

2 Darstellung der eigenen Arbeiten

2.1 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift und der hier zusammengefassten Originalarbeiten soll auf die Charakteristika und den klinischen Einsatz sowohl der retrospektiven Voxel basierten Koregistrierung und Bildfusion als auch der prospektiven inhärenten Bildfusion mit Hilfe eines Hybridsystems bei der SPECT-Bildgebung eingegangen werden. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der klinischen Validierung mit Festlegung der Lokalisationsgenauigkeit und der Bestimmung der Relevanz für die Therapieplanung.

Die unter a) bis c) genannten Arbeiten behandeln den Einsatz der retrospektiven Computer assistierten Koregistrierung und Bildfusion von SPECT-Datensätzen mit separat gewonnenen MRT- und CT-Daten. Die unter d) aufgeführte Publikation analysiert die Vor- und Nachteile der retrospektiven Bildfusion separat gewonnener Bilddatensätze im Vergleich zu der integrierten SPECT-CT mit Hilfe eines Hybridkameranagements. Die Studien e) und f) befassen sich mit dem klinischen Einsatz der integrierten SPECT-CT.

a) *Rezidivdiagnostik bei Hirntumoren mit der retrospektiven SPECT-MRT-Bildfusion und dem Radiopharmazeutikum I-123-IMT (L-3-[123I]Iod-alpha-Methyl-Tyrosin)*

Amthauer H, Wurm R, Kuczer D, Ruf J, Michel R, Eisenacher J, Stockhammer F, Denecke T, Felix R, Plotkin M. Relevance of image fusion with MRI for the interpretation of I-123 iodo-methyl-tyrosine scans in patients with suspected recurrent or residual brain tumor. Clin Nucl Med. 2006 (im Druck). [6]

b) *Lokalisationsdiagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen vor chirurgischer Resektion mit der retrospektiven SPECT-MRT-Bildfusion und dem Radiopharmazeutikum Tc-99m-MIBI (2-Methoxy-Isobutyl-Isonitril)*

Ruf J, Lopez Hanninen E, Steinmuller T, Rohlfing T, Bertram H, Gutberlet M, Lemke AJ, Felix R, Amthauer H. Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion. Nuklearmedizin. 2004;43:85-90. [100]

- c) *Therapierelevanz des Stagings von gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren mit retrospektiver SPECT-CT-Bildfusion mit dem Radiopharmazeutikum In-111-Pentetreotide*
Amthauer H, Ruf J, Bohmig M, Lopez-Hanninen E, Rohlfing T, Wernecke KD, Plockinger U, Gutberlet M, Lemke AJ, Steinmuller T, Wiedenmann B, Felix R. Diagnosis of neuroendocrine tumours by retrospective image fusion: is there a benefit? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31:342-8. [3]
- d) *Staging und Lokalisationsdiagnostik von gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren mit der retrospektiven SPECT-CT-Bildfusion und der integrierten SPECT-CT im Vergleich mit dem Radiopharmazeutikum In-111-Pentetreotide*
Amthauer H, Denecke T, Rohlfing T, Ruf J, Bohmig M, Gutberlet M, Plockinger U, Felix R, Lemke AJ. Value of image fusion using single photon emission computed tomography with integrated low dose computed tomography in comparison with a retrospective voxel-based method in neuroendocrine tumours. Eur Radiol. 2005;15:1456-62. [5]
- e) *Detektion und Lokalisationsdiagnostik von rezidivierenden Kopf-/Halstumoren mit integrierter SPECT-CT und dem Radiopharmazeutikum I-123-IMT (L-3-[123I]Iod-alpha-Methyl-Tyrosin)*
Plotkin M, Wurm R, Eisenacher J, Szerewicz K, Michel R, Schlenger L, Pech M, Denecke T, Kuczer D, Bischoff A, Felix R, Amthauer H. Combined SPECT/CT imaging using 123I-IMT in the detection of recurrent or persistent head and neck cancer. Eur Radiol. 2006;16:503-11. [89]
- f) *Kontrolle von minimal invasiv implantierten Leberportsystemen vor intraarterieller regionaler Chemotherapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome mit der integrierten SPECT-CT und dem Radiopharmazeutikum Tc-99m-MAA (makroaggregiertes Albumin)*
Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H. Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:1003-10. [20]

2.2 Patienten und Methoden

2.2.1 *Studienvoraussetzungen*

Der Durchführung der einzelnen klinischen Studien wurden nach Antrag zur Beurteilung eines medizinischen Forschungsvorhabens im Fachbereich Humanmedizin durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin zugestimmt. Weiterhin wurden in Abhängigkeit der Studie die Genehmigungen der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung gemäß §§ 23 und 24 Strahlenschutzverordnung beim Bundesamt für Strahlenschutz (BFS, Salzgitter) eingeholt sowie die Untersuchungen bei der zuständigen Landesbehörde, dem Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und Technische Sicherheit (LAGetSi, Berlin) angezeigt.

2.2.2 *Klinische Fragestellungen und Patientenkollektive*

Für die Entwicklung und die klinische Validierung der verschiedenen Methoden der Koregistrierung und Bildfusion aus SPECT und CT bzw. MRT zur Verbesserung der Lokalisationsgenauigkeit der SPECT wurden spezielle klinische Fragestellungen untersucht. Das jeweilige Einsatzgebiet zielt auf onkologische und endokrinologische Fragestellungen ab, bei denen für die nuklearmedizinische Bildgebung etablierte, hochspezifische Radiopharmazeutika zur Verfügung stehen und die Lokalisationsgenauigkeit der Herdbefunde entscheidend zur Therapieentscheidung und Therapieplanung beiträgt.

