

4 Diskussion

4.1 *Klinische Überlegungen bei der Bildfusion von SPECT und CT/MRT*

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Originalarbeiten stellen die verschiedenen Methoden der Koregistrierung und Bildfusion mit funktioneller nuklearmedizinischer Diagnostik und morphologisch orientierten radiologischen Bild gebenden Verfahren dar. Die Arbeiten befassen sich dabei mit einzelnen speziellen klinischen Fragestellungen, bei denen der Einsatz der Bildfusion, aufgrund des grundsätzlich komplementären Charakters der Untersuchungstechniken, zwar prinzipiell vielversprechend ist, aber eine Evaluation der tatsächlichen additiven Wertigkeit gegenüber einer alleinigen vergleichenden Betrachtung der Einzelmodalitäten bislang nicht abschließend oder zum Teil überhaupt nicht erfolgte.

Der klinischen Validierung lagen insgesamt 209 Fusionsdatensätze zu Grunde, die vorrangig mit retrospektiver Koregistrierung und Bildfusion (n=121) sowie mittels integrierter SPECT-CT (n=88) angefertigt wurden. Unter Berücksichtigung der hier vorgestellten fünf unterschiedlichen Indikationsgebiete wurde insgesamt eine Verbesserung der Lokalisationsdiagnostik in bis zu 54% der untersuchten Fälle erreicht. Ein Einfluss der Bildfusion auf die Änderung der Therapie wurde in 11 bis 33% der untersuchten Patienten nachgewiesen [3, 5, 6, 20, 89, 100]. Die behandelten Fragestellungen aus unterschiedlichen medizinischen Fachbereichen wie der Endokrinologie, der Chirurgie, der Onkologie oder der Radioonkologie sind grundsätzlich, auch was die verwendeten Radiopharmazeutika anbelangt, verschieden. Sie zeigen jedoch exemplarisch sehr repräsentativ die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten sowie technischen Limitationen in der klinischen Anwendung und spiegeln gleichsam die Vielseitigkeit und breite Anwendbarkeit der Koregistrierung und Bildfusion wider.

4.1.1 *Bildfusion von IMT-SPECT und MRT in der Hirntumordiagnostik*

Die Magnetresonanztomographie ist heutzutage in der Diagnostik hirneigener Tumoren ein unverzichtbarer Standard. Die Methode verfügt über eine hohe Auflösung und einen hohen Weichteilkontrast, was unter anderem eine Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz erlaubt. Störungen der Bluthirnschranke lassen sich durch Verwendung geeigneter

Kontrastmittel nachweisen. Bei der Diagnostik hirneigener Tumoren ermöglicht dies insbesondere eine Differenzierung höhergradiger von niedriggradigeren Gliomen, da letztere typischerweise keine Bluthirnschrankenstörung und damit keine Signalintensitätssteigerung nach Kontrastmittelapplikation erkennen lassen. Eine diagnostische Lücke, die die MRT nicht zu schließen vermag, entsteht häufig bei der Unterscheidung postoperativer oder Therapie assoziierter Veränderungen im Gegensatz zu Rest- oder Rezidivtumoranteilen, die einander morphologisch und in Bezug auf ihre Kontrastmittelanreicherung ähneln können. Eine weitere Schwäche der rein morphologischen MRT, die besonders bei niedrig- oder mittelgradigen Gliomen ins Gewicht fallen kann, ist eine mangelhafte Differenzierbarkeit von Tumorgliose und begleitendem Ödem [11, 21, 58].

Als erste nuklearmedizinische Methode kam in der Diagnostik hirneigener Tumore die F-18-FDG-PET zum Einsatz [22]. Hier stellte sich allerdings heraus, dass wegen des physiologischerweise hohen Glukosestoffwechsels der grauen Substanz eine Abgrenzung von Tumorgewebe nur eingeschränkt möglich war [19]. Mit Einführung des Proteinstoffwechselmarkers C-11-Methionin (MET) konnte dank eines verbesserten Bildkontrasts zwischen niedriggradig bzw. hochgradig malignen Hirntumoren und nicht-neoplastischem Gewebe differenziert werden. Neben der präzisen Definition der Tumorausdehnung ist auch eine zuverlässige Detektion von Tumorrezidiven möglich [48, 78, 103]. Eine Anwendung von PET mit C-11-Methionin sowie mit einem neueren Tracer F-18-Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET) in der klinischen Routine wird durch hohe apparative und logistische Anforderungen, die mit dieser Methode verbunden sind, erschwert.

Die Suche nach einem für die SPECT geeigneten Radiopharmazeutikum führte zur Entwicklung des alternativen Aminosäureanalogons I-123-IMT. Da SPECT fähige Gammakameras vielerorts zur Verfügung stehen, erscheint mit Einführung des Tracers I-123-IMT eine weitere Verbreitung der Methode möglich [9]. Obwohl IMT lediglich ein Marker des Aminosäuretransports darstellt und nicht in zerebrale Proteine eingebaut wird, konnten Studien zeigen, dass die Ergebnisse der IMT-SPECT und MET-PET im wesentlichen übereinstimmen [56]. Diese Übereinstimmung wird dadurch erklärt, dass auch bei der MET-PET bzw. FET-PET der gesteigerte Aminosäuretransport die dominierende Rolle für die Signalgebung bei Gliomen spielt [45]. Wie auch für das C-11-Methionin, ließ sich bei IMT nachweisen, dass die ermittelten Tumor/Background-Quotienten die Tumoraktivität widerspiegeln und nicht durch unspezifische Störungen der Bluthirnschranke erklärlich sind.

