurden anschließend zur weiteren Analyse und Durchführung eines statistischen Signifikanztests an den Projektpartner übergeben.

### 12.1.6 Design der Analyseworkflows

Für die hier vorliegende Fragestellung konnten die ersten drei Analyse-Workflows des Vorprojektes wiederverwendet werden (vgl. Abb. 11.2, 11.3 und 11.4). Lediglich der Workflow zur Erzeugung der Vergleichs-DVHs wurde wie in Abbildung 12.2 dargestellt um eine dritte Bestrahlungstechnik erweitert.

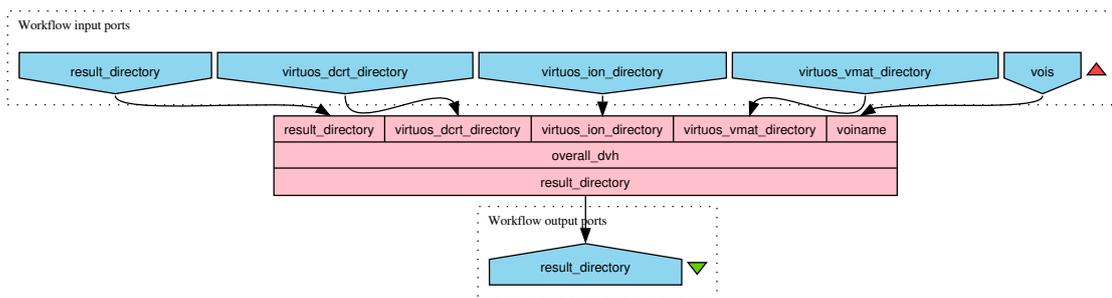


Abbildung 12.2: Workflow zur Erstellung der HGG Vergleichs-DVHs

### 12.1.7 Ergebnisse der automatisierten Analyse

Wie im Vorprojekt wurde für jede Dosisstatistik Kennzahl ( $V$ ,  $D_{min}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{median}$ ,  $D_{mean}$  und  $D_{std}$ ) eine Statistik über alle Patienten erstellt, dieses Mal jedoch jeweils einmal für den tatsächlich bestrahlten klinischen Plan (IMPT), den 3D-CRT-Vergleichsplan sowie den VMAT-Vergleichsplan. Im Folgenden sollen die Volumina  $V$ , die Zielvolumenabdeckung im CTV sowie die Maximal- und die Mittelwertdosen in den ausgewerteten Strukturen näher betrachtet werden.

**Tabelle 12.1:** Vergleich der mittleren Volumina  $V$  ( $n = 12$ ) zum Nachweis gleicher Ausgangsgeometrien bei allen drei Techniken

VOI	IMPT $V[ml]$			VMAT $V[ml]$			3D-CRT $V[ml]$		
	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std
GTV	133,59	$\pm$	96,85	133,59	$\pm$	96,85	133,59	$\pm$	96,85
CTV	303,97	$\pm$	157,48	303,97	$\pm$	157,48	303,97	$\pm$	157,48
PTV	382,40	$\pm$	180,73	382,40	$\pm$	180,73	382,40	$\pm$	180,73

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung von Tabelle 12.1

VOI	IMPT			VMAT			3D-CRT		
	V[ml]			V[ml]			V[ml]		
	MW	±	Std	MW	±	Std	MW	±	Std
Chiasma	2,75	±	0,97	2,75	±	0,97	2,75	±	0,97
Opt. Nerv IL	2,10	±	0,31	2,10	±	0,31	2,10	±	0,31
Opt. Nerv CL	2,10	±	0,46	2,10	±	0,46	2,10	±	0,46
Hirnstamm	32,10	±	3,04	32,10	±	3,04	32,10	±	3,04
Linse IL	0,26	±	0,08	0,26	±	0,08	0,26	±	0,08
Linse CL	0,25	±	0,08	0,25	±	0,08	0,25	±	0,08
Hypophyse	0,36	±	0,07	0,36	±	0,07	0,36	±	0,07
Hypothalamus	2,14	±	0,62	2,14	±	0,62	2,14	±	0,62
Thalamus CL	7,09	±	1,10	7,09	±	1,10	7,09	±	1,10
Thalamus IL	6,76	±	0,92	6,76	±	0,92	6,76	±	0,92
Hippoca. CL	4,39	±	1,19	4,39	±	1,19	4,39	±	1,19
Hippoca. IL	4,21	±	1,03	4,21	±	1,03	4,21	±	1,03
SVZ CL	15,87	±	3,92	15,87	±	3,92	15,87	±	3,92
SVZ IL	14,45	±	3,19	14,45	±	3,19	14,45	±	3,19
Ganzhirn	1498,53	±	113,37	1498,53	±	113,37	1498,53	±	113,37
supratentoriell	1268,20	±	92,77	1268,20	±	92,77	1268,20	±	92,77
infratentoriell	229,86	±	33,80	229,86	±	33,80	229,86	±	33,80

Tabelle 12.1 zeigt die mittleren Volumina  $V$  aller ausgewerteten Strukturen für die drei Bestrahlungstechniken im Vergleich. Alle Volumina sind in  $ml$  angegeben. Die Ergebnisse der beiden Techniken unterscheiden sich wie erwartet nicht, da die beiden Vergleichspläne (3D-CRT und VMAT) auf Basis des gleichen BPL-CT und der gleichen Konturierungen geplant wurden wie der klinische Plan (IMPT).

Dadurch dass die Volumina  $V$  bei allen drei Techniken keine Unterschiede aufweisen, kann sichergestellt werden, dass Unterschiede in den folgenden Dosisstatistiken nicht auf unterschiedliche Konturierungen zurückzuführen sind.

**Tabelle 12.2:** Vergleich der mittleren Zielvolumenabdeckung des CTV ( $n = 12$ ). Der höchste MW ist jeweils fett gedruckt, bei HI und IC ist der niedrigste MW jeweils fett gedruckt.

	IMPT			VMAT			3D-CRT		
	[%]			[%]			[%]		
	MW	±	Std	MW	±	Std	MW	±	Std
$D_{min}$	<b>84,40</b>	±	6,70	72,42	±	16,39	74,62	±	13,95
$D_{max}$	105,07	±	1,68	106,41	±	2,29	<b>107,90</b>	±	1,97
$D_{median}$	98,62	±	4,62	99,94	±	0,04	<b>100,15</b>	±	1,08
$D_{mean}$	98,84	±	3,25	99,56	±	0,41	<b>99,65</b>	±	1,29
$D_{std}$	<b>1,96</b>	±	1,71	2,39	±	1,38	4,05	±	1,89
$D_{5\%}$	101,41	±	0,38	102,15	±	0,88	<b>104,93</b>	±	1,43
$D_{90\%}$	96,80	±	4,84	<b>97,16</b>	±	1,90	94,75	±	3,78
$D_{95\%}$	<b>95,99</b>	±	4,82	95,34	±	3,35	91,97	±	5,36
$D_{100\%}$	<b>84,50</b>	±	6,99	74,47	±	15,29	74,52	±	13,95
HI	<b>5,42</b>	±	4,58	6,81	±	4,11	12,96	±	6,08
IC	<b>0,21</b>	±	0,08	0,32	±	0,17	0,33	±	0,16

Tabelle 12.2 zeigt die Zielvolumenabdeckung des CTV für die drei Bestrahlungstechniken im Vergleich. Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung aus allen Patienten. Alle Dosisangaben sind in Prozent der verschriebenen Dosis (%).

Beim Vergleich der Dosisstatistik Kennzahlen  $D_{max}$ ,  $D_{median}$ ,  $D_{mean}$  und  $D_{std}$  erzielt die IMPT sowohl im Vergleich zur 3D-CRT als auch im Vergleich zur VMAT niedrigere Dosen im CTV. Gleichzeitig fällt die Minimaldosis im CTV bei der IMPT höher aus als bei VMAT und 3D-CRT. Vergleicht man VMAT und 3D-CRT erzielt die 3D-CRT höhere Dosen für alle Dosisstatistik Kennzahlen  $D_{min}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{median}$ ,  $D_{mean}$  und  $D_{std}$ .

95% des CTV ( $D_{95\%}$ ) erhalten bei der IMPT eine höhere Dosis als bei der 3D-CRT und der VMAT. Gleiches gilt für  $D_{100\%}$ . Bei  $D_{5\%}$  erzielt die 3D-CRT die höchste Dosis, bei  $D_{90\%}$  wird die höchste Dosis bei VMAT erzielt.

Vergleicht man die Homogenitätsindizes HI, die die Homogenität der Zielvolumendosis widerspiegeln, so ist der HI bei der IMPT am niedrigsten und damit am homogensten. Der Inhomogenitätskoeffizient (IC), der die Dosisvariabilität im Zielvolumen widerspiegelt, ist bei der IMPT am geringsten. VMAT und 3D-CRT weisen eine höhere Dosisvariabilität im Zielvolumen auf.

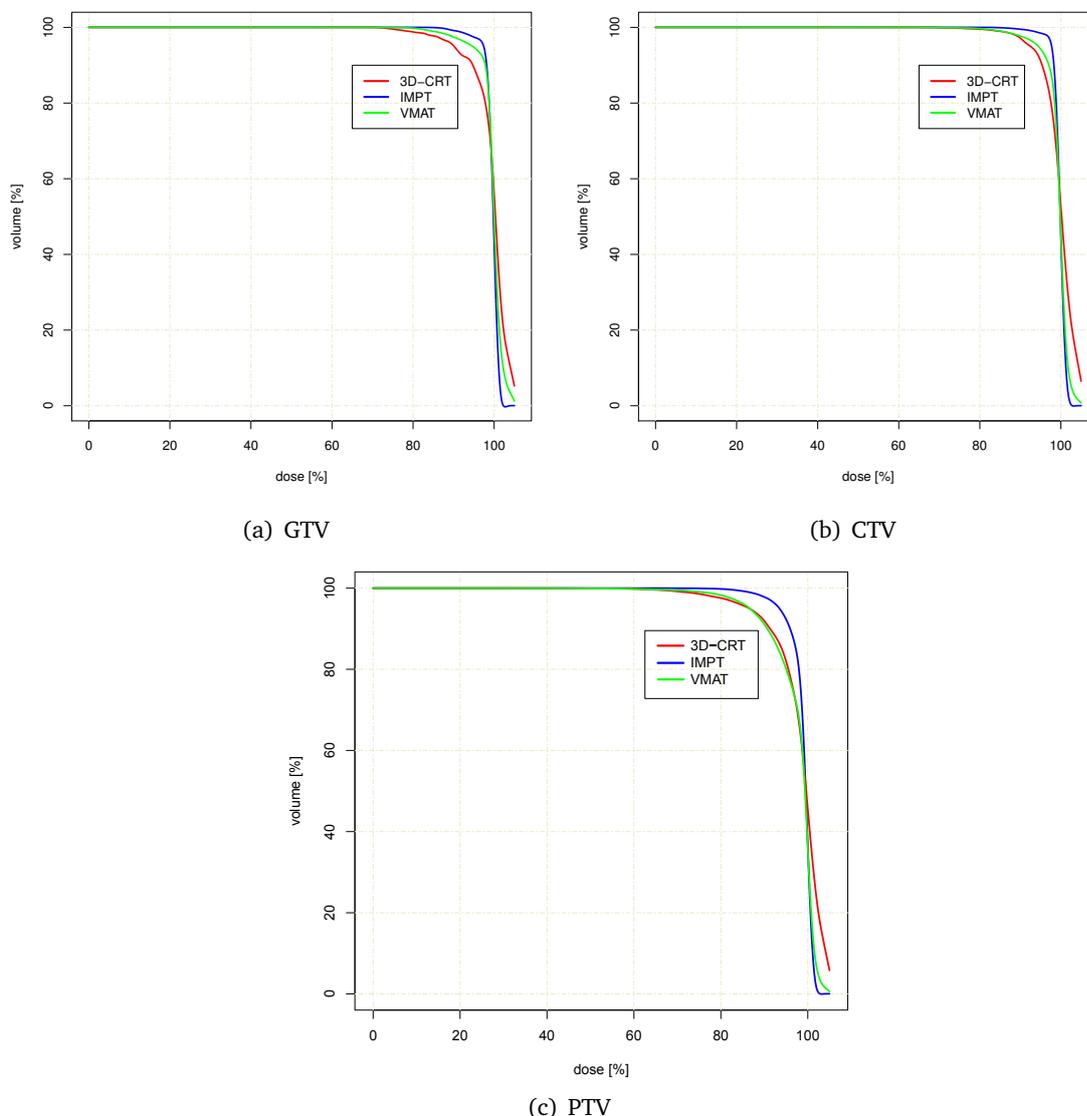


Abbildung 12.3: Mittleres kumulatives DVH (n = 12) für GTV (a), CTV (b) und PTV (c)

Beim Vergleich der mittleren kumulativen DVHs von GTV, CTV und PTV (Abb. 12.3) zeigt die IMPT in allen drei Fällen eine bessere Zielvolumenabdeckung bei gleichzeitig niedrigeren Maximaldosen. Dies entspricht den Ergebnissen, die sich bei der Auswertung der Zielvolumenabdeckung des CTVs in Tabelle 12.2 ergeben haben.

Tabelle 12.3: Vergleich der mittleren Maximaldosen  $D_{max}$  (n = 12). Der niedrigste MW ist jeweils fett gedruckt.

VOI	IMPT		VMAT		3D-CRT	
	$D_{max}[\%]$		$D_{max}[\%]$		$D_{max}[\%]$	
	MW	$\pm$ Std	MW	$\pm$ Std	MW	$\pm$ Std
<b>Chiasma</b>	<b>67,83</b>	$\pm$ 33,00	65,11	$\pm$ 32,79	<b>64,77</b>	$\pm$ 32,86

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung von Tabelle 12.3

VOI	IMPT			VMAT			3D-CRT		
	$D_{max}[\%]$			$D_{max}[\%]$			$D_{max}[\%]$		
	MW	±	Std	MW	±	Std	MW	±	Std
Opt. Nerv IL	54,56	±	37,83	47,96	±	39,12	<b>46,62</b>	±	40,07
Opt. Nerv CL	<b>38,00</b>	±	38,04	41,06	±	32,19	41,82	±	36,03
Hirnstamm	70,33	±	32,68	<b>64,15</b>	±	33,48	66,30	±	33,32
Linse IL	6,23	±	7,41	4,39	±	2,13	<b>3,81</b>	±	1,77
Linse CL	<b>1,67</b>	±	2,99	4,08	±	1,99	2,82	±	1,60
Hypophyse	<b>38,52</b>	±	39,66	43,17	±	38,18	41,62	±	35,15
Hypothalamus	75,21	±	34,41	75,89	±	33,37	<b>71,96</b>	±	33,71
Thalamus CL	<b>76,04</b>	±	41,67	81,20	±	26,64	78,89	±	29,04
Thalamus IL	94,58	±	25,93	96,41	±	20,29	<b>89,11</b>	±	26,75
Hippocampus CL	<b>23,44</b>	±	33,13	43,46	±	27,04	47,57	±	28,81
Hippocampus IL	82,35	±	30,38	75,46	±	36,14	<b>71,36</b>	±	37,07
SVZ CL	<b>75,44</b>	±	37,75	79,89	±	25,51	80,41	±	26,45
SVZ IL	<b>102,37</b>	±	0,77	103,20	±	1,44	102,82	±	2,35
Ganzhirn	<b>104,75</b>	±	1,18	106,14	±	2,15	107,81	±	1,88
supratentoriell	<b>104,75</b>	±	1,18	106,14	±	2,15	107,81	±	1,88
infratentoriell	80,57	±	26,01	<b>70,59</b>	±	33,64	72,36	±	31,99

Tabelle 12.3 zeigt die Maximaldosen  $D_{max}$  der ausgewerteten Strukturen für die drei Bestrahlungstechniken im Vergleich. Angegeben ist dabei die mittlere Maximaldosis über alle Patienten und die zugehörige Standardabweichung. Alle Dosisangaben sind Prozent der verschriebenen Gesamtdosis (%).

Beim Vergleich der Maximaldosen von IMPT und VMAT erhalten 11 von 17 Strukturen eine niedrigere Maximaldosis bei der IMPT. Nur die Strukturen Chiasma, Optischer Nerv IL, Hirnstamm, Linse IL, Hippocampus IL sowie infratentoriell erhalten niedrigere Dosen bei der VMAT.

Beim Vergleich der Maximaldosen von IMPT und 3D-CRT erhalten 9 von 17 Strukturen eine niedrigere Maximaldosis bei der IMPT. Die Strukturen Chiasma, Optischer Nerv IL, Hirnstamm, Linse IL, Hypothalamus, Thalamus IL, Hippocampus IL sowie infratentoriell erhalten niedrigere Dosen bei der 3D-CRT.

Beim Vergleich der Maximaldosen von VMAT und 3D-CRT erhalten 7 von 17 Strukturen eine niedrigere Maximaldosis bei der VMAT. Die Strukturen Chiasma, Optischer Nerv IL, Linse IL, Linse CL, Hypophyse, Hypothalamus, Thalamus CL, Thalamus IL, Hippocampus IL sowie SVZ IL erhalten niedrigere Dosen bei der 3D-CRT.

**Tabelle 12.4:** Vergleich der mittleren Mittelwertdosen  $D_{mean}$  ( $n = 12$ ). Der niedrigste MW ist jeweils fett gedruckt.

VOI	IMPT			VMAT			3D-CRT		
	$D_{mean}[\%]$			$D_{mean}[\%]$			$D_{mean}[\%]$		
	MW	±	Std	MW	±	Std	MW	±	Std
Chiasma	<b>42,19</b>	±	31,61	45,06	±	28,45	48,07	±	30,03
Opt. Nerv IL	38,43	±	34,72	<b>31,27</b>	±	29,92	34,37	±	34,00
Opt. Nerv CL	<b>15,92</b>	±	21,21	20,44	±	17,98	21,23	±	23,34
Hirnstamm	<b>11,70</b>	±	12,76	22,62	±	20,24	30,30	±	22,97

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung von Tabelle 12.4

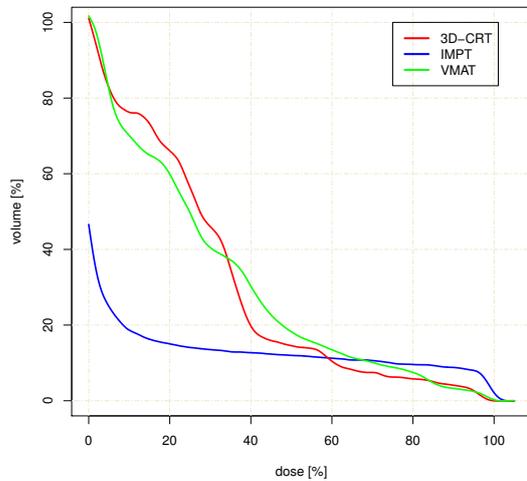
VOI	IMPT			VMAT			3D-CRT		
	$D_{mean}[\%]$			$D_{mean}[\%]$			$D_{mean}[\%]$		
	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std	MW	$\pm$	Std
Linse IL	3,56	$\pm$	3,97	3,63	$\pm$	1,69	<b>3,38</b>	$\pm$	1,58
Linse CL	<b>0,81</b>	$\pm$	1,64	3,30	$\pm$	1,51	2,53	$\pm$	1,45
Hypophyse	<b>28,03</b>	$\pm$	34,00	36,78	$\pm$	35,05	34,58	$\pm$	33,73
Hypothalamus	<b>46,10</b>	$\pm$	34,67	50,70	$\pm$	27,62	52,46	$\pm$	28,77
Thalamus CL	<b>42,73</b>	$\pm$	36,36	55,91	$\pm$	25,26	55,84	$\pm$	27,40
Thalamus IL	72,99	$\pm$	30,85	73,03	$\pm$	27,41	<b>69,16</b>	$\pm$	29,77
Hippocampus CL	<b>7,80</b>	$\pm$	20,91	26,77	$\pm$	21,53	30,25	$\pm$	20,81
Hippocampus IL	<b>46,30</b>	$\pm$	35,12	48,40	$\pm$	32,49	48,74	$\pm$	32,70
SVZ CL	<b>21,83</b>	$\pm$	20,63	42,71	$\pm$	18,10	43,14	$\pm$	20,31
SVZ IL	<b>63,84</b>	$\pm$	24,48	67,30	$\pm$	20,80	64,09	$\pm$	22,86
Ganzhirn	<b>34,08</b>	$\pm$	12,99	44,65	$\pm$	12,89	44,90	$\pm$	15,08
supratentoriell	<b>39,16</b>	$\pm$	14,44	50,12	$\pm$	13,60	49,10	$\pm$	16,00
infratentoriell	<b>5,76</b>	$\pm$	8,71	14,89	$\pm$	13,66	22,39	$\pm$	18,10

Tabelle 12.4 zeigt die Mittelwertdosen  $D_{mean}$  der ausgewerteten Strukturen für die drei Bestrahlungstechniken im Vergleich. Angegeben ist dabei die mittlere Mittelwertdosis über alle Patienten und die zugehörige Standardabweichung. Alle Dosisangaben sind Prozent der verschriebenen Gesamtdosis (%).

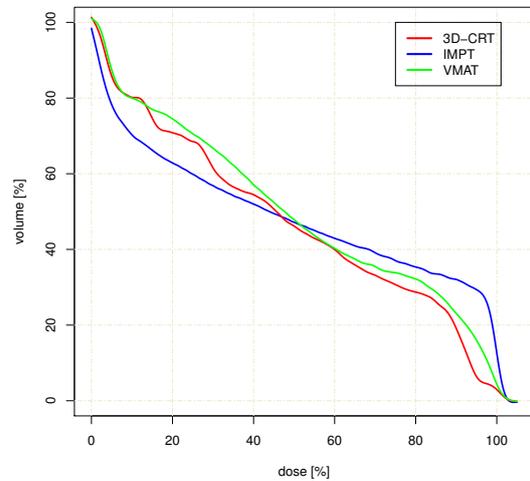
Beim Vergleich der Mittelwertdosen  $D_{mean}$  von IMPT und VMAT erhalten 16 von 17 Strukturen eine niedrigere Mittelwertdosis bei der IMPT. Lediglich die Struktur Optischer Nerv IL erhält eine niedrigere Dosis bei der VMAT.

Beim Vergleich der Mittelwertdosen  $D_{mean}$  von IMPT und 3D-CRT erhalten 14 von 17 Strukturen eine niedrigere Mittelwertdosis bei der IMPT. Lediglich die Strukturen Optischer Nerv IL, Linse IL sowie Thalamus IL erhalten niedrigere Dosen bei der 3D-CRT.

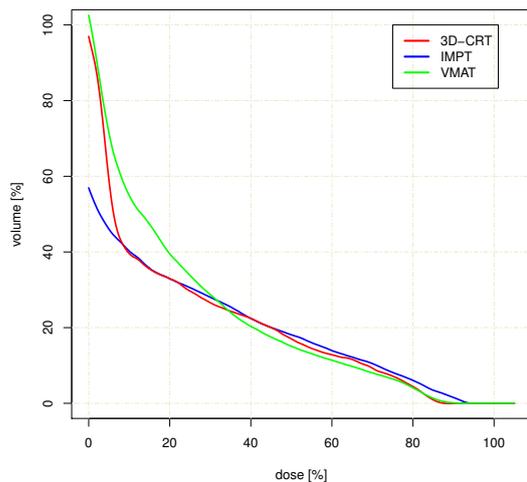
Beim Vergleich der Mittelwertdosen  $D_{mean}$  von VMAT und 3D-CRT erhalten 10 von 17 Strukturen eine niedrigere Mittelwertdosis bei der VMAT. Lediglich die Strukturen Linse IL, Linse CL, Hypophyse, Thalamus CL, Thalamus IL, SVZ IL sowie supratentoriell erhalten niedrigere Dosen bei der 3D-CRT.