2.2.2.1 *Aminosäureszintigraphie: Rezidivdiagnostik von Hirntumoren mit SPECT-MRT-Bildfusion*

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die SPECT mit I-123-IMT über den Nachweis eines erhöhten Aminosäuretransportes im Tumorgewebe ein hilfreiches Instrument für die Diagnostik von rezidivierenden Hirntumoren darstellt [34, 37, 54, 67, 88, 102]. Darüber hinaus scheint die I-123-IMT-SPECT anderen gegenwärtig in Evaluation befindlichen diagnostischen Methoden, wie der H-1-MR-Spektroskopie, in der o.g. Fragestellung überlegen zu sein und bietet eine kostengünstige Alternative zur PET mit dem kürzlich eingeführten Tracer F-18-Fluoro-Ethyl-Tyrosin [87]. Der wesentliche Nachteil der nuklearmedizinischen Bildgebung

mit IMT, ist die weit gehend fehlende anatomische Information. Die präzise anatomische Lokalisation von Herdbefunden in der IMT-SPECT ist aber für die Befundinterpretation von äußerster Wichtigkeit und gestaltet sich anhand der SPECT-Bilder alleine und ohne anatomisches Korrelat schwierig [43]. Insbesondere bei der Interpretation intrakranieller Befunde gilt diese Limitation, da nur eine geringe physiologische Hintergrundaktivität vorliegt. Daher ergibt sich auch hier ein großes Potenzial für eine genauere Lokalisationsdiagnostik mittels Bildfusion in Verbindung mit der Methode der Wahl für die Darstellung intrakranieller Strukturen in der Tumordiagnostik – der MRT.

In der hier dargestellten Studie wurden retrospektiv 45 Patienten (20 Frauen, 25 Männer, Alter: 18-78 Jahre) mit vorbehandelten, histologisch gesicherten Hirntumoren (8 niedriggradige Gliome (WHO Grad II), 11 anaplastische Gliome (WHO Grad III), 22 Glioblastome (WHO Grad IV), 4 Metastasen extraaxialer Malignome) und Verdacht auf Tumorrezidiv, sowie positiven Befunden in der IMT-SPECT, eingeschlossen. Ziel war es, die Relevanz der SPECT-MRT-Bildfusion bei der Diagnostik von operativ oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Hirntumoren einzustufen.

2.2.2.2 Nebenschilddrüsenzintigraphie: Planung von minimal invasiver Adenomresektion mit SPECT-MRT-Bildfusion

Die häufigste Ursache eines Hyperparathyreoidismus sind Nebenschilddrüsenadenome. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion mit einer Heilungsrate von bis zu 95% [83]. Die minimal invasive Resektion hypersezernierender Nebenschilddrüsen (NSD) ist eine vorteilhafte Alternative zur offenen Chirurgie, bedarf jedoch einer präzisen präoperativen Lokalisationsdiagnostik. Aufgrund der großen Lagevariabilität der Epithelkörperchen stellt das präoperative Auffinden der pathologisch veränderten NSD eine Herausforderung für die bildgebende Diagnostik dar. Als nuklearmedizinische Methode hat sich die Tc-99m-MIBI-Szintigraphie etabliert. Der Einsatz der SPECT verbessert hierbei die Sensitivität bei der Detektion der Adenome gegenüber der alleinigen planaren Szintigraphie [71, 72, 73]. Eine weitere Verbesserung der Lokalisationsgenauigkeit, insbesondere für die Planung minimal invasiver Chirurgie, kann die Bildfusion mit der MRT leisten, da hier die Topographie der Adenome in Bezug auf umgebende Strukturen (Gefäße, Nerven, etc.) hoch auflösend dargestellt werden kann.

Insgesamt wurden in dieser Studie Daten von 17 Patienten (9 Frauen, 8 Männer, Alter: 29-72 Jahre) analysiert, die an einem klinisch diagnostizierten primären Hyperparathyreoidismus

litten. Die Patienten wurden jeweils mit einer Tc-99m-MIBI Szintigraphie inklusive SPECT sowie einer Kontrastmittel gestützten MRT des Halses untersucht. Als Referenz diente das postoperative- bzw. histopathologische Ergebnis. Ziel war es, die Genauigkeit der Detektion und Topographie von SPECT, MRT, SPECT und MRT und SPECT-MRT-Fusion zu evaluieren.

2.2.2.3 Somatostatinrezeptorszintigraphie: Staging neuroendokriner Tumoren mittels retrospektiver SPECT-CT-Bildfusion

Neuroendokrine Tumoren (NET) werden neben ihrer Funktionalität auch nach der Lokalisation des Primärtumors klassifiziert. Weiterhin ist die Präsenz und Lokalisation von Metastasen von entscheidender Bedeutung für das weitere diagnostische und therapeutische Management sowie die Prognose [53, 86, 131]. Bei lokoregionär limitierter Ausdehnung der Tumorerkrankung kann eine Resektion in kurativer Intention erfolgen, was mit einer vergleichsweise guten Prognose einhergeht [41, 69, 70]. Auch die Entfernung von Lebermetastasen in kurativer oder palliativer Intention bedarf einer präzisen bildgebenden Diagnostik zur Planung [80, 107]. Somit ist für die Therapieentscheidung und die Verlaufskontrolle eine akkurate Erfassung und Lokalisation der Metastasen erforderlich. Während die Somatostatinrezeptorszintigraphie (SRS) eine hohe Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von NET-Manifestationen besitzt, besteht dennoch ein großes Potenzial für die Bildkorrelation zu anatomischen Verfahren, um die Lokalisationsgenauigkeit zu verbessern.