Mehrere Studien belegen die Wertigkeit der IMT-SPECT für die Früherkennung der Rezidive von Hirntumoren, der Differenzierung des Tumorgewebes von Nekrose und Ödem nach Operation sowie die Bestimmung des Biopsieortes bzw. des Zielvolumens für eine stereotaktische Bestrahlung [32, 34, 45, 127]. Aufgrund der hohen Spezifität von IMT wird eine sichere Abgrenzung des Tumorgewebes und somit des Zielvolumens möglich [34, 88, 89, 110].

Da es jedoch auch beim Einsatz von IMT zu einer physiologischen Mehranreicherung in den Basalganglien und im Cerebellum kommen kann, ist eine Abgrenzung von Tumorgewebe in diesen Regionen bzw. angrenzenden Arealen nur eingeschränkt möglich. Diese Problematik der erschwerten Abgrenzung physiologischer Anreicherungen spiegelt sich in 3 falsch positiven Fällen unter alleiniger Betrachtung der IMT-SPECT in der dargestellten Analyse wider. Eine Fehlinterpretation konnte mit Hilfe der retrospektiven Bildfusion aus IMT-SPECT und MRT aufgrund einer eindeutigen anatomischen Zuordnung vermieden werden. Eine weitere Quelle falsch positiver Befunde in der IMT-SPECT ist die postoperativ bedingte extrazerebrale Anreicherung in der Kraniotomieregion. Auch hier konnten mit Hilfe der Bildfusion Fehlinterpretationen in zwei Fällen umgangen werden.

Im Gegensatz zur Fusion von FDG-PET und MRT, die der Differenzierung der Tumoraktivität von starker physiologischer Hintergrundaktivität dient, hat die Bildfusion von IMT-SPECT und MRT im Vergleich einen noch höheren Stellenwert [6, 79, 132]. IMT zeigt eine nur sehr geringe Hintergrundspeicherung, so dass die Fusion zur genauen und sicheren anatomischen Lokalisierung von Herdbefunden erforderlich ist [6]. Die präzise Begrenzung des Tumors ist entscheidend und beeinflusst die Wahl der weiterführenden Therapie [34]. In der vorliegenden Studie lieferte die Bildfusion aus IMT-SPECT und MRT wichtige Informationen zur Tumorlokalisierung und Ausdehnung in 10/45 (22%) Patienten. Bei 5 Patienten, die für eine chirurgische Nachresektion oder eine Strahlentherapie evaluiert worden sind, zeigte die Bildfusion eine Infiltration des Hirnstamms oder der kontralateralen Hemisphäre, was eine Kontraindikation für die chirurgische Therapie darstellte, bzw. die Bildinformation für die Strahlentherapieplanung entsprechend berücksichtigt werden konnte.

Die retrospektive Bildfusion von IMT-SPECT mit MRT verbessert die Interpretationsgenauigkeit der IMT-SPECT, wobei gerade durch Steigerung der Spezifität ein relevanter Einfluss auf die Lokalisationsgenauigkeit und das therapeutische Management nachgewiesen werden konnte.

4.1.2 Bildfusion bei der Nebenschilddrüsenszintigraphie

Die Rolle der bildgebenden Methoden für die Erfassung von Adenomen der Nebenschilddrüse wird unverändert kontrovers diskutiert. Der vermehrte Einsatz unilateraler bzw. minimal invasiver chirurgischer Verfahren erfordert eine veränderte Strategie der präoperativen Diagnostik [120].

Die Ultraschalluntersuchung stellt aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Verfügbarkeit die Methode der Wahl vor geplanter Operation dar. Eine deutliche Einschränkung ist jedoch bei der Erfassung von ektopen, insbesondere mediastinal lokalisierten Adenomen, die bei ca. 10-20% der Fälle vorliegen, festzuhalten [1, 68]. Dieser Nachteil kann durch den Einsatz der MRT-Untersuchung überwunden werden. Für die Erfassung von mediastinalen Lokalisationen konnten Sensitivitäten bis 71% erreicht werden. Allerdings besteht auch mit der Anwendung der MRT ein eingeschränkter Nachweis hyperplastischer Nebenschilddrüsen [62].

Als weitere sensitive und spezifische Methode steht die Tc-99m-MIBI-Szintigraphie in Zwei-Phasen-Technik zur Verfügung. Die Traceranreicherung in NSD-Adenomen bzw. hyperplastischen Nebenschilddrüsen beruht auf verschiedenen Faktoren, wie Größe, Grad des Funktionszustandes, Zellzusammensetzung und weiterer Parameter, wie P-Glykoprotein- oder MDR-(Multi Drug Resistance)-Protein-Expression [14, 72, 73, 90, 117, 118, 126].

