

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. P. Bartenstein

**Neue Methoden in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen mit  
SPECT**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christine Süßmair

aus München

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Tatsch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Engel

Priv. Doz. Dr. K. Bötzel

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Gabi Pöpperl

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2007

# INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung und Fragestellung .....	6
1.1. Das extrapyramidale System .....	6
1.2. Funktionsstörungen des extrapyramidalen Systems, Schwerpunkt hypokinetische Syndrome.....	9
1.2.1. Primäre Parkinson-Syndrome.....	9
1.2.2. Symptomatische oder sekundäre Parkinson-Syndrome .....	11
1.2.3. Nicht-idiopathische Parkinson-Syndrome.....	11
1.3. Diagnostische Verfahren .....	12
1.4. Nuklearmedizinische Verfahren in der Diagnostik des Parkinson-Syndroms ....	13
1.4.1. Darstellung des präsynaptischen Dopamintransporters.....	14
1.4.2. Darstellung der postsynaptischen Dopaminrezeptoren .....	15
1.4.3. Datenbearbeitung und Auswertung .....	16
1.4.3.1. Rekonstruktionsverfahren.....	16
1.4.3.2. Auswertung.....	16
1.5. Fragestellung .....	17
2. Material und Methoden .....	18
2.1. Phantommessungen .....	18
2.1.1. Phantom.....	19
2.1.2. SPECT-Aufnahmen und Auswertung der Phantommessungen .....	19
2.2. Patienten und Diagnosen .....	21
2.2.1. Gesunde Probanden .....	21
2.2.2. Patienten .....	21
2.3. Radiopharmazeutika .....	22
2.3.1. FP-CIT .....	22
2.3.2. IBZM .....	23
2.4. SPECT-Aufnahmen .....	24
2.4.1. Patientenvorbereitung.....	24
2.4.2. Akquisition .....	25
2.4.2.1. FP-CIT.....	25
2.4.2.2. IBZM .....	25
2.5. Erstellung von Schnittbildern .....	26

2.5.1. Gefilterte Rückprojektion .....	26
2.5.2. Iterative Rekonstruktion .....	28
2.5.3. Glättungsfilter .....	29
2.6. Auswertung der SPECT-Untersuchungen .....	30
2.6.1. Manuelle Auswertung der FP-CIT-SPECT-Untersuchungen .....	31
2.6.2. Manuelle Auswertung der IBZM-SPECT-Untersuchungen .....	32
2.6.3. Methodische Entwicklung der automatisierten Auswertung.....	33
2.7. Statistische Auswertung .....	37
3. Ergebnisse.....	38
3.1. Phantomuntersuchungen.....	38
3.2. Gefilterte Rückprojektion und iterative Rekonstruktion .....	41
3.2.1. FP-CIT .....	41
3.2.1.1. Korrelation.....	41
3.2.2. IBZM .....	43
3.2.2.1. Korrelation.....	44
3.2.2.2. ROC-Analysen .....	46
3.3. Validierung der automatisierten Auswertemethode .....	48
3.3.1. Fittingqualität .....	48
3.3.2. FP-CIT, Vergleich manuelle versus automatisierte Auswertung .....	49
3.3.2.1. Korrelation.....	51
3.3.3. IBZM .....	57
3.3.3.1. Korrelation.....	57
3.3.3.2. ROC-Analyse .....	60
3.4. Kombinierte Analyse des prä- und postsynaptischen Anteils des dopaminergen Systems.....	61
4. Diskussion .....	64
4.1. Automatisierte Auswertemethode .....	64
4.1.1. Normal Template.....	65
4.1.2. Fitting-Qualität .....	66
4.1.3. Definition der „Volumes of Interest“ .....	67
4.2. Untersuchungen zur Validierung der automatisierten Auswertemethode.....	68

4.2.1. Vergleiche zwischen manueller und automatisierter Auswertung an Patientenuntersuchungen des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems.	69
4.2.2. Phantommessungen zur Prüfung der Übertragbarkeit der Methode auf unterschiedliche SPECT-Kamerasysteme .....	72
4.2.3. Anwendung der automatisierten Auswertemethode unter Zugrundelegung unterschiedlicher Rekonstruktionsverfahren .....	75
4.2.4. Modell einer kombinierten Analyse des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems .....	79
5. Zusammenfassung .....	80
Literaturverzeichnis .....	83
Danksagung .....	90
Lebenslauf .....	91

# 1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

## 1.1. Das extrapyramidale System

Das extrapyramidale System ist Bestandteil der motorischen Zentren im Gehirn zur Steuerung von Bewegungen. Lokalisiert ist es im Bereich der Basalganglien, die subkortikal im Marklager gelegen sind und damit räumlich getrennt von der so genannten Pyramidenbahn liegen. Die Fasern der Pyramidenbahn ziehen vom primär motorischen Kortex zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks und zu den Hirnnervenkernen und steuern so direkt die Entstehung von Bewegungen. Die Basalganglien stellen ein komplexes Schaltzentrum dar und üben über hemmende und erregende Mechanismen Einfluss auf das übergeordnete System, die Pyramidenbahn, aus. Dieser Einfluss besteht vor allem in der Modulation und Initiierung von Bewegungen und in der Regulierung des Muskeltonus. Zu den Basalganglien zählen das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, sowie der Globus pallidus, der zusammen mit dem Putamen den Nucleus lentiformis bildet. Dazu gehören außerdem der Nucleus subthalamicus, die Substantia nigra und der Nucleus ruber.

Erst das komplexe Zusammenspiel von pyramidalem und extrapyramidalem System, die durch viele Schaltkreise verknüpft sind, ermöglicht die koordinierte Ausführung von Bewegungen.

Die Verschaltung der Basalganglien mit dem motorischen System (der kortiko-striato-thalamische Regelkreis) ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die Schaltkreise beginnen mit Nervenfasern, die vom motorischen Kortex zum Striatum führen. Diese bewirken durch den Neurotransmitter Glutamat eine Erregung der Neurone im Striatum. Von hier ausgehend lassen sich eine direkte und eine indirekte Projektionsbahn unterscheiden.

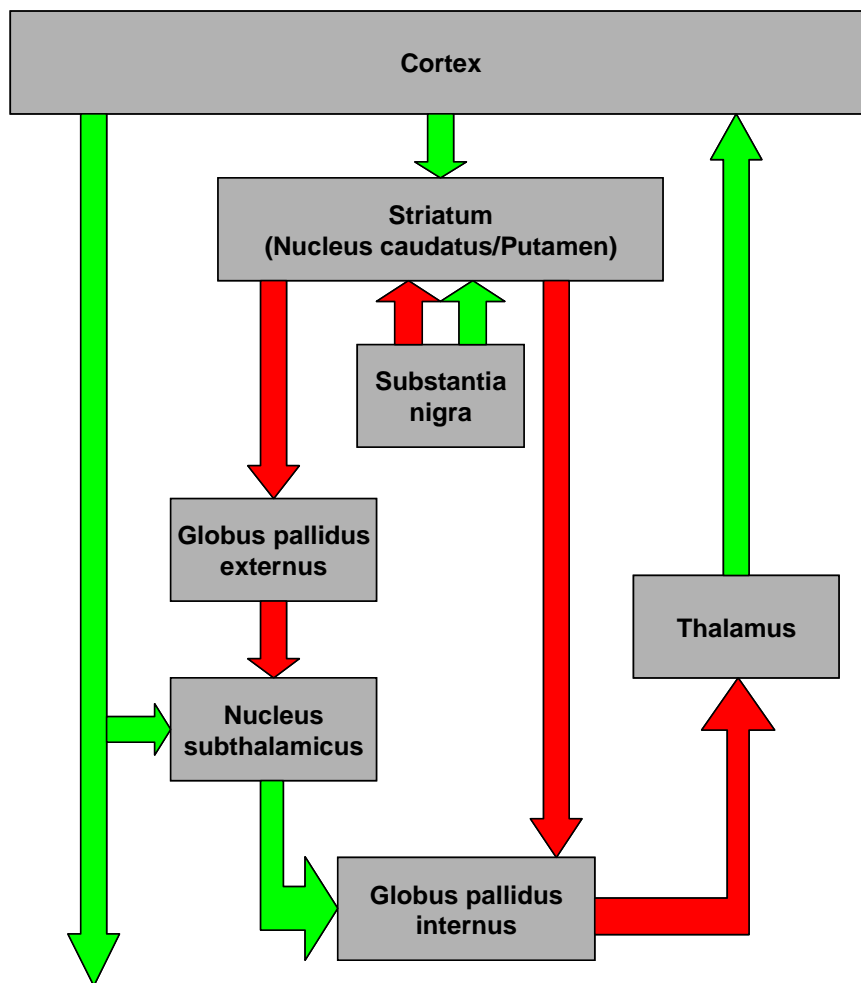
Vom Striatum führt die direkte Projektionsbahn über hemmende Fasern zum Globus pallidus internus, hier fungiert GABA (Gammaaminobuttersäure) als inhibitorischer Transmitter. Ebenfalls GABAerge Neurone führen weiter zum Thalamus, von wo aus glutamaterge exzitatorische Fasern wieder zum motorischen Kortex projizieren.

Die indirekte Projektionsbahn nimmt ihren Anfang im Striatum, verläuft über hemmende Neurone über den Globus pallidus externus zum Nucleus subthalamicus und von dort über erregende Projektionsfasern zum Globus pallidus internus, wo die gemeinsame

Endstrecke von indirekter und direkter Basalganglienschleife über den Thalamus zum Kortex beginnt.

Zellen der Substantia nigra produzieren Dopamin, das im Striatum freigesetzt wird. Sie wirken so modulierend auf die Aktivität der striatalen Neurone ein und haben dadurch Einfluss sowohl auf die direkte, als auch auf die indirekte Basalganglienschleife. Sind diese Strukturen in ihrer Funktion gestört, gerät die Steuerung der Körperbewegungen aus dem Gleichgewicht. So erklärt sich die entscheidende Rolle, die die Substantia nigra und das dopaminerge System im Basalgangliensystem spielen.

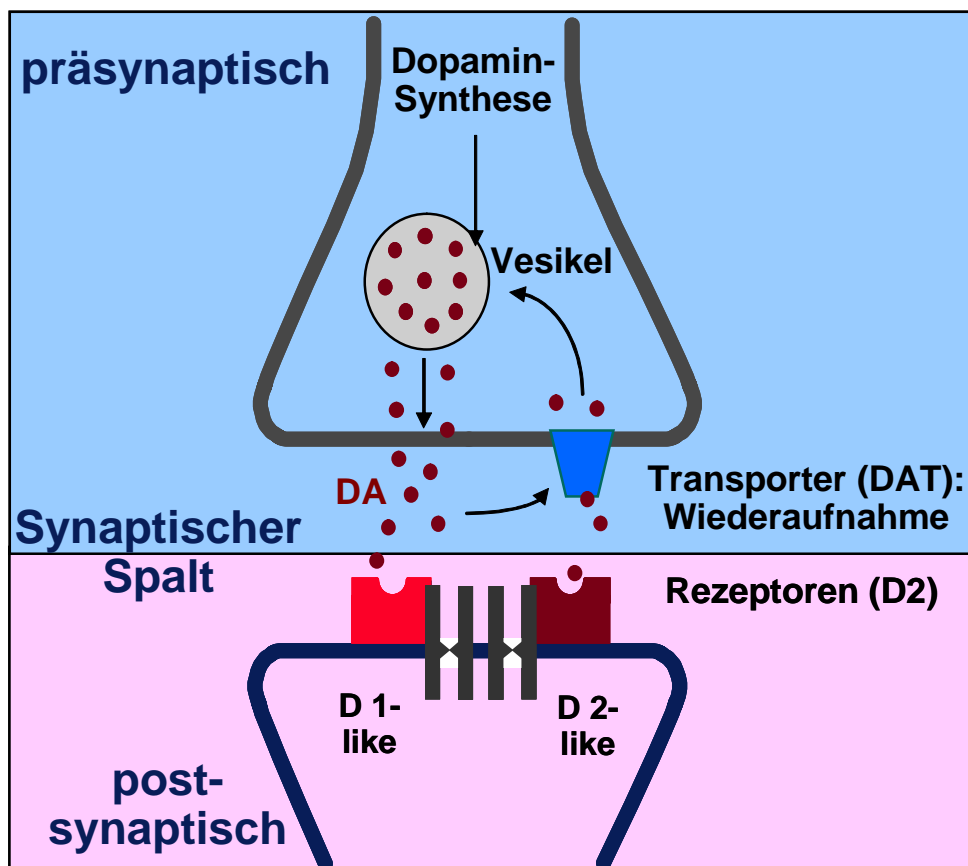
**Abbildung 1: Schematische Darstellung der neuronalen Verschaltung der Basalganglien mit dem Kortex. Modulierender Einfluss des in der Substantia nigra produzierten Dopamins auf die direkte und indirekte Projektionsbahn (nach Bähr M., Frotscher M., Duus' Neurologisch-topische Diagnostik).**



Aus den Vorstufen Phenylalanin, Tyrosin und L-Dopa wird der wirksame Transmitter Dopamin hergestellt, in den Nervenendigungen in Vesikeln gespeichert und aus diesen in die nigrostriatale Synapse freigesetzt. Er bindet an postsynaptische und an präsynaptische Dopaminrezeptoren und hat einen vorwiegend hemmenden Effekt auf das Striatum.