Es wurden insgesamt 38 Patienten (15 Frauen, 23 Männer, Alter: 36-83 Jahre) mit histologisch gesicherten metastasierten gastroenteropankreatischen NET, die mit Mehrphasen-CT und SRS, inklusive SPECT, untersucht wurden, eingeschlossen.

2.2.2.4 Somatostatinrezeptorszintigraphie: Staging neuroendokriner Tumoren mittels retrospektiver SPECT-CT-Bildfusion und integrierter SPECT-CT im Vergleich

Bei der räumlichen Zuordnung von szintigraphischen Befunden der SRS in der retrospektiven Fusion ergeben sich, trotz des großen Potenzials und der entscheidenden Verbesserung im Hinblick auf therapierelevante Informationen, technisch bedingte Limitationen. Ein vielversprechender Ansatz ist die prospektive Bildfusion mit simultaner Akquisition der SPECT- und CT-Daten mittels integrierter Kamerasysteme.

Es wurden insgesamt 27 konsekutive Patienten (11 Frauen, 16 Männer, Alter: 40-79 Jahre) mit histologisch gesicherten metastasierten gastrointestinalen NET, die mit diagnostischer

Mehrphasen-CT und SRS inklusive integrierter SPECT-CT untersucht wurden, eingeschlossen. Das Ziel der Arbeit war es, eine einfache „side by side“ Analyse von SPECT und diagnostischer CT, eine retrospektive Bildfusion aus SPECT und diagnostischer CT und eine integrierte SPECT-CT mit inhärenter Bildfusion der SPECT und Niedrigdosis-CT für das Staging und die Lokalisationsdiagnostik bei NET zu vergleichen.

2.2.2.5 Aminosäureszintigraphie: Rezidivdiagnostik von Kopf-/Halstumoren mit integrierter SPECT-CT

Eine frühe Rezidivdetektion bei strahlentherapeutisch behandelten Kopf-/Halstumoren kann die Therapieerfolgsrate und das Überleben verbessern [75]. Therapie begleitende Gewebsveränderungen nach Radiatio, wie z.B. Vernarbung und Distorsion der Gewebsschichten können die Rezidivdetektion mit der morphologisch orientierten Bildgebung (CT, MRT, US) erschweren [7, 13, 15, 18, 112]. Hier ist der Einsatz funktioneller Bildgebung, z.B. in Form einer IMT-SPECT vielversprechend. Jedoch bleibt die Beurteilung der funktionellen Bildgebung ohne anatomische Bezugspunkte schwierig. Hier besteht ein potenzielles Einsatzgebiet für die Fusionsbildgebung.

Es wurden 34 konsekutive Patienten mit histologisch gesicherten malignen Kopf-/Halstumoren, die chirurgisch und/oder onkologisch bzw. strahlentherapeutisch vorbehandelt waren, eingeschlossen. Alle Untersuchungen wurden an einem integrierten SPECT-CT-Gerät mit dem Tracer I-123-IMT erstellt. Als Referenz dienten histopathologische Aufarbeitungen von Biopsien und Resektaten und der klinische Verlauf. Ziel war es, die Wertigkeit der Fusionsbildgebung bei der Differenzierung von Rezidiv und Narbe zu bestimmen.

2.2.2.6 Perfusionsszintigraphie: Kontrolle von intraarteriellen Leberportsystemen mit integrierter SPECT-CT

Die Rolle der intraarteriellen Infusion von Chemotherapeutika zur regionalen Therapie von kolorektalen Lebermetastasen erfährt seit der kürzlichen Einführung minimal invasiv implantierter intraarterieller Leberportsysteme eine Neueinschätzung [64]. Minimal invasiv platzierte Systeme scheinen den chirurgisch eingebrachten Systemen, was die Offenheitsrate und die evtl. nötige Revisionsmöglichkeit angeht, prinzipiell überlegen zu sein. Andererseits ist eine Dislokation der Portkammer und des Katheters möglich, da die Katheterspitze nicht im Gefäß fixiert wird [39, 94, 101]. Das bedeutet, dass die Systeme vor Chemotherapiegabe kontrolliert

werden sollten, um eine ausschließliche Perfusion der gesamten Metastasen tragenden Leberanteile sicher zustellen. Die MRT und die CT mit Kontrastmittelinfusion über das Portsystem finden zur Darstellung des Perfusionsterritoriums keine breite Anwendung. Häufig hingegen werden szintigraphische und angiographische Kontrolluntersuchungen angewendet [57, 63]. Die szintigraphische Darstellung des Perfusionsterritoriums wird nachweislich durch die Anwendung der SPECT-Technik verbessert [116, 134]. Eine Kombination aus szintigraphischer Abbildung des Perfusionsterritoriums mit maximalem Kontrast gegenüber dem Hintergrund einer morphologischen Bildgebung zur anatomischen Zuordnung der Perfusionsareale erscheint vorteilhaft.