Aufgrund der Tatsache, dass kleine Adenome bzw. große Adenome mit einem kleinen funktionellen Anteil nur eine geringe Nuklidspeicherung aufweisen oder durch physiologische Anreicherungen in planaren Aufnahmen verdeckt werden (z.B. Schwächung mediastinaler Foki bzw. physiologische Anreicherung durch Schilddrüsengewebe) kann diese methodische Limitation durch den Einsatz der SPECT-Technik überwunden werden. Die SPECT ermöglicht eine bessere Differenzierung von pathologischem Uptake und eine deutliche Verbesserung der topographischen Zuordnung, insbesondere ektoper Foki [30]. Gegenüber der planaren Szintigraphie konnte eine Verbesserung der Sensitivität bis zu 24% erreicht werden. Während mit der SPECT eine korrekte Lateralisierung der Adenome in 95-96% ermöglicht wird, ist die exakte topographische Zuordnung, der entscheidende Faktor für die minimal invasiven chirurgischen Verfahren, nur in ca. 80% erfolgreich gewesen [72, 73]. Aus diesem Grund ist die Korrelation der szintigraphischen Befunde mit der anatomisch orientierten Bildgebung erforderlich. Auch wenn eine rein visuelle Korrelation häufig eine ausreichende Zuordnung ermöglicht, bleiben die Einschränkungen der „mentalen“ Fusion bei sehr kleinen Läsionen bestehen [46]. Darüber hinaus schränken Schilddrüsenknoten, die bei ca. 30% aller Patienten mit

Hyperparathyroidismus in Europa ebenfalls vorhanden sind, nicht nur die Beurteilung der Szintigraphie und morphologischen Schnittbildgebung, sondern auch die daraus resultierende „mentale“ Bildfusion ein [30, 49, 50, 68, 72, 73, 83, 91].

Als Lösungsansatz wurde die retrospektive Bildfusion, basierend auf Volumendatensätzen der MRT und MIBI-SPECT, gewählt. Mit beiden Untersuchungsmethoden kann die Halsregion und das Mediastinum erfasst werden. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden von Rubello et al. (2002) CT-Datensätze als morphologische Grundlage für eine retrospektive Fusion gewählt [98]. Ebenso wurden SPECT-CT-Hybridsysteme für die Diagnostik der Nebenschilddrüsenadenome erfolgreich eingesetzt [25, 46, 50]. Allerdings muss auf das eingeschränkte diagnostische Potenzial eines SPECT-CT-Hybridsystems im Vergleich zur MRT-Untersuchung hingewiesen werden, da letztere bereits als Einzelmodalität einen hohen diagnostischen Stellenwert für die Erfassung von Nebenschilddrüsenadenomen besitzt [62]. In unserem Patientenkollektiv konnte durch den Einsatz der MIBI-SPECT-MRT-Bildfusion ein diagnostischer Zugewinn bei 54% der mit Bildfusion bewerteten Patienten erzielt werden. Auch andere Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass die Durchführung einer Bildfusion die Lokalisationsdiagnostik von thorakalen Adenomen therapierelevant verbessert [47, 98]. Letztlich muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass im klinischen Alltag oftmals die Kombination aus Ultraschall und MIBI-Szintigraphie für die Diagnostik zervikaler Nebenschilddrüsenadenome ausreichend ist. Allerdings ist unter dem Gesichtspunkt der Kosteneffizienz der höhere Kostenaufwand durch die MRT-Diagnostik bei Verdacht auf eine ektopie Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen gerechtfertigt [100, 128].

Eine weitere Indikation der SPECT-MRT-Bildfusion besteht bei persistierendem Hyperparathyreoidismus, wenn postoperative narbige Veränderungen sowohl die Ultraschalluntersuchung als auch die operative zervikale Exploration in ihrer Wertigkeit deutlich einschränken [33].

Zusammenfassend wird durch eine optimierte präoperative Bildgebung die Rate der bilateralen zervikalen Exploration reduziert und damit unilaterale bzw. minimal invasive Nebenschilddrüsenresektionen ermöglicht. Verfahren, die sich durch verringerte Komplikationsraten, geringere Morbidität, bessere kosmetische Ergebnisse sowie durch eine Gesamtkostenreduktion auszeichnen [120].

4. 1. 3 *Bildfusion beim Staging neuroendokriner Tumoren*

Neuroendokrine Tumoren stellen eine sehr seltene Tumorerkrankung dar. Sie umfassen eine heterogene Gruppe von Tumoren neuroektodermalen Ursprungs, welche sich sowohl durch ihre biochemischen Eigenschaften und Funktionalität als auch durch ihre Primärlokalisierung sowie ihr Wachstums- und Ausbreitungsverhalten deutlich unterscheiden [41, 77, 86].

Die Heterogenität dieser Tumoren und ihre geringe Inzidenz erschweren die Erarbeitung eines allgemein gültigen diagnostischen Algorithmus. Wegweisend ist daher die Entwicklung standardisierter Algorithmen für die bildgebenden Verfahren durch die „European Neuroendocrine Tumour Group“ (ENET) zu werten, die Konsensempfehlungen für die einzelnen Tumorsubtypen erarbeitet hat [86, 93]. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass eine effiziente und präzise Diagnostik von NET ein interdisziplinäres Zusammenwirken von bildgebenden nuklearmedizinischen und radiologischen sowie auch endoskopischen Verfahren erfordert [4].