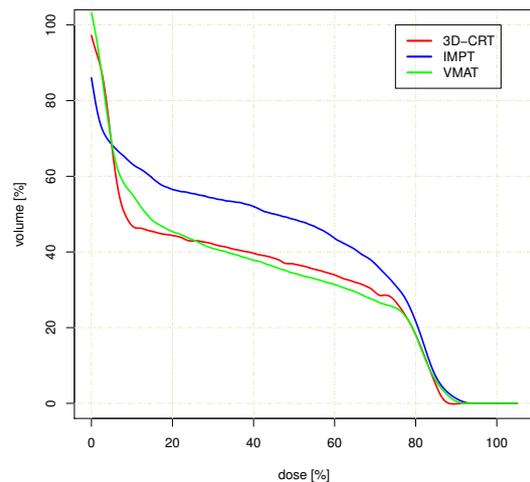
(a) Hippocampus CL



(b) Hippocampus IL



(c) Optischer Nerv CL

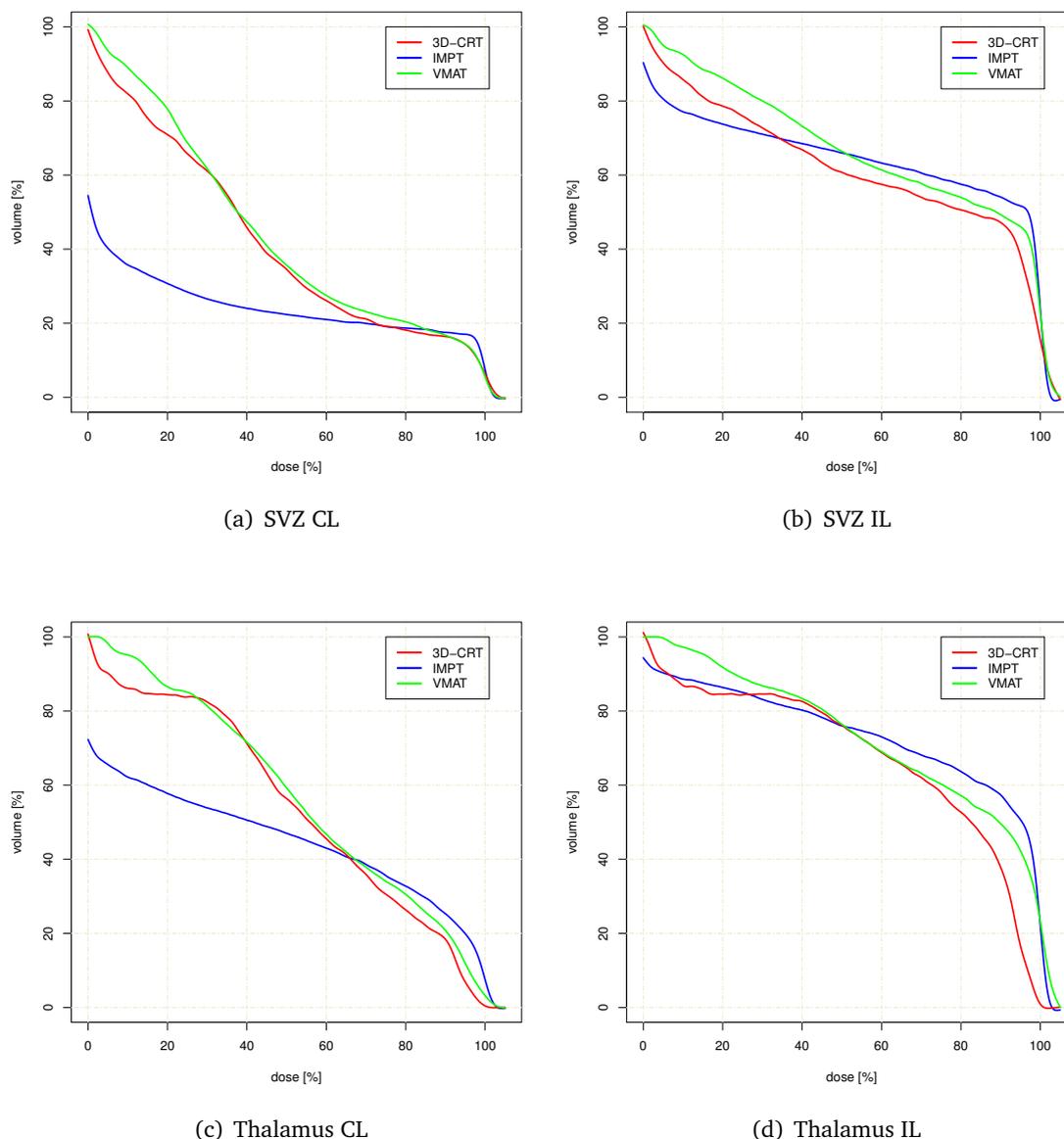


(d) Optischer Nerv IL

**Abbildung 12.4:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 12$ ) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die multifokalen Strukturen: Hippocampus CL (a) und IL (b) sowie Optischer Nerv CL (c) und IL (d)

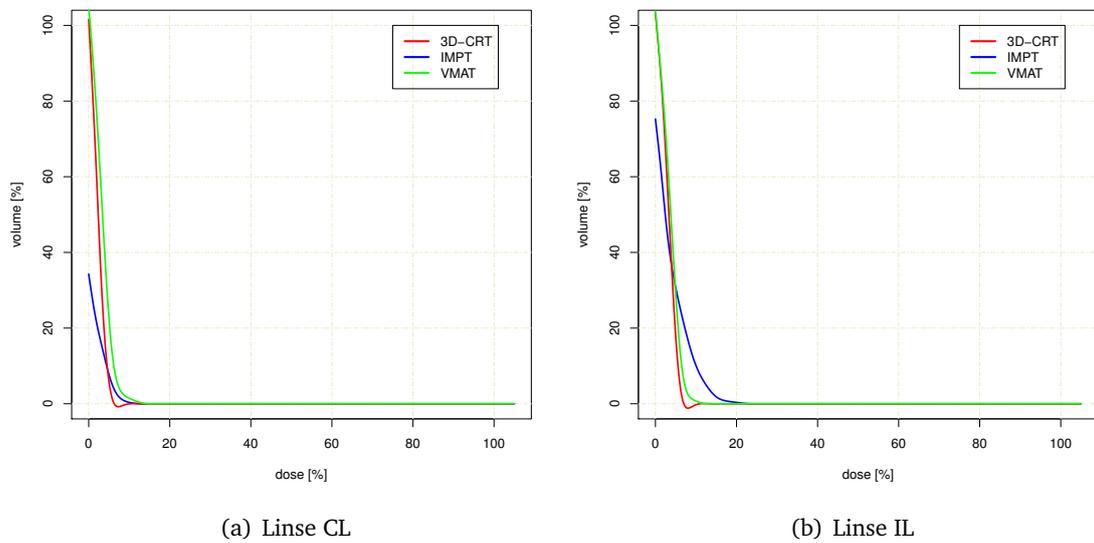
Beim Vergleich der mittleren kumulativen DVHs ( $n = 12$ ) von Hippocampus CL und IL (Abb. 12.4 (a) und (b)) werden sowohl contralateral als auch ipsilateral im Dosisbereich bis ca. 60% bzw. 50% der verschriebenen Dosis die niedrigsten Dosen bei der IMPT erreicht, während im höheren Dosisbereich jeweils die 3D-CRT besser abschneidet. Besonders auffällig ist im contralateralen und ipsilateralen Vergleich der niedrigere Verlauf der Dosisvolumenkurve bei der IMPT.

Beim Vergleich der DVHs von Optischer Nerv CL und IL (Abb. 12.4 (c) und (d)) unterscheiden sich die drei Techniken contralateral kaum. Ipsilateral kommt es sogar zu deutlich höheren Dosen bei der IMPT.



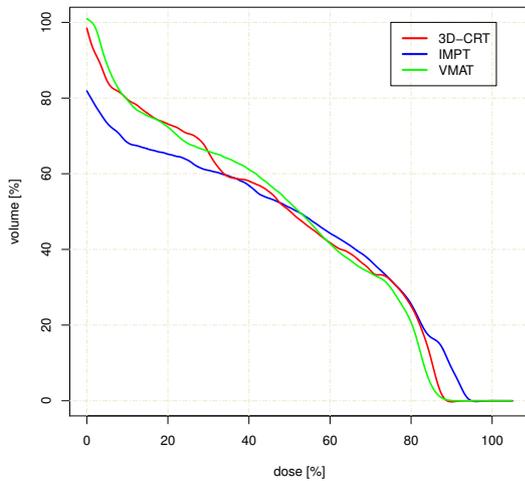
**Abbildung 12.5:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 12$ ) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die multifokalen Strukturen SVZ CL (a) und IL (b) sowie Thalamus CL (c) und IL (d)

Beim Vergleich der mittleren kumulativen DVHs ( $n = 12$ ) von SVZ CL und IL (Abb. 12.5 (a) und (b)) unterscheiden sich contralateral die beiden Techniken 3D-CRT und VMAT kaum. Lediglich die IMPT unterliegt im Dosisbereich kleiner als ca. 75% der verschriebenen Dosis. Ipsilateral unterscheiden sich alle drei Techniken kaum. Im Dosisbereich bis ca. 30% unterliegt die IMPT, während im höheren Dosisbereich die 3D-CRT unterliegt. Beim Vergleich der DVHs von Thalamus CL und IL (Abb. 12.5 (c) und (d)) lässt sich ein ähnliches Ergebnis beobachten. Contralateral unterliegt die IMPT im Dosisbereich bis ca. 65%, wohingegen in höheren Dosisbereichen die 3D-CRT unterliegt. Ipsilateral unterscheiden sich die drei Techniken kaum, größtenteils unterliegt die 3D-CRT.

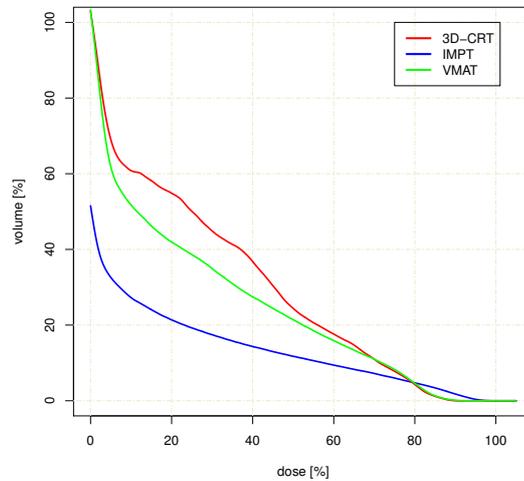


**Abbildung 12.6:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 12$ ) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die multifokale Struktur Linse CL (a) und IL (b)

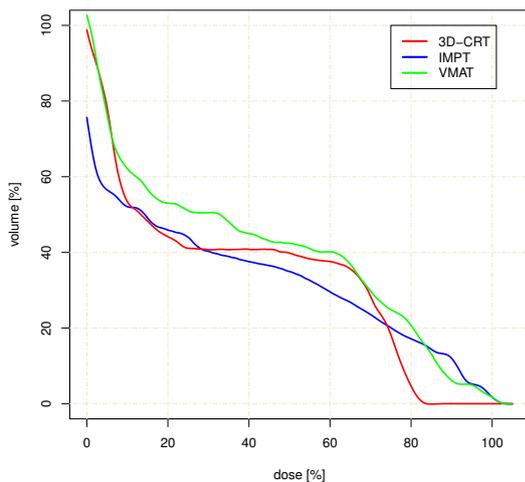
Beim Vergleich der mittleren kumulativen DVHs ( $n = 12$ ) von Linse CL und IL (Abb. 12.6 (a) und (b)) unterscheiden sich die Techniken kaum. Es werden sowohl contralateral als auch ipsilateral keine höheren Dosen als ca. 15% bzw. 20% der verschriebenen Dosis in der Linse erreicht. Lediglich bei der IMPT erhalten sowohl contralateral als auch ipsilateral weniger als ca. 35% bzw. 75% des Volumens überhaupt Dosis.



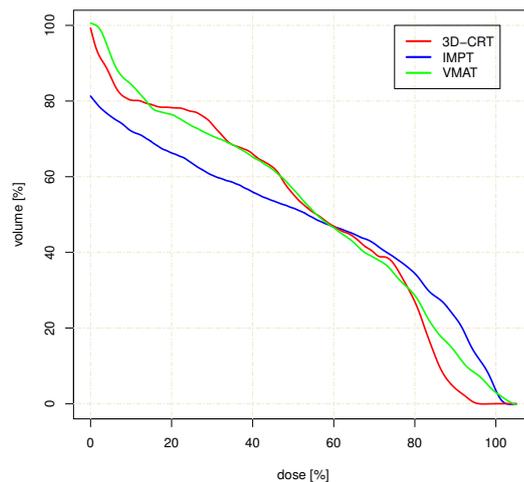
(a) Chiasma



(b) Hirnstamm



(c) Hypophyse



(d) Hypothalamus

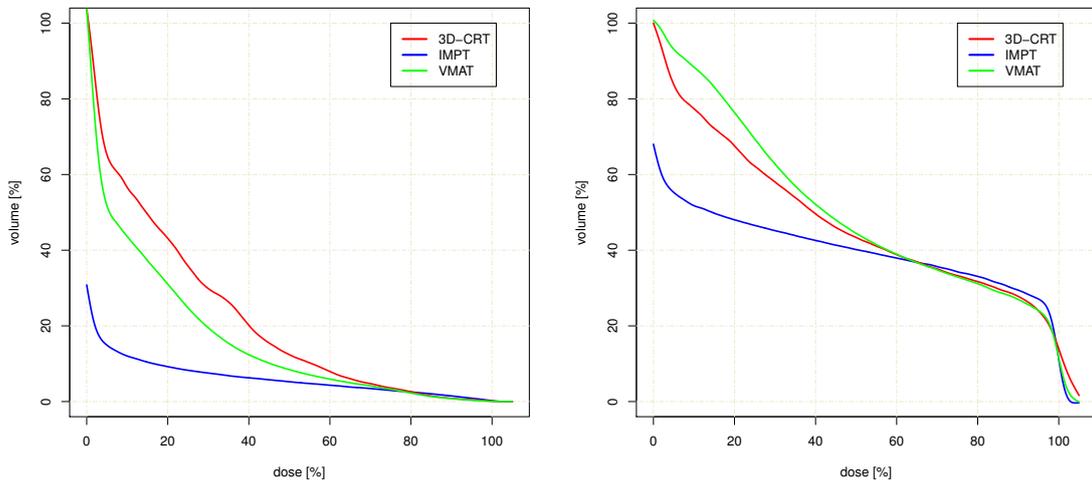
**Abbildung 12.7:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 12$ ) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die unifokalen Strukturen Chiasma (a), Hirnstamm (b), Hypophyse (c) sowie Hypothalamus (d)

Beim Vergleich des mittleren kumulativen DVHs ( $n = 12$ ) von Chiasma (Abb. 12.7 (a)) unterscheiden sich die drei Techniken kaum. Im Dosisbereich bis zu ca. 50% der verschriebenen Dosis unterliegt die IMPT, in höheren Dosisbereichen unterliegt die VMAT.

Beim Vergleich des DVHs von Hirnstamm (Abb. 12.7 (b)) unterliegt die IMPT deutlich im Dosisbereich bis ca. 80% der verschriebenen Dosis, während in höheren Dosisbereichen VMAT und 3D-CRT besser abschneiden.

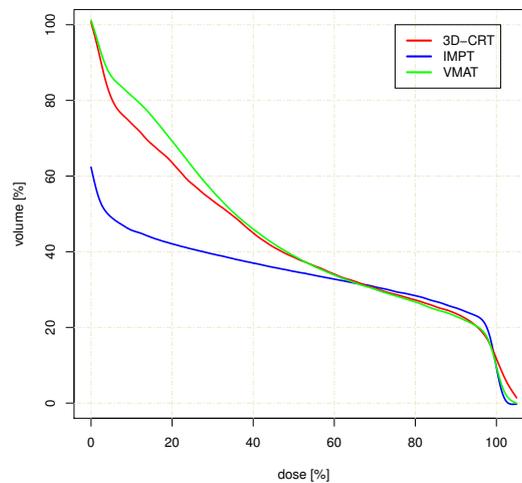
Beim Vergleich des DVHs von Hypophyse (Abb. 12.7 (c)) unterliegt die IMPT im Dosisbereich bis ca. 10% der verschriebenen Dosis und im Bereich von ca. 30% bis ca. 75%, während in den übrigen Dosisbereichen die 3D-CRT unterliegt.

Beim Vergleich des DVHs von Hypothalamus (Abb. 12.7 (d)) unterliegt die IMPT im Dosisbereich bis ca. 60% der verschriebenen Dosis, während von ca. 60% bis ca. 80% die VMAT unterliegt und im höheren Dosisbereich die 3D-CRT besser abschneidet.



(a) infratentoriell

(b) supratentoriell



(c) Ganzhirn

**Abbildung 12.8:** Mittleres kumulatives DVH ( $n = 12$ ) der drei Techniken IMPT (blau), 3D-CRT (rot) und VMAT (grün) für die Bereiche infratentoriell (a), supratentoriell (b) sowie Ganzhirn (c)

Beim Vergleich des mittleren kumulativen DVHs ( $n = 12$ ) in den Bereichen infratentoriell und supratentoriell (Abb. 12.8 (a) und (b)) unterliegt die IMPT infratentoriell, während sie supratentoriell nur im Bereich bis zu ca. 65% der verschriebenen Dosis unterliegt. In höheren Dosisbereichen unterscheiden sich die Techniken supratentoriell kaum, jedoch scheint die VMAT leicht zu unterliegen.

Beim Vergleich des DVHs von Ganzhirn (Abb. 12.8 (c)) unterliegt die IMPT ebenfalls im Bereich von bis zu 65% der verschriebenen Dosis, während sich die Techniken in höheren Dosisbereichen kaum unterscheiden jedoch VMAT leicht besser abzuschneiden scheint.

### 12.1.8 Statistische Auswertung und radioonkologische Bewertung der Ergebnisse

*Die Ergebnisse der Planvergleichsstudie bei hochgradigen Gliomen wurde zusammen mit Adeberg et al. [5] statistisch ausgewertet und publiziert. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung werden Im Folgenden kurz zusammengefasst.*

Die Zielvolumenabdeckung war bei allen Bestrahlungstechniken vergleichbar gut. Der HI bei IMPT und VMAT war überlegen gegenüber der 3D-CRT und  $D_{min}$  war signifikant höher bei der IMPT. Bei den kritischen Organen des zentralen Nervensystems war  $D_{mean}$  und die ID bei der IMPT signifikant reduziert im Optischen Nerv CL, im Hirnstamm und in der Hypophyse. Ähnliche Ergebnisse konnten für  $D_{mean}$  und  $D_{max}$  im Ganzhirn sowie im supratentoriellen und infratentoriellen Hirn gezeigt werden. Im Bezug auf die kritischen Organe der Neurogenese und neurokognitiver Funktionen konnten  $D_{mean}$  und ID in der SVZ CL und Hippocampus CL signifikant geschont werden. Insgesamt konnte mit der IMPT die mittlere Dosisbelastung sowohl im gesunden Hirngewebe als auch bei einigen zentralen und kontralateralen OAR gesenkt werden.

Mit Hilfe dieser Auswertung konnte gezeigt werden, dass die Protonentherapie im Vergleich zu beiden konventionellen Bestrahlungstechniken bei Aufrechterhaltung der Zielvolumenabdeckung eine signifikante Dosisreduktion insbesondere in den kontralateralen kritischen neuronalen Strukturen sowie in den kritischen Bereichen für neurokognitive Funktionen und Neurogenese erzielt. Langfristig bedeutet dies ebenfalls eine Minimierung der radiogenen Spätfolgen der Patienten v.a. im Bezug auf die Beeinträchtigung neurologischer und neurokognitiver Funktionen und auf die Lebensqualität.

### 12.1.9 Bedeutung des Projektes für diese Arbeit

In diesem Projekt ging es um die automatisierte Dosis-Volumen-Analyse der drei Bestrahlungstechniken 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT), Volumenmodulierte Radiotherapie (VMAT) und Intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) und den anschließenden Vergleich der Techniken bei 12 Patienten mit einem hochgradigen Gliom (Radioonkologische Fragestellung 4). Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Analyseplattform wurde genutzt, um jeweils eine patientenübergreifende Dosisstatistik pro Bestrahlungstechnik für ausgewählte Strukturen zu berechnen und die drei Techniken pro ausgewerteter Struktur in je einem mittleren kumulativen DVH zu vergleichen. Durch die einheitliche Verarbeitung der verschiedenen Techniken mit Hilfe der VIRTUOS-Tools wird sichergestellt, dass Unterschiede zwischen den 3D-Berechnungsalgorithmen der involvierten TPS die Ergebnisse nicht beeinflussen.

Im Rahmen diese Projektes wurde die Analyseplattform um die folgenden Analysetools erweitert:

- R Web Service `compare3MeanDVH` (s. Kap. 7.7.7)

Dadurch ist es nun auch möglich, drei verschiedene Bestrahlungstechniken in einem DVH miteinander zu vergleichen.

Mit Hilfe dieser Auswertung konnte das letzte **Technische Ziel 4.3** dieser Arbeit erreicht werden und die Wiederverwendbarkeit der entwickelten Analyseworkflows für ähnliche radioonkologische Fragestellungen gezeigt werden. In den Analyseworkflows des Vorprojektes musste lediglich das Tool zur Erzeugung des Vergleichs-DVH für drei Bestrahlungstechniken ersetzt werden.



## **Teil VI**

# **Diskussion und Zusammenfassung**



# KAPITEL 13

---

## Diskussion des Gesamtansatzes

---

In diesem Kapitel wird der Gesamtansatz dieser Arbeit diskutiert. Zunächst werden die Ziele und die Ergebnisse dieser Arbeit nochmal zusammengefasst. Danach werden die wesentlichen Vorteile des gewählten Ansatzes aber auch die Limitationen diskutiert. Anschließend wird auf die Bedeutung der Ergebnisse eingegangen. Nach der Diskussion ähnlicher Ansätze wird ein Ausblick über zukünftige Weiterentwicklungen gegeben. Abgeschlossen wird das Kapitel mit einer Schlussfolgerung.

### 13.1 Aggregation der Ziele und der Ergebnisse dieser Arbeit

Das übergeordnete Ziel, in dessen Rahmen diese Arbeit entstanden ist, war die Zusammenführung von heterogenen, verteilten radioonkologischen Daten mit verschiedenen radioonkologischen Analysetools zur Vereinfachung und Automatisierung von patientenübergreifenden bildbasierten retrospektiven Auswertungen in der Strahlentherapie. Zum Erreichen dieser Zielsetzung wurden sowohl die technischen Ziele zum Aufbau einer zentralen Forschungsdatenbank und Implementierung einer radioonkologischen Analyseplattform als auch verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen aus dem Bereich der Radioonkologie formuliert, die mit den entwickelten Werkzeugen im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden sollen.

Das erste Ziel war der Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsplattform (**Technisches Ziel 1**). Im Rahmen des EU-Forschungsprojekts [ULICE](#) wurde eine zentrale Studiendokumentationssystem für die Partikeltherapie eingeführt, das nach Ende des Projekts zur zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank ausgebaut wurde und seither als zentrale Datenbank der Radioonkologie Heidelberg genutzt wird. In der [HIRO](#) Forschungsdatenbank werden alle für wissenschaftliche Auswertungen relevanten Daten inklusive Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten im [DICOM](#)-Format aus verschiedensten klinischen Informationssystemen automatisiert zusammengeführt und durch ein Dokumentationsteam vervollständigt, um sie Klinikern und Wissenschaftlern für Auswertungen zur Verfügung stellen zu können.

Das zweite Ziel war die Implementierung einer service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform (**Technisches Ziel 2**). Die Analyseplattform wurde im Rahmen dieser Arbeit auf Basis von diversen bestehenden Softwaretools und unter Einsatz von Web Services und des Workflow Management Systems Taverna realisiert und an die zentrale [HIRO](#) Forschungsdatenbank angebunden, um kombinierte Analysen von radioonkologischen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten und klinischen Daten zu automatisieren und sie dadurch zu vereinfachen.

Das dritte Ziel war der Nachweis der Machbarkeit solcher automatisierter kombinierter Analysen im Rahmen eines Proof-of-Concept-Projekts (**Technisches Ziel 3**). Hierzu wurde beispielhaft eine typische wissenschaftliche Fragestellung aus dem Bereich der Radioonkologie ausgewählt, mit der gezeigt werden konnte, dass automatisierte patientenübergreifende Analysen von radioonkologischen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Forschungsdatenbank und Analyseplattform möglich sind. Ganz konkret wurde eine Rezidivanalyse bei Partikeltherapie-Patienten mit einem Gliom durchgeführt, die sowohl ihre primäre Bestrahlung als auch ihre Rezidivbestrahlung im **HIT** erhalten haben.

Das vierte Ziel war der Einsatz und die Weiterentwicklung der Forschungsdatenbank und Analyseplattform im Rahmen von konkreten radioonkologischer Forschungsprojekten (**Technisches Ziel 4**). Dabei wurde die Analyseplattform in verschiedenen realen Forschungsprojekten der Radioonkologie Heidelberg eingesetzt, um die Dosis-Volumen-Analyse zu automatisieren und zu vereinheitlichen sowie eine automatisierte patientenübergreifende Auswertung durchzuführen. Im ersten Projekt konnte gezeigt werden, dass eine patientenübergreifende Dosis-Volumen-Analyse mit Hilfe der Analyseplattform auch für größere Patientenkollektive durchgeführt werden kann. Im zweiten und dritten Projekt konnte die Analyseplattform um Tools zur Durchführung von Planvergleichsstudien erweitert werden. Es konnte gezeigt werden, dass Vergleiche von zwei bzw. drei verschiedenen Bestrahlungstechniken automatisiert und patientenübergreifend durchgeführt werden können. Diese drei sehr ähnlichen Projekte haben aber auch gezeigt, wie einfach die entwickelten Analyseworkflows für ähnliche Fragestellungen wiederverwendet werden können.

Die einzelnen im Rahmen dieser Projekte gewonnenen Erkenntnisse haben zur kontinuierlichen Weiterentwicklung und Verbesserung der Forschungsdatenbank und Analyseplattform beigetragen und darüber hinaus wurde und wird die Plattform im Rahmen von weiteren Forschungsprojekten, die nicht Bestandteil dieser Arbeit sind, kontinuierlich weiterentwickelt (s.a. Kap. 13.4 **Bedeutung der Ergebnisse**).

## 13.2 Vorteile des Ansatzes

Nachdem am Ende von Teil **II** und **III** bereits die Vor- und Nachteile der eingesetzten Methoden und Techniken diskutiert worden sind, sollen in diesem Abschnitt die wesentlichen Vorteile des Gesamtansatzes diskutiert werden.

**Zusammenführung der relevanten radioonkologischen Daten an zentraler Stelle** Vor der Einführung der zentralen Datenbank, waren die Daten der Radioonkologie Heidelberg auf viele heterogene klinische Informationssysteme verteilt und an keiner zentralen Stelle verfügbar. Neben strukturierten klinischen, physikalischen und molekularbiologischen Daten stehen durch die Einführung der Datenbank nun auch Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten im **DICOM**-Format an zentraler Stelle für Auswertungen zur Verfügung. Durch eine direkte Anbindung an die relevanten klinischen Informationssysteme werden die Daten automatisiert in die Datenbank importiert. Die enge Integration des zusätzlichen manuellen Dokumentationsworkflows in die klinische Routine ist besonders wichtig für die Vollständigkeit der Daten und eine zeitnahe Erhebung aller weiteren Informationen, die nicht automatisiert importiert werden können, da sie in den klinischen Informationssystemen nur unstrukturiert vorliegen.

**Zugang zu Daten für Wissenschaftler** Wissenschaftler benötigen nur noch Zugriff auf die zentrale Forschungsdatenbank und müssen i.d.R. nicht mehr auf klinische Informa-

tionssysteme zugreifen, um ihre Forschung voranzutreiben. Die klinische Routine wird dadurch nicht beeinflusst. Zugriffsrechte von Forschern auf klinische Daten können dadurch besser gesteuert und überwacht werden und Datenschutzvorgaben können aufgrund der Pseudonymisierungsfunktion wesentlich leichter eingehalten werden. Ein weiterer Vorteil der zentralen Forschungsdatenbank ist der webbasierte Zugriff, mit dem Forscher von jedem Arbeitsplatz in oder außerhalb der Klinik auf die Datenbank zugreifen können.

**Zentrale Speicherung von Forschungsergebnissen** Durch die zentrale Speicherung können alle Daten regelmäßig gesichert werden. Wenn Wissenschaftler die Klinik verlassen, gehen insbesondere Daten aus retrospektiven Auswertungen nicht mehr verloren, die sonst üblicherweise lokal gespeichert worden wären. Daher und aufgrund der neuen Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) ist zukünftig geplant, die Erhebung von klinischen Daten für Forschungsprojekte in der Radioonkologie Heidelberg nur noch über die **HIRO** Forschungsdatenbank zuzulassen.

**Keine manuelle Auswertung der RT-Daten** Bisher mussten Auswertungen von **RT**-Daten überwiegend manuell ausgeführt werden. Zunächst mussten alle relevanten Bild- und Bestrahlungsdaten manuell zusammengetragen werden und in das Bestrahlungsplanungssystem zurückgeladen werden, in dem sie geplant worden sind, da es häufig Kompatibilitätsprobleme zwischen den Planungssystemen verschiedener Hersteller gibt, die aus unterschiedlichen Implementierungen des DICOM-RT-Standards resultieren. Selbst wenn ein Bestrahlungsplanungssystem in der Lage ist, alle in einem Patientenkollektiv vorliegenden DICOM-RT-Daten-Formate zu interpretieren, müssen diese dennoch alle manuell und nacheinander in das System geladen und ausgewertet werden, da die Bestrahlungsplanungssysteme keine Möglichkeiten zur automatischen Durchführung dieser Schritte anbieten.