Bisher sind 5 Dopaminrezeptortypen molekularbiologisch differenziert worden. Nach ihren pharmakologischen Eigenschaften werden sie in zwei Gruppen eingeteilt: die D1-like-Rezeptoren (D1 und D5) und die D2-like-Rezeptoren (D2, D3, D4) (Gingrich and Caron, 1993; Keabian and Calne, 1979). Abbildung 2 zeigt schematisch eine striatale Synapse. Nach Freisetzung in den synaptischen Spalt bindet Dopamin an die postsynaptischen Dopaminrezeptoren, die Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenendigungen erfolgt über einen hochaffinen Dopamintransporter (Giros and Caron, 1993). Die Inaktivierung im synaptischen Spalt erfolgt über den Abbau durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und die Monoaminoxidase B (MAO B).

**Abbildung 2: Schematische Darstellung der dopaminergen Neurotransmission in einer striatalen Synapse (DA: Dopamin)**





## **1.2. Funktionsstörungen des extrapyramidalen Systems, Schwerpunkt hypokinetische Syndrome**

Funktionsstörungen der Basalganglien äußern sich in typischen Bewegungsstörungen, die klinisch als Minderbeweglichkeit (hypokinetisches Syndrom) oder übermäßige Bewegung (hyperkinetische oder choreatische Syndrome) in Erscheinung treten. Begleitend oder isoliert kommt es außerdem zu einer Veränderung des Muskeltonus (Dystonie, Rigor). Im folgenden sollen Erkrankungen der Basalganglien beschrieben werden, die zu einem hypokinetisch-rigiden Syndrom führen und unter dem Überbegriff der „Parkinson-Syndrome“ zusammengefasst werden:

Das Parkinson-Syndrom ist klinisch durch die drei Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und Akinese charakterisiert. Nicht bei allen Patienten kommt es zur gleich schweren Ausprägung dieser drei Symptome; häufig dominiert eines der Symptome über die anderen. Zusätzlich kann es bei einzelnen Parkinson-Syndromen auch zu anderen Symptomen wie psychiatrischen oder neuropsychologischen Störungen kommen.

Die Parkinson-Syndrome werden pathogenetisch in drei Gruppen eingeteilt:

1. Primäre Parkinson-Syndrome
2. Symptomatische oder sekundäre Parkinson-Syndrome
3. Nicht-idiopathische Parkinson-Syndrome

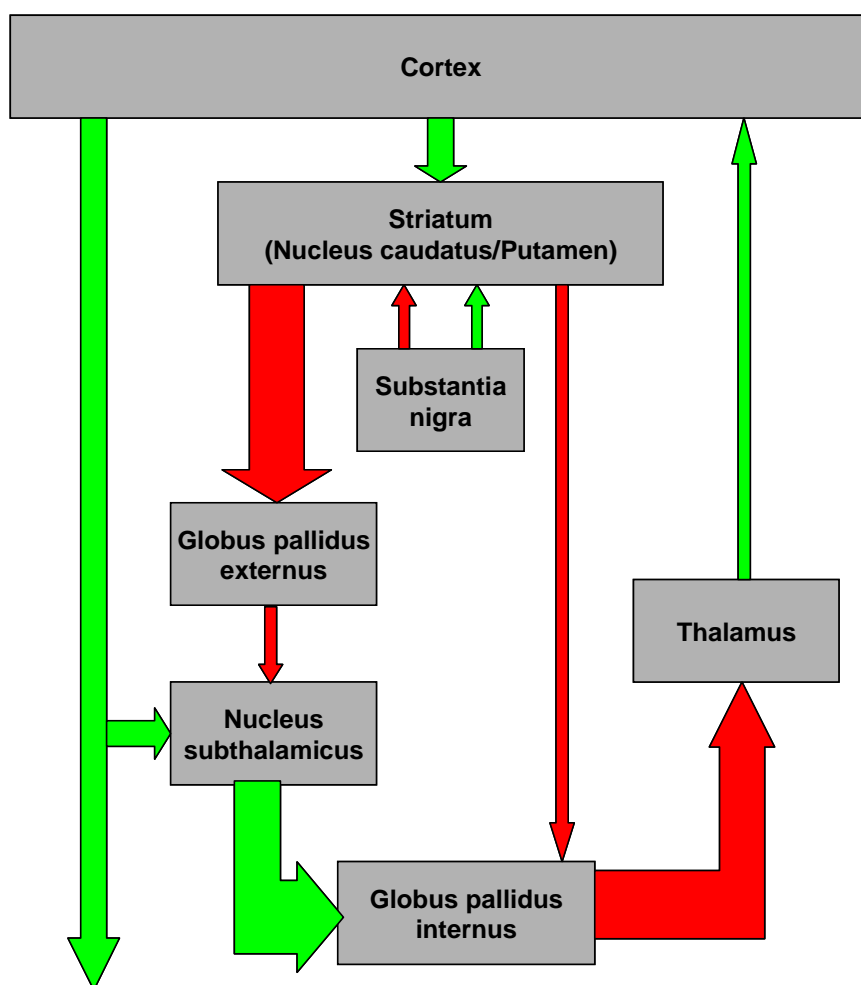
### **1.2.1. Primäre Parkinson-Syndrome**

Primäre Parkinson-Syndrome sind Parkinson-Syndrome unklarer Ätiologie, z. B. das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS, Synonym Morbus Parkinson) oder hereditäre Parkinson-Syndrome. Sie gehen meist mit einer Degeneration der dopaminproduzierenden Zellen der Substantia nigra und einer Ablagerung von Lewy-Körpern ( $\alpha$ -Synuclein) einher.

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom kommt es zum Untergang dopaminproduzierender Nervenzellen in der Pars compacta der Substantia nigra und zur Ablagerung intrazellulärer Einschlusskörper, der Lewy-Körper, vor allem in nigrostriatalen Neuronen (Schulz and Falkenburger, 2004). Sind etwa 50% der dopaminproduzierenden Neurone in der Substantia nigra untergegangen, kommt es zum klinisch manifesten Parkinson-Syndrom (Bernheimer et al., 1973). Durch den Zelluntergang und den lokalen Mangel an Dopamin fällt dessen hemmender Einfluss auf das Striatum weg oder ist vermindert.

In Folge dessen kommt es zu einer Disinhibition der GABAergen striatalen Neurone. Dies bedingt wiederum eine erhöhte Inhibition des Globus pallidus, mit dem Resultat einer Disinhibition des Nucleus subthalamicus. Dadurch wird die Übertragung auf kortikale Projektionsareale vermindert und zeitlich verzögert, wie in Abb. 3 dargestellt. Klinisch treten die Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinese auf.

**Abbildung 3: Direkte und indirekte Basalganglienschleife beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Durch eine verminderte Freisetzung von Dopamin aus der Substantia nigra kommt es zur Dysregulation der Basalganglienverschaltung mit der Folge einer verminderten Projektion auf kortikale Areale (nach Bähr M., Frotscher M., Duus' Neurologisch-topische Diagnostik).**



Autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbte familiäre Parkinson-Syndrome sind selten. In den letzten Jahren wurde nach den bekannten Genloci für Parkin und  $\alpha$ -Synuclein eine Mutation im DJ-1-Gen identifiziert, bei der es zu einem hereditären Parkinson-Syndrom mit frühem Krankheitsbeginn kommt (Burke, 2004).

### **1.2.2. Symptomatische oder sekundäre Parkinson-Syndrome**

Bei symptomatischen oder sekundären Parkinson-Syndromen ist die Ätiologie bekannt. Die symptomatischen Parkinson-Syndrome stellen eine heterogene Gruppe dar. Erwähnenswert ist hier vor allem das medikamentös induzierte Parkinson-Syndrom, das meist durch die Einnahme klassischer Neuroleptika, aber auch durch Antiemetika, Reserpin, Lithium, und bestimmte Kalziumantagonisten bedingt sein kann. Es kommt zum Auftreten von parkinsontypischen Symptomen, die meist nach Beendigung der Behandlung mit dem auslösenden Medikament reversibel sind.

Das vaskuläre Parkinson-Syndrom tritt vorwiegend bei subkortikal-vaskulären Enzephalopathien auf.

Ferner kann es durch Tumor, Trauma, postenzephalitisch, Toxin-induziert oder metabolisch bedingt zu einem symptomatischen oder sekundären Parkinson-Syndrom kommen.

### **1.2.3. Nicht-idiopathische Parkinson-Syndrome**

Parkinson-Syndrome, die im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten, und die sich pathologisch von den primären Parkinson-Syndromen unterscheiden, werden hier unter dem Überbegriff der nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrome (n-IPS) zusammengefasst.

Nicht-idiopathische werden auch als atypische Parkinson-Syndrome bezeichnet. Zu dieser Gruppe zählen die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP), die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) und die kortikobasale Degeneration (CBD).

Bei der MSA kann es klinisch zu einem Parkinson-Syndrom, zerebellären Symptomen und Pyramidenbahnzeichen kommen, ferner treten durch Beteiligung des zentralen und autonomen Nervensystems autonome Störungen und Blasenstörungen auf (Gilman et al., 1999). Pathologisches Korrelat sind  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen in Oligodendroglia und Neuronen sowie degenerative Veränderungen und Atrophie weiterer Strukturen des Nervensystems (Putamen, Nucleus caudatus, Globus pallidus, Substantia nigra, Locus coeruleus, untere Olive, pontine Kerne, zerebelläre Purkinjezellen, autonome Hirnstammkerne, intermediolaterale Bahnen und Nucleus Onuf im Rückenmark (Daniel, 1992; Lantos, 1997)). Die Parkinson-Symptomatik bei der MSA ist typischerweise durch Akinese und Rigor charakterisiert, Tremor ist eher selten. Da die Erkrankung im

Anfangsstadium häufig mit einseitigen Symptomen auftritt und eine medikamentöse Behandlung mit L-Dopa bei ca. 30% der behandelten Patienten initial zu einer Besserung der Beschwerden führt, ist die klinische Abgrenzung gegenüber dem idiopathischen Parkinson-Syndrom vor allem im Frühstadium oft schwierig.

Die PSP, früher bekannt unter dem Namen Steele-Richardson-Olszewski-Krankheit, manifestiert sich klinisch mit einem L-Dopa-refraktären Parkinson-Syndrom, vertikaler Blicklähmung, subkortikaler Demenz und früh im Krankheitsverlauf auftretenden häufigen Stürzen durch posturales Defizit (Litvan et al., 1996). Neuropathologisch fallen intrazelluläre Neurofibrillenbündel und Nervenzellverlust vor allem der Substantia nigra und des Nucleus subthalamicus auf (Wakabayashi and Takahashi, 2004). Ätiopathogenetisch werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Neben einer genetischen Prädisposition sollen auch andere Faktoren wie Umwelteinflüsse, Entzündungsfaktoren, Hypertonie und traumatische Hirnverletzungen Einfluss auf die Pathogenese der PSP haben (Litvan, 2003). Wie die MSA ist auch die PSP vor allem in frühen Krankheitsstadien klinisch schwer vom idiopathischen Parkinson-Syndrom zu differenzieren.

Die Demenz mit Lewy-Körperchen und die kortikobasale Degeneration sollen hier nur kurz erwähnt werden. Bei der DLB finden sich in histopathologischen Untersuchungen die beim Morbus Parkinson bekannten Lewy-Körperchen mit unspezifischerer Verteilung. Diese beschränken sich allerdings in der Ausdehnung nicht auf die dopaminergen Neurone (Rampello et al., 2004).

Die Bezeichnung der kortikobasalen Degeneration gibt den wichtigsten Aspekt der neuropathologischen Untersuchungsbefunde wieder, die zeigen, dass es besonders im Bereich der Hirnrinde und der Basalganglien zum Zelluntergang kommt. Klinisch steht ein hypokinetisch-rigides Syndrom im Vordergrund, das häufig mit anderen Bewegungsstörungen der betroffenen Extremität, wie Dystonie oder Myoklonus assoziiert ist.

### **1.3. Diagnostische Verfahren**

Ein hypokinetisch-rigides Syndrom kann durch die ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung und Anamneseerhebung festgestellt werden. Dabei gelingt meist die Abgrenzung zu wichtigen Differentialdiagnosen. Allerdings kann die Differenzierung zu einigen Erkrankungen schwer fallen. Zu den häufigen Fehldiagnosen zählen vor allem essentieller Tremor, Normaldruckhydrozephalus und Depression. Die Unterscheidung

des idiopathischen von nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen ist vor allem im Frühstadium der Erkrankung schwierig (Christine and Aminoff, 2004; Hughes et al., 1992a; Pezzoli et al., 2004). Mit Hilfe der Computertomographie oder Kernspintomographie können zwar Normaldruckhydrozephalus, vaskulär bedingte Enzephalopathie und Raumforderungen als Ursache ausgeschlossen werden, die Unterscheidung des idiopathischen vom nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrom gelingt mit struktureller Bildgebung in der Regel aber nicht. Ergänzend sollten daher nuklearmedizinische Verfahren zur Diagnosefindung bei Patienten mit Parkinson-Syndrom unklarer klinischer Zuordnung hinzukommen, da die funktionelle Bildgebung bei der Unterscheidung des idiopathischen vom nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrom hilfreich sein kann (Oertel, 1995; Paulus and Trenkwalder, 1998; Saha et al., 1994).

Die frühe und präzise Diagnosestellung gewinnt zunehmend an Bedeutung und differentialtherapeutischer Konsequenz, da in den letzten Jahren neue Medikamente und operative Methoden zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms entwickelt wurden. Diese Fortschritte machen eine frühe Unterscheidung des Morbus Parkinson von anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit Parkinson-Syndrom so wichtig (Christine and Aminoff, 2004).