Insbesondere die Detektion des Primärtumors stellt wegen der oft kleinen Tumoren und der Möglichkeit multipler synchroner Tumormanifestationen eine besondere Herausforderung dar. Dies trifft vor allem für Tumoren des Jejunums und Ileums zu, welche, entgegen den Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts bzw. des Dick- und Enddarms, endoskopischen Verfahren nur eingeschränkt zugänglich sind. In dieser Hinsicht ist die nuklearmedizinische Diagnostik bislang unübertroffen. Der funktionelle Tumornachweis basiert auf der Eigenschaft der dem Neuroektoderm entstammenden Zellen, auch bei maligner Transformation weiterhin Hormone oder Hormonvorstufen zu synthetisieren bzw. charakteristische Rezeptoren zu exprimieren. Zum einen erfolgt die Visualisierung daher durch die radioaktive Markierung von Substraten für die Synthese von biogenen Aminen bzw. Hormonvorstufen, zum anderen können gezielt markierte Peptid-Verbindungen zur Lokalisation tumorspezifischer Membranrezeptoren eingesetzt werden, um so eine Tumorsuche bzw. ein Staging auf funktioneller Basis leisten zu können [3, 4, 51, 76].

Die vorrangig zu erwägende Therapie bei NET besteht in der Tumorresektion, welche im Falle einer lokal begrenzten Tumorerkrankung den einzigen kurativen Therapieansatz darstellt [41, 69, 70]. Unter gleicher Intention kann bei hepatischer Metastasierung eine Enukleation, Segmentresektion oder Hemihepatektomie erfolgen, wenn die Metastasierungslokalisationen mittels präoperativer Diagnostik präzise festgelegt wurden [80]. Für die Erfassung von Lebermetastasen mit der CT konnten Sensitivitäten bis zu 78% erreicht werden, unzureichend

zeigte sich jedoch die Erfassung von Primärtumorlokalisationen im Magen-Darm Trakt [4, 115]. Weiterhin ist die präzise Lokalisation und Ausbreitungsdiagnostik entscheidend für die Erfassung von Tumorrezidiven, wo insbesondere die Differenzierung zwischen posttherapeutischem fibrotischen Gewebe und erneutem Tumorwachstum mit morphologischer Bildgebung allein nicht eindeutig möglich ist. Gerade für diese Fälle besitzt die funktionelle Untersuchung mittels SRS einen hohen Stellenwert. In Abhängigkeit des exprimierten Rezeptorsubtyps können Sensitivitäten für die Detektion der Primärtumorlokalisation bis zu 97% erzielt werden [2, 111]. Eine weitere Verbesserung der Lokalisationsdiagnostik erbrachte die Anwendung der SPECT-Technik. Einschränkend, auch für den Einsatz der SPECT, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass 36% der erfassten Somatostatinrezeptor positiven Läsionen nicht definitiv anatomisch lokalisiert werden konnten [3].

Aufgrund der Tatsache, dass keine der o.g. Bild gebenden Methoden alleine die Anforderungen einer optimalen Therapieplanung erfüllt, hat sich die Kombination der zwei Untersuchungsmethoden SRS und CT im klinischen Alltag durchgesetzt, um die Frage der Primärtumorlokalisation und der Ausbreitung der Erkrankung zu beantworten [3, 4]. Wie auch bereits am Beispiel der Nebenschilddrüsenadenome gezeigt, liegen aber für die rein „mentale Fusion“ der verschiedenen Bilddatensätze Einschränkungen der Korrektheit vor [46].

Die vorliegende Studie zeigt, dass der verwendete Registrierungsalgorithmus für die retrospektive Bildfusion nicht nur die anatomische Zuordnung von szintigraphischen Foki bei beiden Befundern signifikant verbessert hat, sondern gleichzeitig auch die diskrepanten Zuordnungen reduziert wurden, was mit Resultaten anderer Arbeitsgruppen im Hinblick auf eine verbesserte topographische Zuordnung übereinstimmt [25, 82, 84]. Diese positiven Ergebnisse konnten auch für die Subgruppe der hepatischen Herde und deren segmentaler Zuordnung mittels Bildfusion bestätigt werden. Weiterhin konnten der Nachweis von Tumorrezidiven und die Differenzierung zwischen nodalen und extranodalen Manifestationen verbessert werden. Aus dem Einsatz der Bildfusion resultierte eine Änderung der Therapiestrategie in ca. 20% der Fälle. Insbesondere in der korrekten Zuordnung der Lebermetastasen konnte durch Enukleationen bei fünf Patienten ein kurativer Therapieansatz erreicht werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die retrospektive Bildfusion aus SRS-SPECT und Spiral-CT eine zuverlässige Methode mit hoher Treffsicherheit für das Staging von NET des gastroenteropankreatischen Systems darstellt.