Es wurden 24 konsekutive Patienten (12 Frauen, 12 Männer, Alter: 36-80 Jahre) mit histologisch gesicherten Lebermetastasen kolorektaler Adenokarzinome eingeschlossen, die im Rahmen einer Phase-II-Studie mit intraarterieller Chemotherapie der Leber behandelt wurden. Alle Patienten wurden mit einer Portperfusionsszintigraphie inklusive integrierter SPECT-CT untersucht. Als Referenz diente die Zusammenschau aller im Verlauf angewandten Bildgebenden Modalitäten (präinterventionelle Multiphasen Mehrzeilen-CT, digitale Subtraktionsangiographie (DSA)) und der klinischen Daten. Ziel war es, die Fusionsbildgebung mittels integrierter SPECT-CT für die Kontrolle der Portperfusionsterritorien einzusetzen.

2.2.3 Nuklearmedizinische Untersuchungen

Für die einzelnen Studien fanden in Abhängigkeit der Fragestellungen die Tracer Tc-99m-MIBI, In-111-Pentetreotide, I-123-IMT und Tc-99m-MAA Anwendung.

2.2.3.1 Aminosäureszintigraphie bei Hirn- und Kopf-/Halstumoren

Für die nuklearmedizinische Tumordiagnostik mit radioaktiv markierten Aminosäuren liegen noch keine Leitlinien vor. Grundlage der Untersuchung ist die Darstellung des Aminosäuretransportes von IMT in Tumorzellen. Die modifizierte Markierung erfolgte auf Basis der Arbeit von Krummeich et al. (1994) [52].

Nach i.v. Applikation von 370 MBq I-123-IMT wurde die Untersuchung der Hirntumordiagnostik an eine Dreikopf-Gammakamera (Multispect 3, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Bildakquisition erfolgte in 120 Projektionswinkeln über 360° mit einem individuell minimal möglichen Radius (Matrix: 128x128, Energiefenster 20% (Zentrum

159 keV), gefilterte Rückprojektion, Butterworth-Filter (Frequenz 0,38, Nyquist, Ordnung 6), Chang-Korrektur, Schichtdicke 3,5 mm).

Die Untersuchungen der Kopf-/Halstumoren wurden an einer SPECT-CT Doppelkopf-Gammakamera (Energiefenster 20% (Zentrum 159 keV), FOV 540x400 mm, Matrix 128x128, Zoom 1,28, 60 Projektionen/360°, 30 s/Projektion, Millennium VG Hawkeye, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) angefertigt. Die Scanlänge betrug 40 cm von der Schädelbasis bis zum mittleren Drittel des Thorax reichend.

2.2.3.2 Nebenschilddrüsenzintigraphie

Die Nebenschilddrüsenzintigraphie beruht auf der Aufnahme des Radiopharmazeutikums in den Mitochondrien der Zielzelle. 500-600 MBq Tc-99m-MIBI (Cardiolite[®], Bristol-Myers Squibb GmbH, München, Deutschland) wurden i.v. appliziert. Es erfolgten planare Aufnahmen der Hals- und Thoraxregion 20 Minuten und 1,5 Stunden p.i. (Low-Energy-High-Resolution-(LEHR)-Kollimator, 64x64 Matrix, SP4, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) ergänzt durch eine SPECT-Untersuchung (LEHR-Kollimator, 128x128 Matrix, Akquisitionszeit 30 s/60 Projektionen, Dreikopf-Gammakamera Multispect 3, Siemens, Erlangen, Deutschland).

2.2.3.3 Somatostatinrezeptorzintigraphie bei neuroendokrinen Tumoren

Der Somatostatinrezeptorzintigraphie liegt die Bindung des radioaktiv markierten Somatostatin-Analogons Pentetreotide an neuroendokrine Tumorzellen auf Basis einer erhöhten Rezeptor-Expression (maßgebliche Affinität zu Somatostatinrezeptorsubtypen 2 und 5) zu Grunde. Für die Aufnahme- und Datenrekonstruktions-Parameter die Empfehlungen von Krenning et al. (1993) zur Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren berücksichtigt [51, 93]. Planare Ganzkörper-Aufnahmen erfolgten jeweils 4, 24 und ggf. 48 Stunden nach i.v. Applikation von 180-200 MBq In-111-Pentetreotide (Octreoscan[®], Tyco Healthcare, Petten, Niederlande). Fokale Mehrspeicherungen wurden dann weiter in SPECT-Technik untersucht. Die SPECT Aufnahmen von Thorax und Abdomen erfolgten 24 und/oder 48 Stunden p.i. an einer Doppelkopf-(Millennium VG Hawkeye, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland; Medium-Energy-General-Purpose-(MEGP)-Kollimatoren, FOV 540x400 mm, Matrix 128x128, iterative Rekonstruktion (OSEM)) bzw. Dreikopf-Gammakamera (Multispect 3, Siemens, Erlangen, Deutschland).