#### **1.4. Nuklearmedizinische Verfahren in der Diagnostik des Parkinson-Syndroms**

Im Unterschied zu den oben genannten radiologischen Untersuchungsmethoden können mit nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren Stoffwechsellvorgänge im Körper in vivo dargestellt werden. Die verwendeten Aufnahmetechniken sind SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) und PET (Positron Emission Tomography). Hierbei werden über eine periphere Vene radioaktiv markierte Substanzen (Radiopharmazeutika) appliziert, die einen bestimmten Stoffwechsellvorgang im Körper abbilden. Die spezifische Verteilung in bestimmten Organsystemen wird mit geeigneten Kameras aufgenommen und anschließend in Schnittbilddaten umgerechnet.

In der nuklearmedizinischen Diagnostik des Parkinson-Syndroms ist die dopaminerge Neurotransmission von vorrangigem Interesse. Ansatzpunkt für die nuklearmedizinische Untersuchung des Dopaminsystems ist die dopaminerge Synapse (vgl. Abb. 2). Es können sowohl der präsynaptische Dopamintransporter, als auch die postsynaptischen

Dopaminrezeptoren realistisch abgebildet werden (Brucke et al., 1991; Innis et al., 1993; Tatsch et al., 1991). Damit kann die Integrität prä- und postsynaptischer Funktionen in vivo bestimmt werden.

#### **1.4.1. Darstellung des präsynaptischen Dopamintransporters**

Die in-vivo-Darstellung des präsynaptischen Dopamintransporters dient vorwiegend der Früherkennung und der Verlaufsuntersuchung von neurodegenerativen Parkinson-Syndromen und dem Ausschluss von Erkrankungen, die klinisch eine ähnliche Symptomatik hervorrufen, bei denen aber keine Degeneration der nigrostriatalen Nervenfasern auftritt. Wie oben beschrieben, ist beispielsweise die klinische Unterscheidung zwischen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen und Erkrankungen wie essentiellen Tremor, Normaldruckhydrozephalus oder Depression oft schwierig. Hier kann die bildgebende nuklearmedizinische Diagnostik zu einer verbesserten Differenzierung beitragen (Benamer et al., 2000).

Bei der Bildgebung des präsynaptischen Dopamintransporters wird mit Kokainderivaten der Dopamin-Wiederaufnahmeort dargestellt. Hierfür stehen sowohl PET-Radioliganden, wie z. B. [ $^{11}\text{C}$ ] $\beta$ -CIT, [ $^{11}\text{C}$ ]DTBZ, [ $^{18}\text{F}$ ]FECNT oder [ $^{18}\text{F}$ ]FECIT (Antonini et al., 2001; Davis et al., 2003; Frey et al., 2001; Halldin et al., 1996), als auch SPECT-Radioliganden, wie z. B. die  $^{123}\text{I}$ -markierten Substanzen [ $^{123}\text{I}$ ] $\beta$ -CIT, [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT und [ $^{123}\text{I}$ ]IPT, und das  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT zur Verfügung (Kung et al., 2003; Tatsch, 2001). Da die Anzahl von Dopamintransportermolekülen direkt mit der Zahl funktionstüchtiger Neurone korreliert, geben Untersuchungen mit diesen Radioliganden Auskunft über die Integrität dopaminergener Nervenendigungen, ein dopaminerges Defizit lässt sich durch den Vergleich mit einem Normkollektiv objektivieren. Es kommt sowohl beim idiopathischen, als auch bei den nicht-idiopathischen, atypischen Parkinson-Syndromen zu einer verminderten Bindung des Radiopharmakons an den Dopamintransporter.

Mit Hilfe des L-Dopa-Analogons [ $^{18}\text{F}$ ]Fluordopa lassen sich Informationen über den Dopa-Metabolismus im Neuron gewinnen (Brooks et al., 1990). Fluordopa wird in die dopaminproduzierenden Zellen aufgenommen und bildet so die Dichte der funktionstüchtigen Neurone der Substantia nigra direkt ab. Das Fluordopa PET erlaubt damit ebenfalls Aussagen über das präsynaptische dopaminerge System.

In dieser Arbeit kommt die Darstellung der Dopamintransporter mit [<sup>123</sup>I]FP-CIT-SPECT zur Anwendung.

#### **1.4.2. Darstellung der postsynaptischen Dopaminrezeptoren**

Ergänzend zur Untersuchung des präsynaptischen Anteils des Dopaminsystems ist auch die in-vivo-Untersuchung des postsynaptischen Dopaminrezeptorstatus möglich. Zur optimalen diagnostischen Einordnung werden sowohl der Dopamintransporter, als auch die Dopaminrezeptoren bildgebend dargestellt.

Wie für den präsynaptischen Anteil, liegen auch für die Untersuchung des postsynaptischen Anteils unterschiedliche PET- und SPECT-Tracer, vor. Für die Dopaminrezeptordarstellung mit PET wurden z. B. [<sup>11</sup>C]SCH 23390 (Farde et al., 1987; Farde et al., 1992) oder [<sup>11</sup>C]NNC 112 (Halldin et al., 1998), die beide an den D1-like-Rezeptor binden, entwickelt. Ihre Anwendung spielt klinisch allerdings nur eine untergeordnete Rolle. Die Mehrzahl der entwickelten Liganden bindet an die oben beschriebenen D2-like-Rezeptoren. Zur Darstellung der D2-like-Dopaminrezeptoren mit PET können unter anderem [<sup>11</sup>C]NMSP (Momose and Sasaki, 1997), [<sup>11</sup>C]Raclopride (Dentresangle et al., 1999; Hall et al., 1988; Marenco et al., 2004) oder [<sup>18</sup>F]Desmethoxyfallypride (de Paulis, 2003) verwendet werden. Als SPECT-Tracer stehen z. B. [<sup>123</sup>I]Epidopride, [<sup>123</sup>I]Lisuride, [<sup>123</sup>I]IBF oder [<sup>123</sup>I]IBZM zur Verfügung (Cordes et al., 1996; de Paulis, 2003; Hierholzer et al., 1995; Nakabeppu et al., 1999; Oertel et al., 1995; Sasaki et al., 2003; Tissingh et al., 1997; Vaamonde et al., 2004). In dieser Studie wurde [<sup>123</sup>I]IBZM zur Darstellung der Dopaminrezeptoren verwendet.

Die Bildgebung des Dopaminrezeptors ermöglicht die Differenzierung zwischen idiopathischem und nicht-idiopathischem Parkinson-Syndrom.

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom sind die Dopaminrezeptoren nicht von dem neurodegenerativen Prozess betroffen. Der durch die verminderte Zahl dopaminproduzierender Neurone bedingte lokale Dopaminmangel im Striatum führt beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zu einer kompensatorischen Hochregulation der postsynaptischen Dopaminrezeptoren, um die Empfindlichkeit für das noch freigesetzte Dopamin zu steigern. Somit ist die Radiopharmakonbindung an die postsynaptischen Dopaminrezeptoren beim Morbus Parkinson typischerweise normal oder kompensatorisch erhöht.

Im Gegensatz dazu kommt es bei den nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen zu einer Neurodegeneration, die sich nicht allein auf den präsynaptischen Anteil beschränkt. Die Dopaminrezeptordichte bei atypischen Parkinson-Syndromen wie MSA oder PSP ist daher im Unterschied zum idiopathischen Parkinson-Syndrom reduziert (Blesa, 1997).

### **1.4.3. Datenbearbeitung und Auswertung**

#### **1.4.3.1. Rekonstruktionsverfahren**

Der bei SPECT-Untersuchungen gewonnene Datensatz muss nach der Akquisition zunächst rekonstruiert werden, um anschließend ausgewertet und beurteilt werden zu können.

Bei der Rekonstruktion werden aus Projektionsdaten Schnittbilder erstellt. Als die meistbenutzten Methoden stehen die gefilterte Rückprojektion und die iterative Rekonstruktion zur Verfügung, die später im Detail beschrieben werden. Als Standardverfahren gilt bisher insbesondere in der nuklearmedizinischen Hirndiagnostik die gefilterte Rückprojektion, da sie nur sehr kurze Bearbeitungszeiten benötigt. Diese Methode ist jedoch durch Artefakte und methodenbedingte Ungenauigkeiten fehlerbehaftet. Alternativ steht die iterative Rekonstruktion zur Verfügung, die bislang aufgrund langer Rechenzeiten am Computer wenig zum Einsatz kam. Durch die verbesserte Rechenleistung neuer Geräte und beschleunigte Verfahren sind die Rechenzeiten deutlich verkürzt, so dass die iterative Rekonstruktion als Rekonstruktionsverfahren im klinischen Alltag neuerdings eine vielversprechende Alternative darstellt. Im Detail wurde der Einfluss der unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden auf die diagnostische Aussagekraft von SPECT-Untersuchungen des dopaminergen Systems noch nicht untersucht.

#### **1.4.3.2. Auswertung**

Die Beurteilung von SPECT-Untersuchungen des dopaminergen Systems erfolgt bislang häufig durch geschulte Ärzte in Form einer visuellen Einschätzung. Auf diese Weise können lediglich schwere Veränderungen wie eine deutliche Asymmetrie oder Reduzierung der Radiopharmakonbindung festgestellt werden. Auch Verlaufsuntersuchungen können nicht objektiv beurteilt werden. Eine Ergänzung stellt die semiquantitative Auswertung mit der „Region-of-interest (ROI)“-Technik dar (Laruelle et al., 1993).



Hierfür werden ROIs in der Regel manuell in ausgewählten Schnittebenen des Gehirns eingezeichnet und ein Quotient zwischen spezifischer Radiopharmakonbindung im Striatum und unspezifischer Bindung in der Hintergrundregion gebildet. Von Nachteil ist hier eine große Abhängigkeit vom jeweiligen Auswerter, da Größe, Form und Platzierung von ROIs kaum standardisiert sind. Die Auswertungen sind daher oft nicht sehr zuverlässig. Verlaufsuntersuchungen und interindividuelle Vergleiche können auf diese Weise kaum bewertet werden.

Durch die Entwicklung automatischer Auswerteprogramme könnten hier erhebliche methodische Verbesserungen erreicht werden, die die Vergleichbarkeit und Quantifizierung der Untersuchungen im Vergleich zur visuellen oder semiquantitativen manuellen Auswertung optimieren. Derartige Programme folgen einem Algorithmus und führen benutzerunabhängig zu reproduzierbaren, semiquantitativen Ergebnissen.

Erste Pilotansätze mit automatischen Auswerteprogrammen für Hirn-SPECT-Untersuchungen erbrachten Hinweise, dass diese Verfahren durchaus mit herkömmlichen manuellen Methoden vergleichbar oder ihnen sogar überlegen sind (Radau et al., 2000).

## **1.5. Fragestellung**

Beurteilbarkeit und Aussagekraft der beschriebenen nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden des dopaminergen Systems hängen in hohem Maß von der Qualität der Aufnahmen und der anschließenden Datenprozessierung ab. Methodische Neuerungen sowohl bei der Rekonstruktion von SPECT-Datensätzen, als auch bei der weiteren Auswertung der Untersuchungen könnten die Aussagekraft der nuklearmedizinischen Verfahren bei der Untersuchung von Patienten mit unklaren Parkinson-Syndromen erheblich steigern.

Unter dieser Prämisse hat sich die vorliegende Arbeit zum Ziel gesetzt, unter verschiedenen Facetten methodische Verbesserungen für SPECT-Untersuchungen des dopaminergen Systems systematisch zu untersuchen.

Folgende Schwerpunkte wurden gesetzt:

### **1. Vergleich von Rekonstruktionsverfahren**

Im Detail wird der Frage nachgegangen, ob die Anwendung der iterativen Rekonstruktion als Alternative zur gefilterten Rückprojektion die Qualität der erhaltenen Aufnah-

men in dem erwarteten Maß verbessert. Durch eine höhere Auflösung der resultierenden Bilder könnte die diagnostische Aussagekraft sowohl bei der Bildgebung des Dopamintransporters als auch der Dopaminrezeptoren gesteigert werden.

## **2. Entwicklung standardisierter automatisierter Auswertemethoden**

Die Anwendung neu entwickelter automatisierter Auswertemethoden wird in dieser Arbeit untersucht, mit bisher gebräuchlichen manuellen Auswertemethoden verglichen und validiert. Als Standard gilt hierbei die gesicherte klinische Diagnose.

Die skizzierten Schwerpunkte werden an Phantommessungen und an einer statistisch signifikanten Anzahl von Patientenuntersuchungen systematisch beantwortet.

Eine Verbesserung der Bildqualität von SPECT-Untersuchungen ist wünschenswert, da PET-Aufnahmen zwar meist eine bessere Auflösung bieten, das Verfahren selbst jedoch nicht universell einsetzbar ist. SPECT-Anlagen stehen dagegen flächendeckend zur Verfügung, daher ist die Optimierung dieses Verfahrens auch von der finanziellen Seite her von Bedeutung.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1. Phantommessungen**

Multizentrisch angelegte, diagnostische Studien bieten die Möglichkeit, durch Untersuchung einer großen Patientenzahl statistisch wertvolle Daten zu gewinnen. Nachteil solcher Studien sind die oft uneinheitliche Durchführung sowie die Verwendung unterschiedlicher Kamerasysteme in den verschiedenen Zentren. Daher mangelt es oft an Standardisierungsmöglichkeiten und an Normwerten. Mit Hilfe von Phantomuntersuchungen kann ein Standard festgelegt werden, der durch Patientenuntersuchungen nicht erreichbar ist und Daten aus verschiedenen Einrichtungen vergleichbar macht. Bei einem Phantom handelt es sich um eine realitätsnahe Nachbildung eines zu untersuchenden Organs, in diesem Fall der Basalganglien. Es können definierte Aktivitäten in exakt bekannte Volumina appliziert werden. Dadurch sind Messfehler oder -unsicherheiten durch unbekannte Größen oder die unterschiedlichen physiologischen Abbau- und Ausscheidungsvorgänge weitgehend ausgeschlossen.