**Automatisierung von radioonkologischen Analyseprozessen** Ein wichtiger Vorteil der Verwendung der Analyseplattform für die Analyse ist die Automatisierung. Im Rahmen der Machbarkeitsstudie konnte gezeigt werden, dass eine vollständige Automatisierung eines Analyseprozesses zur Rezidivmusteranalyse möglich ist, sofern alle benötigten Daten dafür vorliegen. Insbesondere konnte mit Hilfe der zentralen Forschungsdatenbank sowohl die Datenbeschaffung inkl. der Vorverarbeitung der Daten als auch die Datenanalyse vollständig automatisiert werden. Dadurch müssen die Daten nicht mehr manuell zusammengetragen und in das zugehörige **TPS** geladen und ausgewertet werden. Im Rahmen der weiteren Forschungsprojekte konnte auch gezeigt werden, dass Planvergleichsstudien mit Hilfe der Analyseplattform automatisiert und vereinheitlicht werden können, sofern alle relevanten Daten vorliegen.

**Unterstützung der Analyse von ganzen Patientenkollektiven** Durch die Anbindung an eine Forschungsdatenbank ist es sehr einfach, Analysen nicht mehr einzeln pro Patient, sondern gleich für ganze Patientenkollektive durchzuführen. Über eine Abfrage der zentralen Forschungsdatenbank kann das jeweilige Patientenkollektiv definiert werden. Durch das List-Handling des **WMS** ist es sehr einfach, diese Patientenkollektive sequentiell oder parallel zu analysieren. Gleichzeitig können Zusatzangaben, die für die Analyse benötigt werden, patientenindividuell aus der Forschungsdatenbank abgefragt werden. Dies ist insbesondere bei sehr heterogenen Kollektiven erforderlich v.a. wenn die benötigten Zusatzinformationen nicht in den **DICOM**-Daten enthalten sind (z.B. die patientenindividuelle Gesamtdosis).

**Einheitliche und vergleichbare Dosis-Volumen-Analyse** Da nicht jedes DICOM-RT-Format von jedem TPS unterstützt wird, werden die Daten bei einer manuellen Auswertung i.d.R. in das TPS zurückgeladen, in dem sie geplant worden sind. Nachteil bei der Verwendung von unterschiedlichen TPS für patientenübergreifende Vergleichsstudien sind jedoch die unterschiedlichen 3D-Berechnungsalgorithmen und die unterschiedliche Auflösung des Dosis- und des CT-Grids v.a. bei der Entscheidung, ob ein Voxel in einer Struktur oder außerhalb einer Struktur liegt. Diese Unterschiede sind umso größer je kleiner die Strukturen werden [61]. Verwendet man jedoch ein einheitliches TPS oder Dosisanalysetool wie im Rahmen dieser Arbeit, kann man zumindest davon ausgehen, dass alle Bestrahlungsplanungsdaten des Patientenkollektivs und der verschiedenen Techniken gleich behandelt werden.

Vor allem bei der Auswertung von größeren Patientenkohorten, die häufig über mehrere Jahre bestrahlt worden sind, gibt es eine hohe Variabilität unter den verwendeten Bestrahlungsplanungssystemen. So wurden im Rahmen des ersten Projekt Patienten ausgewertet, deren Original-RT-Daten aus den Bestrahlungsplanungssystemen Helax-TMS (MDS Nordion, Ottawa), Masterplan (Oncentra, Stockholm), syngo PT Planning (Siemens, Erlangen) und STP (Leibinger, Freiburg) stammten. Aber auch im Rahmen des zweiten und dritten Projekts, bei denen zwei bzw. drei verschiedene Bestrahlungstechniken miteinander verglichen worden sind, stammten die RT-Daten aus den zwei Bestrahlungsplanungssystemen Masterplan und syngo PT Planning.

**Wiederverwendbarkeit der Workflows** Die Speicherung der realisierten Workflows ermöglicht eine einfache erneute Ausführung von Workflows zu einem späteren Zeitpunkt. Möglicherweise können später mehr Patienten, die den Einschlusskriterien entsprechen, in die Analyse eingeschlossen werden, um die Fallzahl zu erhöhen. Darüber hinaus diene der Workflow als Grundlage für die weiteren Forschungsprojekte und konnte leicht erweitert und angepasst werden. Weiterhin kann der Workflow durch Speicherung in einem standardisierten Format mit anderen Forschern geteilt werden oder auch in andere WMS importiert werden. Zusätzlich erhöht die grafische Repräsentation in Form eines Workflows die Nachvollziehbarkeit des Analyseprozesses. Zusammen mit den Provenance Records kann somit jeder Teilschritt des Workflows leicht nachvollzogen werden.

### 13.3 Limitationen

In diesem Abschnitt werden zunächst Einschränkungen durch technische Gegebenheiten und anschließend einschränkende Faktoren der klinischen Realität aufgezeigt. Anschließend wird darauf eingegangen, welche Konsequenz diese Einschränkungen für den Ansatz dieser Arbeit haben.

#### 13.3.1 Einschränkungen durch technische Gegebenheiten

Der im Rahmen dieser Arbeit ausgewählte Ansatz wird von verschiedenen technischen Gegebenheiten eingeschränkt, die im Rahmen dieser Arbeit nicht beeinflusst werden konnten. Diese werden im Folgenden kurz aufgeführt.

**Relevante Analysetools haben keine Web Service Schnittstelle** Da Bild- und Dosisanalysetools bislang kaum als Web Services zur Verfügung gestellt werden, musste die zugehörige Web Service Schnittstelle mit entsprechendem Aufwand jeweils noch implementiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte aber das große Potential dieses Ansatzes gezeigt werden, daher ist es wichtig, dass dies bei zukünftigen Entwicklungen berücksichtigt wird.

**Enge Kopplung vieler Analysetools an die Graphische Benutzeroberfläche (GUI)** Sofern die benötigten Tools nicht modular, sondern eng gekoppelt an eine GUI sind, ist zusätzlicher Aufwand zum Loslösen aus der GUI erforderlich. Dies lag aber vor allem an der Tatsache, dass die zu Beginn der Arbeit verfügbaren Analysetools im Bereich der Strahlentherapie noch nicht nach aktuell gängigen Software-Design-Patterns, die eine Trennung von Geschäftslogik und Visualisierung vorsehen, implementiert worden sind. Dieses Problem sollte jedoch bei neueren Tools wie z.B. der RTToolbox nicht mehr auftreten.

**Probleme mit dem Encoding** Dadurch dass die verschiedenen Daten- und Analyse-Services auf unterschiedlichen Betriebssystemen ausgeführt worden sind, gab es an manchen Stellen Encoding-Probleme v.a. im Bezug auf Sonderzeichen in Freitexten z.B. den VOI Namen. Zwar werden problematische Sonderzeichen vor der Analyse an den notwendigen Stellen abgefangen und ersetzt, jedoch gab es immer wieder neue Sonderzeichen, die noch nicht berücksichtigt worden sind und nicht immer leicht zu identifizieren waren (z.B. Tabulatoren statt Leerzeichen). Encoding-Probleme sollten daher bei der zukünftigen Entwicklung von neuen Analysetools berücksichtigt werden. Die Einführung von einheitlichen ggf. sogar national oder international abgestimmten Datenkatalogen sollte hierfür ebenfalls Abhilfe schaffen.

**Probleme bei der Konvertierung von DICOM-RT-Daten in andere Formate** Viele Bild- und Dosisanalysetools verwenden ihre eigenen Datenformate zur Analyse der Daten. Zwar gibt es i.d.R. DICOM-Konvertierungstools, jedoch sind diese teilweise sehr fehleranfällig und unterstützen nicht alle Herstellerformate, d.h. sie müssen zunächst separat evaluiert und bei Bedarf erweitert werden. Diese Problem ist nur lösbar, wenn sich TPS-Hersteller zukünftig auf eine einheitliche Interpretation des DICOM-RT-Standards einigen würden und die Variabilität der DICOM-RT-Daten dadurch nicht mehr so hoch wäre.

**Hoher Aufwand zur Sicherstellung der Vollständigkeit der Daten** Bei der Datenbeschaffung bestand vor allem das Problem, dass vereinzelt DICOM-RT-Daten nicht in der Forschungsdatenbank zur Verfügung standen, da sie aufgrund eines Kommunikationsproblems nicht übermittelt worden sind. Dies betraf v.a. die im Rahmen des jeweiligen Projekts überarbeiteten RT-Daten (Nachkonturierungen oder nachträglich erstellte Vergleichspläne). Der Aufwand zur Sicherstellung der Vollständigkeit der Daten ist sehr hoch und nicht immer bis auf das letzte Detail programmierbar, da nicht alle Probleme vorhersehbar sind.

**Fehler bei der Vorverarbeitung der RT-Daten** Vor allem bei den DICOM-RT-Daten des HIT bestand das Problem, dass in keiner Datenbank abfragbar gespeichert wird, welche Bestrahlungsplanversion die tatsächlich verwendete Version ist. Zwar kann in den meisten Fällen der Bestrahlungsplan regelbasiert korrekt ausgewählt werden (letzter akzeptierter effektiver Plan), jedoch gab es in den realen Projekten auch Ausnahmen von dieser Regel. Dadurch mussten die selektierten Daten in einem Zwischenschritt immer nochmal manuell mit dem PDF-Bestrahlungsprotokoll abgeglichen werden. Mittlerweile werden die notwendigen Informationen aus den PDF-Bestrahlungsprotokollen in die Forschungsdatenbank importiert. Darüber hinaus sollte statt einer regelbasierten Filterung der DICOM-RT-Daten in einer zukünftigen Version der Analyseplattform die DICOM RT Treatment Records ausgewertet werden, um die korrekte Bestrahlungsplanversion zuverlässiger zu identifizieren. Ggf. ist es aber auch möglich, diese Information aus den DICOM-Metadaten der Treatment Records zu extrahieren und in die Datenbank zu speichern.

### 13.3.2 Einschränkende Faktoren der klinischen Realität

In diesem Abschnitt werden einschränkende Faktoren der klinischen Realität beschrieben, auf die im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls kein Einfluss genommen werden konnte.

**Heterogenität der klinischen Daten** Klinische Daten sind historisch gesehen nicht für retrospektive Analysen von Patientenkollektiven entworfen worden [146]. Sie werden primär zum Zwecke der Behandlung und Abrechnung eines Patienten erhoben und nicht zum Zwecke der Forschung. Außerdem sind klinische Informationssysteme modulare und stark verteilte Systeme [182] und es existieren sehr viele abteilungsspezifische Systeme [17, 198]. Daher ist die Realität der klinischen Daten in Krankenhäusern sehr komplex und ihre Heterogenität ist einzigartig [17, 38, 182]. Dies erschwert eine Integration und die Auswertung der Daten nicht nur in der klinischen Routine [182], sondern auch in der Forschung [17]. Dennoch werden klinische Routinedaten immer häufiger auch für die Forschung genutzt [92, 169].

**Unstrukturiertheit klinischer Routinedaten** Klinische Daten werden in Heidelberg bislang überwiegend unstrukturiert in den klinischen Informationssystemen gespeichert. Dies gilt vor allem für Arztbriefe, Befunde und Verläufe. Bislang sind nur wenige (onkologische) Daten in strukturierter Form verfügbar. Die zentrale Forschungsdatenbank kann daher auch nur sehr wenige Daten aus der klinischen Routine übernehmen. Vieles muss manuell durch ein Dokumentationsteam aus den unstrukturierten Daten herausgesucht werden dazu gehören v.a. Daten zum weiteren Krankheitsverlauf. Da der Aufwand hierfür jedoch sehr hoch ist, ist es nicht immer möglich alle notwendigen klinischen Daten zu allen Patienten zeitnah zu erheben. Zwar können Natural Language Processing (NLP) Techniken hier Abhilfe schaffen, jedoch müssen diese auf den jeweiligen Dokumenttyp und den zu erwarteten Inhalt zugeschnitten sein. Darüber hinaus sind die so gewonnen Daten i.d.R. nicht valide genug und müssen trotzdem nochmal überprüft werden. Die semi-strukturierten Bereiche dieser Dokumente (z.B. Header oder Tabellen) werden zum Teil aber auch schon jetzt in die Datenbank importiert (s. Kap. 4.7.5 und 4.7.6). Das langfristige Ziel sollte aber eine möglichst strukturierte Erhebung aller Daten zum Zeitpunkt der Ersterhebung in der klinischen Routine sein. Erste Konzepte wurden hierfür am Universitätsklinikum Heidelberg bereits auf den Weg gebracht (z.B. das *Datenkonzept für die Onkologie* des NCT und das IT-Strategie-Projekt *Strukturierte Dokumentation* des Zentrums für Informations- und Medizintechnik (ZIM)).

**Datenqualität klinischer Routinedaten** Die Datenqualität klinischer Routinedaten ist wesentlich schlechter als die Datenqualität in klinischen Studien [125]. Klinische Daten enthalten Fehler, weichen ab und oder fehlen ganz [50]. Dies hat zur Folge, dass häufig nicht einmal die einfachsten Fragestellungen mit klinischen Routinedaten beantwortet werden können, denn auch hier gilt *garbage in - garbage out* [50]. Daher ist es zukünftig für eine Nutzung dieser Daten für Forschungsfragestellungen und insbesondere auch in der klinischen Routine unumgänglich, die Qualität der in der klinischen Routine erhobenen Daten zu erhöhen und diese kontinuierlich sicherzustellen. Dies kann zum einen mit der Durchführung von regelmäßigen Plausibilitätskontrollen und einem regelmäßigen Berichtswesen aber zusätzlich auch mit der Einführung eines Qualitätsmanagementsystems oder der Durchführung einer Zertifizierung oder Akkreditierung erreicht werden.

**Kaum Semantische Annotation der Daten vorhanden** Strukturierte klinische Daten aus Offline-Datensammlungen werden im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe von ETL-Werkzeugen

automatisiert in die [HIRO](#) Forschungsdatenbank importiert. Sehr aufwendig ist hierbei jedoch das richtige Mapping der einzelnen Datenfelder sowie die Zuordnung zum richtigen Patienten und zum richtigen Bestrahlungsfall (nicht Abrechnungsfall). Deswegen ist hierfür ein tiefes Verständnis des Datenmodells der Forschungsdatenbank und des jeweiligen Quellsystems erforderlich. Jedoch fehlen bei den Quellsystemen häufig genauere Angaben zu den einzelnen Merkmalen und Merkmalsausprägungen. Dadurch können nicht immer alle Datenfelder eins-zu-eins gemappt werden. Besonders wichtige Merkmale wurden im Rahmen dieser Arbeit bei Bedarf in der [HIRO](#) Forschungsdatenbank ergänzt. Wären die Daten aller Systeme einheitlich semantisch annotiert, würde dieses Problem nicht mehr in diesem Ausmaß auftreten. Erste Ansätze hierzu werden z.B. im Rahmen der o.g. Konzepte zur strukturierten Dokumentation aber auch im Kontext des [HiGHmed](#) Projekts erarbeitet.

**Heterogenität der DICOM-Daten** Zwar sind [DICOM-RT](#)-Daten im Rahmen des [DICOM](#)-Standards standardisiert, jedoch kann der Standard an vielen Stellen unterschiedlich interpretiert und realisiert werden. Man spricht daher auch von einem *non-standard Standard* [87]. Dies hat zur Folge, dass jeder [TPS](#)-Hersteller seine eigene [DICOM](#)-konforme Implementierung des [DICOM-RT](#)-Standards umgesetzt hat, die sich sogar zwischen verschiedenen Softwareversionen oder Konfigurationen eines einzelnen [TPS](#) unterscheiden kann. Dies führt vor allem bei der Auswertung von großen (multizentrischen) Patientenkollektiven, deren Daten aus unterschiedlichsten [TPS](#) verschiedenster Versionen stammen können, zu Problemen bei der korrekten Interpretation der Daten.

**Inkonsistente Kataloge in der Bestrahlungsplanung** Vor allem bei der Benennung von Zielvolumen und [OAR](#) fehlen abteilungsweit bzw. allgemein gültige Kataloge. Gleiches gilt für die einheitlich Benennung von Bestrahlungsplänen und Bestrahlungsfeldern. Häufig gibt es sogar [TPS](#)-intern keine einheitlichen Kataloge. Da die genannten Felder häufig Freitextfelder sind, kommen Tippfehler bei der Benennung hinzu. Weiterhin sind teilweise Sonderzeichen erlaubt, die wie bereits erwähnt bei der Auswertung in anderen Betriebssystemen zu Encoding-Problemen führen. Erste Schritte zur zukünftigen Vereinheitlichung der [VOI](#)-Namen wurden in der Radioonkologie Heidelberg bereits getroffen.

**Keine Konturierung des Tumors im Verlauf** Insbesondere im Rahmen der Machbarkeitsstudie, in der eine Rezidivanalyse auf Basis der klinischen Routedaten durchgeführt werden sollte, bestand das Problem, dass erkannte Rezidive der behandelten Patienten im Rahmen der Nachsorge nicht konturiert werden. Dadurch war es notwendig, das Zielvolumen der Rezidivbestrahlung als Annäherung an das Rezidivvolumen zu verwenden. Alternativ hätten die Rezidivstrukturen nachträglich konturiert werden müssen, wozu jedoch entsprechende Fachexpertise eines Radiologen von Nöten gewesen wäre. Bisweilen gibt es auch keine zuverlässigen Segmentierungsverfahren zur automatischen Konturierung des Rezidivs. Diese Situation zeigt sehr schön, dass die in der klinischen Routine erhobenen Daten für solche Fragestellungen nicht ausreichen, sondern häufig Nacharbeiten erforderlich sind.

**Offline Altdaten** Gerade im Photonenbereich sind die [DICOM-RT](#)-Daten der Radioonkologie Heidelberg teilweise bis ins Jahr 2013 in Offline-Datenbanken oder sogar auf Bandlaufwerken gespeichert worden. Nur die [RT](#)-Daten von zwei der sechs Linearbeschleuniger wurden bis zu dem Zeitpunkt in das zentrale [PACS](#) der Klinik übermittelt. Erst 2013 wurde ein zentrales Abteilungs-[PACS](#) (MOSAIQ Data Director, Elekta, Stockholm) für die [DICOM-RT](#)-Daten aller Planungssysteme und Beschleuniger im Photonenbereich eingeführt.

Vor allem die Analyse von RT-Daten von Bestrahlungen vor 2013 ist dadurch stark eingeschränkt bzw. bringt enorme Aufwände für das Zurücklesen der Daten mit sich, sofern dies technisch überhaupt möglich ist, weil die Hardware veraltet bzw. defekt und nicht mehr am Markt verfügbar ist (z.B. Helax-TMS, MDS Nordion, Ottawa). Diese Tatsache sollte bei allen Forschungsprojekten, die DICOM-RT-Daten aus dieser Zeit benötigen, grundsätzlich berücksichtigt und entsprechend eingeplant werden (z.B. im Kontext von aktuellen Radiomics-Projekten). Diese Altdaten wurden bislang in nur wenigen Fällen projektbezogen in die zentrale HIRO Forschungsdatenbank importiert. Bei einem Komplettimport aller vorhandenen Altdaten überwiegt der enorme Aufwand dem tatsächlichen Nutzen. Diese Tatsache zeigt aber, wie wichtig eine konsequente Datensammlung und Standardisierung ist, um diese klinischen Routinedaten tatsächlich für Forschungszwecke nutzen zu können.

### 13.3.3 Auswirkungen dieser technischen und klinischen Einschränkungen auf diese Arbeit

**Vollständige Automatisierung des gesamten Datenbeschaffungs- und Analyseprozesses bislang unrealistisch** Aufgrund der Erfahrungen aus der Machbarkeitsstudie zur Evaluation des Ansatzes, die bereits einige der zuvor beschriebenen Limitationen aufgezeigt hat, wurde im Rahmen der anschließenden Projekte jeweils keine volle Automatisierung des gesamten Analyseprozesses mehr angestrebt (d.h. keine Datenbeschaffung, Pre-Processing, Einzelanalyse und übergreifende Analyse vollautomatisiert in einem Workflow), sondern gezielt nur eine Automatisierung der einzelnen Teilschritte, da nach jedem Teilschritt eine sorgfältige Überprüfung der vorliegenden Daten und Zwischenergebnisse erforderlich war. Die Gründe dafür resultierten aber vor allem aus der großen Heterogenität und der Unvollständigkeit der auszuwertenden RT-Daten, die nur begrenzt und mit sehr hohem Aufwand durch die Forschungsdatenbank und die Analyseplattform abgefangen werden können. Viele Probleme offenbarten sich leider erst bei der tatsächlichen Durchführung des Analyseworkflows, sie lassen sich nicht vorhersagen und können dadurch nur schwer durch entsprechende Plausibilitätschecks abgefangen werden. Bei einer erneuten Ausführung des Gesamtworkflows würden aber auch alle erfolgreichen Teilanalyseschritte immer wieder ausgeführt, obwohl das Problem erst später im Analyseworkflow auftritt. Durch das Aufsplitten des Gesamtworkflows kann das Problem gezielt an der Problemstelle behoben werden, ohne erneut Zeit für bereits erfolgreich abgeschlossene Teilanalyseschritte aufwenden zu müssen. Insgesamt ist eine volle Automatisierung also nur ab dem Zeitpunkt sinnvoll, ab dem die auszuwertenden Daten vollständig vorliegen und zumindest von dieser Seite keinerlei Probleme mehr erwartet werden. Alle möglichen Probleme können jedoch nie ausgeschlossen werden.

## 13.4 Bedeutung der Ergebnisse

Mit Hilfe der bereits durchgeführten Forschungsprojekte konnte gezeigt werden, welchen Nutzen die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Forschungsplattform bestehend aus Forschungsdatenbank und Analyseplattform für die Radioonkologie Heidelberg hat. Der Aufwand für solche Auswertungen sinkt erheblich und die Auswertungen werden sowohl im Hinblick auf die Durchführung als auch im Hinblick auf eine einheitliche Dosis-Volumen-Analyse standardisiert. Dies zeigen insbesondere auch die weiteren Analysen, die neben den beschriebenen Projekten bereits erfolgreich mit der Analyseplattform durchgeführt werden konnten, aber nicht Bestandteil dieser Arbeit sind:

- 3D-CRT vs. VMAT vs. IMPT bei Patienten mit einem Kraniopharyngeom (Harrabi et al., Publikation in Vorbereitung),
- 3D-CRT vs. VMAT vs. IMPT bei Patienten mit einer neurologischen Tumorerkrankung auf Basis der intrakraniellen Lokalisation (Adeberg et al. [7])
- TomoTherapy vs. IMPT bei Patienten mit einem mediastinalen Lymphom (König et al. [121]),
- H1 vs. C12 vs. 3D-CRT vs. VMAT vs. TomoTherapy bei mediastinalen Thymomen (Häfner et al. [86]) sowie
- Geplante vs. applizierte Dosis einer Bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) mit täglicher Lagekontrolle bei Patienten mit einem Prostatakarzinom (Bostel und Bougatf et al., Publikation in Vorbereitung).

Retrospektive Auswertungen klinischer Routinedaten werden in Zukunft immer wichtiger für die Strahlentherapie [49, 146]. Dabei spielen die Automatisierung, moderne Analysetechniken und (cloud-basierte) Servicemodelle eine immer wichtigere Rolle [146]. Zwar werden patientenübergreifende Analysen schon lange in der Radioonkologie durchgeführt, jedoch werden diese selten automatisiert [146]. Weiterhin liegt der Fokus bei der Entwicklung von Analysetools überwiegend auf der Analyse von einzelnen Patienten, obwohl diese Analysen durch die Nutzung von Tools, die mit Patientenkollektiven umgehen können, wesentlich vereinfacht werden können [146]. Und auch die einfache Plugin-ähnliche Einbindung von Analysetools und Datenbankabfragen ist eine Voraussetzung für suffiziente und komplexe Analysen in der Radioonkologie [146]. All diese Aspekte können mit der entwickelten Analyseplattform abgedeckt werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte service-orientierte workflow-basierte Analyseplattform ist ein erster Schritt in Richtung der Analyse von klinischen Routinedaten bzw. *Big Data* in der Radioonkologie wie es von Rosenstein et al [179] gefordert wird. Dabei geht es in der Radioonkologie jedoch vor allem um kombinierte Analysen von heterogenen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten und klinischen Outcome-Daten, um Heilungsraten zu verbessern und Toxizitäten im Normalgewebe zu reduzieren. Aber auch Radiomics in umfangreichen Datenbanken spielen eine wichtige Rolle [128]. Die durchgeführten Projekte sind auch ein erster Schritt in Richtung der Analyse von *Big Data* in der Medizin im Allgemeinen [44] bzw. speziell in der Radioonkologie [41, 63, 147, 173, 179]

Weiterhin bildet die Forschungsplattform eine wichtige Grundlage für die Entscheidungsunterstützung in der Radioonkologie. Sie soll langfristig als Decision Support System zur Vorhersage von Behandlungsergebnissen und Toxizitäten als Ergänzung zur evidenzbasierten Medizin dienen [1, 41, 64, 101, 126–128, 147, 156, 173, 194]. Darüber hinaus spielen Kosteneffektivitätsstudien zu neuen Bestrahlungstechniken eine immer größere Rolle in der Radioonkologie [208]. Auch für solche Auswertungen liefert die zentrale Forschungsdatenbank eine wichtige Datenbasis und die hier durchgeführten Planvergleichsstudien sind eine wichtige Entscheidungshilfe für die Therapiefindung.

Obwohl die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten service-orientierten Tools nur in einem abgeschlossenen klinikinternen Netzwerk verfügbar sind, können sie dennoch wie in [44, 100] definiert als Software-as-a-Service (SaaS) betrachtet werden. Sie bilden damit den ersten Schritt in Richtung *Cloud Computing* in der Radioonkologie wie von Moore et al. [146] gefordert. Vor allem im Kontext von *Big Data* spielt *Cloud Computing* nicht nur in der Radioonkologie, sondern auch in der Bildverarbeitung [100] und in der Bioinformatik

[44] eine immer wichtigere Rolle. Ebenso bildet die service-orientierte workflow-basierte Analyseplattform eine wichtige Grundlage für das Grid- und *Cloud Computing* in der Strahlentherapie wie es von Kagadis et al. [100] gefordert wird. Die entwickelten Daten und Analyse Services können mit ihrer netzwerkfähigen Schnittstelle sowohl von Grid- als auch von Cloud-Systemen genutzt werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Analyseplattform kann leicht auf andere medizinische Bereiche, in denen Bilddaten eine zentrale Rolle spielen, wie z.B. die Radiologie oder die Onkologie im Allgemeinen übertragen werden. Nicht zuletzt spielen klinische Daten in Kombination mit Bilddaten natürlich auch bei anderen nicht-onkologischen Erkrankungen eine Rolle. Durch den generischen Ansatz können die Ergebnisse dieser Arbeit leicht auf andere Fachbereiche neben der Onkologie übertragen werden.