In einem zweiten Schritt wurde die Methode der vergleichenden Betrachtung („side by side“ Analyse) von separat akquirierten Spiral-CT- und SRS-Bildern (inklusive SPECT), mit der retrospektiven Bildfusion von separat akquirierten Spiral-CT- und SRS-SPECT-Daten und der

Fusion aus SRS-SPECT- und Niedrigdosis-CT-Daten, generiert an einem SPECT-CT-Hybridgerät im Rahmen der Diagnostik von NET verglichen. Sowohl die retrospektive als auch integrierte Bildfusion wiesen eine höhere Korrektheit im Vergleich zur „mentalen Fusion“ für die Lokalisierung szintigraphischer Foki auf (86% versus 94% und 91%). Diese niedrigere Korrektheit für die „side by side“ Analyse steht in Übereinstimmung mit der aus der Literatur verfügbaren Daten, insbesondere wenn in der morphologischen Bildgebung keine Markerläsion eindeutig zu identifizieren war [46].

Die Fusionsmethoden waren untereinander nahezu gleichwertig in der Genauigkeit der topographischen Zuordnung von szintigraphischen Foki, wobei nochmals hervorzuheben ist, dass eine korrekte und sichere anatomische Zuordnung nicht nur für das therapeutische Management wichtig sein kann, sondern auch die Dignitätsbeurteilung erleichtert. Zur Verdeutlichung sei erwähnt, dass der verwendete Tracer (In-111-Pentetreotide) physiologischerweise biliär und renal ausgeschieden wird und trotz sequenzieller Bildgebung an 2-3 aufeinander folgenden Tagen eine physiologische Nuklidretention nicht immer sicher von einer pathologisch bedingten Mehranreicherung differenziert werden kann. Mit Hilfe der Bildfusionsmethoden konnte diese Problemstellung gelöst werden. Die Unterschiede der beiden Fusionsmethoden bezogen auf die untersuchten Körperregionen lassen sich in erster Linie durch technische Eigenheiten erklären, und werden im Kapitel 4. 2 „Technische Überlegungen bei der Bildfusion von SPECT und CT/MRT“ diskutiert.

Zusammenfassend ist die Bildfusion für die Primärtumorsuche und das Staging bei NET-Patienten der alleinigen vergleichenden Betrachtung der separaten Bilddatensätze überlegen. Die Genauigkeit der Fusion mittels integrierter SPECT-CT und retrospektiver Bildfusion ist vergleichbar, so dass beide Modalitäten eine adäquate Option im klinischen Einsatz darstellen.

4. 1. 4 Bildfusion bei der Rezidivdiagnostik von Kopf-/Halstumoren

Während sich die IMT-SPECT als eine valide Methode für die Hirntumordiagnostik, insbesondere unter Berücksichtigung der Bildfusion erwiesen hat, liegen für die Diagnostik extrakranieller Tumoren noch keine umfassenden Ergebnisse vor [6, 67, 87, 88, 102].

Der Stellenwert der IMT-SPECT für die Diagnostik von Kopf-/Halstumoren wurde erstmals von Flamen et al. (1998) untersucht [26]. Hier konnte der Primärtumor in 10 von 11 Fällen und Lymphknotenmetastasen in 9 von 16 Patienten nachgewiesen werden. Bei einer

weiteren Studie bestand bei 21 Patienten der Verdacht auf ein Tumorrezidiv im Kopf-/Halsbereich. Ein Rezidivtumor konnte mit einer Sensitivität von 93% nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte auch das Ansprechen auf die Therapie vorhergesagt werden [23, 24].

In der hier vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass durch den Einsatz der integrierten SPECT-CT eine korrekte Differenzierung zwischen Rezidiv eines Kopf-/Halstumors und posttherapeutischen Veränderungen in 85% der untersuchten Fälle gelang. Besonders zu berücksichtigen ist die Tatsache, dass die Methode nicht nur bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen validiert wurde, sondern sich auch weitere Tumorentitäten (z.B. Adenokarzinom, Adenozytisches Karzinom) als IMT-positiv erwiesen. Diese Beobachtung erlaubt die Annahme, dass die IMT-SPECT-CT auch für weitere histologisch unterschiedliche Entitäten von Kopf-/Halstumoren für die Rezidivdiagnostik eingesetzt werden könnte.

Einschränkend muss der retrospektive Ansatz der Studie berücksichtigt werden, der keinen systematischen Vergleich zwischen der integrierter SPECT-Niedrigdosis-CT mit einer diagnostischen Spiral-CT bzw. einer MRT ermöglicht. Bei 19 von 34 Patienten wurde die IMT-SPECT aufgrund nicht eindeutiger Befunde in der MRT oder CT initiiert. Wegen dieses Selektions-Bias kann die Frage, ob die kombinierte SPECT-CT vergleichbare Ergebnisse wie eine retrospektive Fusion der IMT-SPECT mit diagnostischem CT bzw. MRT liefert in dieser Patientengruppe nicht beantwortet werden. Weiterhin muss der geringe Anteil an rezidivfreien Patienten (8 von 34) erwähnt werden, weshalb auf eine Berechnung der Spezifität verzichtet wurde.