### 2.1.1. Phantom

Für Phantommessungen wurde ein anthropomorphes 3D-Basalganglien-Phantom der Firma RSD (Radiology Support Devices, Inc.) verwendet, das in Abbildung 4 dargestellt ist. Es besteht aus einem künstlichen Schädelknochen, der von Weichgewebe umgeben ist, seine Dichteigenschaften entsprechen denen menschlichen Gewebes. Innen befinden sich symmetrische Kammern für den Nucleus caudatus mit einem Volumen von 4,8 ml, das Putamen mit 6,0 ml und das restliche Gehirn mit 1290 ml. Diese Kammern sind getrennt mit Flüssigkeit befüllbar.

**Abbildung 4: Anthropomorphes Phantom mit einzeln befüllbaren Kammern**



Um realitätsnahe Speicherwerte zwischen Basalganglien und Hintergrund zu simulieren, wurden bei den Phantomuntersuchungen sechs verschiedene Aktivitätskonzentrationen von  $^{123}\text{I}$  in die striatalen Kammern appliziert. Die Restkammer, die die Hintergrundaktivität repräsentiert, wurde mit einer konstanten Aktivität gefüllt. Daraus ergaben sich reale Aktivitätsverhältnisse (Basalganglien/Hintergrund) zwischen 0,6 und 16,1, die in der Größenordnung etwa den bei SPECT-Untersuchungen des Dopaminsystems gemessenen Werten entsprechen bzw. etwas darüber liegen.

### 2.1.2. SPECT-Aufnahmen und Auswertung der Phantommessungen

SPECT-Aufnahmen des Phantoms wurden an drei verschiedenen Gamma-Kameras durchgeführt: Philips Prism 3000, Siemens ECAM, Siemens Multispect 3. Bei SPECT-Aufnahmen an der Kamera Siemens Multispect 3 wurden zwei verschiedene Kollimatortypen verwendet, LEHR-Fanbeam-Kollimatoren und spezielle, hochauflösende  $^{123}\text{I}$ -Kollimatoren (Münzing et al., 1996). In Tabelle 1 sind die Aufnahmeparameter detail-

liert aufgelistet. Bei allen SPECT-Aufnahmen wurden Gesamtzählraten von mindestens 2 Millionen gemessen.

**Tabelle 1: Aufnahme- und Rekonstruktionsparameter für die verschiedenen Kamerasysteme**

Kamera	Philips Prism	Siemens M3	Siemens M3	Siemens ECAM
Kollimator	LEHR-Fanbeam	[ <sup>123</sup> I]-parallel	LEHR-parallel	LEHR-parallel
Radius	12,7 cm	12,9 cm	12,8 cm	12,0 cm
Zoom	1,00	1,00	1,00	1,23
Matrix	128 x 128	128 x 128	128 x 128	128 x 128
Rekonstruktion	FBP	FBP	FBP	FBP
Filter	Butterworth 5. Ordnung, 0,27	Butterworth 7. Ordnung, 0,38	Butterworth 7. Ordnung, 0,38	Butterworth 7. Ordnung, 0,38
Pixelgröße	2,3 mm	3,6 mm	3,6 mm	3,9 mm

Die Schwächungskorrektur erfolgte mit der Methode nach Chang mit einem Schwächungskoeffizienten von  $\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$  (Chang, 1978).

Für weiterführende Auswertungen wurde zunächst eine CT-Aufnahme des Phantoms angefertigt. Die bei der SPECT-Aufnahme an der Kamera Philips Prism gewonnenen Studien wurden auf diese CT-Bilder koregistriert. Auf Basis dieses Datensatzes wurde ein sogenanntes Template („Registrierungsvorlage“) erstellt, auf das die übrigen SPECT-Studien unter Verwendung der BRASS-Software (Hermes Medical Solutions, Schweden) (Radau et al., 2003; Radau et al., 2000) koregistriert werden konnten. Anhand der computertomographischen Daten wurde eine dreidimensionale Kartierung mit einer okzipitalen Hintergrundregion (8588 Voxel) und seitengetrenten VOIs („volumes of interest“) für das Striatum (1409 Voxel) erstellt, und anschließend eine automatische Quantifizierung auf der Grundlage dieser dreidimensionalen „Regionmap“ durchgeführt. Die spezifische striatale Bindung wurde aus dem Quotienten der Zählrate pro Voxel im Striatum (S) durch die Zählrate pro Voxel in der okzipitalen Referenzregion (BG) minus 1 ermittelt ( $(S-BG)/BG$ ).

## **2.2. Patienten und Diagnosen**

### **2.2.1. Gesunde Probanden**

Im Rahmen der Entwicklung und Validierung der hier vorgestellten neuen methodischen Ansätze wurde sowohl für Untersuchungen mit FP-CIT als auch für Untersuchungen mit IBZM je ein Kontrollkollektiv aus gesunden Probanden erstellt.

An 14 neurologisch unauffälligen, gesunden Personen im Alter zwischen 39 und 74 Jahren wurde eine FP-CIT-SPECT-Untersuchung durchgeführt. Das mittlere Alter der 8 Männer und 6 Frauen lag bei  $57 \pm 11$  Jahren.

Das Kontrollkollektiv für die IBZM-SPECT-Untersuchung bestand aus 13 ebenfalls neurologisch gesunden Personen, davon 4 Frauen und 9 Männer mit einem mittleren Alter von  $54 \pm 11$  Jahren.

### **2.2.2. Patienten**

Für die Beantwortung der verschiedenen Fragestellungen wurden unterschiedliche Patientenkollektive herangezogen. Bei 100 Patienten (35 weibl./65 männl., mittleres Alter  $62 \pm 10$  Jahre) mit Parkinson-Syndromen wurde sowohl eine Untersuchung des Dopamintransporterstatus mit FP-CIT, als auch des Dopamin-D2-Rezeptorstatus mit IBZM durchgeführt. 69 (21 weibl./48 männl.) dieser Patienten litten an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Das mittlere Alter der IPS-Patienten lag bei  $61 \pm 11$  Jahren. Die übrigen 31 Patienten (14 weibl./17 männl.) mit einem Alter von im Mittel  $66 \pm 8$  Jahren hatten entweder die klinisch sichere Diagnose einer Multisystematrophie (MSA) oder einer progressiven supranukleären Blickparese (PSP).

An dem Kollektiv dieser 100 Patienten wurden die manuellen Auswertemethoden für FP-CIT- und IBZM-SPECT-Untersuchungen mit einem automatischen Quantifizierungsverfahren verglichen.

Für den Vergleich der Rekonstruktionsverfahren wurden zwei gesonderte Kollektive herangezogen. Um den Einfluss des Rekonstruktionsverfahrens auf FP-CIT-SPECT-Daten zu bewerten, wurden die Daten von 50 FP-CIT-Untersuchungen (17 weibl./33 männl., mittleres Alter  $62 \pm 11$  Jahre) mit verschiedenen Parkinson-Syndromen sowohl mit gefilterter Rückprojektion als auch mit einem iterativen Algorithmus rekonstruiert.

Beide Datensätze wurden mit dem automatisierten Quantifizierungsprogramm BRASS weiterverarbeitet.

Zum Vergleich der verschiedenen Rekonstruktionsverfahren bei IBZM-Untersuchungen wurden bei 56 der durchgeführten IBZM-Untersuchungen die erhobenen Daten sowohl mit gefilterter Rückprojektion, als auch mit dem iterativen Algorithmus rekonstruiert (Teilkollektiv der oben erwähnten 100 Patienten). Das mittlere Alter dieser Patienten betrug  $63 \pm 9$  Jahre, die Diagnosen galten als klinisch sicher. Von den untersuchten 21 Frauen und 35 Männern litten 39 Patienten an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom, 17 an einem nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrom.

Alle Patientenzahlen sind in Tabelle 2 einzusehen.

**Tabelle 2: Untersuchungsverfahren und Patientenzahlen**

FP-CIT (N)	IBZM (N)	Fragestellung
50	56	Vergleich von gefilterter Rückprojektion mit iterativer Rekonstruktion
100	100	Vergleich von manueller mit automatischer Auswertung und kombinierte Analyse des prä- und postsynaptischen Anteils des dopaminergen Systems

## 2.3. Radiopharmazeutika

### 2.3.1. FP-CIT

FP-CIT ( $[^{123}\text{I}]$ -N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-nor-tropan, wirksamer Bestandteil  $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupan) ist ein Kokain-Analogen und bindet mit hoher Affinität an das präsynaptische Dopamintransporterprotein. FP-CIT wurde von Neumeyer et al. als Weiterentwicklung der Substanz Beta-CIT synthetisiert (Neumeyer et al., 1996). Die Reinheit des Radionuklids liegt bei 99,9%, die radiochemische Reinheit bei 98% (Booij et al., 1998), die Substanz hat zum Kalibriertermin eine spezifische Aktivität von  $2,5 - 4,5 \cdot 10^{14}$  Bq/mmol. Die Elimination von  $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT aus dem Blut nach intravenöser Injektion erfolgt schnell, so dass nach 5 Minuten nur noch 5%

der applizierten Aktivität im Blut verbleiben. 10 Minuten nach Injektion des Radiopharmakons beträgt die im Gehirn nachgewiesene Aktivität ca. 7% der verabreichten Aktivität. 30% der zerebral nachgewiesenen Aktivität ist beim Gesunden im Striatum gebunden.

Die Elimination des Radiopharmakons erfolgt über Niere und Leber. In 48 Stunden werden ca. 60% der applizierten Radioaktivität renal, und 14% über Leber und Fäzes ausgeschieden (Booij et al., 1998).

Die physikalische Halbwertszeit von Iod-123 beträgt 13,2 Stunden, es zerfällt vor allem unter Emission von Gammastrahlen mit einer Energie von 159 keV und von Röntgenstrahlen mit einer Energie von 27 keV. Die Strahlenexposition bei einer FP-CIT-Untersuchung wird bei angemessener Schilddrüsenblockade und einer Blasenentleerung alle 4,8 Stunden mit 23,5  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  angegeben, woraus sich bei Injektion von 185 MBq [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT eine effektive Dosis von 4,35 mSv errechnet. Die höchsten absorbierten Strahlendosen wurden für Harnblasenwand (53,5 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ ), Lunge (42,5 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ ) und Dickdarm (untere Dickdarmwand 42,4 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ , obere Dickdarmwand 38,1 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ ) gemessen (Booij et al., 1998).

### **2.3.2. IBZM**

IBZM ([ $^{123}\text{I}$ ]-(*S*)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-*N*-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]benzamid) gehört zur Substanzklasse der Benzamide und bindet mit hoher Selektivität an Dopamin-D2-Rezeptoren. Seine Affinitätskonstante ( $K_d$ ) liegt bei 7,1nM. Die Reinheit des Radionuklids beträgt nach Angaben des Herstellers mindestens 99,95%, die radiochemische Reinheit mindestens 95%. Die spezifische Aktivität von IBZM liegt zum Kalibrierzeitpunkt bei mindestens 74 TBq/mmol. [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM wird im Blut zu 75% an Plasmaproteine gebunden. Nach 2 Stunden sind 3,72% der applizierten Aktivität im Gehirn gebunden (Kung et al., 1990). Die Elimination des Radiopharmakons erfolgt über Niere und Leber. Innerhalb von 24 Stunden werden 40% der applizierten Aktivität renal ausgeschieden, nach 48 Stunden mehr als 60%.

Die Strahlenexposition beträgt bei einem Erwachsenen 0,034 mSv/MBq. Bei Applikation von 185MBq [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM liegt die effektive Dosis demnach bei ca. 6 mSv. Die effektive Äquivalentdosis ist am höchsten für Schilddrüse (0,16mSv/MBq), Dickdarm, Gonaden und Harnblasenwand (Tatsch et al., 2002a).

## 2.4. SPECT-Aufnahmen

### 2.4.1. Patientenvorbereitung

Um ein aussagekräftiges Ergebnis der SPECT-Untersuchungen des Dopaminsystems zu gewährleisten, ist eine exakte Medikamentenanamnese von elementarer Bedeutung. Durch Einnahme der nachstehend näher bezeichneten Medikamente kann die Anreicherung der Radiopharmaka in den relevanten Hirnarealen verändert, in den meisten Fällen vor allem vermindert sein. Hauptursache hierfür ist die Konkurrenz von Medikament und Radiopharmakon um die gleiche Bindungsstelle. Eine auf einem derartigen Mechanismus beruhende Minderspeicherung kann also lediglich Ausdruck der Medikamenteneinnahme sein, im Einzelfall wird dadurch jedoch eine Unterscheidung zwischen einer neurodegenerativ bedingten und einer durch Medikamenteneinnahme verursachten artefiziellen Minderspeicherung unmöglich. Wird die Behandlung nicht pausiert, bleibt also die SPECT-Untersuchung ohne Aussage und der Krankheitswert einer eventuell reduzierten Radiopharmakonanreicherung unklar.

Alle Medikamente, die mit starker Affinität an Dopamintransporter binden, können die Bindung von FP-CIT im Striatum vermindern. Hierzu gehören nach Herstellerangaben z. B. Amphetamin, Benztropin, Bupropion, Kokain, Mazindol, Methylphenidat, Norpseudoephedrin und Sertralin. Bei allen untersuchten Patienten musste eine Behandlung mit diesen Medikamenten vor der FP-CIT-SPECT-Untersuchung unterbrochen werden.

Vor einer IBZM-SPECT-Untersuchung sollte eine Medikation mit L-Dopa für mindestens einen Tag, mit Dopaminagonisten für eine Woche pausiert werden, da dopaminerge Medikamente zu einer verminderten Verfügbarkeit von Dopamin-D2-Rezeptoren führen können. Auch eine Behandlung mit Neuroleptika führt aufgrund einer Blockade der Bindungsstellen zu einer (in Abhängigkeit von der Substanzklasse zum Teil erheblichen) Verminderung der IBZM-Bindung an striatale Dopaminrezeptoren (Brucke et al., 1991).