## 13.5 Ähnliche Ansätze

In diesem Abschnitt werden ähnliche Ansätze zu den beiden im Rahmen dieser Arbeit aufgebauten Plattformen diskutiert.

### 13.5.1 Forschungsdatenbanken in der Radioonkologie

In den letzten Jahren wurden in der Radioonkologie immer mehr Forschungsdatenbanken aufgebaut, auf die an dieser Stelle kurz eingegangen werden soll.

**Deutschland** Innerhalb von Deutschland wurde am OncoRay in Dresden ebenfalls eine Datenbank zur Durchführung von prospektiven und retrospektiven Studien mit Hilfe eines EDC-Systems aufgebaut [192]. Die Datenbank basiert auf dem Open-Source-System OpenClinica<sup>72</sup> und wurde mit Hilfe des Conquest DICOM Servers erweitert, um DICOM-RT-Dateien zu integrieren. Es wurde jedoch nicht in die vorhandenen klinischen Systeme integriert und unterstützt nur eine pseudonymisierte Erhebung von Patientendaten im Rahmen von klinischen Studien. Damit unterscheidet sie sich von der HIRO Forschungsdatenbank, die sowohl identifizierende als auch pseudonymisierte Datenerhebung unterstützt und neben der Nutzung in klinischen Studien schwerpunktmäßig als zentrales radioonkologisches Register der Radioonkologie Heidelberg genutzt wird und an die relevanten klinischen Informationssysteme angebunden ist.

Eine weitere Datenbank wurde in der Universitätsklinik Erlangen zur retrospektiven Analyse von radioonkologischen Routinedaten aufgebaut [181]. Die Datenbank nutzt das Data Warehouse System i2b2<sup>73</sup> für die Zusammenführung strukturierter klinischer Daten aus dem OIS und zwei TPS sowie weiteren klinischen Informationssystemen wie KIS, RIS und PACS, berücksichtigt wurden dabei jedoch noch keine RT-Daten im DICOM-Format. Die Datenbank befindet sich noch im Aufbau, bisher werden nicht alle aktuellen Patienten der Strahlenklinik integriert, sondern nur ein retrospektiv betrachtetes Patientenkollektiv (Meningeome). Weiterhin gibt es keine Dokumentationsoberfläche zur Vervollständigung der Daten, sondern es wurden lediglich existierende klinische Routinedaten verwendet, die bereits strukturiert vorliegen.

**Niederlande** In den Niederlanden wurde an der MAASTRO ebenfalls eine zentrale Datenbank zur multizentrischen Analyse von radioonkologischen Routinedaten aufgebaut [175],

<sup>72</sup> <https://www.openclinica.com/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>73</sup> <https://www.i2b2.org/software/index.html> Letzter Zugriff: 16.06.2019

die aus einer **SQL**-Datenbank und dem Open-Source **PACS**-Server von ClearCanvas <sup>74</sup> besteht. Unterschied ist vor allem das sehr schlank gehaltene Datenmodell, das nur sehr wenige klinische Parameter umfasst und diese mit **DICOM**-Studien und Serien verknüpft. Weiterhin werden die Daten nur pseudonymisiert gespeichert und müssen aktiv in die Datenbank geladen werden, es erfolgt kein automatischer Import und es gibt keine Dokumentationsoberfläche.

MISTIR<sup>75</sup> [177] ist ebenfalls eine Plattform von MAASTRO zur Durchführung von Planvergleichsstudien wie z.B. der ROCOCO Studie [176] auf Basis von **DICOM-RT**- oder **RTOG**-Daten. Das jeweilige Studienprotokoll mit allen wichtigen Informationen zur Studie, den Fallzahlen sowie den Ein- und Ausschlusskriterien wird direkt in der Plattform abgebildet. Anschließend können Patienten eingeschlossen und RT-Daten hochgeladen werden. Jedes Zentrum berechnet dann für jeden eingeschlossenen Patienten Bestrahlungspläne und lädt diese in die Plattform hoch. Diese wurden dann auf Basis der Structure Sets und Dosisverteilungen unter Einsatz von eigenem Matlab-Code (zur Berechnung der DVHs), CERR<sup>76</sup> oder VODCA<sup>77</sup> miteinander verglichen. Die relevanten Dosismetriken (Minimum, Maximum, Mittelwert, **CI**, **IC**, **TCP**, **NTCP**) wurden dann aus den neu berechneten **DVHs** abgeleitet und evaluiert. Diese Plattform beschränkt sich jedoch rein auf die RT-Daten und berücksichtigt keine zusätzlichen klinischen Informationen.

Ein weiteres Projekt der MAASTRO ist Eurocat<sup>78</sup> [125], eine multizentrische verteilte Datenbank auf Basis eines Varian-Systems (Varian Medical Systems, Palo Alto) in der radioonkologische Daten aus der Maas-Rhein-Region zur Vorhersage von Behandlungsergebnissen und zur Definition von Studienkollektiven dezentral gesammelt und auf ein zentrales Datenmodell gemappt werden. Dadurch können die Daten zentral abgefragt und zur Vorhersage von Behandlungsergebnissen genutzt werden, ohne dass die Daten das jeweilige Zentrum verlassen. Auch hier werden die Daten nur pseudonymisiert gesammelt und es werden keine RT-Daten im **DICOM**-Format berücksichtigt. Darüber hinaus besteht keine Anbindung an die klinischen Primärsysteme.

**Weltweit** Das National Radiation Oncology Registry (**NROR**), das vom Radiation Oncology Institute (**ROI**) und der American Society for Radiation Oncology (**ASTRO**) gefördert wird, erhebt standardisierte Informationen von radioonkologischen Patienten in den Vereinigten Staaten [62, 164]. Es soll eine Infrastruktur zur Verknüpfung von radioonkologischen Systemen und Krankenhausinformationssystemen (**KIS**) geschaffen werden, um Daten möglichst automatisiert zu integrieren. Behandlungs- und Outcome-Daten verschiedener radioonkologischer Zentren sollen zunächst mit dem Fokus auf Prostatakarzinome zusammengeführt werden. Das **NROR** Pilot Projekt soll dann als Grundlage für den Aufbau eines nationalen elektronischen Registers für die Radioonkologie dienen. Patientendaten werden in ein lokales Repository hochgeladen, auf das nur das jeweilige Zentrum Zugriff hat und zur Qualitätssicherung nutzen kann [146]. Zur Analyse wird ein reduzierter Datensatz an das zentrale Register übertragen. Auch hier werden bislang keine **DICOM-RT**-Daten berücksichtigt, sondern lediglich strukturierte klinische Daten verwendet.

Oncospace<sup>79</sup> ist eine an der Johns Hopkins University in Baltimore (USA) entwickelte verteilte Datenbank, in der strukturierte klinisch-radioonkologische Daten von verschiede-

<sup>74</sup> <https://www.clearcanvas.ca> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>75</sup> <https://www.cancerdata.org/content/mistir> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>76</sup> <https://github.com/cerr/CERR/wiki> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>77</sup> <http://www.vodca.ch> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>78</sup> <http://www.eurocat.info/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>79</sup> <https://oncospace.radonc.jhmi.edu/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

nen Einrichtungen zusammengeführt werden [145, 146, 179]. Jede Institution stellt dabei Zugriff auf ihre lokalen Daten über eine einheitliche Schnittstelle zur Verfügung. Identifizierende Daten werden von den medizinischen Daten getrennt gespeichert. Die Daten können sowohl zur Qualitätssicherung als auch für die Forschungsprojekte genutzt werden, für letzteres wird der Zugriff auf die Daten über ein *Institutional Review Board* gesteuert. Die Datenbank wird zur Entscheidungsunterstützung und zur Vorhersage von Behandlungsergebnissen im Rahmen von ausgewählten Patientenkollektiven (Kopf/Hals, Prostata, Pankreas, Thorax) genutzt. Oncospace hat ein radioonkologisches Informationsmodell, das dem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Informationsmodell sehr nah kommt. Darüber hinaus verfügt Oncospace über Web-Service-Schnittstellen zum Datenimport und Datenexport, die eingesetzten Analysetools werden jedoch nicht per Web Service angebunden, sondern sind statisch im System hinterlegt und können nicht flexibel in benutzerdefinierten Workflows verwendet werden.

**Onkologie allgemein** Darüber hinaus sind auch im allgemeineren Bereich der Onkologie ähnliche Entwicklungen zu beobachten. In Deutschland seien hier z.B. die **DKTK** Brückenköpfe<sup>80</sup> oder die geplanten Entwicklungen im Rahmen des **HiGHmed** Konsortiums<sup>81</sup> genannt und weltweit z.B. das **CancerLINQ**-Projekt<sup>82</sup> der American Society of Clinical Oncology (**ASCO**) [185]. Diese Ansätze fokussieren sich bislang jedoch nicht auf die Einbindung von medizinischen bzw. radioonkologischen Bilddaten im **DICOM**-Format, sondern berücksichtigen nur die zugehörigen textuellen Befunddaten.

### 13.5.2 Service-orientierte und workflow-basierte Analyseplattformen

Im Bereich von service-orientierten und workflow-basierten Analyseplattformen werden die ähnlichen Ansätze im Folgenden in verschiedene Kategorien hinsichtlich ihres Verwendungszwecks eingeteilt und diskutiert.

**Informationssysteme als Web Service** Es gibt Ansätze, die service-orientierte Architekturen nutzen, um klinische Informationssysteme miteinander zu integrieren bzw. deren Schnittstellen als Web Service zur Verfügung zu stellen. So binden Khanh et al. [118] mit Hilfe einer **SOA** weitere Services an ihr **PACS** an und können so mit Hilfe von Geschäftsprozessen ihre klinischen Routineabläufe steuern. Einen ähnlichen Ansatz haben Valente et al. [207], die den webbasierten Zugriff auf ein oder mehrere **PACS** mit Hilfe von **REST** Services realisieren, damit der Zugriff insbesondere für nicht **DICOM**-konforme mobile Applikationen vereinfacht wird. Jedoch werden hier lediglich die Standardfunktionalitäten zum Zugriff auf ein **PACS** zur Verfügung gestellt und keine komplexeren Analysetools für wissenschaftliche Auswertungen unterstützt.

**Analysetools als Web Service** Ebenso gibt es Ansätze, die Analysetools als Web Services zur Verfügung stellen. Chiang et al. [37] haben einen Analyseprozess für die röntgenbasierte Berechnung des Knochenalters von Kindern und Jugendlichen implementiert und als Web Service zur Verfügung gestellt. Das Röntgenbild wird über den Browser hochgeladen, anschließend werden automatisch verschiedene Bildverarbeitungsschritte in ImageJ angestoßen, die das Knochenalter bestimmen. Einen ähnlichen Ansatz verfolgen Ortega et al. [160] mit einem webbasierten System zur Analyse von Bildern der Retina, die ebenfalls über einen Browser hochgeladen und anschließend automatisch analysiert werden. Karajji

<sup>80</sup> <https://ccp-it.dktk.dkfz.de> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>81</sup> <http://www.highmed.org> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>82</sup> <https://cancerlinq.org/research-database> Letzter Zugriff: 16.06.2019

et al. [102] haben eine service-orientierte Plattform zur Bildverarbeitung im Internet entwickelt, die einige Analysetools in verschiedenen Implementierungen als Web Service zur Verfügung stellt. Der Benutzer wählt aus, welches Analysetool er benötigt und die Plattform wählt die am besten geeignete Implementierung dynamisch aufgrund von vorhergehenden Testergebnissen aus. Haak et al [84] integrieren eine automatische Analyse von EKG-Daten mit Hilfe von Web Services in das elektronische Studiendokumentationssystem OpenClinica. Sobald EKG-Daten in das Dokumentationssystem hochgeladen werden, wird mit Hilfe von Web Services ein Analyseprozess angestoßen, der die Daten auswertet und die Ergebnisse anschließend in die eCRFs einträgt. Diese vier Ansätze stellen zwar Analysefunktionen als Web Services zur Verfügung, sie sind jedoch sehr spezifisch für bestimmte Anwendungsfälle konzipiert. Es ist nicht vorgesehen, die Analysetools auch für andere Fragestellungen flexibel in Analyseworkflows einbinden zu können, um sie für wissenschaftliche Fragestellungen zu nutzen.

**Statische Analyseprozesse mit Web Services** Hemalatha et al. [94] haben ein webbasiertes Bildverarbeitungssystem implementiert, in dem alle Bildverarbeitungsalgorithmen als Web Services implementiert sind und den Forschern in einem vertrauenswürdigen Netzwerk zur Verfügung gestellt werden. Jedoch können die einzelnen Web Services nicht flexibel von jedem Wissenschaftler kombiniert werden, sondern müssen statisch mit Hilfe eines regelbasierten Ansatzes in der Plattform hinterlegt werden. Insbesondere ist die Reihenfolge der Bildverarbeitungsschritte fest vorgegeben (Entfernen von Rauschen, Bildverbesserung, Segmentierung) und der Benutzer kann für jeden einzelnen Verarbeitungsschritt lediglich einen von zwei verschiedenen Algorithmen auswählen. Die Ergebnisse jedes einzelnen Verarbeitungsschrittes werden dann in der Oberfläche visualisiert. Zwar werden im Rahmen dieses Ansatzes schon verschiedene Analysetools über ihre Web Service Schnittstellen miteinander kombiniert, jedoch wird keine flexible Kombination der Analysetools in Workflows unterstützt.

**Dynamische Analyseprozesse mit Web Services** Ein schon sehr ähnlicher Ansatz zu dieser Arbeit ist der Einsatz von dynamischen Analyseprozessen mit Web Services. Zhao et al. [223] haben im Rahmen des Living Human Digital Library (LHDL) Projekts dagegen eine Infrastruktur zur Sammlung digitaler biomedizinischer Daten rund um den menschlichen Bewegungsapparat geschaffen, die Web Services zum Zugriff auf die Daten sowie Datenverarbeitungs- und Visualisierungstools als Web Services zur Verfügung stellt, die auf dem open-source Multimod Application Framework (MAF) [209] für das *Rapid Development* von biomedizinischen Applikationen basieren. Bei der Integration von MAF war es ebenso notwendig, die vorhandenen Analysetools von ihren GUI Komponenten zu befreien und sie als Web Services zu wrappen. Neben verschiedenen Bildanalysefunktionen wurden auch Import und Export Funktionen implementiert, um die Daten zu konvertieren. Die einzelnen Services können komfortabel mit Hilfe einer selbstentwickelten hierarchisch aufgebauten Oberfläche in Analyseprozessen zusammengestellt werden. Die so modellierten Analyseprozesse werden automatisch nach WS-BPEL konvertiert und in einem BPMS (ActiveBPEL Engine) (s. Kap. 6.4.2.3) ausgeführt. Zwar besteht bei diesem Ansatz schon eine wesentlich größere Flexibilität hinsichtlich der Kombination der verschiedenen Analyseservices in einem Analyseprozess, jedoch hat die hierarchische Anordnung der Analyseschritte ihre Grenzen und die Analyseprozesse müssen von einem proprietären Format zunächst noch in das standardisierte Format konvertiert werden. Statt WMS aus dem wissenschaftlichen Bereich zu nutzen, werden in diesem Ansatz die Techniken aus dem B2B Bereich eingesetzt, für die sehr viel technisches Know-How erforderlich ist. Um die technischen Aufwände beim

Einsatz von **BPM** Techniken zu umgehen, wurde eine eigene Oberfläche zur Zusammenstellung der Analyseprozesse zwischengeschaltet. Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete **WMS** bietet jedoch wesentlich mehr Flexibilität beim Design von Analyseprozessen. Weiterhin wird keine zentrale Forschungsdatenbank angebunden, die die kombinierte Analyse von klinischen Daten und Bilddaten ermöglicht.

**Analyseprozesse mit Web Services im Grid-Bereich** Viel Ähnlichkeit zu dem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Ansatz haben auch grid- bzw. cloud-basierte Bildverarbeitungsansätze, die sich darauf konzentrieren, Bilddaten und Bildverarbeitungstools in einem Cluster, Grid oder einer Cloud zur Verfügung zu stellen und die dort verfügbaren Parallelisierungsmöglichkeiten und Rechenkapazitäten auszunutzen, um umfangreiche Datensätze auszuwerten.

Hastings et al. [91] nutzen **ITK** und **VTK** für die Bildverarbeitung und setzen das *Data Flow Programming* Tool DataCutter<sup>83</sup> ein, um diese in einem Netzwerk zur Verfügung zu stellen. Mit Hilfe eines *Distributed Process Management* Tools werden die Prozesse dann in einem Grid zur Verfügung gestellt. Glatard et al. [80] wrappen Registrierungstools als Web Services, stellen diese in einem Grid zur Verfügung und führen sie mit Hilfe des grid-fähigen **WMS** Taverna aus. Hauptaugenmerk lag dabei v.a. auf der Parallelisierung und Beschleunigung der Analyse von umfangreichen Datensätzen. Krefting et al. [124] nutzen ein Grid, um in Matlab implementierte Bildverarbeitungs-Pipelines bestehend aus **ITK** Tools in einem Grid auszuführen. Ein *Grid Workflow Execution Service* wird dazu genutzt, die Matlab-Pipeline auf die verschiedenen Knoten im Grid zu verteilen. Ziel dieser drei Ansätze ist vor allem die parallele Analyse umfangreicher Datensätze, jedoch gibt es keine Anbindung eine Datenbank, die zusätzliche klinische Informationen zur Verfügung stellt. Das MIAS-Grid Projekt<sup>84</sup> konzentriert sich auf die Entwicklung einer Umgebung zur gemeinsamen Nutzung von medizinischen Bild- und Signaldaten, die mit Hilfe von Metadaten bzw. Ontologien beschrieben werden. Parallelen zu dieser Arbeit gibt es sowohl bei der Entwicklung eines gemeinsamen Datenmodells, das auch Teile des **DICOM**-Datenmodells abdeckt, als auch bei der Bereitstellung von Daten-Services zur Datenbeschaffung. Jedoch fokussiert sich das Projekt auf die reine Sammlung und Beschreibung der Bilddaten, es stellt keine Analyseumgebung und keine Analysetools zur Verfügung.

caGrid [183] konzentriert sich im Vergleich zum Ansatz in dieser Arbeit auf eine höhere Ebene der gemeinsamen Nutzung von Daten und Ressourcen in verschiedenen Forschungseinrichtungen. Obwohl einige Ähnlichkeiten vor allem in der Methodik bestehen (service-orientierte Architektur, einheitliches Datenmodell, Daten- und Analyse-Services), konzentriert sich caGrid vor allem auf eine Standardisierung der Kernfunktionen (Service Registry, Security) und im Vergleich zu diesem Ansatz weniger auf die tatsächliche Automatisierung der konkreten Datenbeschaffungs- und Analyseprozesse. Weiterhin ist in caGrid keine zentrale Datenquelle vorgesehen, sondern es wird eher ein verteilter Ansatz verfolgt. Aus technischer Sicht wäre es mit den im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Tools ebenfalls möglich, forschungseinrichtungsübergreifende Tools und Daten für Analysen zu nutzen. Die einzige Herausforderung dabei wäre es, den geltenden Datenschutzvorgaben gerecht zu werden.

Das Hauptziel von BIRN [93] ist eine Verknüpfung von biomedizinischen Bilddaten verschiedener klinischer Einrichtungen und Forschungseinrichtungen mit Hilfe einer Grid Infrastruktur. U.a. werden Möglichkeiten zum Datenmanagement, Datensicherheit, Da-

<sup>83</sup> <https://www.cs.umd.edu/projects/hpsl/ResearchAreas/DataCutter.htm> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>84</sup> [http://www.robots.ox.ac.uk/Irc/grid\\_mias-grid.html](http://www.robots.ox.ac.uk/Irc/grid_mias-grid.html) Letzter Zugriff: 16.06.2019

tenintegration und zur Wissensmodellierung zur Verfügung gestellt. Die zur Verfügung gestellten Tools sind modular aufgebaut und beliebig erweiterbar. Es wird jedoch keine Infrastruktur zur Verfügung gestellt, um Analyseprozesse komfortabel zu definieren und auszuführen, worauf im Rahmen dieser Arbeit hingegen Wert gelegt wurde. Auch Ozyurt et al. [163] haben im Rahmen von BIRN eine Neuroimaging Datenbank implementiert, auf die Analysetools wie z.B. 3D Slicer über Web Services zugreifen können, um Daten abzufragen. Die Daten werden aber anschließend lokal in 3D Slicer verarbeitet.

Neben dem unterschiedlichen Hauptanwendungsbereich des MMBE Projektes von Olabariaga et al. [158] (klinische Routine), liegt der entscheidende Unterschied zu diesem Ansatz darin, dass nur sehr homogene Daten innerhalb eines Workflows analysiert werden und keine Zusatzinformationen aus einer zentralen Datenbank verwendet werden. Im Virtual Lab Projekt von Olabariaga et al. [157] wird ähnlich wie im zuvor genannten Projekt ebenfalls keine zentrale Datenbank verwendet.

Maheshwari et al. [138] beschreiben die Kombination einer Grid Infrastruktur mit einem WMS für die Verarbeitung medizinischer Bilddaten und haben erfolgreich einen kardiologischen Bildverarbeitungsprozess realisiert. Der entsprechende Workflow ist vergleichbar zu dem in verschiedenen Projekten dieser Arbeit genutzten Teilworkflow zur Dosis-Volumen-Analyse. Aber auch hier gibt es keine Anbindung an eine zentrale Datenbank, sondern es werden nur medizinische Bilddaten zur Analyse herangezogen.

Das funcLAB/G Projekt [73] wurde ein sehr ähnlicher service-orientierter Ansatz zur Bildverarbeitung realisiert, der in einem medizinischen Forschungs-Grid zur Verfügung gestellt wurde. Jedoch liegt der Hauptanwendungsbereich auch hier in der patientenzentrierten klinischen Routine und nicht in der automatisierten Auswertung von Patientenkollektiven für wissenschaftliche Fragestellungen. Weiterhin werden auch hier nur homogene medizinische Bilddaten analysiert und es besteht ebenfalls keine Anbindung an eine Datenbank mit klinischen Daten. Außerdem werden die Patientendaten im Rahmen dieser Arbeit im Kliniknetz verarbeitet, was mit weniger Hürden im Hinblick auf den Datenschutz und die Datensicherheit einhergeht.

**Analyseworkflows im Neuroimaging Bereich** Vor allem im Kontext der Analyse von MRT-Daten im Bereich des Neuroimaging werden workflow-basierte Ansätze zur automatischen Datenanalyse eingesetzt [75]. Fissell et al. [75] nutzen das WMS Fiswidgets, das bereits einige relevante Analysetools aus dem Neuroimaging Bereich einbindet. Die Analysetools werden jedoch nicht als Web Services angebunden, sondern als Plugins zur Verfügung gestellt. Tools mit ähnlichen Ansätzen sind z.B. das BaxGrid Projekt [9], das grid-basierte Tools zur Analyse von funktionellen MRT-Daten nutzt, oder das BrainVISA/Anatomist Projekt<sup>85</sup>, das verschiedene Tools für eine anatomische, morphologische und statistische Analyse von MRT- und EEG-Daten zur Verfügung stellt. Die Bildverarbeitungspipeline ist dabei in Python implementiert. Das BAMMfx Projekt nutzt die Entwicklungsumgebung Eclipse<sup>86</sup> und stellt dort eine *Visual Data Flow Programming* Umgebung zur Verfügung, um neurologische Bilddaten zu analysieren [159, 197]. LONI Pipeline ist ein java-basiertes WMS, das ebenfalls verschiedene Neuroimaging Tools zur Verfügung stellt [170]. VoxBo unterstützt die verteilte und parallele Verarbeitung von Neuroimaging-Daten in einem Cluster und unterstützt dabei die Anbindung verschiedener Software-Pakete [119].

<sup>85</sup> <http://brainvisa.info/web/index.html> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>86</sup> <https://www.eclipse.org> Letzter Zugriff: 16.06.2019

### 13.5.3 Zusammenfassende Bewertung der ähnlichen Ansätze

Insgesamt gibt es viele ähnliche Ansätze, die einen service-orientierten und/oder einen workflow-basierten Ansatz zur Analyse von medizinischen Bilddaten in den unterschiedlichsten Bereichen gewählt haben. Allerdings ist bislang kein Projekt aus dem Bereich der Radioonkologie bekannt. Eine weitere Besonderheit des in dieser Arbeit gewählten Ansatzes ist die Anbindung an eine zentrale Forschungsdatenbank, mit der es möglich wird, sowohl strukturierte klinische Daten als auch medizinische Bilddaten in die Analyseprozesse einzubeziehen. Dadurch können Ergebnisse klassischer retrospektiver Auswertungen der klinischen Daten mit Ergebnissen aus retrospektiven Auswertungen der zugehörigen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten korreliert werden.

## 13.6 Ausblick

In diesem Abschnitt soll zunächst ein Ausblick auf die Weiterentwicklung der Forschungsdatenbank und anschließend ein Ausblick auf die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Analyseplattform gegeben werden. Danach wird auf die zukünftig geplanten Forschungsprojekte eingegangen.

### 13.6.1 Weiterentwicklung der zentralen Forschungsdatenbank

Zukünftig soll die Einbindung physikalischer und molekularbiologischer Daten noch weiter ausgebaut werden. Dazu werden sowohl weitere Subsysteme an die Forschungsdatenbank angebunden (z.B. Biomaterialdatenbanken der Abteilung) als auch vorhandene Schnittstellen erweitert (z.B. zum [OIS](#)) sowie weitere semi-strukturierte Dokumente (wie z.B. Pathologiebefunde) aus dem [KIS](#) importiert. Auch eine detailliertere Extraktion von strukturierten Daten aus [DICOM-RT Treatment Records](#) ist geplant (z.B. für das Fraktionierungsschema im [HIT](#), aber auch zur Selektion des tatsächlich bestrahlten Plans). Ebenso sollen verschiedene Nachsorgeschemata zur besseren und geordneten Follow-Up-Dokumentation der Patienten eingeführt werden. Ein weiterer Schritt wird wie bereits oben erwähnt die Integration von [NLP](#) Techniken zum Import von Freitextdaten sein.

Weiterhin werden die Möglichkeiten zur Pseudonymisierung von [DICOM](#)-Daten derzeit vom Systemhersteller weiterentwickelt und demnächst zur Verfügung gestellt. Durch die Pseudonymisierung der [DICOM](#)-Daten können die Daten in der HIRO Forschungsdatenbank wesentlich einfacher Forschern zur Verfügung gestellt werden. Bislang war nur eine Anonymisierung der [DICOM](#)-Daten möglich. Dies hatte zur Folge, dass jeder einzelne exportierte [DICOM](#)-Datensatz aufwendig manuell nachbearbeitet werden musste, um ihm ein eindeutiges Pseudonym zuzuordnen zu können.