2.2.3.4 *Port-Perfusionsszintigraphie*

Für die Darstellung der Perfusionsterritorien der intraarteriellen Leberportsysteme wurden über ein arterielles Port-System 200 MBq Tc-99m-MAA (Pulmocis[®], Schering AG, Berlin, Deutschland) appliziert. Es folgten dynamische (5 s/Bild, Akquisitionszeit 1 min) und planare Aufnahmen des Abdomens (LEHR-Kollimator, FOV 400x440 mm, Einkopf-Gammakamera, SP6, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) ergänzt durch eine integrierte SPECT-CT (SPECT: LEHR-Kollimatoren, FOV 540x400 mm, Matrix 128x128, 120 Projektionen, 3° Schritte, 15 s/Projektion; CT: fester Anodenstrom bei 2,5 mA, 140 kV, Schichtdicke 10 mm, Matrix 128x128, Rotationszeit 13,5 s, OSEM-Algorithmus, 2 Iterationen, 10 Subsets, Vorfilterung: Butterworth-Filter (Frequenz 0,25, Ordnung 10), Nachfilterung: Butterworth-Filter (Frequenz 0,5, Ordnung 10); Inkremental-CT: Millennium VG Hawkeye, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland).

2.2.4 *Radiologische Untersuchungen*

Entsprechend der Anforderungen wurden native und/oder Kontrastmittel gestützte diagnostische CT- und MRT-Untersuchungen durchgeführt. In den nachfolgenden Abschnitten werden nicht immer die vollständigen Untersuchungsprotokolle sondern zum Teil nur die für die Koregistrierung und Bildfusion eingesetzten Untersuchungen dargestellt.

2.2.4.1 *MRT bei Hirntumoren*

Die MRT-Bildgebung erfolgte an 1,5 oder 3,0 Tesla Systemen und beinhaltete transversale T1-gewichtete sowie T2-gewichtete Sequenzen sowie „Fluid Attenuated Inversion Recovery“ (FLAIR)-Sequenzen. Zusätzlich wurden i.v. kontrastierte (Gadopentetate Dimeglumine, Magnevist[®], Schering AG, Berlin, Deutschland; 0,1 mmol pro Kilogramm Körpergewicht) T1-Sequenzen akquiriert.

2.2.4.2 *MRT bei Nebenschilddrüsenadenomen*

Die MRT-Untersuchung wurde mit einer Oberflächenhalsspule an einem 1,5 Tesla MRT (Magnetom SP63, Siemens, Erlangen, Deutschland und Gyroscan ACS-NT, Philips, Best,

Niederlande) erstellt. Es wurden T1- und T2- gewichtete Spinecho-Sequenzen vor und T1- gewichtete Aufnahmen nach Gabe des Kontrastmittels (0,2 mmol/kg KG Gadopentate Dimeglumine, Magnevist[®], Schering AG, Berlin, Deutschland) i.v. angefertigt (Schichtdicke 4mm (transversal und koronar), Field of View (FOV) 12-15 cm, Matrix 256x256). Die gleichen Sequenzen wurden zur Darstellung der oberen Thoraxhälfte benutzt (Schichtdicke 5mm, FOV 16-18 cm, Matrix 192 x 256).

2.2.4.3 *CT bei neuroendokrinen Tumoren*

Die CT-Aufnahmen erfolgten als native (Oberbauch) und Kontrastmittel gestützte dynamische 3-Phasenuntersuchung (80-100 ml Iopromid, Ultravist[®] 370, Schering AG, Berlin, Deutschland, Iod-Konzentration 370 mg/ml, Flussgeschwindigkeit 4 ml/s) arteriell (18 s Delay), portalvenös (40 s Delay) Oberbauch und venös (70 s Delay) Thorax und Abdomen) an einem 4-Zeilen-CT (Somatom Plus 4 Volume Zoom, Siemens, Erlangen, Deutschland) oder einem 16-Zeilen-CT (LightSpeed 16/Pro 16, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland; kollimierte Schichtdicke 1.25 mm, Detektorbreite 20 mm, FOV 50 cm, Matrix 512x512, Anodenstrom 350 mA, Röhrenspannung 120 kV, Rotationsdauer 0,5 s, Tischvorschub 13,75 mm/Gantry-Rotation, Weichteil-Rekonstruktions-Kernel).

2.2.5 *Koregistrierung und Bildfusion*

2.2.5.1 *Retrospektive SPECT-CT- und SPECT-MRT-Koregistrierung und Bildfusion*

Bei der angewandten Methodik der retrospektiven Bildfusion handelt es sich um eine Entwicklung aus unserem Hause, die unter Verwendung des graphischen Visualisierungs- und Entwicklungssystems AVS/Express (Advanced Visual Systems, Waltham, MA, USA) implementiert wurde [42, 59, 60, 96, 97]. Somit sind alle Arbeitsschritte von der Datenregistrierung über die Datentransformation bis zur Bildfusion über eine Oberfläche zu bedienen. Diese wurden auf einer SGI O2 Workstation (Silicon Graphics, Mountain View, CA, USA) erstellt.

Nach Importieren der ausgewählten Bilddatensätze von SPECT und MRT bzw. CT wurde zunächst die Registrierung und Transformation durchgeführt. Hierfür erfolgte zunächst eine manuell, rigide Überlagerung gefolgt von der automatischen Registrierung (je 3

Freiheitsgrade in Translation und Rotation). Hierfür wurde ein automatischer Voxel basierter Algorithmus auf Basis der „normalised mutual information“ eingesetzt. Nach der Registrierung und Transformation wurden die fusionierten Datensätze in koronarer und axialer Schichtführung visualisiert. Die Darstellung erfolgt als zweidimensionale Bildüberlagerung mit den, in Abhängigkeit der Signalintensität in ihrer Transparenz variierten, farbkodierten SPECT-Bilddaten auf die MRT- oder CT-Bilddaten, welche als Graustufenbild abgebildet wurden. Die fusionierten Abbildungen wurden dann auf Film bzw. Papier mit einem Farbdrucker dokumentiert.