4. 1. 5 Bildfusion bei der Kontrolle intraarterieller Leberports

Bei der Portperfusionsszintigraphie intraarterieller Leberports vor Beginn einer regionalen Chemotherapie von Lebermalignomen sind zwei Kernaussagen für den Fachkliniker und interventionellen Radiologen von Bedeutung. Zum einen ist der Ausschluss extrahepatischer Anreicherungen als Korrelat einer Fehllage bzw. eines Shunts und der damit verbundenen gastrointestinalen möglichen Morbidität (abdominelle Schmerzen, gastroduodenale Mukositis oder Ulcera etc.) entscheidend [133, 134]. Im weiteren ist von prognostischer Bedeutung, ob die gesamte Leber, insbesondere die metastatisch betroffenen Anteile ausreichend über das Portsystem perfundiert werden. Beide Aussagen verlangen nach einer hoch kontrastierten Darstellung des Perfusionsterritoriums des Portkatheters, was durch die Perfusionsszintigraphie

mittels Tc-99m-MAA ermöglicht wird [133, 134]. Zusätzlich wird eine anatomisch exakte Zuordnung der Nukliddistribution benötigt, um extrahepatische Anreicherungen, beispielsweise in der kleinen Krümmung der Magenwand, von hepatischer Anreicherung zu differenzieren. Des Weiteren ist eine segmentale Perfusionszuordnung innerhalb der Leber von Interesse, da hier lokalisierte Speicherdefekte auf eine Fehllage des Portsystems oder Gefäßalterationen schließen lassen können [20].

Auch wenn in der Vergangenheit die Portszintigraphie bereits erfolgreich für den Nachweis intra- und extrahepatischer Strombettanteile intraarterieller Ports eingesetzt wurde, fehlte es im Vergleich zu der Kontrastinfusions-CT oder -MRT an anatomischer Detailgenauigkeit [63, 74, 108, 116, 133, 134]. Die SPECT-Bildgebung zeigte hier deutliche Vorteile gegenüber der planaren Szintigraphie [116]. Dennoch bleibt die anatomische Zuordnung, insbesondere bei anatomischen Normvarianten der Leberarterien und damit komplizierter Portanlage sowie bei veränderter Lebersilhouette (OP, Atrophie, etc.) oder heterogener Anreicherung (Tumorperfusion) unbefriedigend [20].

Die integrierte Bildfusion mit SPECT-CT erlaubt eine kontrastreiche Darstellung des Strombettes in Kombination mit ausreichenden anatomischen Details, um eine exakte topographische Zuordnung von Perfusionsauffälligkeiten vorzunehmen. In der vorliegenden Studie kam erstmals die Fusionsbildgebung für diese Fragestellung zum Einsatz [20]. Eine Zuordnung der extrahepatischen Traceranreicherungen und der intrahepatischen Speicherminderungen bzw. -defekte gelang in der Fusionsmaske der mittels integrierter SPECT-CT akquirierten Daten am besten (Genauigkeit der segmentalen Zuordnung 100%) und war der planaren Szintigraphie (nur Lappenzuordnung möglich) und der alleinigen SPECT (segmentale Zuordnung mit einer Genauigkeit von 84%) deutlich überlegen.

Auch der Einfluss der SPECT-CT auf das therapeutische Management wurde analysiert. Da nur Patienten mit minimal invasiv implantierten arteriellen Ports eingeschlossen wurden, die im Gegensatz zu chirurgisch implantierten Ports eine Revision mit Lagekorrektur oder Reparatur erlauben, konnte bei 33% der Patienten eine Optimierung der Portlage vorgenommen werden. Dabei waren die entscheidenden Befunde in 2 von 8 Fällen nur mittels SPECT-CT erhoben worden.

Zusammenfassend kann hier eine hohe Wertigkeit der integrierten SPECT-CT mit entscheidendem, Therapie optimierendem Einfluss abgeleitet werden.

4.2 Technische Überlegungen bei der Koregistrierung und Bildfusion von SPECT-CT- und SPECT-MRT-Bilddatensätzen

Verschiedene Ansätze der Koregistrierung und Fusion von verschiedenen Bilddatensätzen sind von Mainz et Viergever (1998) ausführlich beschrieben worden [65]. Historisch wurde die Koregistrierung und Bildfusion zunächst in der Bildgebung des Neurokraniums eingesetzt, da hier optimale Verhältnisse wegen der fehlenden Organbeweglichkeit und der rigiden Außenfläche (Schädelkalotte) bestehen. In der weiteren Entwicklung haben sich für die klinische Anwendung maßgeblich drei Anwendungsstrategien der Bildfusion etabliert. Während die retrospektive und integrierte Bildfusion Hauptgegenstand der Diskussion der vorliegenden Arbeit darstellt, muss der Vollständigkeit halber auch auf Marker basierte Techniken eingegangen werden.

4.2.1 Prospektive Bildfusion: Marker basierte Technik

Die Bildfusion mit Oberflächenmarkern („fiducials“) basiert auf der Koregistrierung zweier (oder mehrerer) Bilddatensätze anhand Markierungen die in jeder Modalität erkennbar sind und somit als Grundlage eines gemeinsamen Koordinatensystems dienen. Im Falle stereotaktischer Rahmen wird die exakte Überlagerung durch die Fixierung des Patienten gewährleistet. Beide Verfahren haben sich in der Planung kranialer stereotaktischer Eingriffe bzw. der Hochpräzisionsradiotherapie bewährt. Wegen der zeitaufwändigen und komplizierten Patientenvorbereitung und des im Falle stereotaktischer Rahmen invasiven Vorgehens sind einer breiten Anwendung zu rein diagnostischen Zwecken Grenzen gesetzt [12, 35, 36, 46, 65].