Eine halbe Stunde vor Injektion von [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT bzw. [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM wurden den Patienten zur Minimierung der Aufnahme von freiem radioaktiven Iodid in die Schilddrüse 50 Tropfen Irenat (entsprechend 1000mg Natriumperchlorat) verabreicht. Die Injektion von 185 MBq [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT zur Darstellung des Dopamintransporters bzw. von 185



MBq [<sup>123</sup>I]IBZM zur Darstellung der Dopamin-D2-Rezeptoren erfolgte intravenös in eine Armvene.

Bei Patienten, die sowohl eine Untersuchung des Dopamintransporters, als auch der Dopaminrezeptoren erhalten sollen, muss zwischen diesen beiden Terminen ein Zeitintervall von mindestens 3 Tagen liegen, um eine Verfälschung der SPECT-Aufnahmen durch Restaktivität der vorausgegangenen Untersuchung zu verhindern. Nach 3 Tagen sind die Radiopharmaka durch physikalische und physiologische Mechanismen so weit eliminiert, dass keine Beeinflussung durch die Voruntersuchung mehr zu erwarten ist.

## **2.4.2. Akquisition**

### **2.4.2.1. FP-CIT**

Vier Stunden nach Injektion von 185 MBq [<sup>123</sup>I]FP-CIT wurde die SPECT-Aufnahme mit folgenden Parametern an einer Dreikopf-Gammakamera (Picker Prism 3000) durchgeführt:

- LEHR-Fanbeam-Kollimator
- 3°-Winkelschritte, 40 Projektionen pro Messkopf
- 60 sec. / Projektion
- Radius ≤ 13cm
- Energiefenster 15%
- Peak 159 keV
- 128 x 128 Matrix, resultierende Pixelgröße 2,3 mm

### **2.4.2.2. IBZM**

Die [<sup>123</sup>I]IBZM-SPECT-Aufnahme erfolgte 2 Stunden nach Injektion von 185 MBq des Radiopharmakons an einer Dreikopf-Gammakamera (Siemens MS3):

- spezielle, hochauflösende <sup>123</sup>I-Kollimatoren (Münzing et al., 1996)
- 3°-Winkelschritte, 40 Projektionen pro Messkopf
- 60 sec. / Projektion
- Radius < 13cm
- Energiefenster 15%
- Peak 159keV

- 128 x 128 Matrix, resultierende Pixelgröße 3,56 mm

## **2.5. Erstellung von Schnittbildern**

Vor einer weiterführenden Bearbeitung oder Auswertung müssen die an der Kamera aufgenommenen Rohdaten (Projektionsdaten) in einen dreidimensionalen Schnittbilddatensatz umgewandelt werden. Diese Datenbearbeitung erfolgt in drei Schritten:

- Rekonstruktion, z. B. gefilterte Rückprojektion oder iterative Rekonstruktion, wie unten im Detail beschrieben.
- Applikation eines Glättungsfilters zur Verbesserung der Auflösung und zur Glättung eines verrauschten oder unregelmäßigen Hintergrundes. Glättungsfiler können vor allem hohe Störfrequenzen eliminieren. Die Wahl der Filterparameter trägt in hohem Maße zur Auflösung und damit auch zur Beurteilbarkeit und Auswertbarkeit von SPECT-Aufnahmen bei.
- Bei der Schwächungskorrektur wird eine Maske mit einem bestimmten Schwächungskoeffizienten über die Schnitte gelegt, die die Zählraten im Zentrum des Gehirns je nach Abstand zum Aufnahmerand erhöht und dadurch den Zählratenverlust durch längeren Weg ausgleicht (Chang, 1978). Die Schwächungskorrektur wurde nach gefilterter Rückprojektion und nach iterativer Rekonstruktion mit der Methode nach Chang mit einem effektiven linearen Schwächungskoeffizienten von  $0,11 \text{ cm}^{-1}$  durchgeführt.

Die beiden letztgenannten Schritte erfolgen sowohl nach gefilterter Rückprojektion, als auch nach iterativer Rekonstruktion.

### **2.5.1. Gefilterte Rückprojektion**

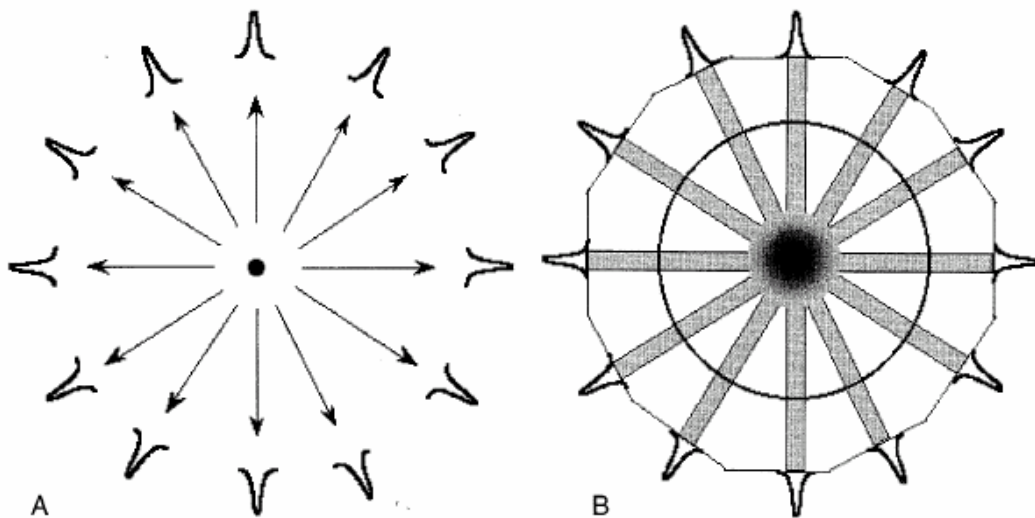
Wie oben beschrieben, ist die gefilterte Rückprojektion bisher im klinischen Alltag die Rekonstruktionsmethode der ersten Wahl. Grund hierfür sind ihre einfache Anwendung sowie die kurze Bearbeitungszeit.

Die gefilterte Rückprojektion selbst wird in mehreren Schritten durchgeführt. Nach der zuerst durchgeführten einfachen Rückprojektion wird zur Qualitätssteigerung im Rahmen der Rekonstruktion eine Filterung angewendet.

Grundlage der einfachen Rückprojektion ist die Annahme, dass die von der Gammakamera aufgenommenen Photonen sich auf geradem Wege von ihrem Ursprungsort zur Kamera bewegen. Durch eine direkte Rückprojektion müsste sich somit der exakte

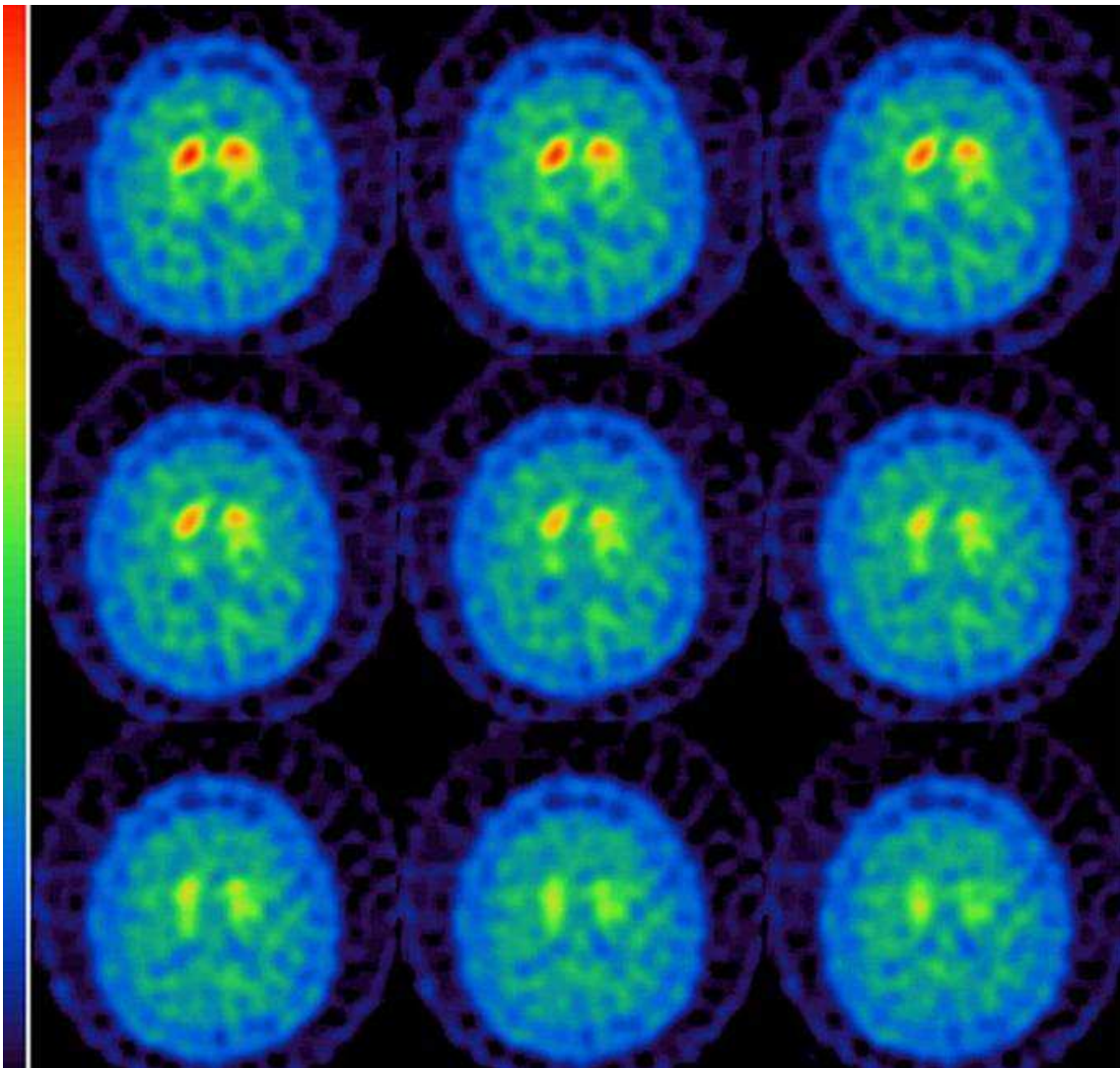
Ausgangspunkt jedes Photons lokalisieren lassen. Diese Hypothese ist zwar mathematisch korrekt, in ihrer Ausführung kommt es aber zu Artefakten und ungenauen Aufnahmen, wie in Abb. 5 schematisch für eine Aufnahme mit 12 Projektionen dargestellt (Morano and Seibyl, 2003; Zubal and Wisniewski, 1997).

**Abbildung 5: A, Schematische Darstellung der Abbildung einer zweidimensionalen Datenquelle mit 12 Projektionen. B, einfache Rückprojektion bedingt Artefakte und vermindert die Auflösung (Zubal and Wisniewski, 1997).**



Um diese bei der einfachen Rückprojektion entstehenden Fehler teilweise auszugleichen und eine gewisse Bildschärfe wieder herzustellen, wird der Ramp-Filter appliziert. Nach Transformation der Bilddaten in räumliche Frequenzen, die sogenannte Fourier-Transformation (Ekstrom, 1984), werden durch den Ramp-Filter hochfrequente Amplituden mit einem hohen Faktor und niedrigfrequente Amplituden mit einem geringeren Faktor multipliziert. Dadurch kann der bei der einfachen Rückprojektion entstandene Fehler zum Teil wieder ausgeglichen werden. Manche Artefakte bleiben jedoch typischerweise nach gefilterter Rückprojektion bestehen. Hierzu zählen strahlenförmige Artefakte, wie sie in Abbildung 6 in Form von streifigen Strukturen um das abgebildete Gehirn sichtbar sind. Vor allem kleinvolumige Minder- oder Mehrspeicherungen gehen durch die gefilterte Rückprojektion häufig verloren und können daher in der anschließenden Auswertung das Untersuchungsergebnis verfälschen.

Abbildung 6: Strahlenförmige Artefakte nach gefilterter Rückprojektion bei einer FP-CIT-SPECT-Untersuchung.



Im Anschluss an die gefilterte Rückprojektion der FP-CIT-Untersuchungen wurde zur Glättung ein Butterworth-Filter 7. Ordnung mit einer Grenzfrequenz von 0,38 cycles/cm (entsprechend 0,27 Nyquist) verwendet.

Für die IBZM-Daten wurde der Glättungsfilter Butterworth 7. Ordnung bei einer Grenzfrequenz von 0,53 cycles/cm (entsprechend 0,38 Nyquist) gewählt.

### 2.5.2. Iterative Rekonstruktion

Die iterative Rekonstruktion gewinnt in der Rekonstruktion nuklearmedizinischer Datensätze zunehmend an Bedeutung, da die ursprünglich sehr langen Rechenzeiten durch verbesserte Rechenleistung neuer Computer und beschleunigte Rekonstruktionsverfahren

ren deutlich verkürzt werden konnten. Zu den Methoden, die im klinischen Alltag bei SPECT-Untersuchungen angewendet werden, gehört sie bislang noch nicht, da ihre Überlegenheit gegenüber der bisher verwendeten gefilterten Rückprojektion noch nicht hinreichend gesichert ist.

Bei der iterativen Rekonstruktion wird das Rohdatenbild zunächst in einzelne Pixel umgewandelt und jeder einzelne Pixelwert als unbekannt angenommen. Entsprechend der Geometrie und Physik der Aufnahme können dann lineare Gleichungen erstellt werden, die mit einem iterativen Algorithmus gelöst werden.