Bei der Hirntumordiagnostik wurde eine gesonderte Software, das MPI-Tool (ATV Inc., Kerpen, Deutschland) für die Bildfusion eingesetzt [85]. SPECT-Daten wurden hier ebenfalls automatisch sowohl mit kontrastierten T1-gewichteten als auch mit FLAIR-Aufnahmen koregistriert. Auch mit dieser Software wird eine rigide Transformation durchgeführt, deren Algorithmus ebenfalls auf „normalised mutual information“ basiert.

2.2.5.2 *Integrierte SPECT-CT mit inhärenter Bildfusion*

Die für die aufgeführten Studien verwandte Doppelkopf-Gammakamera (Millennium VG Hawkeye, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) erlaubt die Messung der Absorption bei nuklearmedizinischen Emissionsdaten der SPECT Untersuchung mit einer rotierenden Festanoden-Röntgenröhre. Dieses Verfahren gestattet es, neben einer Schwächungskorrektur, die erhaltenen Transmissionstomogramme als anatomische Referenz mit den Emissionstomogrammen zu überlagern.

Da die CT-Einheit und Gammakameradetektoren in einem Gerät unmittelbar hintereinander angeordnet sind, kann eine Untersuchung des Patienten ohne Umlagerung auf dem selben Untersuchungstisch in einem Untersuchungsgang erfolgen. Durch diese Anordnung des Hybridgerätes ist der Abstand zwischen CT-Detektor und Aufnahmebereich der Gammakamera festgelegt. Dies ermöglicht eine Überlagerung beider Bilddatensätze, deren Koordinaten anhand der Tischposition definiert sind. Somit kann eine inhärente Bildfusion aus Röntgentransmissions- und Emissionstomographie erstellt werden.

Bei Anwendung der integrierten SPECT-CT erfolgte die CT-Untersuchung methodisch bedingt als Niedrigdosis-CT. Die rotierende Festanoden-Röntgenröhre wird bei nur 2,5 mA und 140 kV betrieben. Trotz der geringen Röhrenleistung lässt sich eine qualitativ hochwertige Absorptionskorrektur erreichen. Zusätzlich kann der Transmissionsdatensatz als anatomische

Referenz verwendet werden. Die Aufnahme der Röntgentransmissionstomogramme geschieht nach einer Übersichtsradiographie wahlweise vor oder nach der Aufnahme der Emissionstomogramme. Damit die Daten das Äquivalent des axialen Gesichtsfeldes der Gammakameradektoren von 40 cm abdecken, sind 40 Schnitte mit einer Dicke von 10 mm notwendig. Sie werden ohne Überlappung in jeweils 13 s pro Schnitt inkremental akquiriert. Das Stativ rotiert dabei mit maximal 2,5 Umdrehungen pro Minute. Es ergibt sich eine ungefähre Gesamtaufnahmedauer für die CT-Daten von 9 Minuten.

Für die Auswertung werden die Daten mittels gefilterter Rückprojektion in einer 128er Matrix rekonstruiert. Der berechnete Transmissionsdatensatz kann nun bei gleicher Größe der Matrix im Vergleich zum Emissionsdatensatz für eine inhärente Bildfusion direkt genutzt werden. Der resultierende, kombinierte Volumendatensatz kann an einer Workstation (eNtegra 2.5110, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland), mit der Möglichkeit der Visualisierung und Navigation in drei Schichtebenen bei entsprechender Fensterung ausgewertet werden. Die Befunddokumentation erfolgt digital bzw. als Bildausdruck.

2.2.6 *Datenanalyse*

In Abhängigkeit des jeweiligen Studiendesigns wurden die Bilddatensätze der einzelnen Bildgebenden Methode, ggf. der „side by side“ Analyse und der retrospektiven Bildfusion bzw. der integrierten SPECT-CT Bildfusion randomisiert von zwei bis drei erfahrenen Betrachtern im Konsens befundet. Die Läsionen und deren Lokalisation wurden dokumentiert. Zusätzlich wurde in einzelnen Studien der Einfluss der Bildfusion auf die Befundungssicherheit dokumentiert.

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Software SPSS 10.0.7 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und SAS, Release 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) erstellt. Die jeweiligen Tests sind den Publikationen (siehe Kapitel 3 / Relevante Originalarbeiten) zu entnehmen. Sensitivitäten, Spezifitäten, Genauigkeiten sowie positiv und negativ prädiktive Werte wurden mit den Standardformeln ermittelt.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 *Aminosäureszintigraphie: Rezidivdiagnostik von Hirntumoren mit SPECT-MRT-Bildfusion*

Bei 45 Patienten lag in 41 Fällen ein Tumorrezidiv bzw. –residuum vor. Bezüglich der anatomischen Zuordnung lieferte die Bildfusion signifikant sicherere Informationen als die „side by side“ Analyse ($p < 0,001$). In 10/45 Patienten (22 %) änderte die zusätzliche Information aus der Koregistrierung bzw. Bildfusion die diagnostische Interpretation der Untersuchungen. Bei 3 Patienten konnten die auffälligen Anreicherungen als physiologische Aktivität dem Striatum zugeordnet werden. Bei 2 Patienten projizierte sich die Mehraktivität eindeutig extrazerebral auf das Kraniotomieareal und war somit als Therapie induziert zu werten. Bei den übrigen 40 Patienten (78%) konnte die Verdachtsdiagnose eines Tumorrezidivs bestätigt werden, was mit dem weiteren klinischen Verlauf mit seriellen MRT-Untersuchungen, die ein progredientes Rezidivwachstum zeigten, übereinstimmte. In diesen Fällen änderte sich zwar nicht die Diagnose aufgrund der Bildfusion, aber bei der Bewertung der Tumorausdehnung zeigte sich ein Informationszugewinn. Bei 3 Patienten erbrachte die SPECT-MRT-Bildfusion den Befund einer Infiltration der kontralateralen Hemisphäre, und bei 2 Patienten einer Infiltration des Hirnstamms (11% der Fälle).