4.2.2 Retrospektive Bildfusion: SPECT-CT und SPECT-MRT-Koregistrierung

Im Gegensatz zur kranialen Bildgebung gestaltet sich eine erfolgreiche Bildfusion in den übrigen Körperabschnitten ungleich schwieriger. Zum einen muss eine identische Lagerung des Patienten gewährleistet werden, zum anderen muss auch die Organverschieblichkeit (Atmung, Herzpulsation, Darmperistaltik, etc.) berücksichtigt werden [5]. Dies trifft im besonderen auf externe Marker, die auf der Haut angebracht werden, oder Oberflächen basierte Methoden der

retrospektiven Bildfusion bei Anwendung in Thorax und Abdomen zu, da durch Atemexkursion bedingt starke Variationen der Marker- bzw. Grenzflächenpositionen zu beobachten sind [27]. Immobilisationsvorrichtungen, wie zum Beispiel Vakuummatratzen o.ä., können diese Effekte wirkungsvoll verringern, wobei aufgrund des variierenden Füllungszustands von Darm und Harnblase (zu verschiedenen Zeitpunkten) bzw. peristaltischer Bewegungen intraabdomineller Organe eine Restungenauigkeit bestehen bleibt [5, 27, 29].

Diese Limitationen treffen, wenn auch in geringerem Umfang, ebenfalls auf die im Rahmen dieser Arbeit zum Einsatz gebrachte retrospektive Fusion zu. Dieses Voxel basierte Verfahren konnte ebenfalls initial bei rigiden anatomischen Regionen (z.B. Kopf) etabliert werden [95, 96, 122]. Es beruht im Wesentlichen auf einem Gleichheitsmaß zwischen zwei Volumendatensätzen, die mit Hilfe eines Softwarealgorithmus bezüglich der Voxel bezogenen Signalintensitäten errechnet und optimiert werden [65]. Unberücksichtigt bleiben dabei etwaige Lagerungsdifferenzen in den separat akquirierten Untersuchungsdaten, so dass ein prospektiver Ansatz, also die geplante Fusion und daher die identische (und für die Einzeluntersuchung unter Umständen suboptimale) Patientenlagerung, wünschenswert oder sogar Voraussetzung für eine erfolgreiche Registrierung ist. Hierin ist eine der wesentlichen Limitationen der Methode zu sehen, da im klinischen Alltag meist erst retrospektiv eine Fusion von Bilddatensätzen vorgenommen wird. Demnach bleibt eine ärztliche Plausibilitätskontrolle des Fusionsresultates unabdingbar.

Bezüglich der oben bereits diskutierten unterschiedlichen Atemlagen existieren verschiedene Ansätze zur Optimierung der retrospektiven Bildfusion. Eine separate, manuelle Korrektur zur Fusion eines Einzelorgans, wie z.B. der Leber, kann, unter Nichtbeachtung der umgebenden Anatomie, zu guten Fusionsresultaten führen. In diesem Ansatz verliert die Bildfusion allerdings den Bezug zu umgebenden Kandidatstrukturen, was zu fehlerhafter Zuordnung und eventueller Fehldeutung von außerhalb des Zielorgans gelegener Foki führen kann. Gleichzeitig wird der Aufwand bei der Koregistrierung verdoppelt, was den Ansatz nur bei einer eingeschränkten Patientenzahl und Indikationsstellung erlaubt. In den hier vorgelegten Studien wurden nur Gesamtfusionen angefertigt. Es zeigten sich geringgradige Verschiebungen in der Zuordnung von Foki zu den entsprechenden Lebersegmenten in der retrospektiven Fusion. Durch die korrelative Zuordnung der Läsionen im diagnostischen CT war jedoch eine korrekte Interpretation möglich. Ein Lösungsansatz, zur Minimierung dieser Fusionsungenauigkeit liegt in der Anpassung der Atemlage während der CT-Aufnahme an eine „Durchschnittsatemlage“, wie sie bei der SPECT aufgrund der kontinuierlichen Atembewegung während einer ca. halbstündigen Bildakquisition ohnehin erzeugt wird. Die Untersuchung von Patienten in

mittlerer Atemlage führte in einer Studie zur Fusion bei integriertem PET-CT zu einer deutlichen Abnahme von Fehllokalisationen [31].

Eine zusätzliche Hilfe könnten weiterentwickelte Fusionstools darstellen, die eine nicht-rigide, eine so genannte elastische Registrierung von nicht kongruenten Datensätzen ermöglichen. Inwieweit elastische Fusionsprogramme tatsächlich größere Diskrepanzen der Organlage zu kompensieren vermögen, ist Gegenstand aktueller klinischer Validierung [109].