Trotz der vielen Bemühungen zum automatisierten Import von Daten, ist es aber auch notwendig die Vollständigkeit und Datenqualität im radioonkologischen Register der Forschungsdatenbank zu bessern. Hierzu sollen sowohl die Dokumentationsabläufe optimiert werden als auch eine bessere Qualitätskontrolle der Daten eingeführt werden. Hierzu gehört auch eine Harmonisierung mit der Datenerhebung im Klinischen Krebsregister des [NCTs](#). Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Projekte haben gezeigt, dass die Sekundärnutzung von klinischen Daten nur mit einer hohen Datenvollständigkeit und Datenqualität ermöglicht werden kann, daher spielen diese Aspekte eine essentielle Rolle. Aktuell befindet sich bereits ein Berichtssystem im Aufbau, mit dem v.a. Kennzahlen aber auch die Dokumentationsqualität besser abgebildet werden können. Zusätzlich ist eine

Übertragung der Daten zur komfortableren Auswertung in ein Data Warehouse (z.B. i2b2 tranSMART<sup>87</sup> oder auch HiGHmed) vorstellbar.

Ein wichtiger Schritt zur Weiterentwicklung der Datenbank wird die semantische Annotation der klinischen aber auch der medizinischen Bilddaten sein [36]. Wichtig dafür ist das Indexing der Bilddaten bereits beim Import [190]. Aber auch *Content-based Medical Image Retrieval* Methoden wie z.B. von Niinimaki et al. [152] und Sinha et al. [190] beschrieben könnten in die Datenbank integriert werden, um vor allem das Potential der gesammelten Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten weiter ausschöpfen zu können und die Suche nach ähnlichen Bilddaten besser zu unterstützen.

Zukünftig sollen in die HIRO Forschungsdatenbank auch Patient Reported Outcomes (PROs) aufgenommen werden (wie z.B. in Sloan et al. [193]). In Zusammenarbeit mit einem Industriepartner ist geplant, eine Smartphone-App zur Erhebung von PROs zu entwickeln. Die durch diese App erhobenen Daten sollen für wissenschaftliche Auswertungen auch in die Forschungsdatenbank zurückgespielt werden. Außerdem ist geplant, auf Basis der klinischen Daten in der Forschungsdatenbank intelligente personalisierte Befragungen über die Smartphone-App durchzuführen.

Weiterhin soll die Datenbank zunehmend für den inter-institutionellen Datenaustausch (z.B. im Rahmen von DKTK, dem ETOILE Konsortium und dem SACRO Konsortium) genutzt werden. Mit Hilfe von inter-institutionellen Datenmodellen wie von Mayo et al. [142] beschrieben, können dann umfangreichere retrospektive Auswertungen durchgeführt werden. Auch die automatische Berechnung von Statistiken anhand der in der Forschungsdatenbank vorliegenden Daten wie von Mayo et al. [142] beschrieben ist vorstellbar.

Darüber hinaus wäre eine Nutzung der zentralen Forschungsdatenbank als nationales Register für die Radioonkologie analog zu Efstathiou et al. [62] oder als Spezialregister einzelner Indikationen z.B. für der Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen analog zu RiSK<sup>88</sup> vorstellbar. Auch ist geplant Teile des Strahlentherapie-Referenzzentrums für Kinder, das bisher in Leipzig angesiedelt ist<sup>89</sup>, in der Forschungsdatenbank abzubilden.

### 13.6.2 Weiterentwicklung der service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Analyseplattform soll sukzessive um weitere Analysetools ergänzt werden. Während einige der benötigten Funktionen mit vertretbarem Aufwand realisiert werden können, stellen andere teilweise ungelöste Probleme dar.

Um v.a. die große Heterogenität der DICOM-RT-Ion-Daten des HIT und des MIT in den Griff zu kriegen, sollen neue Tools zur Vorverarbeitung der Daten entwickelt werden, die die während der Bestrahlung erzeugten DICOM RT Treatment Records analysieren, um den klinischen Bestrahlungsplan korrekt zu selektieren. Die Analyse der DICOM RT Treatment Records ermöglicht außerdem eine Berücksichtigung der tatsächlichen Fraktionierung der einzelnen Bestrahlungspläne, was v.a. im Kontext von Grund- und Boostplan aber auch bei Umplanungen, Unterbrechungen und Therapieabbrüchen eine wichtige Rolle spielt.

Um zukünftig auch Abstands- oder Volumenüberschneidungsanalysen der einzelnen Strukturen durchführen zu können, wird ein VIRTUOS-Tool zur Transformation der Konturen

<sup>87</sup> <http://transmartfoundation.org/> Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>88</sup> [https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/nachsorge/spaetfolgen/register\\_risk/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/nachsorge/spaetfolgen/register_risk/index_ger.html) Letzter Zugriff: 16.06.2019

<sup>89</sup> [http://radioonkologie.uniklinikum-leipzig.de/radioonko.site,postext,referenzzentrum,a\\_id,453.html](http://radioonkologie.uniklinikum-leipzig.de/radioonko.site,postext,referenzzentrum,a_id,453.html) Letzter Zugriff: 16.06.2019

benötigt, das dann über seine service-orientierte Schnittstelle sehr einfach in die existierenden Analyseworkflows eingebunden kann.

Zusätzlich werden Analysetools zur Modellierung von TCP und NTCP benötigt, um die biologische Wirksamkeit einer Bestrahlung besser bewerten zu können.

Langfristig werden insbesondere aber auch Tools zur Dosisakkumulation benötigt, die vor allem bei Kombinationstherapien und Bestrahlungen mit einem Boost-Konzept eine Rolle spielen. Während die Dosisakkumulation unter Berücksichtigung von Deformationen ein bislang ungelöstes Problem darstellt, wäre an dieser Stelle zunächst die Implementierung einer vereinfachten Dosisakkumulation zweier Dosisverteilungen hilfreich, die auf der gleichen Geometrie basieren (z.B. gleiches BPL-CT bei hausinternen Kombinationstherapien). Zur Realisierung der genannten zukünftig benötigten Analysetools sollen sowohl die VIRTUOS Tools weiterentwickelt werden als auch neue Toolkits wie z.B. die RTToolbox oder MITK (s.Kap. 6.2) in die Analyseplattform eingebunden werden.

Bislang wurden die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Projekte nicht in die Forschungsdatenbank zurück gespielt. Zwar gibt es die Möglichkeit, strukturierte Daten in den Dokumentationsmodulen der Forschungsdatenbank als Zwischenergebnis eines Analyseprojektes zu speichern, jedoch ist es in der aktuellen Form der Forschungsdatenbank schwierig, auch den Entstehungsprozess und Kontext der Daten nachvollziehbar zu hinterlegen, da der Verwendungszweck bislang vorrangig die Erhebung der in der klinischen Routine entstehenden Daten ist. Eine weitere Einschränkung ist, dass Ergebnisse nur patientenbezogen gespeichert werden können. Im Rahmen dieser Arbeit wären dies also nur die Zwischenergebnisse der Analyseprozesse, jedoch nicht die patientenübergreifenden Ergebnisse. Hierfür müsste eine eigene Daten- oder Ablagestruktur geschaffen werden, die aber auch für molekularbiologische Auswertungen benötigt wird.

### 13.6.3 Zukünftige Forschungsprojekte

In Zukunft sollen weitere Forschungsprojekte mit Hilfe der in dieser Arbeit entwickelten Analyseplattform durchgeführt werden. Neben einer erneuten Durchführung des bereits entwickelten Analyseworkflows zur Rezidivanalyse z.B. mit einem vergrößerten Patientenkollektiv, sind auch weitere Auswertungen ähnlich zu den bereits durchgeführten Forschungsprojekten geplant:

- Geplante vs. applizierte IGRT Dosis bei Patienten mit einem Karzinom der Prostatale,
- 3D-CRT vs. VMAT vs. PRT bei Patienten mit einem Hypophysenadenom,
- 3D-CRT vs. VMAT vs. PRT bei Patienten mit einem Ästhesioneuroblastom,
- Vergleiche verschiedener Bestrahlungstechniken mit Cyberknife sowie
- Vergleiche verschiedener Bestrahlungstechniken mit MRLinac.

Gerade bei Planvergleichsstudien, die die gleichen Techniken vergleichen, wie die bereits durchgeführten Studien (PRT vs. 3D-CRT, IMPT vs. 3D-CRT vs. VMAT, PRT vs. Tomo), muss im besten Fall nur die zugehörige SQL-Abfrage angepasst werden und sichergestellt sein, dass alle benötigten Daten in der zentralen Forschungsdatenbank verfügbar sind. Neben den bereits verwendeten Bestrahlungsplanungstechniken sollen wie oben erwähnt

langfristig auch Planvergleichsstudien mit Cyberknife und dem MRLinac durchgeführt werden können.

Neben der Durchführung von Planvergleichsstudien könnten analog auch Vergleichsstudien verschiedener Bild- oder Dosisanalysetools realisiert werden. Ein Beispiel wäre z.B. der Vergleich der VIRTUOS-Tools mit neu eingebundenen Tools der RTToolbox.

Weiterhin werden Projekte zur Auswertung von TCP und NTCP wie z.B. von El Naqa et al. [147, 148] in Zukunft eine wichtige Rolle spielen, bei denen die Analyseplattform eingesetzt werden kann. Solche Auswertungen sind z.B. im Rahmen des *NCT 3.0 Late Radiation Effects* Programms der Radioonkologie Heidelberg geplant.

Nicht zuletzt kann die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Analyseplattform auch im Rahmen von inter-institutionellen Dosis-Volumen-Analyse-Projekten z.B. zum Vergleich von Volumeneffekten wie z.B. von Deasy et al. [46] beschrieben eingesetzt werden.

## 13.7 Schlussfolgerung

Service-orientierte und workflow-basierte Ansätze werden bisher überwiegend im Bereich der Bioinformatik verwendet, um wissenschaftliche Auswertungen automatisiert durchführen zu können. Es gibt jedoch auch erste Bestrebungen, diese Ansätze auch für die Analyse von medizinischen Bilddaten zu verwenden wie z.B. im Neuroimaging-Bereich. Die Anbindung einer Forschungsdatenbank als zentrale Datenquelle und zugleich Wissensbasis, um der Heterogenität der Daten Herr zu werden, ist jedoch noch neu.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein System geschaffen, mit dem es möglich ist automatisiert und effizient radioonkologische Daten zu analysieren. Dadurch sinkt der Aufwand für solche Auswertungen drastisch. Die vorliegende Arbeit hat einen wichtigen Beitrag für die Analyse von radioonkologischen Routinedaten geleistet:

- radioonkologische Routinedaten, die in unterschiedlichsten klinischen Informationssystemen gespeichert werden, werden an zentraler Stelle zusammengeführt und somit zentral für wissenschaftliche Auswertungen zur Verfügung
- es werden nicht nur strukturierte klinische Daten berücksichtigt, sondern auch die für radioonkologische Fragestellungen essentiellen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten zur Verfügung gestellt
- mit dem service-orientierten Ansatz ist es möglich, verschiedenste Datenquellen und Analysetools für wissenschaftliche Auswertungen standardisiert zur Verfügung zu stellen und zu integrieren
- wissenschaftliche Auswertungen können unter Einsatz der Analyseplattform in Form von Scientific Workflows automatisiert und patientenübergreifend ausgeführt werden
- die Möglichkeiten zur Wiederholung und Wiederverwendung der Scientific Workflows sind enorm

Somit ist die retrospektive Auswertung umfangreicher radioonkologischer Routinedatenbestände ein Stück näher gerückt und aufwendige Planvergleichsstudien können effizienter durchgeführt werden.

Es konnte aber auch gezeigt werden, dass die Hoffnung, durch sorgfältige Analysen klinischer Routinedaten neue Erkenntnisse zu gewinnen, durch die klinischen Realitäten

begrenzt sind. Aus verschiedensten Gründen kann es schwierig sein, auch aus einer großen Datenbasis eine ausreichende Anzahl von Fällen zu extrahieren, um darauf aufbauend statistisch signifikante Auswertungen durchführen zu können. Diese Erkenntnis sollte in Zukunft das Bewusstsein schärfen, wie wichtig eine lückenlose Erfassung der Daten ist.

Von technischer Seite konnte gezeigt werden, dass service-orientierte Technologien auch im Bereich der Bilddatenanalyse genutzt werden können insbesondere um verschiedenartige Analysetools miteinander zu kombinieren oder zu vergleichen.

Durch den Einsatz einer Forschungsdatenbank als zentrale Datenquelle wird der Zugriff auf klinische Daten für den Forscher wesentlich vereinfacht und retrospektive Auswertungen klinischer Daten können wesentlich einfacher durchgeführt werden.

Durch den Einsatz von Analysetools mit standardisierten Schnittstellen aus dem Bereich der Service-orientierten Architekturen (SOA) und der zentralen Forschungsdatenbank ist es nun möglich, heterogene Analysetools in einem Workflow zu kombinieren und für die Auswertung von ganzen Patientenkollektiven zu nutzen. Existierende Tools können einfach wiederverwendet werden und neue Tools können leicht eingebunden werden. Die resultierenden Analyseworkflows können einfach wiederverwendet werden. Dadurch können Wissenschaftler sich stärker auf ihr Forschungsprojekt konzentrieren und müssen sich nicht mit technischen Aspekten herumschlagen.

Aufgrund der modularen und standardisierten Systemarchitektur ist der in dieser Arbeit vorgestellte service-orientierte Ansatz erweiterbar und auf beliebige medizinische Bereiche wie z.B. die Radiologie, die Onkologie aber auch andere medizinische Fachbereiche übertragbar.

Die initialen Visionen, in deren Kontext diese Arbeit entstanden ist, konnten weitestgehend erfüllt werden: Die **Sekundärnutzung umfangreicher, stark verteilter heterogener klinischer Daten (Vision 1)** konnte im Rahmen dieser Arbeit mit der Einführung einer zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank ermöglicht werden, die alle relevanten Daten aus den klinischen Primärsystemen an zentraler Stelle zusammenführt und für die Forschung zur Verfügung stellt und so die klassische evidenzbasierte Medizin, die auf der Durchführung von prospektiven klinischen Studien basiert, durch retrospektive Analysen umfangreicher Routinedatenbestände unterstützen kann.

**Kombinierte Analysen heterogener klinischer Daten (Vision 2)** sind mit der Einführung einer service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform nun möglich, weil über die standardisierten Schnittstellen beliebige Analysetools für unterschiedlichste Daten in den Analyseprozess eingebunden werden können.

Das **intelligente Retrieval durch eine Kombination von klassischen Datenbankabfragen und komplexeren Analysetools (Vision 3)** konnte durch die Anbindung der Analyseplattform an die zentrale Forschungsdatenbank sichergestellt werden. Dadurch können bei der Analyse von Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten nun auch Parameter aus der klinischen Routine berücksichtigt werden.

Die **automatisierte Auswertung von komplexen klinischen Fragestellungen auf Knopfdruck (Vision 4)** konnte grundsätzlich realisiert werden, obgleich diese Arbeit gezeigt hat, dass die Daten der klinischen Routine teilweise unvollständig und sehr heterogen sind und damit viele Plausibilitätschecks notwendig sind, bevor sowohl Datenbeschaffung als auch Analyse vollständig automatisiert durchgeführt werden können. Bei Unvollständigkeit der Daten oder anderen auftretenden Problemen werden unter Umständen auch automatisiert Daten ausgeschlossen, die eigentlich hätten berücksichtigt werden sollten. Daher ist eine sorgfältige Überprüfung der Vollständigkeit der verwendeten Daten unabdingbar. Sofern diese sichergestellt werden konnte, steht einer Automatisierung des Datenanalyseprozesses

aber nichts mehr im Wege.

Insgesamt werden retrospektive Analysen von umfangreichen heterogenen Datenbeständen in der Radioonkologie durch die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte service-orientierte workflow-basierte Analyseplattform in Kombination mit der zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank wesentlich einfacher, da sowohl die Datenbeschaffung als auch die Datenanalyse automatisiert und zentralisiert und damit vereinheitlicht werden. Dadurch kann die klassische evidenzbasierte Radioonkologie langfristig durch die retrospektive Analyse umfangreicher radioonkologischer Datenbestände unterstützt werden.



## KAPITEL 14

---

### Zusammenfassung

---

**Einleitung** Retrospektive Auswertungen klinischer Routinedaten gewinnen zunehmend an Bedeutung in der Strahlentherapie. Daher werden in der Strahlentherapie vermehrt Forschungsdatenbanken für die Zusammenführung der häufig stark verteilten heterogenen Daten aufgebaut. Die Zusammenführung der Daten ist jedoch nur der erste Schritt in Richtung Forschung. Die eigentliche Herausforderung besteht in der Analyse dieser heterogenen Daten. Es müssen Methoden entwickelt werden, um Bilddaten in die datenbankbasierten Analysen miteinzubeziehen. Retrospektive Analysen werden in der Radioonkologie überwiegend manuell durchgeführt. Daher spielen die Automatisierung und moderne Analysetechniken eine immer wichtigere Rolle.

**Fragestellung** Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit ist die Zusammenführung von heterogenen, verteilten radioonkologischen Daten mit verschiedenen radioonkologischen Analysetools zur Vereinfachung und Automatisierung von patientenübergreifenden bildbasierten retrospektiven Auswertungen in der Strahlentherapie. Zum Erreichen dieser Zielsetzung sollen im Rahmen dieser Arbeit eine zentrale radioonkologische Forschungsdatenbank und eine service-orientierte workflow-basierte Analyseplattform implementiert werden. Anschließend soll anhand verschiedener radioonkologischer Fragestellungen gezeigt werden, dass mit Hilfe dieser beiden Plattformen patientenübergreifende Analysen von Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten automatisiert durchgeführt und dadurch vereinheitlicht und vereinfacht werden können.

**Ergebnisse** Das erste Ziel war der Aufbau einer zentralen radioonkologischen Forschungsplattform. Im Rahmen eines europäischen Forschungsprojekts wurde zunächst eine zentrale Studiendokumentationssystem für die Partikeltherapie eingeführt, das nach Ende des Projekts zur zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank der Radioonkologie Heidelberg ausgebaut wurde. In der zentralen Forschungsdatenbank werden alle relevanten Daten inklusive Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten aus verschiedensten klinischen Informationssystemen automatisiert zusammengeführt und durch ein Dokumentationsteam vervollständigt, um sie Klinikern und Wissenschaftlern für wissenschaftliche Auswertungen zur Verfügung stellen zu können.

Das zweite Ziel war die Implementierung einer service-orientierten workflow-basierten Analyseplattform. Die Analyseplattform wurde auf Basis von existierenden Analysetools, die als Web Services zur Verfügung gestellt wurden, und unter Einsatz eines Workflow Management Systems realisiert und an die zentrale Forschungsdatenbank angebunden. Dadurch können kombinierte Analysen von radioonkologischen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten sowie klinischen Daten automatisiert und standardisiert durchgeführt werden.

Das dritte Ziel war der Nachweis der Machbarkeit solcher automatisierten Auswertungen im Rahmen eines Proof-of-Concept-Projekts. Hierzu wurde eine typische radioonkologische Beispielfragestellung ausgewählt und realisiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Forschungsdatenbank und Analyseplattform eine vollständig automatisierte Rezidivanalyse bei Partikeltherapie-Patienten mit einem Gliom durchgeführt werden kann. Das vierte Ziel waren der Einsatz und die Weiterentwicklung der Forschungsdatenbank und Analyseplattform im Rahmen von drei realen radioonkologischen Forschungsprojekten. Im ersten Projekt konnte gezeigt werden, dass eine patientenübergreifende Dosis-Volumen-Analyse mit Hilfe der Analyseplattform auch für größere Patientenkollektive durchgeführt werden kann. Im zweiten und dritten Projekt konnte gezeigt werden, dass Planvergleichsstudien von zwei bzw. drei verschiedenen Bestrahlungstechniken patientenübergreifend automatisiert und standardisiert durchgeführt werden können.

**Diskussion** Durch den Einsatz einer Forschungsdatenbank als zentrale Datenquelle wird der Zugriff auf klinische Daten vereinfacht und retrospektive Auswertungen können wesentlich einfacher durchgeführt werden. Von technischer Seite konnte gezeigt werden, dass service-orientierte Technologien auch im Bereich der Bilddatenanalyse der Radioonkologie genutzt werden können. Aufgrund der modularen und standardisierten Systemarchitektur ist der in dieser Arbeit vorgestellte service-orientierte Ansatz erweiterbar und auf beliebige medizinische Bereiche wie z.B. die Radiologie oder Onkologie im Allgemeinen aber auch andere medizinische Fachbereiche übertragbar.

Es konnte aber auch gezeigt werden, dass die Hoffnung, durch sorgfältige Analysen klinischer Routinedaten neue Erkenntnisse zu gewinnen, durch die klinischen Realitäten begrenzt sind. Aus verschiedensten Gründen kann es schwierig sein, auch aus einer großen Datenbasis eine ausreichende Anzahl von Fällen zu extrahieren, um darauf aufbauend statistisch signifikante Auswertungen durchführen zu können. Diese Erkenntnis sollte in Zukunft das Bewusstsein schärfen, wie wichtig eine lückenlose Erfassung der Daten ist. Service-orientierte und workflow-basierte Ansätze werden bisher überwiegend im Bereich der Bioinformatik verwendet, um wissenschaftliche Auswertungen automatisiert durchführen zu können. Es gibt jedoch auch erste Bestrebungen, diese Ansätze auch für die Analyse von medizinischen Bilddaten zu verwenden, bisher jedoch nicht im Bereich der Strahlentherapie. Darüber hinaus ist die Anbindung einer Forschungsdatenbank als zentrale Datenquelle und zugleich Wissensbasis ebenfalls noch neu.

**Schlussfolgerung** Insgesamt werden retrospektive Analysen von umfangreichen heterogenen Datenbeständen in der Radioonkologie durch die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte service-orientierte workflow-basierte Analyseplattform in Kombination mit der zentralen radioonkologischen Forschungsdatenbank wesentlich einfacher, da sowohl die Datenbeschaffung als auch die Datenanalyse automatisiert und zentralisiert und damit vereinheitlicht werden.

In dieser Arbeit wurde ein System geschaffen, mit dem es möglich ist, automatisiert und effizient radioonkologische Daten zu analysieren. Dadurch sinkt der Aufwand für solche Auswertungen drastisch. Somit ist die retrospektive Auswertung umfangreicher radioonkologischer Routinedatenbestände ein Stück näher gerückt und aufwendige Planvergleichsstudien können effizienter durchgeführt werden. Dadurch kann die klassische evidenzbasierte Radioonkologie langfristig durch die retrospektive Analyse umfangreicher radioonkologischer Datenbestände unterstützt werden.





---

## Literaturverzeichnis

---

- [1] Abernethy AP, Etheredge LM, Ganz PA, Wallace P, German RR, Neti C, Bach PB, Murphy SB (2010) Rapid-learning system for cancer care *J Clin Oncol* 28: 4268–4274. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.28.5478>
- [2] Adams DA (1968) *A computation model with data flow sequencing*. Dissertation, Stanford University
- [3] Adeberg S, Bernhardt D, Harrabi SB, Uhl M, Paul A, Bougatf N, Verma V, Unterberg A, Wick W, Haberer T, Combs SE, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2017) Sequential proton boost after standard chemoradiation for high-grade glioma *Radiother Oncol* 125: 266–272. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.040>
- [4] Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Bernhardt D, Mohr A, Rieber J, Koelsche C, Rieken S, Debus J (2016) Do Increased Doses to Stem-Cell Niches during Radiation Therapy Improve Glioblastoma Survival? *Stem Cells Int* 2016: 1–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8793462>
- [5] Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Bernhardt D, Rieber J, Körber S, Syed M, Sprave T, Mohr A, Abdollahi A, Haberer T, Combs S, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2016) Intensity-modulated proton therapy, volumetric-modulated arc therapy, and 3D conformal radiotherapy in anaplastic astrocytoma and glioblastoma A dosimetric comparison *Strahlenther Onkol* 192: 770–779. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-1007-7>
- [6] Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Tonndorf-Martini E, Bernhardt D, Rieber J, Körber S, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2016) A dosimetric comparison: Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) for anaplastic astrocytoma and glioblastoma *Strahlenther Onkol (Suppl)* 192: 127. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-0974-z>
- [7] Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Verma V, Windisch P, Bernhardt D, Combs SE, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2018) Dosimetric Comparison of Proton Radiation Therapy, Volumetric Modulated Arc Therapy, and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Based on Intracranial Tumor Location *Cancers* 10: 1–15. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers10110401>
- [8] Altintas I, Berkley C, Jaeger E, Jones M, Ludascher B, Mock S (2004) Kepler: an extensible system for design and execution of scientific workflows. *Proceedings. 16th Int. Conf. Sci. Stat. Database Manag. 2004.*, I: 423–424. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/SSDM.2004.1311241>

- [9] Bagarinao E, Tanaka Y, Nakai T (2007) Building Grid-Based Applications for the Management and Analysis of Neuroimaging Data Sets for the Medical Grid *Med Imaging Technol* 25: 344–349. doi: <http://dx.doi.org/10.11409/mit.25.344>
- [10] Bangert M, Hennig P, Oelfke U (2013) Analytical probabilistic modeling for radiation therapy treatment planning *Phys Med Biol* 58: 5401–5419. doi: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/58/16/5401>
- [11] Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert-Koch-Institut. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [12] Barron DW (2000) *The world of scripting languages*. John Wiley & Sons, New York. ISBN 0471998869
- [13] Bavoil L, Callahan S, Crossno P, Freire J, Scheidegger C, Silva C, Vo H (2005) VisTrails: Enabling Interactive Multiple-View Visualizations. *Proc. IEEE Vis.*, 135–142. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/VISUAL.2005.1532788>
- [14] Baxter BS, Hitchner LE, Maguire GQJ (1982) A standard format for digital image exchange. American Association of Physicists in Medicine (AAPM), Salt Lake City. URL: [https://www.aapm.org/pubs/reports/rpt{}\\_10.pdf](https://www.aapm.org/pubs/reports/rpt{}_10.pdf). Letzter Zugriff: 2019-05-31
- [15] Bendl R (2006) Virtual Therapy Simulation. Schlegel W, Bortfeld T, Grosu AL (Hrsg.) *New Technologies in Radiation Oncology*. Springer, Berlin
- [16] Bentzen SM, Constone LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, Ten Haken RK, Yorke ED (2010) Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: S3–S9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>
- [17] Bettencourt-Silva J, De La Iglesia B, Donell S, Rayward-Smith V (2012) On Creating a Patient-centric Database from Multiple Hospital Information Systems *Methods Inf Med* 51: 210–220. doi: <http://dx.doi.org/10.3414/ME10-01-0069>
- [18] Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, Mendenhall WM (2010) Radiation Therapy and Hearing Loss *Int J Radiat Oncol* 76: S50–S57. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.096>
- [19] Bierstedt C, Mercea P, Teske H, Stoll M, Löprrich K, Heib K, Müsseman H, Back S, Pfaffenberger A, Giske K, Jäkel O, Bendl R (2016) byst : Tackling the challenges of adaptive radiation therapy with a novel workflow-based software. *Proc. 18th Int. Conf. use Comput. Radiat. Ther.*, 1–2
- [20] Bland JM, Altman DG (2004) The logrank test *Br Med J* 328: 1073. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.328.7447.1073>
- [21] Bley Müller J, Gehlert G (2011) *Statistische Formeln, Tabellen und Statistik-Software*. Vahlen, München, 12. Aufl. ISBN 9783800638796