Die Zahl dieser Iterationen hat Einfluss auf Auflösung und Rauschen der resultierenden Bilddaten. Mit steigender Zahl an Iterationen entsteht zunächst aus der anatomisch undeutlichen Abbildung ein klareres Bild, wird die Zahl der Iterationen weiter erhöht, nimmt die Qualität der Abbildung wieder deutlich ab. Die Bilder werden verrauscht, der Hintergrund inhomogen (Zeng, 2001).

Die iterative Rekonstruktion gilt als weniger fehler- und artefaktanfällig als die gefilterte Rückprojektion (Zeng, 2001). Die Auswirkung der gewählten Rekonstruktionsmethode auf die endgültige Aussagekraft der Untersuchung soll im Rahmen dieser Arbeit durch einen direkten Vergleich der mit beiden Methoden erzielten Ergebnisse eingeschätzt werden.

Bei der Rekonstruktion der FP-CIT- und IBZM-Untersuchungen kam das „Ordered Subset Expectation Maximization“ (OSEM)-Verfahren von Hermes Medical Solutions zur Anwendung. Es wurde ein Algorithmus mit einer effektiven Iterationszahl von 24 (3 Iterationen, 8 Subsets) benutzt.

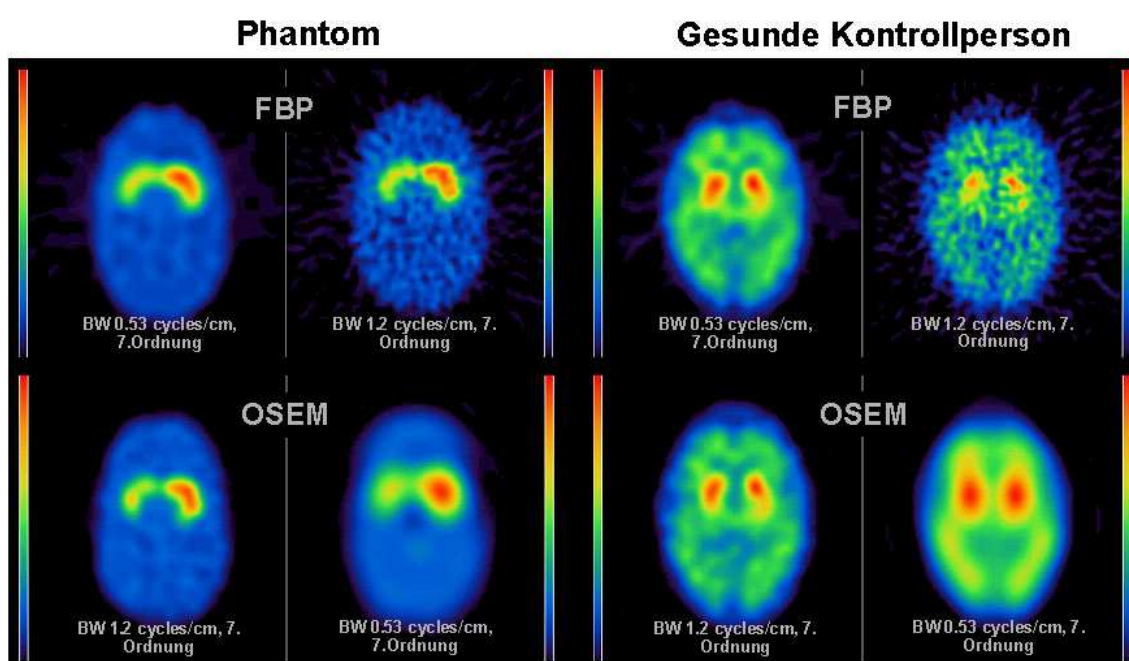
### **2.5.3. Glättungsfiler**

Die Filterparameter des Glättungsfilters können nicht problemlos von der gefilterten Rückprojektion auf die iterative Rekonstruktion übertragen werden. Hier galt es, durch Optimierung der Parameter die Auflösung der resultierenden Daten zu verbessern, wie in Abbildung 7 dargestellt.

Zunächst wurden die Parameter verwendet, die nach gefilterter Rückprojektion benutzt werden. Dabei resultierten schlecht aufgelöste Bilder, die keine genaue anatomische Zuordnung der striatalen Strukturen mehr erlaubten. Letztendlich ergab nach iterativer Rekonstruktion für die FP-CIT-Studien die Applikation eines Butterworth-Filters (BW)

7. Ordnung mit einer Grenzfrequenz von 1,0 cycles/cm, für die IBZM-Daten die Applikation eines Butterworth-Filters 7. Ordnung mit einer Grenzfrequenz von 1,2 cycles/cm eine brauchbare Bildqualität bei guter räumlicher Auflösung und akzeptablem Rauschen. Durch Anwendung dieser Filterparameter stellten sich Nucleus caudatus und Putamen in guter Auflösung dar und die radiopharmakonspeichernden Areale konnten klar anatomischen Strukturen zugeordnet werden. Gleichzeitig blieb eine ausreichende Homogenität der Hintergrundaktivität erhalten.

**Abbildung 7:** Durch die Wahl der Filterparameter ist die Bildqualität stark beeinflussbar. Am Beispiel einer Phantomuntersuchung und einer IBZM-SPECT-Aufnahme einer gesunden Kontrollperson zeigt sich die verbesserte Auflösung nach Optimierung der Filterparameter nach iterativer Rekonstruktion (FBP = gefilterte Rückprojektion; OSEM = iterative Rekonstruktion)



## 2.6. Auswertung der SPECT-Untersuchungen

Zur Beurteilung von SPECT-Untersuchungen stehen grundsätzlich zwei Methoden zur Verfügung: Die visuelle Beurteilung und die semiquantitative Auswertung. Die einfache visuelle Beurteilung von SPECT-Untersuchungen hat sich in den letzten Jahren als unzureichend herausgestellt. Sie ist eine Möglichkeit, mit der man lediglich hochgradige Veränderungen feststellen kann, und sie hängt zudem sehr von der Erfahrung des jeweils Beurteilenden ab. Es handelt sich dabei um eine relativ subjektive Beurteilung,

die nur schwerlich Möglichkeiten zum Vergleich mit Voruntersuchungen oder einem Normkollektiv zulässt.

Die funktionelle nuklearmedizinische Bildgebung des Dopaminsystems verlangt nach einer weitaus objektiveren Auswertemethode; hierfür wurden semiquantitative Auswertungen entwickelt. Es handelt sich hierbei in der Regel um keine absolute Quantifizierung, sondern um relative Angaben, die aber den Vergleich mit einem Normkollektiv ermöglichen. In dieser Arbeit werden zwei Methoden der semiquantitativen Auswertung miteinander verglichen: Die herkömmliche, manuelle und eine neu entwickelte, automatisierte Auswertung.

Bei der semiquantitativen Auswertung werden die interessierenden Regionen mit spezifischer Anreicherung des Radiopharmakons (Striatum, Nucleus caudatus, Putamen) in Relation zu Regionen mit unspezifischer Bindung betrachtet. Die semiquantitative Auswertung von SPECT-Untersuchungen des dopaminergen Systems basiert auf der Hypothese, dass zu einem gewissen Zeitpunkt nach Injektion des Radiopharmakons ein Pseudoequilibrium auftritt, in dem ein gleichbleibender Quotient aus Striatum/Hintergrundregion, angenommen werden kann (Prunier et al., 2003). Mit Hilfe der semiquantitativen Auswertung kann also ein Näherungsparameter für das tatsächliche Bindungspotential im Striatum erreicht werden.

### **2.6.1. Manuelle Auswertung der FP-CIT-SPECT-Untersuchungen**

Um eine standardisierte Auswertung der Daten zu gewährleisten, wurden die rekonstruierten, schwächungskorrigierten Transversalschnitte zunächst manuell reanguliert, um Lageverkippen in allen drei Schnittebenen zu korrigieren. Die transversale Schnittebene wurde näherungsweise parallel zur AC-PC-Linie (anteriore Commissur - posteriore Commissur) festgelegt. Anschließend wurden transversale Schichten mit einer standardisierten Schichtdicke erstellt und jeweils zwei Schnitte addiert.

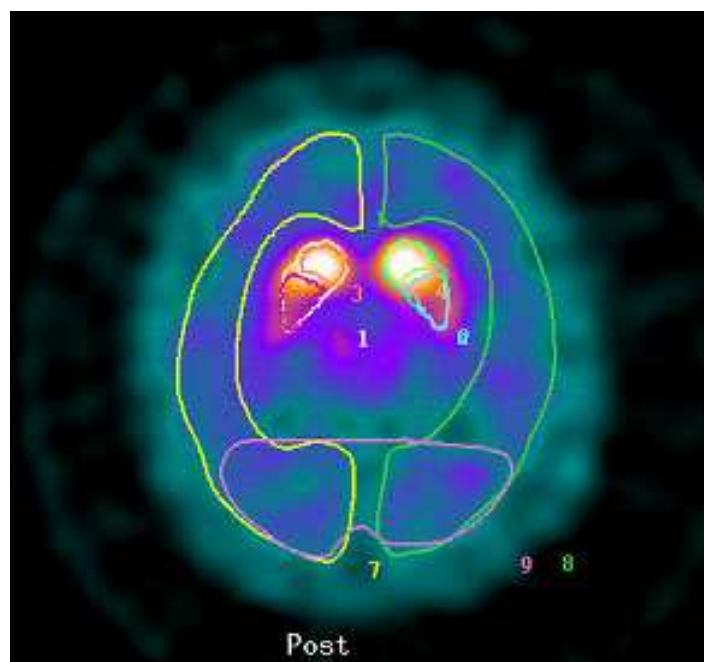
Zur semiquantitativen Auswertung der FP-CIT-Untersuchungen wurde die „region of interest“ (ROI)-Technik angewendet. Dazu wurden die zwei transversalen Schnitte mit der höchsten Aktivitätsakkumulation im Striatum ausgewählt und zu einem Summationsbild addiert. Anschließend wurden standardisierte 2D-ROIs für Striatum (S), Nucleus caudatus (NC) und Putamen (P) manuell auf das Summationsbild positioniert und frei definierbare Hintergrundregionen (BG) im Okzipitallappen und den Hemisphären



ingezeichnet. Abbildung 8 zeigt ein solches Summationsbild, in das bereits die ROIs für Striatum, Nucleus caudatus und Putamen beidseits sowie die Hintergrundregionen eingezeichnet sind. Bei der manuellen Auswertung der FP-CIT-Untersuchungen wurde die okzipitale Referenzregion benutzt. Die spezifische striatale FP-CIT-Bindung errechnete sich aus dem Quotienten der Zählrate pro Pixel im Striatum durch die Zählrate pro Pixel in der okzipitalen Referenzregion minus 1 ( $[S-BG]/BG$ ).

Der zeitliche Aufwand, der zur Anfertigung einer manuellen Auswertung nötig ist, hängt ebenso wie die Reliabilität der Auswertung von dem Grad an Schulung des Auswerters ab. Bei guter Schulung dauern die manuelle Auswertung der FP-CIT-Daten und die Ermittlung der spezifischen Bindungswerte etwa 20 Minuten pro Patientenstudie.

**Abbildung 8: Beispiel für ROIs bei manueller Auswertung einer FP-CIT-Untersuchung**



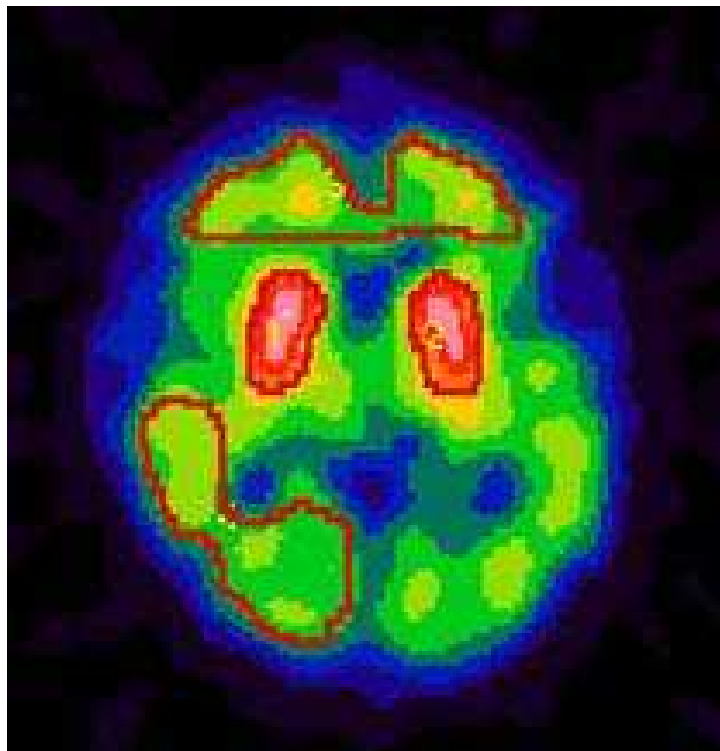
### **2.6.2. Manuelle Auswertung der IBZM-SPECT-Untersuchungen**

Auch bei der semiquantitativen manuellen Auswertemethode der IBZM-Daten wurden die rekonstruierten, schwächungskorrigierten Transversalschnitte verwendet. Bei der manuellen Reangulation wurden Lageverkippen ausgeglichen, und transversale, koronare und sagittale Einzelschichten erstellt. Für die semiquantitative Auswertung wurden jeweils zwei Transversalschnitte addiert und anschließend das Summationsbild mit der visuell höchsten Aktivitätsanreicherung im Striatum ausgewählt. Auf diesem



Schnitt wurden zwei zweidimensionale striatale ROIs manuell um den Bereich der höchsten Aktivitätsspeicherung gelegt, wobei die Größe der ROIs immer  $200 \pm 10$  Pixel betrug. Auch das Einzeichnen der Referenzregionen im Frontallappen und Okzipitallappen erfolgte von Hand. Zur Quantifizierung wurde der Quotient aus der Speicherung im Striatum und der Speicherung in der frontalen Referenzregion errechnet (S/BG). Abbildung 9 zeigt einen transversalen Hirnschnitt einer IBZM-Untersuchung, in den die striatalen ROIs sowie eine frontale und eine okzipitale Referenzregion eingezeichnet sind. Der Zeitaufwand für die manuelle Auswertung von IBZM-SPECT-Aufnahmen liegt bei ca. 30 Minuten pro Patient.