4. 2. 2 *Integrierte SPECT-CT*

Ein weiterer prospektiver Bildfusionsansatz wird mittels integrierter Untersuchungsmodalitäten – den so genannten Hybridsystemen – verfolgt [10]. Durch nahezu simultane Datenakquisition mittels integrierter SPECT-CT werden nicht nur lagerungsbedingte Artefakte minimiert sondern auch eine Repositionierung des Patienten überflüssig. Einzig die Atemexkursion und Organmobilität bleiben zu berücksichtigen.

Für die SPECT-Bildgebung sind derzeit verschiedene Systeme erhältlich, die eine integrierte CT-Bildgebung erlauben. Der Vorteil gegenüber „stand-alone“ SPECT- oder PET-Scannern ist die Möglichkeit einer akkuraten Schwächungskorrektur anhand der CT-Transmissionsmessung, die einer Modellrechnung oder alternativ dem Einsatz von Transmissionsquellen mit wenigen Ausnahmen überlegen ist [10, 92]. Ein wesentlicher Vorteil der Hybridsysteme gegenüber retrospektiven Fusionsalgorithmen besteht in der Zuverlässigkeit der Fusionsergebnisse auch bei hochspezifischen nuklearmedizinischen Tracern, die wenig Hintergrundaktivität und damit geringe anatomische Informationen bieten [28, 99, 100]. Eine Variante ist eine SPECT-Kamera kombiniert mit einem dedizierten Mehrzeilen-CT, was den Vorteil einer diagnostischen CT-Untersuchung inklusive Kontrastmittelgabe bietet. Demgegenüber beinhaltet ein anderes System, das auch in den hier zusammengefassten Arbeiten zum Einsatz kam, eine rotierende Niedrig-Dosis-Röntgenröhre, die eine Schwächungskorrektur und ein anatomisches Mapping erlaubt. Der Vorteil liegt zunächst in der niedrigen Strahlenexposition, die einen Einsatz des Systems auch bei bereits erfolgter separater diagnostischer CT nicht verbietet – eine Situation, die im klinischen Alltag durchaus geläufig ist, da die Frage nach funktioneller Bildgebung oft erst aus bereits erfolgten radiologischen Untersuchungen, z.B. CT, erwächst. Des weiteren simuliert die langsame Röhrenrotation (mehrere Sekunden) quasi eine Atemmittellage, die der in der SPECT gemessenen Zwerchfelllage gleicht [5, 20]. Hierdurch werden Schwächungskorrektur und

Registrierungsartefakte, die bei der diagnostischen Spiral-CT auftreten können, vermieden. Nachteilig ist gegenüber der diagnostischen CT, oder der MRT, die für eine retrospektive Bildfusion verwendet werden würde, die begrenzte räumliche Auflösung (1 cm Schichtdicke) und Artefaktüberlagerung in der Niedrigdosis-CT, die durch Bewegungen (z.B. Atemexkursion) oder Hochkontrastgrenzen (z.B. Darmgas) bedingt sein können [5, 29, 99].

Die hier dargestellte Studie zu NET zeigte hinsichtlich der Lokalisierung von Foki in der Leber, den Knochen und den Nebennieren, trotz der eingeschränkten räumlichen Auflösung und aufgrund der Entsprechung des Zwerchfellstandes in der CT und der SPECT-Untersuchung mit integrierter Niedrigdosis-CT ebenso gute Ergebnisse wie die retrospektiven Fusion von SPECT und diagnostischem CT. Für die Diagnostik von mesenterialen bzw. retroperitonealen Lymphknoten aber, die in den meisten Fällen bei NET nur eine geringe Größenzunahme zeigen, war die Zuordnung mit integriertem SPECT-CT wegen der limitierten räumlichen Auflösung eingeschränkt. Auch Artefakte durch Luft im Darm beeinträchtigten die diagnostische Korrektheit der integrierten SPECT-CT. Dies spiegelte sich in der Sicherheit der Zuordnung von intraabdominellen Foki wider, die bei ca. 29% der Untersuchungen mit SPECT-CT eingeschränkt war [5].

Die Wahl einer Fusionsmethode richtet sich somit nach den jeweiligen individuellen Gegebenheiten. Je nach Patient und Indikation stellen sich unterschiedliche Herausforderungen. Eine SPECT-CT mit dedizierter Mehrzeilen-CT und der Möglichkeit einer i.v. Kontrastierung erscheint erstrebenswert. Im klinischen Alltag ist jedoch oft eine CT-Diagnostik bereits zeitnah erfolgt, so dass eine unnötige Erhöhung der Strahlenexposition auch bei niedrigem Röhrenstrom vorhanden wäre. Daher ist der Einsatz der retrospektiven Fusion oder der SPECT-CT mit Niedrig-Dosis-Röntgenröhre eine interessante Option, die, wie in den hier zusammengefassten Arbeiten gezeigt werden konnte, einen deutlichen diagnostischen Zugewinn bedeutet. Des weiteren ist die MRT-Bildgebung, die der CT in vielen Fällen aufgrund des höheren Weichteilkontrastes überlegen ist, einer Integration in ein Hybridsystem bislang nicht zugänglich, was wiederum die Notwendigkeit valider retrospektiver Fusionsalgorithmen hervorhebt.