- [22] Blobel B (2005) Elektronische Patientenakte. Lehmann TM (Hrsg.) *Handbuch der Medizinischen Informatik*, Kap. 15., 649–672. Hanser, München Wien, 2. Aufl. ISBN 3-446-22701-6
- [23] Bougatf N, Adeberg S, Bendl R, Debus J (2015) Forschungsplattform zur Unterstützung von bildbasierten retrospektiven Studien in der Strahlentherapie : Realisierung der Dosis-Volumen-Analyse bei Glioblastom-Patienten. *Tagungsband der 60. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft für Medizinische Inform. Biometrie und Epidemiol. e. V. Krefeld*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/15gmids030>
- [24] Bougatf N, Adeberg S, Harrabi SB, Bendl R, Debus J (2016) The HIRO Research Database and Analysis Platform : collection and analysis of big radio-oncological data for clinical research. *Proc. 18th Int. Conf. Use Comput. Radiat. Ther.*, 1–2
- [25] Bougatf N, Bendl R, Combs SE, Debus J (2014) SOA meets medical research: Verwendung von service-orientierten Architekturen für die Analyse von heterogenen medizinischen Daten in der Strahlentherapie. *Tagungsband der 59. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft für Medizinische Inform. Biometrie und Epidemiol. e. V. Göttingen*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/14gmids058>
- [26] Bougatf N, Bendl R, Debus J (2015) Towards secondary use of heterogeneous radio-oncological data for retrospective clinical trials: service-oriented connection of a central research database with image analysis tools. *Proc. SPIE Med. Imaging*, 9418: 941807. doi: <http://dx.doi.org/10.1117/12.2084365>
- [27] Bougatf N, Bendl R, Debus J (2016) Secondary Use of Big Data in Radiation Oncology : Automatic Analysis of Imaging Data Across Multiple Patients *Eur J Epidemiol* 31: 26–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-016-0183-1>
- [28] Bougatf N, Kessel KA, Bohn C, Oetzel D, Combs SE, Bendl R, Debus J, Engelmann U (2011) Webbasierte Studiendokumentation in der Partikeltherapie mit der CHILL/Telemedizinakte. Duesberg F (Hrsg.) *e-Health 2012*, 205–215. Medical Future, Solingen. ISBN 978-3981400519
- [29] Bougatf N, Kessel KA, Oetzel D, Bohn C, Engelmann U, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Einführung des ULICE Studiendokumentationssystems im Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum. *Tagungsband der 57. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft für Medizinische Inform. Biometrie und Epidemiol. e. V. Braunschweig*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/12gmids119>
- [30] Bougatf N, Kessel KA, Priess S, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Debus J, Combs SE, Bendl R (2012) Implementierung eines webbasierten DICOM-RT-Viewers für die Partikeltherapie *Strahlenther Onkol (Suppl)* 188: 26. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-012-0109-0>
- [31] Bougatf N, Siekmann S, Kessel KA, Schröter A, Münch H, Oetzel D, Combs SE, Debus J, Bendl R, Meinzer HP, Engelmann U (2011) Webbasierte Anzeige von DICOM-RT-Daten in der Hadronentherapie. *Tagungsband der 56. GMDS-Jahrestagung und 6. DGEpi-Jahrestagung Mainz*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/11gmids479>

- [32] Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG (2003) Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods *Br J Cancer* 89: 431–436. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601119>
- [33] Brochhausen M, Spear AD, Cocos C, Weiler G, Martín L, Anguita A, Stenzhorn H, Daskalaki E, Schera F, Schwarz U, Sfakianakis S, Kiefer S, Dörr M, Graf N, Tsiknakis M (2011) The ACGT Master Ontology and its applications – Towards an ontology-driven cancer research and management system *J Biomed Inform* 44: 8–25. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2010.04.008>
- [34] Brown A, Wilson G (2011) *The Architecture of Open Source Applications*. Elegance, Evolution, and a Few Fearless Hacks. Lulu.com. ISBN 978-1257638017
- [35] Caban JJ, Joshi A, Nagy P (2007) Rapid Development of Medical Imaging Tools with Open-Source Libraries *J Digit Imaging* 20: 83–93. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10278-007-9062-3>
- [36] Channin DS, Mongkolwat P, Kleper V, Sepukar K, Rubin DL (2010) The caBIG™ Annotation and Image Markup Project *J Digit Imaging* 23: 217–225. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10278-009-9193-9>
- [37] Chiang WC, Lin HH, Wu TS, Chen CF (2011) Building a cloud service for medical image processing based on service-orient architecture. *4th Int. Conf. Biomed. Eng. Informatics*, 3: 1459–1465. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/BMEI.2011.6098638>
- [38] Cios KJ, William Moore G (2002) Uniqueness of medical data mining *Artif Intell Med* 26: 1–24. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0933-3657\(02\)00049-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0933-3657(02)00049-0)
- [39] Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG (2003) Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses *Br J Cancer* 89: 232–238. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601118>
- [40] Claus F, Mijneer B, Rasch C, Bortfeld T, Fraass B, De Gerssem W, Wirtz H, Hoinkis C, Cho BC, Kwong LWD, Bae H, Muller K, De Neve W (2002) Report of a Study on IMRT Planning Strategies for Ethmoid Sinus Cancer *Strahlenther Onkol* 178: 572–576. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-002-0999-3>
- [41] Coates J, Souhami L, El Naqa I (2016) Big Data Analytics for Prostate Radiotherapy *Front Oncol* 6: 1–17. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2016.00149>
- [42] Coburger S, Hellmich M, Hilgers RD, Lehmacher W, Reineke T, Wassmer G (2005) Medizinische Statistik. Lehmann TM (Hrsg.) *Handbuch der Medizinischen Informatik*, Kap. 6, 145–196. Carl Hanser Verlag, München Wien, 2 Aufl.
- [43] Combs SE, Niyazi M, Adeberg S, Bougatf N, Kaul D, Fleischmann DF, Gruen A, Fokas E, Rödel CM, Eckert F, Paulsen F, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J, Kessel KA (2018) Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK) *Cancer Med* 7: 1742–1749. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.1425>

- [44] Dai L, Gao X, Guo Y, Xiao J, Zhang Z (2012) Bioinformatics clouds for big data manipulation *Biol Direct* 7: 1–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6150-7-43>
- [45] Deasy JO, Blanco AI, Clark VH (2003) CERR: A computational environment for radiotherapy research *Med Phys* 30: 979–985. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.1568978>
- [46] Deasy JO, Niemierko A, Herbert D, Yan D, Jackson A, Ten Haken RK, Langer M, Sapareto S (2002) Methodological issues in radiation dose-volume outcome analyses: Summary of a joint AAPM/NIH workshop *Med Phys* 29: 2109–2127. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.1501473>
- [47] Debus C, Waltenberger M, Floca RO, Afshar-Oromieh A, Bougatf N, Adeberg S, Heiland S, Bendszus M, Wick W, Rieken S, Haberkorn U, Debus J, Knoll M, Abdollahi A (2018) Impact of 18F-FET PET on Target Volume Definition and Tumor Progression of Recurrent High Grade Glioma Treated with Carbon-Ion Radiotherapy *Sci Reports* 8: 1–13. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-25350-7>
- [48] Deelman E, Vahi K, Juve G, Rynge M, Callaghan S, Maechling PJ, Mayani R, Chen W, Ferreira da Silva R, Livny M, Wenger K (2015) Pegasus, a workflow management system for science automation *Futur Gener Comput Syst* 46: 17–35. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.future.2014.10.008>
- [49] Dekker ALAJ, Gulliford SL, Ebert MA, Orton CG (2014) Future radiotherapy practice will be based on evidence from retrospective interrogation of linked clinical data sources rather than prospective randomized controlled clinical trials *Med Phys* 41: 030601: 1–3. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4832139>
- [50] Dekker ALAJ, Vinod S, Holloway L, Oberije C, George A, Goozee G, Delaney GP, Lambin P, Thwaites D (2014) Rapid learning in practice: A lung cancer survival decision support system in routine patient care data *Radiother Oncol* 113: 47–53. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.08.013>
- [51] Dennis JB (1974) First version of a data flow procedure language. *Proceeding Program. Symp.*, 362–376. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-06859-7>
- [52] Deserno TM (2011) Fundamentals of Biomedical Image Processing. Deserno TM (Hrsg.) *Biomedical Image Processing*, Kap. 1., 1–54. Springer, Berlin Heidelberg, 1. Aufl.
- [53] Deserno TM (2011) Medizinische Bildverarbeitung. Kramme R (Hrsg.) *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*, Kap. 51, 825–846. Springer, Berlin, Heidelberg., 4. Aufl. ISBN 978-3-642-16186-5
- [54] Deutsche Hirntumorhilfe (2016) Aktuelle Version der WHO-Klassifikation 2016: Die Klassifikation von Tumoren des ZNS. Deutsche Hirntumorhilfe. URL: <https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/klassifikation/who/>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [55] Dickinson AWL, Abolmaesumi P, Gobbi DG, Mousavi P (2014) SimITK: Visual Programming of the ITK Image-Processing Library within Simulink *J Digit Imaging* 27: 220–230. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10278-013-9667-7>

- [56] DKFZ (2017) Krebsinformationsdienst: Krebsstatistiken. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [57] Dörr W (2013) Strahlenpathologie. Wannenmacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg.) *Strahlentherapie*, Kap. 4., 87–98. Springer, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. ISBN 978-3-540-88304-3
- [58] Dosanjh M (2018) The changing landscape of cancer therapy *Cern Cour* 58: 32–34
- [59] D’Souza WD, Rosen II (2003) Nontumor integral dose variation in conventional radiotherapy treatment planning *Med Phys* 30: 2065–2071. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.1591991>
- [60] Ebert M, Blight J, Price S, Haworth A, Hamilton C, Cornes D, Joseph D (2004) Multicentre analysis of treatment planning information: Technical requirements, possible applications and a proposal *Australas Radiol* 48: 347–352. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1673.2004.01291.x>
- [61] Ebert MA, Haworth A, Kearvell R, Hooton B, Hug B, Spry NA, Bydder SA, Joseph DJ (2010) Comparison of DVH data from multiple radiotherapy treatment planning systems. *Phys Med Biol* 55: N337—N346. doi: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/55/11/N04>
- [62] Efstathiou JA, Nassif DS, McNutt TR, Bogardus CB, Bosch W, Carlin J, Chen RC, Chou H, Eggert D, Fraass Ba, Goldwein J, Hoffman KE, Hotz K, Hunt M, Kessler M, Lawton CA, Mayo CS, Michalski JM, Mutic S, Potters L, Rose CM, Sandler HM, Sharp G, Tomé W, Tran PT, Wall T, Zietman AL, Gabriel PE, Bekelman JE (2013) Practice-Based Evidence to Evidence-Based Practice: Building the National Radiation Oncology Registry *J Oncol Pract* 9: e90–e95. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JOP.2013.001003>
- [63] El Naqa I (2016) Perspectives on making big data analytics work for oncology *Methods* 111: 32–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2016.08.010>
- [64] El Naqa I, Bradley JD, Lindsay PE, Hope AJ, Deasy JO (2009) Predicting radiotherapy outcomes using statistical learning techniques *Phys Med Biol* 54: S9–S30. doi: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/54/18/S02>
- [65] El Shafie RA, Bougatf N, Sprave T, Weber D, Oetzel D, Machmer T, Huber PE, Debus J, Nicolay NH (2018) Oncologic Therapy Support Via Means of a Dedicated Mobile App (OPTIMISE-1): Protocol for a Prospective Pilot Trial *JMIR Res Protoc* 7: e70: 1–8. doi: <http://dx.doi.org/10.2196/resprot.8915>
- [66] El Shafie RA, Czech M, Kessel KA, Habermehl D, Weber D, Rieken S, Bougatf N, Jäkel O, Debus J, Combs SE (2018) Clinical outcome after particle therapy for meningiomas of the skull base: toxicity and local control in patients treated with active rasterscanning *Radiat Oncol* 13: 1–11. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-018-1002-5>
- [67] El Shafie RA, Czech M, Kessel KA, Habermehl D, Weber D, Rieken S, Bougatf N, Jäkel O, Debus J, Combs SE (2018) Evaluation of particle radiotherapy for the re-irradiation of recurrent intracranial meningioma *Radiat Oncol* 13: 1–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-018-1026-x>

- [68] El Shafie RA, Weber D, Bougatf N, Sprave T, Oetzel D, Huber PE, Debus J, Nicolay NH (2018) Supportive Care in Radiotherapy Based on a Mobile App: Prospective Multicenter Survey *JMIR mHealth uHealth* 6: e10916: 1–14. doi: <http://dx.doi.org/10.2196/10916>
- [69] Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider J, Shank B, Solin L, Wesson M (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation *Int J Radiat Oncol* 21: 109–122. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90171-Y](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(91)90171-Y)
- [70] Endrei M, Ang J, Arsanjani A, Chua S, Comte P, Krogdahl P, Luo M, Newling T (2004) Patterns: Service-Oriented Architecture and Web Services. *IBM Redbooks*. IBM. ISBN 9780738453170
- [71] Engelmann U, Münch H, Bohn C, Schröter A, Meinzer HP (2009) Eine DICOM-basierte Telemedizinakte. Jäckel A (Hrsg.) *Telemedizinführer Deutschland*, 222–225. Medizin Forum, Bad Nauheim
- [72] Engenhardt-Cabillic R, Groß MW, Henzel M, Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, Rades D (2013) Zentrales Nervensystem und Sinnesorgane. Wannemacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg.) *Strahlentherapie*, Kap. 16., 373–430. Springer, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. ISBN 978-3-540-88304-3
- [73] Erberich SG, Bhandekar M, Chervenak A, Kesselman C, Nelson MD (2007) funcLAB/G—service-oriented architecture for standards-based analysis of functional magnetic resonance imaging in HealthGrids *Neuroimage* 37: S135–S143. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.001>
- [74] Feuvret L, Noël G, Mazon JJ, Bey P (2006) Conformity index: A review *Int J Radiat Oncol* 64: 333–342. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.028>
- [75] Fissell K (2007) Workflow-Based Approaches to Neuroimaging Analysis *Methods Mol Biol* 401: 235–266. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-520-6>
- [76] Floca R, Dickhaus H (2007) A flexible registration and evaluation engine (f.r.e.e.) *Comput Methods Programs Biomed* 87: 81–92. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2007.04.009>
- [77] Foran DJ, Lin Yang, Tuzel O, Wenjin Chen, Jun Hu, Kurc TM, Ferreira R, Saltz JH (2009) A caGrid-enabled, learning based image segmentation method for histopathology specimens. *Proc. IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging*, 6: 1306–1309. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/ISBI.2009.5193304>
- [78] Foster I (2005) Service-Oriented Science *Science* 308: 814–817. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1110411>
- [79] Gallopoulos E, Houstis E, Rice J (1994) Computer as thinker/doer: problem-solving environments for computational science *IEEE Comput Sci Eng* 1: 11–23. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/99.326669>
- [80] Glatard T, Montagnat J, Pennec X (2005) Grid-Enabled Workflows for Data Intensive Medical Applications. *18th IEEE Symp. Comput. Med. Syst.*, 537–542. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/CBMS.2005.61>

- [81] Goecks J, Nekrutenko A, Taylor J, Galaxy Team T (2010) Galaxy: a comprehensive approach for supporting accessible, reproducible, and transparent computational research in the life sciences *Genome Biol* 11: R86: 1–13. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2010-11-8-r86>
- [82] Grosser K, Häring P, Hinderer R, Nill S, Oelfke U, Rhein B, Webb S, The (2007) Conformal Radiation Therapy. Schlegel W, Mahr A (Hrsg.) *3D Conformal Radiation Therapy*, Kap. 11. Springer, 2. Aufl. ISBN 978-3-540-71550-4
- [83] Gueld MO, Thies CJ, Fischer B, Keyzers D, Wein BB, Lehmann TM (2003) Platform for distributed image processing and image retrieval. Ebrahimi T, Sikora T (Hrsg.) *Proc. SPIE Med. Imaging*, 1109–1120. doi: <http://dx.doi.org/10.1117/12.503158>
- [84] Haak D, Samsel C, Gehlen J, Jonas S, Deserno TM (2014) Simplifying Electronic Data Capture in Clinical Trials: Workflow Embedded Image and Biosignal File Integration and Analysis via Web Services *J Digit Imaging* 27: 571–580. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10278-014-9694-z>
- [85] Haas H, Brown A (2004) Web Services Glossary. W3C. URL: <https://www.w3.org/TR/ws-gloss/>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [86] Haefner MF, Verma V, Bougatf N, Mielke T, Tonndorf-Martini E, König L, Rwigema JCM, Simone CBn, Uhlmann L, Eichhorn F, Winter H, Grosch H, Haberer T, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2018) Dosimetric comparison of advanced radiotherapy approaches using photon techniques and particle therapy in the postoperative management of thymoma *Acta Oncol* 57: 1713–1720. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2018.1502467>
- [87] Halamka JD (2011) Blog: Life as a healthcare CIO: The Standards Work Ahead in 2012. URL: <http://geekdoctor.blogspot.de/2011/12/standards-work-ahead-in-2012.html>. Letzter Zugriff: 2019-05-31
- [88] Halperin EC, Brady LW, Wazer DE, Perez CA (2018) *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. Wolters Kluwer, Philadelphia, 7. Aufl. ISBN 978-1-451-11648-9
- [89] Harrabi SB, Bougatf N, Adeberg S, Mohr A, Herfarth K, Debus J (2016) Dosimetrischer Vergleich zwischen Protonentherapie, VMAT und 3D konformaler Radiotherapie für Patienten mit Kraniopharyngiomen. *Strahlenther. Onkol. (Suppl.)*, 192: 127. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-0974-z>
- [90] Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Combs SE, Debus J, Adeberg S (2016) Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma *Strahlenther Onkol* 192: 759–769. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-1005-9>
- [91] Hastings S, Kurc T, Langella S, Catalyurek U, Pan T, Saltz J (2003) Image processing for the grid: a toolkit for building grid-enabled image processing applications. *Proc. 3rd IEEE/ACM Int. Symp. Clust. Comput. Grid*, 36–43. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/CCGRID.2003.1199350>

- [92] Haux R (2006) Health information systems – past, present, future *Int J Med Inf* 75: 268–281. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2005.08.002>
- [93] Helmer KG, Ambite JL, Ames J, Ananthakrishnan R, Burns G, Chervenak AL, Foster I, Liming L, Keator D, Macciardi F, Madduri R, Navarro JP, Potkin S, Rosen B, Ruffins S, Schuler R, Turner JA, Toga A, Williams C, Kesselman C (2011) Enabling collaborative research using the Biomedical Informatics Research Network (BIRN) *J Am Med Inform Assoc* 18: 416–422. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/amiainl-2010-000032>
- [94] Hemalatha T, Athisha G, Jeyanthi S (2008) Dynamic Web Service Based Image Processing System. *Proc. 16th Int. Conf. Adv. Comput. Commun.*, 323–328. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/ADCOM.2008.4760468>
- [95] Hils DD (1992) Visual languages and computing survey: Data flow visual programming languages *J Vis Lang Comput* 3: 69–101. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/1045-926X\(92\)90034-J](http://dx.doi.org/10.1016/1045-926X(92)90034-J)
- [96] Holl S (2014) *Automated Optimization Methods for Scientific Workflows in e-Science Infrastructures*. Dissertation, Universität Bonn
- [97] Horsch A, Handels H (2005) Telematik im Gesundheitswesen. Lehmann TM (Hrsg.) *Handbuch der Medizinischen Informatik*, Kap. 16., 675–712. Hanser, München Wien, 2. Aufl. ISBN 3-446-22701-6
- [98] Johnston WM, Hanna JRP, Millar RJ (2004) Advances in dataflow programming languages *ACM Comput Surv* 36: 1–34. doi: <http://dx.doi.org/10.1145/1013208.1013209>
- [99] Josuttis NM (2008) *SOA in der Praxis: System-Design für verteilte Geschäftsprozesse*. dpunkt.verlag. ISBN 3898644766
- [100] Kagadis GC, Kloukinas C, Moore KL, Philbin J, Papadimitroulas P, Alexakos C, Nagy PG, Visvikis D, Hendee WR (2013) Cloud computing in medical imaging *Med Phys* 40: 070901: 1–11. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4811272>
- [101] Kang J, Schwartz R, Flickinger J, Beriwal S (2015) Machine Learning Approaches for Predicting Radiation Therapy Outcomes: A Clinician’s Perspective *Int J Radiat Oncol* 93: 1127–1135. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2286>
- [102] Karajgi M, Sawant R (2010) SOA based dynamic image processing. *Proc. Int. Conf. Work. Emerg. Trends Technol.*, 727. ACM Press, New York. doi: <http://dx.doi.org/10.1145/1741906.1742075>
- [103] Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick K, Bisht S (2012) Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments *J Med Phys* 37: 207–213. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/0971-6203.103606>
- [104] Kessel KA (2013) *Development of an integrated electronic data collection and analysis system in radiation oncology: workflow characterization, system design, implementation and verification using the clinical example of pancreatic cancer*. Dissertation, Universität Heidelberg

- [105] Kessel KA, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2014) Five-year experience with setup and implementation of an integrated database system for clinical documentation and research *Comput Methods Programs Biomed* 114: 206–217. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.02.002>
- [106] Kessel KA, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2014) Five-year experience with setup and implementation of an integrated database system for clinical documentation and research. *Strahlenther. Onkol. (Suppl.)*, 190: 150. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0677-2>
- [107] Kessel Ka, Bougatf N, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Web-based documentation system with exchange of DICOM RT for multicenter clinical studies in particle therapy. *Proc. SPIE Med. Imaging*, 8319: 6–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1117/12.911091>
- [108] Kessel KA, Bougatf N, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Webbasiertes Dokumentationssystem mit Austausch von DICOM RT für multizentrische klinische Studien in der Partikeltherapie. *Strahlenther. Onkol. (Suppl.)*, 188: 25–26. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jclp.20602>
- [109] Kessel KA, Bougatf N, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Webbasiertes Dokumentationssystem mit Austausch von DICOM RT für multizentrische klinische Studien in der Partikeltherapie. *DEGRO Workshop für Klinische und Administrative Informatik*
- [110] Kessel KA, Bougatf N, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bendl R, Debus J, Combs SE, Engelmann U, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Web-based documentation system with exchange of DICOM RT data for multicenter clinical studies in particle therapy. Boonn WW, Liu BJ (Hrsg.) *Proc. Eur. Congr. Radiol.*, 8319: 83190R. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13244-012-0158-z>
- [111] Kessel KA, Bougatf N, Bohn C, Habermehl D, Oetzel D, Bendl R, Engelmann U, Orecchia R, Fossati P, Pötter R, Dosanjh M, Debus J, Combs SE (2012) Connection of European particle therapy centers and generation of a common particle database system within the European ULICE-framework. *Radiat Oncol* 7: 115. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-7-115>
- [112] Kessel KA, Bougatf N, Münch H, Bohn C, Oetzel D, Combs SE, Bendl R, Meinzer HP, Debus J, Engelmann U (2011) A web-based telemedicine record for documentation and exchange of DICOM RT images and other RT treatment data for multicenter clinical studies in Hadron therapy *Int J Comput Assist Radiol Surg* 6: 63–65. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11548-011-0614-0>
- [113] Kessel KA, Habermehl D, Bohn C, Jäger A, Floca ROR, Zhang L, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Datenbankbasierte digitale retrospektive Auswertung von Patientenkollektiven in der Radioonkologie *Strahlenther Onkol* 188: 1119–1124. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-012-0214-0>
- [114] Kessel KA, Habermehl D, Jäger A, Floca RO, Zhang L, Bendl R, Debus J, Combs SE (2013) Development and validation of automatic tools for interactive recurrence

- analysis in radiation therapy: optimization of treatment algorithms for locally advanced pancreatic cancer *Radiat Oncol* 8: 138. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-8-138>
- [115] Kessel KA, Jäger A, Bohn C, Habermehl D, Engelmann U, Floca RO, Bendl R, Debus J, Combs SE (2013) Evaluation system for electronic retrospective analyses - Optimization of treatment algorithms for locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, 8: 39–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11548-013-0849-z>
- [116] Kessel KA, Jäger A, Bohn C, Habermehl D, Zhang L, Engelmann U, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2013) An evaluation system for electronic retrospective analyses in radiation oncology: implemented exemplarily for pancreatic cancer. Law MY, Boonn WW (Hrsg.) *Proc. SPIE Med. Imaging*, 8674: 867402. doi: <http://dx.doi.org/10.1117/12.2006809>
- [117] Kessler ML, Roberson M (2006) Image Registration and Data Fusion for Radiotherapy Treatment Planning. Schlegel W, Bortfeld T, Grosu AL (Hrsg.) *New Technologies in Radiation Oncology*, Kap. 5., 41–52. Springer, Berlin Heidelberg, 1. Aufl. ISBN 978-3-540-00321-2
- [118] Khanh NQ, Ivanov N (2013) Extension of Picture Archiving and Communication System on the base of SOA *J Inf Commun Technol* 3: 32–42
- [119] Kimberg D, Aguirre G (2001) VoxBo: a flexible architecture for functional neuroimaging. *Proc. NeuroInformatics Conf.*
- [120] Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE (2010) Radiation Dose–Volume Effects in the Spinal Cord *Int J Radiat Oncol* 76: S42–S49. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.095>
- [121] König L, Bougatf N, Hörner-Rieber J, Chaudhri N, Mielke T, Klüter S, Haefner MF, Rieken S, Haberer T, Debus J, Herfarth K (2019) Consolidative mediastinal irradiation of malignant lymphoma using active scanning proton beams: clinical outcome and dosimetric comparison *Strahlenther Onkol* 1–11. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-019-01460-7>
- [122] Konstantinides K, Rasure J (1994) The Khoros software development environment for image and signal processing *IEEE Trans Image Process* 3: 243–252. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/83.287018>
- [123] Kossmann D, Leymann F (2004) Web Services *Informatik-Spektrum* 27: 117–128. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00287-004-0378-9>
- [124] Krefting D, Vossberg M, Hoheisel A, Tolxdorff T (2010) Simplified implementation of medical image processing algorithms into a grid using a workflow management system *Futur Gener Comput Syst* 26: 681–684. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.future.2009.07.004>
- [125] Lambin P, Roelofs E, Reymen B, Velazquez ER, Buijsen J, Zegers CM, Carvalho S, Leijenaar RT, Nalbantov G, Oberije C, Scott Marshall M, Hoebbers F, Troost EG, van Stiphout RG, van Elmpt W, van der Weijden T, Boersma L, Valentini V, Dekker ALAJ (2013) Rapid Learning health care in oncology – An approach towards decision

