

1 Einleitung

Durch die sich stetig weiterentwickelnden Behandlungsmöglichkeiten, wie z.B. minimal invasive Therapien in der Chirurgie, der interventionellen Radiologie, der Strahlentherapie und der Nuklearmedizin, werden an die bildgebende Diagnostik zunehmend neue Anforderungen gestellt. Diese beziehen sich nicht nur auf die Detektion und Charakterisierung von pathologischen Befunden, sondern insbesondere auch auf eine präzise Lokalisationsdiagnostik. Hierfür ist es hilfreich, und oft erforderlich, Informationen aus morphologischen und funktionellen bildgebenden Verfahren zu kombinieren, um die Detektion, die Charakterisierung und die räumliche Zuordnung von pathologischen Befunden zu optimieren. Damit können die teilweise deutlich komplementären Eigenschaften der radiologischen und der nuklearmedizinischen Untersuchungen synergistisch für die Diagnostik und Behandlung herangezogen werden.

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift vorgestellten Studien sollen die Frage beantworten, ob der Einsatz der Koregistrierung von Bilddatensätzen der Einzel-Photonen-Emissionscomputertomographie mit anatomischer Schnittbildgebung die Lokalisationsdiagnostik verbessert und Therapie entscheidende Informationen gewonnen werden können.

1.1 Funktionelle und morphologische bildgebende Diagnostik

Die Schnittbilddiagnostik in Radiologie und Nuklearmedizin ist ein etablierter Bestandteil der klinischen Versorgung. Die zur Anwendung kommenden Untersuchungsmethoden sind einerseits nuklearmedizinische Verfahren, wie die Einzel-Photonen-Emissionscomputertomographie (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography, SPECT) oder die Positronen-Emissionstomographie (PET), die funktionelle Informationen, z.B. über Zellstoffwechsel oder Rezeptorexpression, liefern, sowie andererseits die anatomisch bzw. morphologisch orientierten Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) [17, 59, 104, 110].

Die nuklearmedizinischen Untersuchungen sind damit in der Lage, physiologische und pathophysiologische Parameter bildgebend zu erfassen. Dabei haben sie den Vorteil, diese Vorgänge in der Regel mit einem hohen Kontrast gegenüber den umgebenden Strukturen nachzuweisen, was in der Spezifikation der entsprechenden Radiopharmazeutika begründet liegt. Damit gelingt es oftmals, pathologische Prozesse bereits zu erfassen, bevor ein anatomisches

Korrelat identifiziert werden kann. Bei hoch spezifischen Tracern, insbesondere in der onkologischen Diagnostik, kann allerdings die Bild- bzw. Hintergrundinformation für eine genaue anatomische Lokalisation von Radionuklidmehrspeicherungen fehlen oder zumindest unzureichend sein. Dies führt zur Problematik, dass bei Fehlen von anatomischen Bezugspunkten die räumliche Zuordnung von Foki mit erhöhtem Nukliduptake erschwert wird und physiologische Anreicherungen nicht immer sicher von pathologischen Befunden differenziert werden können [17, 25, 28, 99, 104, 110, 119].

Die CT und die MRT hingegen liefern eine exakte morphologische Darstellung der anatomischen Strukturen und Organe. Pathologische Veränderungen werden über Größe, Form, Dichte oder Fett- bzw. Wassergehalt sowie atypische Vaskularisierung erfasst. Oft reichen diese Informationen für eine adäquate Diagnostik und eine entsprechende Therapieentscheidung aus. Dennoch kann die Spezifität bei der differenzialdiagnostischen Einordnung auffälliger Befunde und auch die Sensitivität, z.B. in Bezug auf eine möglichst frühzeitige Detektion einer Metastasierung, unzureichend sein. Dies ist in erster Linie auf Limitationen hinsichtlich der morphologischen Charakterisierung von Läsionen und dem möglicherweise begrenzten Kontrast zwischen Läsionen und umgebenden Gewebe, auch unter Bemühungen einer Anhebung des Perfusionskontrastes durch entsprechende intravasale Kontrastmittel, zurückzuführen. Insbesondere posttherapeutisch, z.B. nach Operation oder Strahlentherapie bei Tumorerkrankungen, liegen veränderte anatomische Verhältnisse und Alterationen der Gewebsbeschaffenheit vor, was eine sichere Diagnostik mit konventionellen Schnittbild gebenden Methoden erschwert [17, 66, 104, 110].