2.3.2 *Nebenschilddrüsenszintigraphie: Planung minimal invasiver Adenomresektion mit SPECT-MRT-Bildfusion*

Von den 17 eingeschlossenen Patienten unterzogen sich 11 Patienten einer unilateralen Parathyreoidektomie und sechs Patienten erhielten eine bilaterale zervikale Exploration. Eine histologische Befundsicherung bestand bei allen Patienten.

In der präoperativen Diagnostik konnten mit Hilfe der MRT 10 von 14 Adenomen (71%) der Nebenschilddrüse erfasst werden. Die Nebenschilddrüsenszintigraphie unter Anwendung der Früh- und Spätaufnahmen sowie der SPECT wies 12 von 14 Adenomen (86%) nach. Weiterhin

konnten mit beiden Methoden eine von drei Hyperplasien richtig positiv detektiert werden. Sowohl die MRT als auch die szintigraphische Untersuchung verfehlten den Nachweis von multiplen hyperplastischen Drüsen bei einem Patient.

Die retrospektive Bildfusion aus MRT und Tc-99m-MIBI-SPECT konnten bei allen Patienten mit einem positiven szintigraphischen Befund (n=13 Patienten) erfolgreich durchgeführt werden. Eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft wurde mit der Methode bei 7 von 13 Patienten erzielt (54%). Die Verbesserung bestand bei 5 von 13 Patienten in einer exakteren topographischen Zuordnung der szintigraphisch dargestellten Foki. Bei einem Patienten konnte hyperaktives Nebenschilddrüsengewebe von benachbarten Lymphknoten und in einem anderen Fall von einem Nervenganglion differenziert werden. Bei den verbliebenen 6 Patienten hatte das Ergebnis der retrospektiven Bildfusion keinen Einfluss auf die operative bzw. weitere klinische Strategie der Behandlung.

2.3.3 *Somatostatinrezeptorszintigraphie: Staging neuroendokriner Tumoren mittels retrospektiver SPECT-CT-Bildfusion*

In dieser Studien konnten die retrospektiven Bildfusionen von insgesamt 36 Patienten evaluiert werden. Bei den 36 Patienten zeigten sich in der SRS insgesamt 87 Läsionen, die entweder histologisch oder mittels klinischem und Bild gebendem Verlauf als NET Manifestationen gesichert werden konnten (Darm n=7, Pankreas n=13, mesenteriale Lymphknoten n=17, Lebermetastasen n=40 und andere Lokalisationen n=10). Die Fusionen von zwei Patienten wurden aufgrund von zu großer Abweichung der Lage der inneren Organe in den zu fusionierenden Datensätzen ausgeschlossen.

Bei alleiniger Betrachtung der SRS konnten von Betrachter A 57% (50/87) und von Betrachter B 61% (53/87) der Foki als definitiv positiv eingestuft und zugeordnet werden. Für die hepatischen Foki waren die Werte 45% (18/40) für Betrachter A und 58% (23/40) für Betrachter B. Bei zusätzlicher Verfügbarkeit von SRS-CT-Bildfusionen erreichte Betrachter A eine korrekte definitiv positive Wertung in 91% (79/87) und Betrachter B in 93% (81/87) der Läsionen. Bei alleiniger Betrachtung der Leberherde ergaben sich Werte von 98% (39/40) für Betrachter A und

100% (40/40) für Betrachter B. Die Verbesserung der Befundungssicherheit war signifikant ($p < 0,0001$).

Einfluss auf die Behandlungsplanung hatte die Bildfusion in ca. einem Fünftel der Patienten (7/36), bei denen eine verbesserte Lokalisierung in 14/87 (16%) Läsionen den therapierelevanten Faktor darstellte. Dies führte bei vier der Patienten zu einer Enukleation der Lebermetastasen, und bei einem Patienten zu einer atypischen Leberteilektomie. Bei einem Patienten mit unklarer Primärtumorlokalisation konnte der Tumor detektiert, anatomisch exakt im Ileum lokalisiert und reseziert werden. Bei einem weiteren Fall konnte ein NET des Pankreasschwanzes mit Infiltration der Milz erfasst und die adäquate chirurgische Therapie mit Pankreasschwanzresektion und Splenektomie vorgenommen werden.

2.3.4 *Somatostatinrezeptorzintigraphie: Staging neuroendokriner Tumoren mittels retrospektiver SPECT-CT-Bildfusion und integrierter SPECT-CT im Vergleich*

Als nächster Schritt wurde der Stellenwert der integrierten SPECT-CT im Vergleich zur retrospektiven Bildfusion und einer „side by side“ Analyse bei 27 Patienten mit histologisch gesichertem neuroendokrinen Tumor evaluiert. Zwei Patienten wurden aus der Studie aufgrund von Bewegungsartefakten für die Erstellung der retrospektiven Bildfusion ausgeschlossen.