- support systems enabling customised radiotherapy *Radiother Oncol* 109: 159–164. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.07.007>
- [126] Lambin P, van Stiphout RGPM, Starmans MHW, Rios-Velazquez E, Nalbantov G, Aerts HJWL, Roelofs E, van Elmpt W, Boutros PC, Granone P, Valentini V, Begg AC, De Ruyscher D, Dekker ALAJ (2013) Predicting outcomes in radiation oncology—multifactorial decision support systems *Nat Rev Clin Oncol* 10: 27–40. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.196>
- [127] Lambin P, Zindler J, Vanneste B, van de Voorde L, Jacobs M, Eekers D, Peerlings J, Reymen B, Larue RTHM, Deist TM, de Jong EEC, Even AJG, Berlanga AJ, Roelofs E, Cheng Q, Carvalho S, Leijenaar RTH, Zegers CML, van Limbergen E, Berbee M, van Elmpt W, Oberije C, Houben R, Dekker ALAJ, Boersma L, Verhaegen F, Bosmans G, Hoebbers F, Smits K, Walsh S (2015) Modern clinical research: How rapid learning health care and cohort multiple randomised clinical trials complement traditional evidence based medicine *Acta Oncol* 54: 1289–1300. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2015.1062136>
- [128] Lambin P, Zindler J, Vanneste BG, De Voorde LV, Eekers D, Compter I, Panth KM, Peerlings J, Larue RT, Deist TM, Jochems A, Lustberg T, van Soest J, de Jong EE, Even AJ, Reymen B, Rekers N, van Gisbergen M, Roelofs E, Carvalho S, Leijenaar RT, Zegers CM, Jacobs M, van Timmeren J, Brouwers P, Lal JA, Dubois L, Yaromina A, Van Limbergen EJ, Berbee M, van Elmpt W, Oberije C, Ramaekers B, Dekker ALAJ, Boersma LJ, Hoebbers F, Smits KM, Berlanga AJ, Walsh S (2017) Decision support systems for personalized and participative radiation oncology *Adv Drug Deliv Rev* 109: 131–153. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.006>
- [129] Lang K, Baur M, Akbaba S, Held T, Kargus S, Bougatf N, Bernhardt D, Freier K, Plinkert PK, Rieken S, Debus J, Adeberg S (2018) Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) + Carbon Ion Boost for Adenoid Cystic Carcinoma of the Minor Salivary Glands in the Oral Cavity. *Cancers* 10: 1–13. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers10120488>
- [130] Law MY (2005) A model of DICOM-based electronic patient record in radiation therapy *Comput Med Imaging Graph* 29: 125–136. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2004.09.012>
- [131] Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, Dicker AP (2010) Radiation Dose–Volume Effects in the Brain *Int J Radiat Oncol* 76: S20–S27. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.091>
- [132] Lehmann TM, Hiltner J, Handels H (2005) Medizinische Bildverarbeitung. Lehmann TM (Hrsg.) *Handbuch der Medizinischen Informatik*, Kap. 10., 363–423. Hanser, München Wien, 2. Aufl. ISBN 3-446-22701-6
- [133] Leiner F, Gaus W, Haux R, Knaup-Gregori P, Pfeiffer KP (2012) *Medizinische Dokumentation: Grundlagen einer qualitätsgesicherten integrierten Krankenversorgung: Lehrbuch und Leitfaden*. Schattauer, 4. Aufl. ISBN 3-7945-2265-6
- [134] Lin C, Lu S, Fei X, Chebotko A, Pai D, Lai Z, Fotouhi F, Hua J (2009) A Reference Architecture for Scientific Workflow Management Systems and the VIEW SOA Solution *IEEE Trans Serv Comput* 2: 79–92. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/TSC.2009.4>

- [135] Liu D, Ajlouni M, Jin JY, Ryu S, Siddiqui F, Patel A, Movsas B, Chetty IJ (2009) Analysis of outcomes in radiation oncology: An integrated computational platform *Med Phys* 36: 1680–1689. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.3114022>
- [136] Lomax T, Pedroni E, Coray D, Goitein G, Jermann M (2005) Intensity-Modulated Proton Therapy. Mundt AJ, Roeske JC (Hrsg.) *Intensity Modulated Radiation Therapy*, Kap. 28, 615–620. PMPH
- [137] MAASTRO (2015) Radiation Oncology Ontology White Paper. MAASTRO. URL: [https://www.cancerdata.org/system/files/file\\_{\\_}attach/ROO-WhitePaper.pdf](https://www.cancerdata.org/system/files/file_{_}attach/ROO-WhitePaper.pdf). Letzter Zugriff: 2019-05-31
- [138] Maheshwari K, Goble C, Missier P, Montagnat J (2009) Medical image processing workflow support on the EGEE grid with taverna. *Proc. 22nd IEEE Int. Symp. Comput. Med. Syst.*, 1–7. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/CBMS.2009.5255332>
- [139] Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK (2010) Guest Editor’s Introduction to QUANTEC: A Users Guide *Int J Radiat Oncol* 76: S1–S2. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.075>
- [140] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO (2010) Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic *Int J Radiat Oncol* 76: S10–S19. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>
- [141] Mattke M, Vogt K, Bougatf N, Welzel T, Oelmann-Avendano J, Hauswald H, Jensen A, Ellerbrock M, Jäkel O, Haberer T, Herfarth K, Debus J, Uhl M (2018) High control rates of proton- and carbon-ion-beam treatment with intensity-modulated active raster scanning in 101 patients with skull base chondrosarcoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center *Cancer* 124: 2036–2044. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.31298>
- [142] Mayo C, Connors S, Warren C, Miller R, Court L, Popple R (2013) Demonstration of a software design and statistical analysis methodology with application to patient outcomes data sets *Med Phys* 40: 111718: 1–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4824917>
- [143] Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J (2010) Radiation Dose–Volume Effects of Optic Nerves and Chiasm *Int J Radiat Oncol* 76: S28–S35. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1753>
- [144] Mayo C, Yorke E, Merchant TE (2010) Radiation Associated Brainstem Injury *Int J Radiat Oncol* 76: S36–S41. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.078>
- [145] McNutt TR, Cheng Z, Hui X, Bowers M, Nakatsugawa M, Ana P, Robertson SP, Moore JA, Wong JW, Herman J, Quon H (2016) The Oncospace experience : data collection , aggregation , sharing , decision support analytics and real world challenges. *Proc. 18th Int. Conf. Use Comput. Radiat. Ther.*, 18
- [146] Moore KL, Kagadis GC, McNutt TR, Moiseenko V, Mutic S (2013) Vision 20/20: Automation and advanced computing in clinical radiation oncology *Med Phys* 41: 010901: 1–13. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4842515>

- [147] Naqa IE, Deasy JO, Mu Y, Huang E, Hope AJ, Lindsay PE, Apte A, Alaly J, Bradley JD (2010) Datamining approaches for modeling tumor control probability *Acta Oncol* 49: 1363–1373. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/02841861003649224>
- [148] Naqa IE, Suneja G, Lindsay PE, Hope aJ, Alaly JR, Vicic M, Bradley JD, Apte A, Deasy JO (2006) Dose response explorer: an integrated open-source tool for exploring and modelling radiotherapy dose–volume outcome relationships *Phys Med Biol* 51: 5719–5735. doi: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/22/001>
- [149] NEMA (2017) DICOM PS3.3 2017a - Information Object Definitions. National Electrical Manufacturers Association (NEMA). URL: <http://dicom.nema.org/medical/dicom/2017a/output/pdf/part03.pdf>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [150] NEMA (2017) DICOM PS3.4 2017a - Service Class Specifications. National Electrical Manufacturers Association (NEMA). URL: <http://medical.nema.org/medical/dicom/2017a/output/pdf/part04.pdf>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [151] NEMA (2017) DICOM PS3.7 2017a - Message Exchange. National Electrical Manufacturers Association (NEMA). URL: <http://dicom.nema.org/medical/dicom/2017a/output/pdf/part07.pdf>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [152] Niinimäki M, Zhou X, Depeursinge A, Geissbuhler A, Müller H (2008) Building a Community Grid for Medical Image Analysis inside a Hospital, a Case Study. *Proc. MICCAI-Grid Work.*, 3–12
- [153] Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, Boulesteix ALAL, Bougatf N, Fleischmann DDF, Grün A, Krämer A, Rödel C, Eckert F, Paulsen F, Kessel KA, Combs SE, Oehlke O, Grosu ALAL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J (2018) Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DKTK/ROG analysis *Radiother Oncol* 127: 121–127. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.011>
- [154] Nolden M, Zelzer S, Seitel A, Wald D, Müller M, Franz AM, Maleike D, Fangerau M, Baumhauer M, Maier-Hein L, Maier-Hein KH, Meinzer HP, Wolf I (2013) The Medical Imaging Interaction Toolkit: challenges and advances *Int J Comput Assist Radiol Surg* 8: 607–620. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11548-013-0840-8>
- [155] OASIS (2006) Reference Model for Service Oriented Architecture 1.0. Organization for the Advancement of Structured Information Standards (OASIS). URL: <https://www.oasis-open.org/committees/download.php/19679/soa-rm-cs.pdf>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [156] Oberije C, De Ruyscher D, Houben R, van de Heuvel M, Uyterlinde W, Deasy JO, Belderbos J, Dingemans AMC, Rimner A, Din S, Lambin P (2015) A Validated Prediction Model for Overall Survival From Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Toward Survival Prediction for Individual Patients *Int J Radiat Oncol* 92: 935–944. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.02.048>
- [157] Olabarriaga SD, Glatard T, de Boer PT (2010) A Virtual Laboratory for Medical Image Analysis *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 14: 979–985. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/TITB.2010.2046742>

- [158] Olabarriaga SD, Snel JG, Botha CP, Belleman RG (2007) Integrated Support for Medical Image Analysis Methods: From Development to Clinical Application *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 11: 47–57. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/TITB.2006.874929>
- [159] Ooi C, Suckling J, Bullmore E (2004) Using Eclipse to develop a modular image processing pipeline and GUI for functional MRI data analysis. *Proc. 10th Annu. Meet. Organ. Hum. Brain Mapp.* Budapest
- [160] Ortega M, Barreira N, Novo J, Penedo M, Pose-Reino A, Gómez-Ulla F (2010) Sirius: A web-based system for retinal image analysis *Int J Med Inf* 79: 722–732. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2010.07.005>
- [161] Otto K (2008) Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 35: 310–317. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.2818738>
- [162] Ousterhout J (1998) Scripting: higher level programming for the 21st Century *Computer* 31: 23–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/2.660187>
- [163] Ozyurt IB, Keator DB, Wei D, Fennema-Notestine C, Pease KR, Bockholt J, Grethe JS (2010) Federated Web-accessible Clinical Data Management within an Extensible NeuroImaging Database *Neuroinformatics* 8: 231–249. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12021-010-9078-6>
- [164] Palta JR, Efstathiou JA, Bekelman JE, Mutic S, Bogardus CR, McNutt TR, Gabriel PE, Lawton CA, Zietman AL, Rose CM (2012) Developing a national radiation oncology registry: From acorns to oaks *Pract Radiat Oncol* 2: 10–17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2011.06.002>
- [165] Parker SG, Johnson CR (1995) SCIRun: a scientific programming environment for computational steering. *Proc. ACM/IEEE Conf. Supercomput.*, 52. ACM Press, New York. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/SUPERC.1995.241689>
- [166] Pieper S, Lorensen B, Schroeder W, Kikinis R (2006) The NA-MIC Kit: ITK, VTK, Pipelines, Grids and 3D Slicer as An Open Platform for the Medical Image Computing Community. *Proc. 3rd IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging*, 698–701. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/ISBI.2006.1625012>
- [167] Pilz L, Abel U, Pritsch M (2013) Biometrie. Wannemacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg.) *Strahlentherapie*, Kap. 15., 353–372. Springer, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. ISBN 978-3-540-88304-3
- [168] Pinter C, Lasso A, Wang A, Jaffray D, Fichtinger G (2012) SlicerRT: Radiation therapy research toolkit for 3D Slicer *Med Phys* 39: 6332–6338. doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4754659>
- [169] Prokosch HU, Ganslandt T (2009) Perspectives for Medical Informatics *Methods Inf Med* 48: 38–44. doi: <http://dx.doi.org/10.3414/ME9132>
- [170] Rex DE, Ma JQ, Toga AW (2003) The LONI Pipeline Processing Environment *Neuroimage* 19: 1033–1048. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00185-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00185-X)

- [171] Richter E, Feyerabend T (2002) *Grundlagen der Strahlentherapie*. Springer, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. ISBN 9783642562457
- [172] Richter JP, Haller H, Schrey P (2005) Serviceorientierte Architektur *Informatik-Spektrum* 28: 413–416. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00287-005-0021-4>
- [173] Ricketts K, Williams M, Liu ZW, Gibson A (2014) Automated estimation of disease recurrence in head and neck cancer using routine healthcare data *Comput Methods Programs Biomed* 117: 412–424. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.08.008>
- [174] Rodrigues G, Velker V, Best L (2013) *Radiation Oncology Primer and Review: Essential Concepts and Protocols*. demosMEDICAL by Springer Publishing Company, 1. Aufl. ISBN 9781620700044
- [175] Roelofs E, Dekker ALAJ, Meldolesi E, van Stiphout RG, Valentini V, Lambin P (2014) International data-sharing for radiotherapy research: An open-source based infrastructure for multicentric clinical data mining *Radiother Oncol* 110: 370–374. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.11.001>
- [176] Roelofs E, Engelsman M, Rasch C, Persoon L, Qamhiyeh S, de Ruyscher D, Verhaegen F, Pijls-Johannesma M, Lambin P (2012) Results of a Multicentric In Silico Clinical Trial (ROCOCO): Comparing Radiotherapy with Photons and Protons for Non-small Cell Lung Cancer *J Thorac Oncol* 7: 165–176. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31823529fc>
- [177] Roelofs E, Persoon L, Qamhiyeh S, Verhaegen F, De Ruyscher D, Scholz M, Iancu G, Engelsman M, Rasch C, Zijp L, Meerleer GD, Coghe M, Langendijk J, Schilstra C, Pijls-Johannesma M, Lambin P (2010) Design of and technical challenges involved in a framework for multicentric radiotherapy treatment planning studies *Radiother Oncol* 97: 567–571. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.08.009>
- [178] Romano P (2007) Automation of in-silico data analysis processes through workflow management systems *Brief Bioinform* 9: 57–68. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/bib/bbm056>
- [179] Rosenstein BS, Capala J, Efstathiou JA, Hammerbacher J, Kerns SL, Kong FMS, Ostrer H, Prior FW, Vikram B, Wong J, Xiao Y (2016) How Will Big Data Improve Clinical and Basic Research in Radiation Therapy? *Int J Radiat Oncol* 95: 895–904. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.009>
- [180] Rueckert D, Schnabel JA (2011) Medical Image Registration. Deserno TM (Hrsg.) *Biomedical Image Processing*, Kap. 5., 131–156. Springer, Berlin, Heidelberg, 1. Aufl. ISBN 9780511801556
- [181] Rutzner S, Fietkau R, Ganslandt T, Prokosch HU, Lubgan D (2017) Electronic Support for Retrospective Analysis in the Field of Radiation Oncology: Proof of Principle Using an Example of Fractionated Stereotactic Radiotherapy of 251 Meningioma Patients *Front Oncol* 7. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2017.00016>
- [182] Safran C, Perreault LE (2001) Management of Information in Integrated Delivery Networks. Shortliffe E, Perreault L (Hrsg.) *Med. Inform.*, Health Informatics, 359–396. Springer, New York, 2. Aufl. ISBN 978-1-4899-0517-8

- [183] Saltz J, Oster S, Hastings S, Langella S, Kurc T, Sanchez W, Kher M, Manisundaram A, Shanbhag K, Covitz P (2006) caGrid: design and implementation of the core architecture of the cancer biomedical informatics grid *Bioinformatics* 22: 1910–1916. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btl272>
- [184] Scherer E, Sack H (1989) *Strahlentherapie: Eine Einführung in die radiologische Onkologie*. Georg Thieme, Stuttgart New York, 4. Aufl. ISBN 9783133944045
- [185] Schilsky RL, Michels DL, Kearbey AH, Yu PP, Hudis CA (2014) Building a Rapid Learning Health Care System for Oncology: The Regulatory Framework of CancerLinQ *J Clin Oncol* 32: 2373–2379. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2124>
- [186] Schlegel W (2007) Basics and Fields of Application. Schlegel W, Mahr A (Hrsg.) *3D Conformal Radiation Therapy*, Kap. 1. Springer, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. ISBN 978-3-540-71550-4
- [187] Seegenschmiedt MH (1998) LENT-SOMA Score Criteria. *Nebenwirkungen der Onkol.*, 66–150. Springer, Berlin, Heidelberg
- [188] Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, Martin L (1993) Radiation therapy oncology group: Radiosurgery quality assurance guidelines *Int J Radiat Oncol* 27: 1231–1239. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90548-A](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(93)90548-A)
- [189] Shi Q, Wu W, Sargent DJ (2016) Statistics and Clinical Trials. Gunderson LL, Tepper JE (Hrsg.) *Clin. Radiat. Oncol.*, Kap. 13, 239ff. Elsevier, Philadelphia, 4. Aufl.
- [190] Sinha U, Bui A, Taira R, Dionisio J, Morioka C, Johnson D, Kangaroo H (2002) A Review of Medical Imaging Informatics *Ann N Y Acad Sci* 980: 168–197. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04896.x>
- [191] Skripcak T, Belka C, Bosch W, Brink C, Brunner T, Budach V, Büttner D, Debus J, Dekker ALAJ, Grau C, Gulliford S, Hurkmans C, Just U, Krause M, Lambin P, Langendijk JA, Lewensohn R, Lühr A, Maingon P, Masucci M, Niyazi M, Poortmans P, Simon M, Schmidberger H, Spezi E, Stuschke M, Valentini V, Verheij M, Whitfield G, Zackrisson B, Zips D, Baumann M (2014) Creating a data exchange strategy for radiotherapy research: Towards federated databases and anonymised public datasets *Radiother Oncol* 113: 303–309. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.10.001>
- [192] Skripcak T, Just U, Simon M, Buttner D, Luhr A, Baumann M, Krause M (2016) Toward Distributed Conduction of Large-Scale Studies in Radiation Therapy and Oncology: Open-Source System Integration Approach *IEEE J Biomed Heal Informatics* 20: 1397–1403. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/JBHI.2015.2450833>
- [193] Sloan JA, Halyard M, El Naqa I, Mayo C (2016) Lessons From Large-Scale Collection of Patient-Reported Outcomes: Implications for Big Data Aggregation and Analytics *Int J Radiat Oncol* 95: 922–929. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.04.002>
- [194] Spencer SJ, Almiron Bonnin D, Deasy JO, Bradley JD, El Naqa I (2009) Bioinformatics Methods for Learning Radiation-Induced Lung Inflammation from Heterogeneous Retrospective and Prospective Data *J Biomed Biotechnol* 2009: 1–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2009/892863>

- [195] Statistisches Bundesamt (2017) Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes vom 19. Januar 2017. Statistisches Bundesamt. URL: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17{}\\_022{}\\_232.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17{}_022{}_232.html). Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [196] Stoiber EM, Bougatf N, Teske H, Bierstedt C, Oetzel D, Debus J, Bendl R, Giske K (2017) Analyzing human decisions in IGRT of head-and-neck cancer patients to teach image registration algorithms what experts know *Radiat Oncol* 12: 1–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-017-0842-8>
- [197] Suckling J, Bullmore E (2004) Permutation tests for factorially designed neuroimaging experiments *Hum Brain Mapp* 22: 193–205. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20027>
- [198] Sujansky W (2001) Heterogeneous Database Integration in Biomedicine *J Biomed Inform* 34: 285–298. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/jbin.2001.1024>
- [199] Syed M, Liermann J, Verma V, Bernhardt D, Bougatf N, Paul A, Rieken S, Debus J, Adeberg S (2018) Survival and recurrence patterns of multifocal glioblastoma after radiation therapy *Cancer Manag Res* Volume 10: 4229–4235. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S165956>
- [200] Talia D (2013) Workflow Systems for Science: Concepts and Tools *ISRN Softw Eng* 2013: 1–15. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/404525>
- [201] Taylor I, Shields M, Wang I, Harrison A (2007) The triana workflow environment: Architecture and applications. *Workflows for e-Science: Scientific Workflows for Grids*, 320–339. Springer. ISBN 9781846285196
- [202] Taylor IJ, Deelman E, Gannon D, Shields MS (2007) *Workflows for e-Science Scientific Workflows for Grids*. Springer. ISBN 978-1-84628-757-2
- [203] Thilmann C, Oelfke U, Sterzing F (2013) Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. Wannenmacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg.) *Strahlentherapie*, Kap. 13., 271–286. Springer, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. ISBN 978-3-540-88304-3
- [204] Ullenboom C (2011) *Java 7 - Mehr als eine Insel : Das Expertenbuch zu den Java SE Bibliotheken*. Galileo Computing, 1. Aufl. ISBN 978-3836215077
- [205] Ullenboom C (2011) *Java ist auch eine Insel : Das umfassende Handbuch*. Galileo Computing, 10. Aufl. ISBN 978-3836218023
- [206] Upson C, Faulhaber T, Kamins D, Laidlaw D, Schlegel D, Vroom J, Gurwitz R, van Dam A (1989) The application visualization system: a computational environment for scientific visualization *IEEE Comput Graph Appl* 9: 30–42. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/38.31462>
- [207] Valente F, Viana-Ferreira C, Costa C, Oliveira JL (2012) A RESTful Image Gateway for Multiple Medical Image Repositories *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 16: 356–364. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/TITB.2011.2176497>

- [208] van Loon J, Grutters J, Macbeth F (2012) Evaluation of novel radiotherapy technologies: what evidence is needed to assess their clinical and cost effectiveness, and how should we get it? *Lancet Oncol* 13: e169–e177. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70379-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70379-5)
- [209] Viceconti M, Zannoni C, Testi D, Petrone M, Perticoni S, Quadrani P, Taddei F, Imboden S, Clapworthy G (2007) The multimod application framework: A rapid application development tool for computer aided medicine *Comput Methods Programs Biomed* 85: 138–151. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2006.09.010>
- [210] Vouk MA, Singh MP (1997) Quality of service and scientific workflows. *Proc. Work. Conf. Qual. Numer. Softw.*, 77–89. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-5041-2940-4>
- [211] Wannemacher M, Debus J, Wenz F (2013) Allgemeine Grundlagen. Wannemacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg.) *Strahlentherapie*, Kap. 1., 1–10. Springer, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. ISBN 978-3-540-88304-3
- [212] Washington CM, Leaver DT (2015) *Principles and practice of radiation oncology*. Elsevier Mosby, St. Louis, 4. Aufl. ISBN 978-0-323-28752-4
- [213] Wassink I, van der Vet PE, Wolstencroft K, Neerincx PB, Roos M, Rauwerda H, Breit TM (2009) Analysing Scientific Workflows: Why Workflows Not Only Connect Web Services. *Proc. IEEE Congr. Serv. - I*, 314–321. IEEE. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/SERVICES-I.2009.48>
- [214] Weiß C, Rzany B (2013) *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer, Berlin Heidelberg, 6. Aufl. ISBN 9783642342608
- [215] WfMC (1996) Workflow Management Coalition Glossary and Terminology. Workflow Management Coalition (WfMC). URL: <http://www.aiai.ed.ac.uk/project/wfmc/ARCHIVE/DOCS/glossary/glossary.html>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [216] WHO (2018) Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. World Health Organization (WHO). URL: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>. Letzter Zugriff: 2019-06-02
- [217] Winter A, Ammenwerth E, Brigl B, Haux R (2005) Krankenhausinformationssysteme. Lehmann TM (Hrsg.) *Handbuch der Medizinischen Informatik*, Kap. 13., 552–623. Hanser, München Wien, 2. Aufl. ISBN 3-446-22701-6
- [218] Wolf I (2010) Toolkits and Software for Developing Biomedical Image Processing and Analysis Applications. Deserno TM (Hrsg.) *Biomedical Image Processing*, Kap. 21, 521–544. Springer, Berlin Heidelberg. ISBN 978-3-642-15816-2
- [219] Wolstencroft K, Fisher P, Goble C (2009) Scientific Workflows *Connexions* 26: 1–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-30715-7>
- [220] Wolstencroft K, Haines R, Fellows D, Williams A, Withers D, Owen S, Soiland-Reyes S, Dunlop I, Nenadic A, Fisher P, Bhagat J, Belhajjame K, Bacall F, Hardisty A, Nieva de la Hidalgo A, Balcazar Vargas MP, Sufi S, Goble C (2013) The Taverna workflow suite:

- designing and executing workflows of Web Services on the desktop, web or in the cloud *Nucleic Acids Res* 41: W557–W561. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkt328>
- [221] Zhang L, Hub M, Mang S, Thieke C, Nix O, Karger CP, Floca RO (2013) Software for quantitative analysis of radiotherapy: Overview, requirement analysis and design solutions *Comput Methods Programs Biomed* 110: 528–537. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.03.002>
- [222] Zhang L, Hub M, Thieke C, Floca RO, Karger CP (2013) A method to visualize the uncertainty of the prediction of radiobiological models *Phys Med* 29: 556–561. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2012.11.004>
- [223] Zhao X, Liu E, Clapworthy GJ, Viceconti M, Testi D (2012) SOA-based digital library services and composition in biomedical applications *Comput Methods Programs Biomed* 106: 219–233. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.08.009>
- [224] Ziegler A, Lange S, Bender R (2004) Survival analysis: Cox regress *Dtsch Med Wochenschr* 129: T1–T3. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-836074>

---

## Abgrenzung und Eigenanteil

---

### Abgrenzung zum EU-Forschungsprojekt ULICE

Wie in Kapitel 4.1 [Hintergrund und Entstehung der Forschungsdatenbank](#) beschrieben wurden Bestandteile von Teil II dieser Arbeit im Rahmen des EU-Forschungsprojektes Union of Light Ion Centers in Europe ([ULICE](#)) unter der Grant Agreement Number 228436 durchgeführt.

Die in Kapitel 4 beschriebene zentrale radioonkologische Forschungsdatenbank wurde initial zu gleichen Teilen zusammen mit meiner Co-Doktorandin Frau Kerstin Anne Kessel im Rahmen o.g. Projekts als Studiendokumentationssystem für Partikeltherapie-Studien eingeführt, das darüber hinaus auch alle relevanten radioonkologischen Daten sämtlicher Heidelberger Partikeltherapie-Patienten aus verschiedensten klinischen Informationssystemen für wissenschaftliche Auswertungen zusammenführt (s. Kap. 4.1.1).