Die typischen Vor- und Nachteile der funktionellen und morphologischen Bildgebung machen eine Bildkorrelation erforderlich, was dazu beitragen kann, komplementäre Bildinformationen synergistisch auszuwerten und Fehlinterpretationen zu vermeiden [17, 59, 60, 104, 110].

1.2 Methoden der Bildfusion

Zur kombinierten Auswertung der anatomisch und funktionell orientierten Schnittbildverfahren ist eine korrelative Befundung notwendig. Zur Verbesserung der Aussagekraft korrelativer Befundung wurden Verfahren zur Koregistrierung von Datensätzen aus verschiedenen Schnittbild gebenden Untersuchungen entwickelt, die eine visuelle Analyse zweier oder mehrerer überlagerter Datensätze in einem Bild ermöglichen. Anhand dieser so genannten Bildfusion lässt sich in Abhängigkeit der untersuchten Körperregion (Kopf, Hals, Thorax,

Abdomen, Becken) und der verwendeten bildgebenden Techniken (CT, MRT, PET, SPECT) eine Verbesserung der Sensitivität und der Spezifität in der Art- und Lokalisationsdiagnostik erzielen [46, 59, 65, 104, 105, 121]. Durch die Vereinigung der Bilddatensätze aus zwei oder mehreren unabhängigen Untersuchungen können zusätzliche klinische Informationen gewonnen werden, die aus separater und auch vergleichender Betrachtung und Analyse der Einzelmethoden nicht abgeleitet werden können. Einer der maßgeblichen Vorteile ist in einer Optimierung der Lokalisationsgenauigkeit von Befunden der funktionellen Bildgebung zu sehen [3, 46, 106, 110].

Für den Vergleich der verschiedenen Schnittbild gebenden Untersuchungen finden unterschiedliche Techniken Anwendung. Sie reichen von der einfachen mentalen Integration der Untersuchungen in Form einer vergleichenden Betrachtung („side by side“ Analyse) durch den diagnostizierenden Arzt über verschiedene Software gestützte Ansätze, allgemein als Bildfusion oder Koregistrierung bezeichnet, bis hin zu Hybrid-Kamerasystemen, die eine simultane Datenakquisition mit CT und SPECT bzw. PET ermöglichen [3, 5, 6, 20, 59, 89, 99, 100, 110, 119].

1.2.1 Visueller Vergleich von Bilddaten: „side by side“ Analyse

Bei der „side by side“ Analyse ist die Genauigkeit der „mentalen Fusion“ von der individuellen Fähigkeit und dem räumlichen Vorstellungsvermögen des diagnostizierenden Arztes abhängig. Es ist unumstritten, dass diese einfache Vorgehensweise zur klinischen Routine eines jeden diagnostisch tätigen Arztes gehört. Die Aussagekraft des Vergleiches ist jedoch sehr untersucherabhängig, und die Qualität der Befunde einer „mentalen Fusion“ sinkt mit abnehmender Größe der zu beurteilenden Läsion [65].

1.2.2 Computer gestützte Koregistrierung separat generierter Bilddatensätze

Mit der Einführung Computer assistierter automatischer Verfahren zur Registrierung medizinischer Bilddatensätze können direkte, exaktere Vergleiche der verschiedenen Methoden in Form einer Bildfusion durchgeführt werden [43]. Das im Allgemeinen als „Bildfusion“ bezeichnete Verfahren besteht aus folgenden Einzelschritten: **a)** der **Registrierung** von Bilddatenätzen, **b)** der **Transformation** der Registrierungen, **c)** der **Validierung** der Registrierungen und **d)** der eigentlichen **Bildfusion** zur gemeinsamen Visualisierung der zuvor registrierten Datensätze.