**Abbildung 9: Beispiel für ROIs bei manueller Auswertung einer IBZM-SPECT-Untersuchung**



### **2.6.3. Methodische Entwicklung der automatisierten Auswertung**

Die Untersucherabhängigkeit hat sich als wichtiger Nachteil manueller Auswerteverfahren herausgestellt und den Anstoß gegeben, neue, untersucherunabhängige Methoden für die Auswertung von SPECT-Aufnahmen des Gehirns zu entwickeln. Ein solches automatisiertes Auswerteprogramm soll im Folgenden beschrieben werden.

Die automatische Auswertung sowohl der FP-CIT- als auch der IBZM-Untersuchungen basiert auf einem gemeinsamen Ansatz.

Als Plattform für die Entwicklung des automatischen Auswerteprogramms diente die BRASS („Brain Registration & Analysis Software Suite“) Software, Version 3.4.4. beta (Nuclear Diagnostics). Auf Basis dieser Software ist es generell möglich, nutzerspezifische Programme für quantitative Auswertungen von zerebralen Untersuchungen zu entwickeln. Dazu werden die erforderlichen Hauptkomponenten – Generierung dreidimensionaler, standardisiert ausgerichteter, normierter Templates von Untersuchungen gesunder Kontrollpersonen; Kreation dreidimensionaler VOIs über dem Volumen der interessierenden Zielstrukturen; Tools zum Auslesen der quantitativen Informationen innerhalb der 3D-VOIs – an das Profil der gewünschten Untersuchung adaptiert (hier z.B. SPECT-Untersuchungen des dopaminergen Systems).

#### Generierung von Templates gesunder Kontrollen:

Zunächst wurde eine kranielle Magnetresonanztomographie (3D-MPRAGE-Sequenz) einer gesunden Kontrollperson angefertigt und entsprechend der Talairach-Koordinaten standardisiert ausgerichtet.

Die 14 FP-CIT-Studien und 13 IBZM-Studien der gesunden Probanden wurden nun einzeln auf diese Kernspinaufnahme koregistriert. Auf diese Weise wurden zwei dreidimensionale Mean-Templates, eines für FP-CIT-Untersuchungen und eines für IBZM-Untersuchungen, generiert. Die aus mehreren Datensätzen zusammengesetzten Templates dienten als Vorlage für die Registrierung von Patientenuntersuchungen.

Als Qualitätsparameter für die erstellten Mean-Templates gilt die Bandbreite der gemessenen Zählraten in den SPECT-Aufnahmen der gesunden Kontrollpersonen, deren Daten in das Normal-Template eingehen. Die größte Abweichung besteht in der Regel im Randbereich der Aufnahmen auf Hautniveau, weshalb dieser Bereich durch Festlegen geeigneter Schwellwerte ausgeschlossen wird. Die Variation der Templatestudien lag für FP-CIT bei 14,2% und für IBZM-Studien bei 12,7%.

Abbildungen 10 und 11 zeigen die kranielle Magnetresonanztomographie der Kontrollperson in Überlagerung mit dem Mean-Template der IBZM-Untersuchungen sowie das Mean-Template mit eingeblendeter Regionmap.

Abbildung 10: A: Krianielle Kernspintomographie einer gesunden Kontrollperson. B: Überlagerung mit Mean-Template (IBZM)

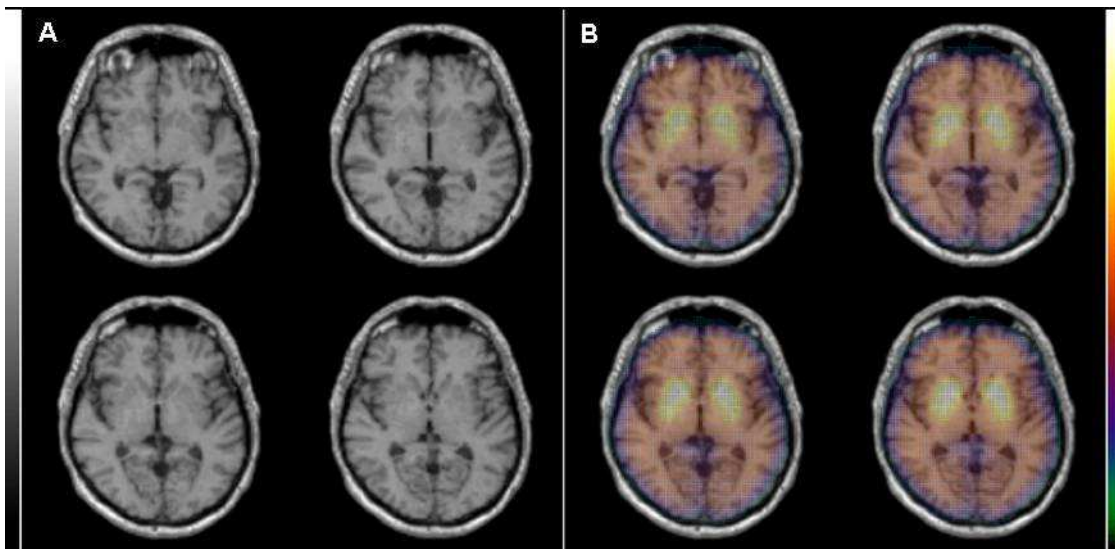
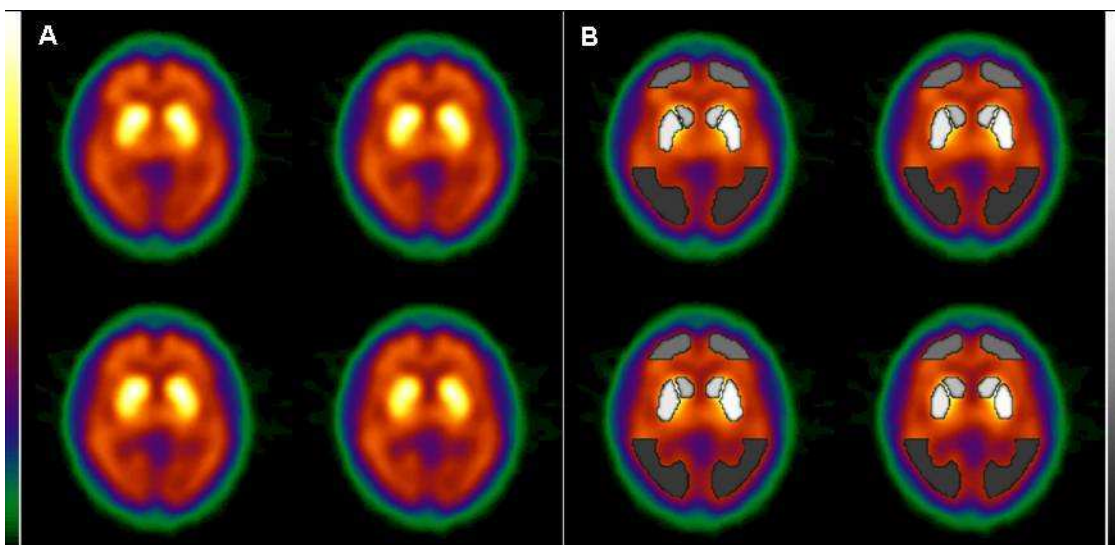


Abbildung 11: A: Mean-Template der IBZM-Untersuchungen gesunder Kontrollpersonen. B: Überlagerung mit Regionmap (VOIs für Nucleus caudatus und Putamen, frontale und okzipitale Referenzregion).

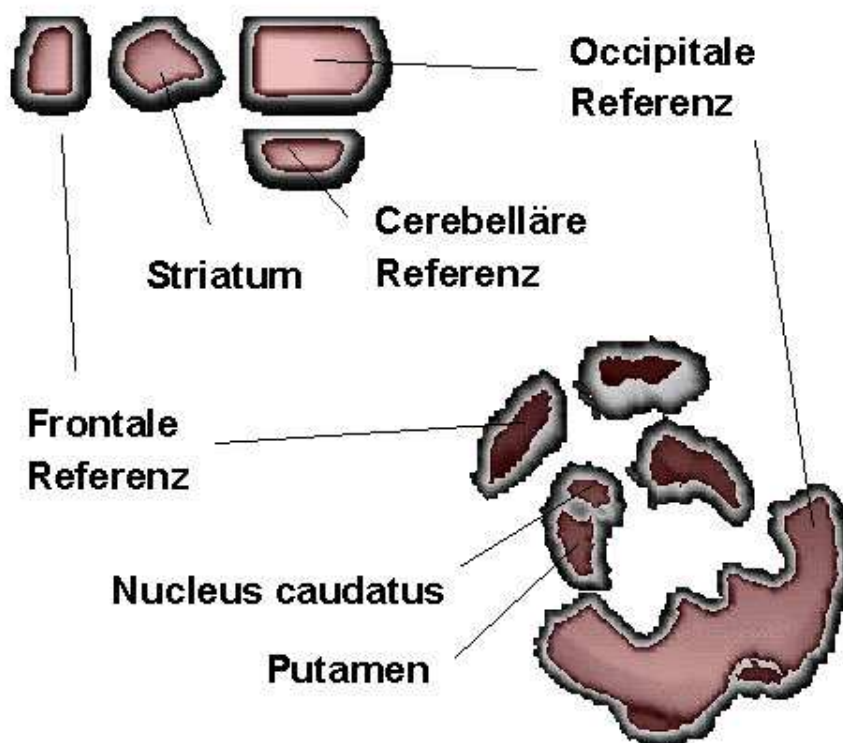


Kreation von dreidimensionalen VOIs („Volume of interest“):

Um eine Quantifizierung der Untersuchungsdaten zu ermöglichen, war es nötig, eine dreidimensionale VOI-Karte zu entwickeln. Auf der Grundlage der morphologischen Information in der Kernspinaufnahme wurde eine „3D-Regionmap“ erstellt. Sie besteht

aus einer striatalen VOI-Region, die unterteilt ist in je eine Region für Nucleus caudatus und Putamen, sowie drei Referenzregionen in frontalem Kortex, okzipitalem Kortex und Zerebellum (siehe Abbildungen 11 und 12). Die Zählratendichten in den VOIs lassen sich in Tabellenform auslesen und entsprechende quantitative Parameter wie z. B. spezifische Bindungswerte berechnen.

**Abbildung 12:** „3D-Regionmap“, Ansicht von lateral und schräg oben mit Bezeichnung der einzelnen VOIs



#### Auswertung von Patientenuntersuchungen:

Zur Auswertung wurden Patientenuntersuchungen auf die Mean-Templates angepasst und voxelweise verglichen. Die Aufnahme wurde hierfür in Bezug auf Größe, Lage und Ausrichtung mit dem Template überlagert. Bei diesem sogenannten „Fitting“-Vorgang wurden die Patientenuntersuchungen zunächst in sagittaler und transversaler Ebene reanguliert und basierend auf der Außenkontur der Kalotte und der Striata linear bis zu  $\pm 10\%$  skaliert. In der koronaren Ebene wurden die Aufnahmen basierend auf der Lage der Basalganglien an das jeweilige Template angepasst. In einem zweiten Schritt erfolgte eine seitentrennte Ausrichtung der dreidimensionalen VOI-Regionen auf die jewei-

lige Studie. So konnten individuelle anatomische Abweichungen, wie z. B. Atrophie oder Asymmetrie, mit in die Optimierung des Fittingprozesses einbezogen werden. Sowohl die FP-CIT-, als auch die IBZM-Untersuchungen wurden mit diesem automatischen „Fitting“-Algorithmus bearbeitet und damit optimal auf die jeweilige Template-Vorlage angepasst. Das Ergebnis dieses Prozesses wurde bei allen gefitteten Studien durch visuelle Kontrolle der Fitting-Qualität überprüft und bei Bedarf manuell korrigiert. Eine manuelle Korrektur war erfahrungsgemäß nur in <5% der Fälle erforderlich. Für die anschließende semiquantitative Auswertung wurden die automatisch platzierten VOIs, entsprechend der dreidimensionalen „Regionmap“, benutzt. Es wurden die Zählraten pro Voxel in allen VOI-Regionen erfasst und routinemäßig Quotienten aus spezifischer und unspezifischer Bindung bestimmt, daneben lassen sich auch problemlos z.B. Ncl. Caudatus/Putamen-Quotienten oder Asymmetrieindizes berechnen. Der Zeitaufwand für das Fitting liegt im Bereich von wenigen Minuten, die Counts pro Voxel in den jeweiligen VOIs lassen sich innerhalb von Sekunden abrufen.

## **2.7. Statistische Auswertung**

Mit Hilfe von Regressionsanalysen wurden in dieser Arbeit die verschiedenen Auswertungs- und Rekonstruktionsverfahren verglichen. Hierfür wurden die spezifischen Bindungswerte für das jeweilige Radiopharmakon im Striatum ermittelt und die Resultate nach unterschiedlichen Rekonstruktionsverfahren bzw. Auswertungsmethoden korreliert. Als Signifikanzniveau wurde  $p \leq 0,05$  festgelegt.