Nach Projektende in 2014 wurde dieses Studiendokumentationssystem federführend von mir zur zentralen Forschungsdatenbank des [HIRO](#) ausgebaut (s. Kap. 4.1.2) und umfasst heute neben den Partikeltherapie-Patienten alle strahlentherapeutischen Patienten der Radioonkologie Heidelberg sowie mehrere multizentrische Datenbanken.

Konkret wurden außerhalb des [ULICE](#)-Forschungsprojektes im Rahmen des Ausbaus zur [HIRO](#) Forschungsdatenbank folgende Arbeiten durchgeführt:

- Weiterentwicklung der Dokumentationsmodule (Kap. 4.6)
  - Einführung der neuen Dokumentationsmodule *PEG documentation, molecular genetic analysis, clinical course, baseline*
  - Weiterentwicklung der Dokumentationsmodule *case management, treatment overview, clinical examination, RT documentation*
- Weiterentwicklung der Integration in die Kliniksysteme (Kap. 4.7)
  - Einführung des Imports von PDF Bestrahlungsprotokollen (Kap. 4.7.5), der Tumordokumentation und Chronologie aus dem [KIS](#) (Kap. 4.7.6), des [ETL](#) Imports (Kap. 4.7.7)
  - Weiterentwicklung von des Bild- und Bestrahlungsplanungsdatenimports aus dem [PACS](#) (Kap. 4.7.4)
- Weiterentwicklung des Dokumentationsworkflows (Kap. 4.8)
- Weiterentwicklung der Checklisten und Exportmöglichkeiten (Kap. 4.9)
- Einführung von Strukturen zur Unterstützung und Abbildung von Forschungsprojekten (Kap. 4.10)

Nachfolgend wird aufgeführt, welche Teilergebnisse im Rahmen des ULICE-Projekts vorab publiziert und präsentiert worden sind.

### Buchbeiträge

1. Bougatf N, Kessel KA, Bohn C, Oetzel D, Combs SE, Bendl R, Debus J, Engelmann U (2011) Webbasierte Studiendokumentation in der Partikeltherapie mit der CHI-LI/Telemedizinakte. Duesberg F (Hrsg.) *e-Health 2012*, 205–215. Medical Future, Solingen. ISBN 978-3981400519

### Publikationen in Fachzeitschriften

1. Kessel KA, Bougatf N, Bohn C, Habermehl D, Oetzel D, Bendl R, Engelmann U, Orecchia R, Fossati P, Pötter R, Dosanjh M, Debus J, Combs SE (2012) Connection of European particle therapy centers and generation of a common particle database system within the European ULICE-framework. *Radiat Oncol* 7: 115. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-7-115>
2. Kessel KA, Habermehl D, Bohn C, Jäger A, Floca ROR, Zhang L, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Datenbankbasierte digitale retrospektive Auswertung von Patientenkollektiven in der Radioonkologie *Strahlenther Onkol* 188: 1119–1124. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-012-0214-0>
3. Kessel KA, Habermehl D, Jäger A, Floca RO, Zhang L, Bendl R, Debus J, Combs SE (2013) Development and validation of automatic tools for interactive recurrence analysis in radiation therapy: optimization of treatment algorithms for locally advanced pancreatic cancer *Radiat Oncol* 8: 138. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-8-138>
4. Kessel KA, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2014) Five-year experience with setup and implementation of an integrated database system for clinical documentation and research *Comput Methods Programs Biomed* 114: 206–217. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.02.002>

### Dissertationsschriften

1. Kessel KA (2013) *Development of an integrated electronic data collection and analysis system in radiation oncology: workflow characterization, system design, implementation and verification using the clinical example of pancreatic cancer*. Dissertation, Universität Heidelberg

### Langbeiträge in Conference Proceedings

1. Kessel KA, Bougatf N, Münch H, Bohn C, Oetzel D, Combs SE, Bendl R, Meinzer HP, Debus J, Engelmann U (2011) A web-based telemedicine record for documentation and exchange of DICOM RT images and other RT treatment data for multicenter clinical studies in Hadron therapy *Int J Comput Assist Radiol Surg* 6: 63–65. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11548-011-0614-0>
2. Kessel Ka, Bougatf N, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Web-based documentation system with exchange of DICOM RT for multicenter

- clinical studies in particle therapy. *Proc. SPIE Med. Imaging*, 8319: 6–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1117/12.911091>
3. Kessel KA, Jäger A, Bohn C, Habermehl D, Engelmann U, Floca RO, Bendl R, Debus J, Combs SE (2013) Evaluation system for electronic retrospective analyses - Optimization of treatment algorithms for locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, 8: 39–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11548-013-0849-z>
  4. Kessel KA, Jäger A, Bohn C, Habermehl D, Zhang L, Engelmann U, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2013) An evaluation system for electronic retrospective analyses in radiation oncology: implemented exemplarily for pancreatic cancer. Law MY, Boonn WW (Hrsg.) *Proc. SPIE Med. Imaging*, 8674: 867402. doi: <http://dx.doi.org/10.1117/12.2006809>

### Konferenzkurzbeiträge (Abstracts)

1. Bougatf N, Siekmann S, Kessel KA, Schröter A, Münch H, Oetzel D, Combs SE, Debus J, Bendl R, Meinzer HP, Engelmann U (2011) Webbasierte Anzeige von DICOM-RT-Daten in der Hadronentherapie. *Tagungsband der 56. GMDS-Jahrestagung und 6. DGEpi-Jahrestagung Mainz*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/11gmds479>
2. Bougatf N, Kessel KA, Priess S, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Debus J, Combs SE, Bendl R (2012) Implementierung eines webbasierten DICOM-RT-Viewers für die Partikeltherapie *Strahlenther Onkol (Suppl)* 188: 26. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-012-0109-0>
3. Kessel KA, Bougatf N, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Webbasiertes Dokumentationssystem mit Austausch von DICOM RT für multizentrische klinische Studien in der Partikeltherapie. *Strahlenther. Onkol. (Suppl.)*, 188: 25–26. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jclp.20602>
4. Bougatf N, Kessel KA, Oetzel D, Bohn C, Engelmann U, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Einführung des ULICE Studiendokumentationssystems im Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum. *Tagungsband der 57. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft für Medizinische Inform. Biometrie und Epidemiol. e. V. Braunschweig*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/12gmds119>
5. Kessel KA, Bougatf N, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Webbasiertes Dokumentationssystem mit Austausch von DICOM RT für multizentrische klinische Studien in der Partikeltherapie. *DEGRO Workshop für Klinische und Administrative Informatik*
6. Kessel KA, Bougatf N, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bendl R, Debus J, Combs SE, Engelmann U, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Web-based documentation system with exchange of DICOM RT data for multicenter clinical studies in particle therapy. Boonn WW, Liu BJ (Hrsg.) *Proc. Eur. Congr. Radiol.*, 8319: 83190R. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13244-012-0158-z>
7. Kessel KA, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2014) Five-year experience with setup and implementation of an integrated database

system for clinical documentation and research. *Strahlenther. Onkol. (Suppl.)*, 190: 150. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0677-2>

## Abgrenzung Arbeitsgruppe Neuroonkologie

Weiterhin wurden Bestandteile von Teil V dieser Arbeit in Zusammenarbeit mit Sebastian Adeberg und Semi Harrabi innerhalb der Arbeitsgruppe Neuroonkologie der Radioonkologie Heidelberg durchgeführt. Diese Projekte wurden finanziell gefördert durch Gelder der Dietmar-Hopp-Stiftung.

Wie in den Kapiteln 10.1.1, 11.1.1 und 12.1.1 **Abgrenzung und Eigenanteil** beschrieben, wurden die Definition des Patientenkollektivs und die Erhebung und Auswertung der zugehörigen klinischen Daten jeweils von den Projektpartnern durchgeführt. Mein Anteil war die Zusammenführung der Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten und die anschließende automatisierte dosimetrische Analyse der Daten sowie die Erstellung von patientenübergreifenden Dosisstatistiken und die Erstellung von mittleren kumulativen DVHs zu den betrachteten VOIs. Diese Daten wurden zur weiteren statistischen Auswertung und zur Korrelation mit den klinischen Daten an die jeweiligen Projektpartner übergeben.

Nachfolgend wird aufgeführt, welche Teilergebnisse in diesem Rahmen vorab publiziert und präsentiert worden sind.

### Publikationen in Fachzeitschriften

1. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Bernhardt D, Mohr A, Rieber J, Koelsche C, Rieken S, Debus J (2016) Do Increased Doses to Stem-Cell Niches during Radiation Therapy Improve Glioblastoma Survival? *Stem Cells Int* 2016: 1–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8793462>
2. Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Combs SE, Debus J, Adeberg S (2016) Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma *Strahlenther Onkol* 192: 759–769. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-1005-9>
3. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Bernhardt D, Rieber J, Körber S, Syed M, Sprave T, Mohr A, Abdollahi A, Haberer T, Combs S, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2016) Intensity-modulated proton therapy, volumetric-modulated arc therapy, and 3D conformal radiotherapy in anaplastic astrocytoma and glioblastoma A dosimetric comparison *Strahlenther Onkol* 192: 770–779. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-1007-7>

### Langbeiträge in Conference Proceedings

1. Bougatf N, Bendl R, Debus J (2015) Towards secondary use of heterogeneous radio-oncological data for retrospective clinical trials: service-oriented connection of a central research database with image analysis tools. *Proc. SPIE Med. Imaging*, 9418: 941807. doi: <http://dx.doi.org/10.1117/12.2084365>

### Konferenzkurzbeiträge (Abstracts)

1. Bougatf N, Bendl R, Combs SE, Debus J (2014) SOA meets medical research: Verwendung von service-orientierten Architekturen für die Analyse von heterogenen

- medizinischen Daten in der Strahlentherapie. *Tagungsband der 59. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft für Medizinische Inform. Biometrie und Epidemiol. e. V. Göttingen*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/14gmds058>
2. Bougatf N, Adeberg S, Bendl R, Debus J (2015) Forschungsplattform zur Unterstützung von bildbasierten retrospektiven Studien in der Strahlentherapie : Realisierung der Dosis-Volumen-Analyse bei Glioblastom-Patienten. *Tagungsband der 60. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft für Medizinische Inform. Biometrie und Epidemiol. e. V. Krefeld*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/15gmds030>
  3. Harrabi SB, Bougatf N, Adeberg S, Mohr A, Herfarth K, Debus J (2016) Dosimetrischer Vergleich zwischen Protonentherapie, VMAT und 3D konformaler Radiotherapie für Patienten mit Kraniopharyngiomen. *Strahlenther. Onkol. (Suppl.)*, 192: 127. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-0974-z>
  4. Bougatf N, Bendl R, Debus J (2016) Secondary Use of Big Data in Radiation Oncology : Automatic Analysis of Imaging Data Across Multiple Patients *Eur J Epidemiol* 31: 26–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-016-0183-1>
  5. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Tonndorf-Martini E, Bernhardt D, Rieber J, Körber S, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2016) A dosimetric comparison: Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) for anaplastic astrocytoma and glioblastoma *Strahlenther Onkol (Suppl)* 192: 127. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-0974-z>
  6. Bougatf N, Adeberg S, Harrabi SB, Bendl R, Debus J (2016) The HIRO Research Database and Analysis Platform : collection and analysis of big radio-oncological data for clinical research. *Proc. 18th Int. Conf. Use Comput. Radiat. Ther.*, 1–2



---

## Eigene Veröffentlichungen

---

### Eigene Buchbeiträge

1. Bougatf N, Kessel KA, Bohn C, Oetzel D, Combs SE, Bendl R, Debus J, Engelmann U (2011) Webbasierte Studiendokumentation in der Partikeltherapie mit der CHI-LI/Telemedizinakte. Duesberg F (Hrsg.) *e-Health 2012*, 205–215. Medical Future, Solingen. ISBN 978-3981400519

### Eigene Langbeiträge in Conference Proceedings

1. Bougatf N, Bendl R, Debus J (2015) Towards secondary use of heterogeneous radio-oncological data for retrospective clinical trials: service-oriented connection of a central research database with image analysis tools. *Proc. SPIE Med. Imaging*, 9418: 941807. doi: <http://dx.doi.org/10.1117/12.2084365>

### Zweitautorenschaften in Fachzeitschriften

1. Kessel KA, Bougatf N, Bohn C, Habermehl D, Oetzel D, Bendl R, Engelmann U, Orecchia R, Fossati P, Pötter R, Dosanjh M, Debus J, Combs SE (2012) Connection of European particle therapy centers and generation of a common particle database system within the European ULICE-framework. *Radiat Oncol* 7: 115. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-7-115>
2. Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Combs SE, Debus J, Adeberg S (2016) Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma *Strahlenther Onkol* 192: 759–769. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-1005-9>
3. Stoiber EM, Bougatf N, Teske H, Bierstedt C, Oetzel D, Debus J, Bendl R, Giske K (2017) Analyzing human decisions in IGRT of head-and-neck cancer patients to teach image registration algorithms what experts know *Radiat Oncol* 12: 1–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-017-0842-8>
4. El Shafie RA, Bougatf N, Sprave T, Weber D, Oetzel D, Machmer T, Huber PE, Debus J, Nicolay NH (2018) Oncologic Therapy Support Via Means of a Dedicated Mobile App (OPTIMISE-1): Protocol for a Prospective Pilot Trial *JMIR Res Protoc* 7: e70: 1–8. doi: <http://dx.doi.org/10.2196/resprot.8915>
5. König L, Bougatf N, Hörner-Rieber J, Chaudhri N, Mielke T, Klüter S, Haefner MF, Rieken S, Haberer T, Debus J, Herfarth K (2019) Consolidative mediastinal irradiation

of malignant lymphoma using active scanning proton beams: clinical outcome and dosimetric comparison *Strahlenther Onkol* 1–11. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-019-01460-7>

## Weitere Publikationen in Fachzeitschriften

1. Kessel KA, Habermehl D, Bohn C, Jäger A, Floca ROR, Zhang L, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Datenbankbasierte digitale retrospektive Auswertung von Patientenkollektiven in der Radioonkologie *Strahlenther Onkol* 188: 1119–1124. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-012-0214-0>
2. Kessel KA, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE (2014) Five-year experience with setup and implementation of an integrated database system for clinical documentation and research *Comput Methods Programs Biomed* 114: 206–217. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.02.002>
3. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Bernhardt D, Mohr A, Rieber J, Koelsche C, Rieken S, Debus J (2016) Do Increased Doses to Stem-Cell Niches during Radiation Therapy Improve Glioblastoma Survival? *Stem Cells Int* 2016: 1–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8793462>
4. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Bernhardt D, Rieber J, Körber S, Syed M, Sprave T, Mohr A, Abdollahi A, Haberer T, Combs S, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2016) Intensity-modulated proton therapy, volumetric-modulated arc therapy, and 3D conformal radiotherapy in anaplastic astrocytoma and glioblastoma A dosimetric comparison *Strahlenther Onkol* 192: 770–779. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-1007-7>
5. Adeberg S, Bernhardt D, Harrabi SB, Uhl M, Paul A, Bougatf N, Verma V, Unterberg A, Wick W, Haberer T, Combs SE, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2017) Sequential proton boost after standard chemoradiation for high-grade glioma *Radiother Oncol* 125: 266–272. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.040>
6. El Shafie RA, Weber D, Bougatf N, Sprave T, Oetzel D, Huber PE, Debus J, Nicolay NH (2018) Supportive Care in Radiotherapy Based on a Mobile App: Prospective Multicenter Survey *JMIR mHealth uHealth* 6: e10916: 1–14. doi: <http://dx.doi.org/10.2196/10916>
7. El Shafie RA, Czech M, Kessel KA, Habermehl D, Weber D, Rieken S, Bougatf N, Jäkel O, Debus J, Combs SE (2018) Evaluation of particle radiotherapy for the re-irradiation of recurrent intracranial meningioma *Radiat Oncol* 13: 1–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-018-1026-x>
8. El Shafie RA, Czech M, Kessel KA, Habermehl D, Weber D, Rieken S, Bougatf N, Jäkel O, Debus J, Combs SE (2018) Clinical outcome after particle therapy for meningiomas of the skull base: toxicity and local control in patients treated with active rasterscanning *Radiat Oncol* 13: 1–11. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-018-1002-5>
9. Mattke M, Vogt K, Bougatf N, Welzel T, Oelmann-Avendano J, Hauswald H, Jensen A, Ellerbrock M, Jäkel O, Haberer T, Herfarth K, Debus J, Uhl M (2018) High control rates

- of proton- and carbon-ion-beam treatment with intensity-modulated active raster scanning in 101 patients with skull base chondrosarcoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center *Cancer* 124: 2036–2044. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.31298>
10. Debus C, Waltenberger M, Floca RO, Afshar-Oromieh A, Bougatf N, Adeberg S, Heiland S, Bendszus M, Wick W, Rieken S, Haberkorn U, Debus J, Knoll M, Abdollahi A (2018) Impact of <sup>18</sup>F-FET PET on Target Volume Definition and Tumor Progression of Recurrent High Grade Glioma Treated with Carbon-Ion Radiotherapy *Sci Reports* 8: 1–13. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-25350-7>
  11. Haefner MF, Verma V, Bougatf N, Mielke T, Tonndorf-Martini E, König L, Rwigema JCM, Simone CBn, Uhlmann L, Eichhorn F, Winter H, Grosch H, Haberter T, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2018) Dosimetric comparison of advanced radiotherapy approaches using photon techniques and particle therapy in the postoperative management of thymoma *Acta Oncol* 57: 1713–1720. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2018.1502467>
  12. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Verma V, Windisch P, Bernhardt D, Combs SE, Herfarth K, Debus J, Rieken S (2018) Dosimetric Comparison of Proton Radiation Therapy, Volumetric Modulated Arc Therapy, and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Based on Intracranial Tumor Location *Cancers* 10: 1–15. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers10110401>
  13. Combs SE, Niyazi M, Adeberg S, Bougatf N, Kaul D, Fleischmann DF, Gruen A, Fokas E, Rödel CM, Eckert F, Paulsen F, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J, Kessel KA (2018) Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK) *Cancer Med* 7: 1742–1749. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.1425>
  14. Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, Boulesteix ALAL, Bougatf N, Fleischmann DDF, Grün A, Krämer A, Rödel C, Eckert F, Paulsen F, Kessel KA, Combs SE, Oehlke O, Grosu ALAL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J (2018) Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DKTK/ROG analysis *Radiother Oncol* 127: 121–127. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.011>
  15. Lang K, Baur M, Akbaba S, Held T, Kargus S, Bougatf N, Bernhardt D, Freier K, Plinkert PK, Rieken S, Debus J, Adeberg S (2018) Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) + Carbon Ion Boost for Adenoid Cystic Carcinoma of the Minor Salivary Glands in the Oral Cavity. *Cancers* 10: 1–13. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers10120488>
  16. Syed M, Liermann J, Verma V, Bernhardt D, Bougatf N, Paul A, Rieken S, Debus J, Adeberg S (2018) Survival and recurrence patterns of multifocal glioblastoma after radiation therapy *Cancer Manag Res* Volume 10: 4229–4235. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S165956>

## Publikationen in Vorbereitung

1. Harrabi SB, Bougatf N, Adeberg S et al., Dosimetrischer Vergleich zwischen Protonentherapie, VMAT und 3D konformaler Radiotherapie für Patienten mit Kraniopharyngiomen. Publikation in Vorbereitung.
2. Bostel T und Bougatf N, Nicolay NH et al., Dosimetrischer Vergleich der geplanten und applizierten Dosis einer Bildgeführten Bestrahlung (IGRT) bei Patienten mit Prostatakarzinom. Publikation in Vorbereitung.

## Eigene Konferenzkurzbeiträge (Abstracts)

1. Bougatf N, Siekmann S, Kessel KA, Schröter A, Münch H, Oetzel D, Combs SE, Debus J, Bendl R, Meinzer HP, Engelmann U (2011) Webbasierte Anzeige von DICOM-RT-Daten in der Hadronentherapie. *Tagungsband der 56. GMDS-Jahrestagung und 6. DGEpi-Jahrestagung Mainz*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/11gmds479>
2. Bougatf N, Kessel KA, Priess S, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Debus J, Combs SE, Bendl R (2012) Implementierung eines webbasierten DICOM-RT-Viewers für die Partikeltherapie *Strahlenther Onkol (Suppl)* 188: 26. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-012-0109-0>
3. Bougatf N, Kessel KA, Oetzel D, Bohn C, Engelmann U, Bendl R, Debus J, Combs SE (2012) Einführung des ULICE Studiendokumentationssystems im Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum. *Tagungsband der 57. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft für Medizinische Inform. Biometrie und Epidemiol. e. V. Braunschweig*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/12gmds119>
4. Bougatf N, Bendl R, Combs SE, Debus J (2014) SOA meets medical research: Verwendung von service-orientierten Architekturen für die Analyse von heterogenen medizinischen Daten in der Strahlentherapie. *Tagungsband der 59. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft für Medizinische Inform. Biometrie und Epidemiol. e. V. Göttingen*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/14gmds058>
5. Bougatf N, Adeberg S, Bendl R, Debus J (2015) Forschungsplattform zur Unterstützung von bildbasierten retrospektiven Studien in der Strahlentherapie : Realisierung der Dosis-Volumen-Analyse bei Glioblastom-Patienten. *Tagungsband der 60. Jahrestagung der Dtsch. Gesellschaft für Medizinische Inform. Biometrie und Epidemiol. e. V. Krefeld*. German Medical Science (GMS). doi: <http://dx.doi.org/10.3205/15gmds030>
6. Bougatf N, Bendl R, Debus J (2016) Secondary Use of Big Data in Radiation Oncology : Automatic Analysis of Imaging Data Across Multiple Patients *Eur J Epidemiol* 31: 26–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-016-0183-1>
7. Bougatf N, Adeberg S, Harrabi SB, Bendl R, Debus J (2016) The HIRO Research Database and Analysis Platform : collection and analysis of big radio-oncological data for clinical research. *Proc. 18th Int. Conf. Use Comput. Radiat. Ther.*, 1–2

---

# Lebenslauf

---

## Personalien

Vorname und Name: Nina Bougatzf (geb. Mohr)  
Geburtsdatum/-ort: 03.01.1984 in Itzehoe  
Staatsangehörigkeit: deutsch

## Schulischer Werdegang

1990 – 1994            Grundschule in Burg/Dithmarschen  
1994 – 2003            Meldorfer Gelehrtenschule in Meldorf  
*Abschluss:* am 06.06.2003 mit Allgemeiner Hochschulreife

## Universitärer Werdegang

2003 – 2008            Studium der Medizinischen Informatik  
                              an der Universität Heidelberg/Hochschule Heilbronn  
*Vordiplom:* am 27.10.2006  
*Abschluss:* am 13.08.2008 als Diplom-Informatikerin der Medizin  
2012 – heute            Promotionsstudium zum Dr.sc.hum.  
                              an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

## Beruflicher Werdegang

2008 – 2010            Freiberufliche Medizininformatikerin  
                              Steinbeis GmbH & Co KG für Technologietransfer in Heilbronn  
2008 – 2012            Akademische Mitarbeiterin (50% Teilzeit)  
                              im Studiengang Medizinische Informatik an der Hochschule Heilbronn  
2010 – heute            Wissenschaftliche Mitarbeiterin (50% Teilzeit)  
                              in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
                              am Universitätsklinikum Heidelberg  
*Seit Mai 2015:* Arbeitsgruppenleitung der HIRO Forschungsdatenbank  
2012 – heute            Wissenschaftliche Mitarbeiterin (50% Teilzeit)  
                              am Nationen Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT)  
                              des Universitätsklinikums Heidelberg  
*Seit Oktober 2017:* Abteilungsleitung des Klinischen Krebsregisters  
2017 – heute            Medizininformatikerin  
                              HIT GmbH in Heidelberg



---

## Danksagung

---

An erster Stelle bedanke ich mich herzlich bei **meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus** für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die herzliche Aufnahme in die Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie am Universitätsklinikum Heidelberg, die mir ausgezeichnete Voraussetzungen geboten hat, dieses Thema ausführlich und detailliert bearbeiten zu können. Darüber hinaus danke ich ihm für die exzellenten Entwicklungsmöglichkeiten, die er mir in seiner Abteilung und im Universitätsklinikum Heidelberg geboten hat.

Mein herzlichster Dank gilt ebenso **meinem Mentor Herrn Prof. Dr. Rolf Bendl**, der mich in meiner Zeit an der Hochschule Heilbronn für den Bereich der Strahlentherapie begeistern konnte. Bei der Entwicklung des Themas dieser Arbeit war er mein wichtigster Ratgeber. Er hat mir während der gesamten Promotionszeit unterstützend zur Seite gestanden und mir zu jeder Zeit wertvolles Feedback gegeben.

Bei den **Mitarbeitern der Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie und des Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum**s möchte ich mich für die tolle Aufnahme in das Team, die sehr gute Zusammenarbeit und den regelmäßigen Austausch bedanken. Besonderer Dank gilt **Herrn Dr. Dieter Oetzel**, der mich vor allem bei technischen Fragen zu den IT-Systemen der Abteilung stets beraten und unterstützt hat. Mittlerweile bilden wir ein perfekt eingespieltes Team. Mein herzlichster Dank gilt auch dem Team des HIT Case Managements - **Rebecca Klumpp, Anna-Lena Schreiber und Carmen Huber** - für die tolle und zugleich lehrreiche Zeit in unserem gemeinsamen Büro und für die enge Freundschaft, die daraus entstanden ist. Ebenso danke ich meinem **Team der HIRO Forschungsdatenbank** für die zuverlässige und tatkräftige Unterstützung beim Ausbau der Datenbank und bei der Sicherstellung des Routinebetriebs, wodurch ich mehr Zeit für diese Arbeit aber auch für übergeordnete Themen hatte.

An dieser Stelle möchte ich auch all **meinen Freunden** danken, die mich während der Bearbeitung dieser Arbeit stets motiviert und unterstützt haben, aber auch regelmäßig für ausreichende Abwechslung gesorgt haben. Insbesondere danke ich **Dr. Andrea Fränzle-Wagner, Anke Tkacz und Dr. Lisa Scheid** für das offene Ohr und den guten Rat zu allen Dingen, die mich während der Bearbeitung dieser Arbeit aber auch darüber hinaus beschäftigt haben.

Zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei **meiner Familie** insbesondere bei **meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Mann**. Sie haben immer an mich geglaubt, mich immer wieder zu neuen Leistungen motiviert und mich bei der Verwirklichung meiner Ziele unentwegt und kompromisslos unterstützt. Meine Familie ist mein wichtigster Rückzugsort, ohne sie wäre ich niemals so weit gekommen.



---

## Eidesstattliche Versicherung

---

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema **Entwicklung eines servieorientierten und workflow-basierten Verfahrens zur automatisierten patientenübergreifenden Analyse von radioonkologischen Bild- und Bestrahlungsplanungsdaten** handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Heidelberg, den \_\_\_\_\_

---

Nina Bougatf