Die **Registrierung** der Bilddatensätze kann anhand Geometrie basierter oder Voxel basierter Verfahren erfolgen. Die Geometrie basierten Verfahren beruhen auf einer Reduktion bzw. Zusammenfassung der Bildinformation auf geometrische Objekte in Form von Achsen, Punktmengen oder Oberflächen und repräsentieren somit spezifische Eigenschaften der ursprünglichen Datensätze. Für den klinischen Einsatz hat unter den Geometrie basierten Verfahren die Landmarken basierte Registrierung die breiteste Anwendung erfahren. Hierbei werden die Koordinaten korrespondierender Landmarken aus den Datensätzen der einen Bild gebenden Methode mittels Transformation auf die Landmarken der zweiten Untersuchung überführt [8]. Auch Verfahren mit manueller Definition der Landmarken wurden erprobt, weisen allerdings den Nachteil geringerer Genauigkeit, schlechterer Reproduzierbarkeit und eines gesteigerten Zeitaufwandes auf [125]. Diese Nachteile konnten durch den Einsatz von so genannten „fiducial markers“, fest an der Körperoberfläche angebracht oder auch implantierte Markierungen, ausgeglichen werden.

Die Markierungen müssen in den unterschiedlichen Methoden ohne Artefaktbildung darstellbar sein. Für eine exakte räumliche Positionierung und Repositionierung in den verschiedenen Untersuchungen ist ein Minimum von drei Markern erforderlich. Die Registrierung der Datensätze kann dann ohne großen Zeitaufwand erfolgen. Allerdings erlaubt diese Methode der Registrierung nur einen prospektiven Ansatz und ist durch den zum Teil invasiven Charakter der Markeranbringung eher der direkten Therapieplanung, z.B. für die Navigation in der Neurochirurgie oder für stereotaktische Bestrahlung vorbehalten [12, 35, 36, 46, 65].

Eines der ersten automatischen Geometrie basierten Registrierungsverfahren, die so genannte „head in hat“ Methode wurde von Pelizzari et al. (1989) entwickelt [81]. Die Registrierung wird Oberflächen basiert anhand von segmentierten Bilddaten durchgeführt. Hierin liegt auch die Limitation der Methode begründet: Die Korrektheit der Registrierung ist von der Segmentierung der Bilddaten abhängig. Dazu bedarf es hoch auflösender Bilddaten zur Erfassung von Oberflächenrandstrukturen (z.B. Organgrenzflächen), anhand derer die Koregistrierung erfolgt. Die Organbinnenstrukturen bleiben dabei unberücksichtigt [65].

Die Voxel basierten Registrierungsmethoden ordnen den Voxeln medizinischer Bilddaten Intensitätswerte zu. Mit Hilfe eines Ähnlichkeitsmaßes als Basis können dann die Bilddaten der verschiedenen Untersuchungen zugeordnet werden, bis der höchste Grad ihrer Ähnlichkeit in Bezug auf die Voxelinformation erreicht worden ist. Darauf aufbauend führte Studholme et al. (1997) einen Algorithmus ein, der eine multimodale Datenregistrierung auf verschiedenen Auflösungsstufen erlaubt und die Registrierung der Datensätze, unabhängig vom Grad der

Überlappung, ermöglicht [113]. Diese Methode wird als Registrierung mit „normalised mutual information“ bezeichnet und findet in den nachfolgend aufgezeigten Studien Anwendung. Die Voxel basierten Verfahren sind pro- und retrospektiv einsetzbar und unterliegen per se keiner Einschränkung im Hinblick auf die untersuchte Körperregion. Auf eine zeitaufwändige Vorbearbeitung der Daten in Form von Segmentierungen kann verzichtet werden [16, 44, 113, 114, 123].

Für eine erfolgreiche und auch im klinischen Gebrauch anwendbare Registrierung ist die **Transformation** ein entscheidender Schritt. Aktuell steht die Möglichkeit der starren, der affinen und der elastischen Datentransformation zur Verfügung. Bei der starren Transformation wird das Objekt ohne Verformung in eine größengetreue Abbildung überführt. Die affine Transformation lässt hingegen zusätzlich Skalierungen und Scherungen zu. Die elastische Transformation hat zum Ziel, bewegungsabhängige Veränderungen des Patienten, z.B. durch Atmung oder Organbewegungen, nachzuvollziehen [61, 95, 96, 97, 122].