Es erfolgte die Bewertung der topographischen Zuordnung von Foki mit pathologisch erhöhter Somatostatinrezeptor-Expression als Korrelat von neuroendokrinen Tumoren bzw. deren Metastasen zu dem Skelett, der Leber, abdominellen Lymphknoten und anderen Lokalisationen. In der Bewertung der Skelettläsionen war die „side by side“ Analyse bzw. die retrospektive Bildfusion aufgrund der Lokalisationsgenauigkeit der Multislice-CT mit einer Korrektheit von 100% (21/21) der integrierten SPECT-CT mit 20/21 Manifestationen (95%) überlegen.

In der Bewertung der Leberläsionen ergab sich für die Segmentzuordnung allein mit der SPECT eine Korrektheit von 81% (26/32), mit der „side by side“ Analyse und der retrospektiven Fusion von 81% (26/32) sowie mit der integrierten SPECT-CT von 91% (29/32).

Hinsichtlich der abdominellen Lymphknoten wurde die Bewertung in zwei Gruppen unterteilt - intraperitoneale Lymphknoten (n=6) und retroperitoneale bzw. pelvine Lymphknoten

(n=11). Eine regionale Zuordnung war sowohl mit der „side by side“ Analyse als auch mit der integrierten SPECT-CT für alle 17 Foki möglich. Die Identifizierung und Zuordnung von Lymphknoten gelang nur begrenzt bei 10/17 Foki mit Hilfe der „side by side“ Analyse bzw. 12/17 mit der integrierten SPECT-CT. Die retrospektive Fusion zeigte hier mit 15/17 Lymphknoten die höchste Korrektheit. Die Zuordnung der mediastinalen Lymphknoten zeigte für die retrospektive Fusion und die integrierte SPECT-CT übereinstimmende Ergebnisse mit einer Korrektheit von 87,5% für beide Methoden. Die „side by side“ Bewertung erbrachte eine Korrektheit von nur 63%.

Zusammenfassend erwiesen sich beide Methoden der Bildfusion gut geeignet für eine Verbesserung der Lokalisationsgenauigkeit von NET Manifestationen und sind der Betrachtung mittels „side by side“ Analyse insbesondere in der Detektion und Zuordnung von Lymphknotenmetastasen deutlich überlegen.

2.3.5 Aminosäureszintigraphie: Rezidivdiagnostik von Kopf-/Halstumoren mit integrierter SPECT-CT

Mit dem Einsatz von radioaktiv markierten Aminosäuren und der integrierten SPECT-CT wurde der Stellenwert der Methode für die Erfassung von Tumorrezidiven bzw. Resttumorgewebe bei Kopf-/Halstumoren evaluiert. Bei insgesamt 34 Patienten lagen Tumorresiduen bzw. -rezidive in 26 Fällen vor. Mit Hilfe der Bildfusion konnte ein Tumorrezidiv bei 22/26 Patienten korrekt nachgewiesen werden. Falsch-negative Befunde wurden bei vier Patienten aufgezeigt. Von den 22 Patienten mit Rezidiv handelte es sich bei 15 Patienten um ein Lokalrezidiv, welches mit Hilfe der SPECT-CT korrekt identifiziert und lokalisiert werden konnte. Bei den übrigen 7 Patienten konnten zervikale Lymphknotenmetastasen korrekt nachgewiesen, und in einem Fall ein Lokalrezidiv ausgeschlossen werden. Durch den Einsatz der integrierten SPECT-CT war es möglich pathologische Nuklidspeicherungen sicher von physiologischen Anreicherungen des Oropharynx und der Speicheldrüsen zu differenzieren und ein Rezidiv der Erkrankung mit hoher Sensitivität (85%) nachzuweisen.

2.3.6 *Perfusionsszintigraphie: Kontrolle von intraarteriellen Leberportsystemen mit integrierter SPECT-CT*

In diese Studie wurden 24 Patienten mit arterieller Leberportanlage eingeschlossen. Mit Hilfe der additiven SPECT-CT im Rahmen einer Portperfusionsszintigraphie sollte die potentielle Verteilung der Chemotherapie in die einzelnen Lebersegmente überprüft werden.

Bei 3/24 Patienten kam es zu einem Nachweis einer extrahepatischen Perfusion. In einem Fall mit vermuteter extrahepatischer Perfusion konnte diese sicher ausgeschlossen werden.

Mit Hilfe der integrierten SPECT-CT und der inhärenten Bildfusion konnten Perfusionsalterationen auf lobärer Ebene in 100% korrekt dargestellt werden. Mit Hilfe der planaren Aufnahmetechnik gelang dies in 67%, bzw. unter Betrachtung der alleinigen SPECT-Untersuchung in 86% der Lobi. Betrachtet man die Perfusion der einzelnen Lebersegmente (n=138) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Überlegenheit der SPECT-CT im Vergleich zur SPECT allein (Korrektheit 100% vs. 84%; $p < 0,001$).

Aufgrund der Durchführung der Portszintigraphie ergab sich eine Änderung der Therapie bei 8/24 Patienten (33%), bei zwei dieser Patienten war die Erfassung des Befundes nur durch den Einsatz der SPECT-CT möglich.