Als nächster Schritt muss die Genauigkeit der Registrierung **validiert** werden, was sowohl für die Anwendung der fusionierten Bilddatensätze in der Diagnostik als auch für die Bild gesteuerte Therapie eine unabdingbare Voraussetzung darstellt. Insbesondere werden die Genauigkeit und die Stabilität der Registrierung geprüft. Hier stellen die prospektiv durchgeführten Registrierungen mit „fiducial markers“ den Goldstandard dar. Für die retrospektiv durchgeführten Registrierungen wurde das „Retrospective Registration Evaluation Project“ (Vanderbilt-Projekt) initiiert. Anhand von vorgegebenen Bilddatensätzen kann der angewandte Algorithmus auf die Genauigkeit und Stabilität überprüft werden. Auch der in den hier zusammengefassten eigenen Studien angewandte Algorithmus ist durch die Teilnahme am „Retrospective Registration Evaluation Project“ evaluiert worden. Als wesentliche Ergebnisse zeigte sich eine Überlegenheit der Voxel basierten Registrierungen gegenüber den Oberflächen basierten Verfahren, insbesondere mit einem Vorteil der Genauigkeit und Stabilität für die auf „mutual information“ basierenden Verfahren [129, 130].

Die eigentliche **Bildfusion** beinhaltet im Anschluss an die erfolgreiche Registrierung der Bilddatensätze die gemeinsame Visualisierung. Anwendung finden hierbei Schwellenwert basierte Verfahren sowie eine Farbkodierung der funktionellen, nuklearmedizinischen Bilddatensätze die dann den üblichen Graustufendarstellungen der anatomischen Bild gebenden Verfahren (CT und MRT) überlagert werden [40, 59, 121, 125].

Den Vorteilen der retrospektiven Bildfusion unter Verwendung der Voxel basierten Registrierung mit der freien Kombination der zu fusionierenden Modalitäten (CT, MRT, SPECT, PET) und dem Verzicht auf die Implantation von Markern stehen mehrere Limitationen gegenüber. Die Registrierung der Daten mit ausreichend hoher Genauigkeit kann erschwert werden, wenn die Datensätze der funktionellen Untersuchung keinen ausreichend hohen Anteil an anatomischer Hintergrundinformation liefern oder veränderte anatomische Verhältnisse durch eine unterschiedliche Patientenpositionierung bzw. eine Bewegung einzelner Organe (z.B. Darm, Lunge) vorliegen. Dies ist insbesondere bei Ganzkörper-Untersuchungen zu berücksichtigen [5, 28, 99, 100, 119].

1.2.3 Hybridsysteme zur integrierten Akquisition und inhärenten Bildfusion

Alternativ kann die Registrierung unabhängig von den erzeugten Bilddatensätzen erfolgen, wenn die Koordinatensysteme der einzelnen Geräte (z.B. Gammakamera und Computertomograph oder PET-Scanner und Computertomograph) aufeinander kalibriert sind. Hybridsysteme, bestehend aus MRT und Gammakamera bzw. PET, stehen derzeit für die klinische Anwendung nicht zur Verfügung.

Dieses Konzept stellt die Basis der für die Bildgebung eingesetzten Hybridsysteme (SPECT-CT bzw. PET-CT) dar, die in einem Untersuchungsgang eine kombinierte funktionell und anatomisch orientierte Schnittbildgebung liefern. Die Einzeluntersuchungen folgen in kurzem Abstand zeitlich versetzt, was im Vergleich zur retrospektiven Bildfusion zu einer Minimierung möglicher Fehlerquellen bei der Bilddatenregistrierung führt [124]. Die ersten Prototypen eines SPECT-CT Hybridgerätes wurden Anfang der 90er Jahre von Hasegawa et al. (1991) und Lang et al. (1992) entwickelt. Die Besonderheit bestand darin, dass für die Strahlendetektion der funktionellen und der anatomischen Bildgebung ein und dasselbe Detektormaterial genutzt wurde [38, 55]. Allerdings bestanden durch die Verwendung eines einzigen Detektormaterials qualitative und technische Einschränkungen, so dass als nächste Entwicklungsstufe ein Hybridsystem als Tandem, bestehend aus einer bereits klinisch eingesetzten SPECT fähigen Gammakamera und einem ebenfalls klinisch etablierten CT-Scanner hergestellt wurde. Aktuell sind drei verschiedene Systeme mit unterschiedlicher Spezifikation in der CT-Konfiguration kommerziell verfügbar, die neben der Bildfusion auch eine Schwächungskorrektur der Emissionsdatensätze ermöglichen.