Um die diagnostische Aussagekraft der unterschiedlichen Methoden vergleichen zu können, wurden ROC-Analysen (Metz, 1986) (Receiver Operator Characteristics) angewendet. ROC-Kurven geben einen Überblick über Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests in Abhängigkeit von der jeweiligen Entscheidungsschwelle.

Die klinisch gesicherten Diagnosen der Patienten wurden den ROC-Analysen als Goldstandard zugrundegelegt. In Abhängigkeit von den errechneten Schwellwerten wurden Sensitivität und Spezifität als Wertepaar in der ROC-Kurve dargestellt. Mit Hilfe dieser Wertepaare ließ sich der jeweilige optimale Grenzwert zur Diskrimination bestimmen und damit die diagnostische Aussagekraft des jeweiligen Verfahrens quantifizieren. Die Gesamtfläche unter der ROC-Kurve gibt Auskunft über die Qualität der zu vergleichenden Verfahren. Setzt man eine Spezifität von mindestens 80% voraus, erhält man einen

weiteren Parameter, der eine Aussage über die diagnostische Qualität der Verfahren zulässt. So kann festgestellt werden, ob neue Methoden zur Rekonstruktion oder Auswertung von IBZM-SPECT-Untersuchungen einen sichtbaren Effekt auf die diagnostische Aussagekraft der einzelnen Untersuchung haben.

Für die statistischen Analysen wurden die Programme SPSS for Windows und Microsoft Excel verwendet.

### **3. ERGEBNISSE**

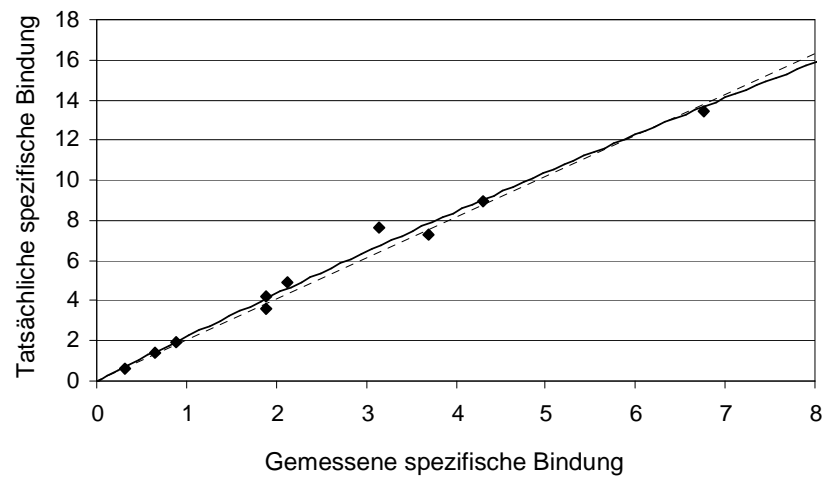
#### **3.1. Phantomuntersuchungen**

Das Phantom wurde mit definierten Füllaktivitäten an verschiedenen Kamerasystemen untersucht. Die resultierenden Bilddaten waren bei visueller Beurteilung qualitativ gut, d. h. das Striatum ließ sich stets eindeutig vom Untergrund abgrenzen. Eine zunehmende Speicherung bei steigender Konzentration der Füllaktivität war visuell stets eindeutig zu erkennen. Die Asymmetrie der mit unterschiedlichen Aktivitätskonzentrationen gefüllten striatalen Kammern des Phantoms war ebenfalls jeweils gut nachvollziehbar. Es zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den an verschiedenen Kamerasystemen erhobenen Daten. Auf SPECT-Aufnahmen, die mit einem Parallellochkollimator an der Kamera Siemens ECAM angefertigt worden waren, erschienen bei hohen realen spezifischen Aktivitätswerten ( $>4,3$ ) nach der Datenrekonstruktion mit gefilterter Rückprojektion Artefakte um die Basalganglien als heißeste Zone, ein Phänomen, das für diese Rekonstruktionsmethode bekannt ist.

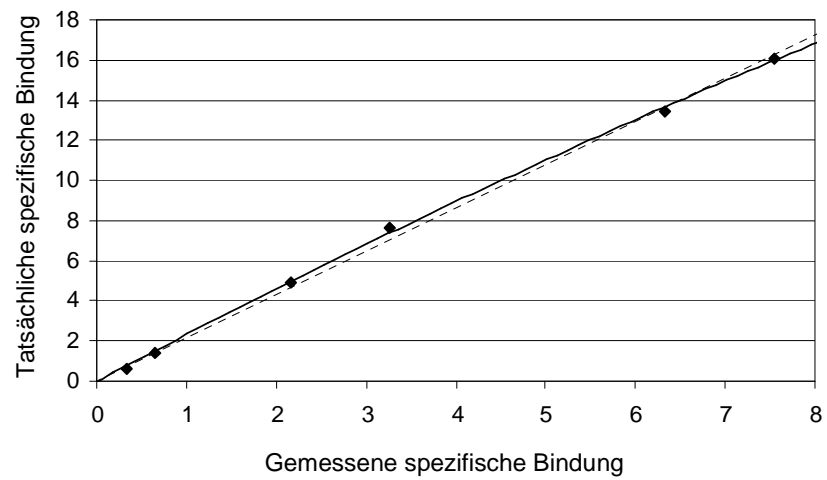
Die Korrelationen zwischen den real eingesetzten und den mit den SPECT-Kameras gemessenen Quotienten von Striatum zu Hintergrund zeigten einen engen Bezug zwischen beiden Messungen.

In den Abbildungen 13 bis 16 sind die tatsächlich applizierten und die mit den unterschiedlichen Kamera-Kollimator-Kombinationen gemessenen spezifischen striatalen Bindungswerte gegeneinander aufgetragen.

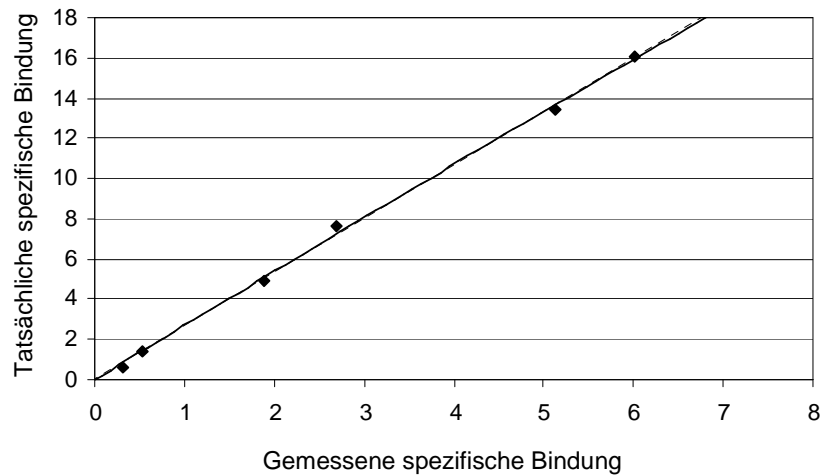
**Abbildung 13: Tatsächliche und gemessene spezifische striatale Bindung, Philips Prism / LEHR-Fanbeam-Kollimator**



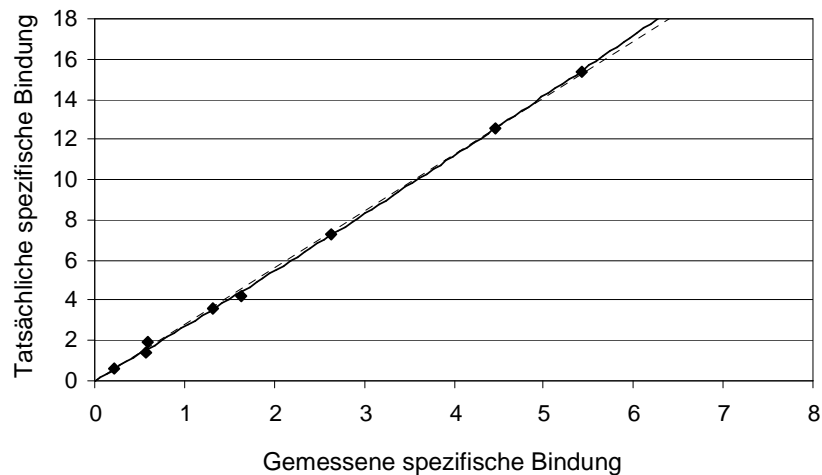
**Abbildung 14: Tatsächliche und gemessene spezifische striatale Bindung, Siemens Multispect 3 /  $^{123}\text{I}$ -Parallelloch-Kollimator**



**Abbildung 15: Tatsächliche und gemessene spezifische striatale Bindung, Siemens Multispect 3 / LEHR-Parallelloch-Kollimator**



**Abbildung 16: Tatsächliche und gemessene spezifische striatale Bindung, Siemens ECAM / LEHR-Parallelloch-Kollimator**



Die Konstanten der Regressionsanalysen lagen bei 0,30 (Prism, LEHR-Fanbeam-Kollimator), -0,07 (MS3, LEHR-Parallelloch-Kollimator), 0,15 (MS3,  $^{123}\text{I}$ -Parallelloch-Kollimator) und 0,52 (ECAM, LEHR-Parallelloch-Kollimator). Die Zählratenausbeute in den SPECT-Aufnahmen lag zwischen 38% und 49% der realen Aktivität. Nach semi-quantitativer Auswertung der an den Kameras Philips Prism und Siemens MS3 ( $^{123}\text{I}$ -Kollimator) angefertigten SPECT-Studien ergaben sich ähnliche Quotienten für die spe-



zifische Bindung im Striatum. Die an den Kameras ECAM und Siemens MS3 (LEHR-Parallelloch-Kollimator) gewonnenen spezifischen Bindungswerte lagen deutlich niedriger.

### 3.2. Gefilterte Rückprojektion und iterative Rekonstruktion

Die beiden Rekonstruktionsverfahren wurden sowohl an FP-CIT-, als auch an IBZM-Patientenuntersuchungen verglichen und bewertet. Alle Untersuchungen wurden, unabhängig vom verwendeten Rekonstruktionsverfahren, mit dem bereits ausführlich beschriebenen automatisierten Auswerteprogramm quantifiziert.

#### 3.2.1. FP-CIT

Zur Beurteilung der Qualität der beiden zur Verfügung stehenden Rekonstruktionsverfahren wurden FP-CIT-SPECT-Untersuchungen von 50 Patienten mit Parkinson-Syndrom herangezogen.

Tabelle 3 fasst für dieses Kollektiv Mittelwerte und Standardabweichungen für die spezifische Bindung des Radiopharmakons im Striatum zusammen. Die für gefilterte Rückprojektion und iterative Rekonstruktion errechneten Werte und die prozentuale Abweichung sind in der Tabelle gegenübergestellt. Auffällig ist, dass die Daten für die iterative Rekonstruktion systematisch niedriger (zwischen ca. 5 und 7%) liegen als die für die gefilterte Rückprojektion.

**Tabelle 3: FP-CIT, spezifische Bindung in Striatum, Nucleus caudatus und Putamen nach gefilterter Rückprojektion bzw. iterativer Rekonstruktion, Abweichung in Prozent**

	Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
Gefilterte Rückprojektion	1,44±0,62	1,62±0,62	1,20±0,68
Iterative Rekonstruktion	1,35±0,58	1,51±0,62	1,14±0,63
Abweichung in Prozent	6,3%	6,8%	5,0%

#### 3.2.1.1. Korrelation

Regressionsanalysen der striatalen Bindungswerte zwischen gefilterter Rückprojektion und iterativer Datenrekonstruktion zeigten einen engen linearen Zusammenhang. Die Korrelationskoeffizienten betragen  $r = 0,99$  für das Striatum,  $r = 0,97$  für den Nucleus caudatus und  $r = 0,99$  für das Putamen (Abb. 17-19).

Abbildung 17: FP-CIT, Korrelation der spezifischen Bindungswerte im Striatum nach gefilterter Rückprojektion im Vergleich zur iterativen Rekonstruktion (n=50)

$$y = 0,9214x + 0,0233; r = 0,99$$

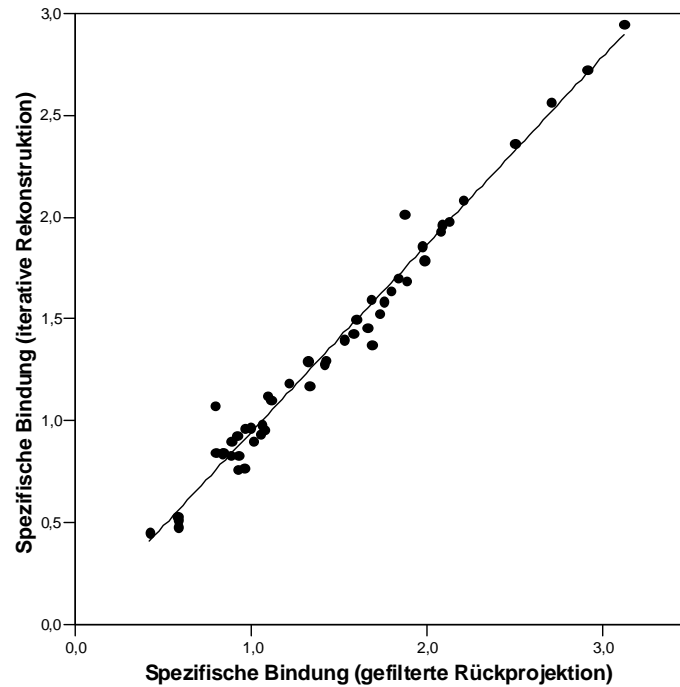
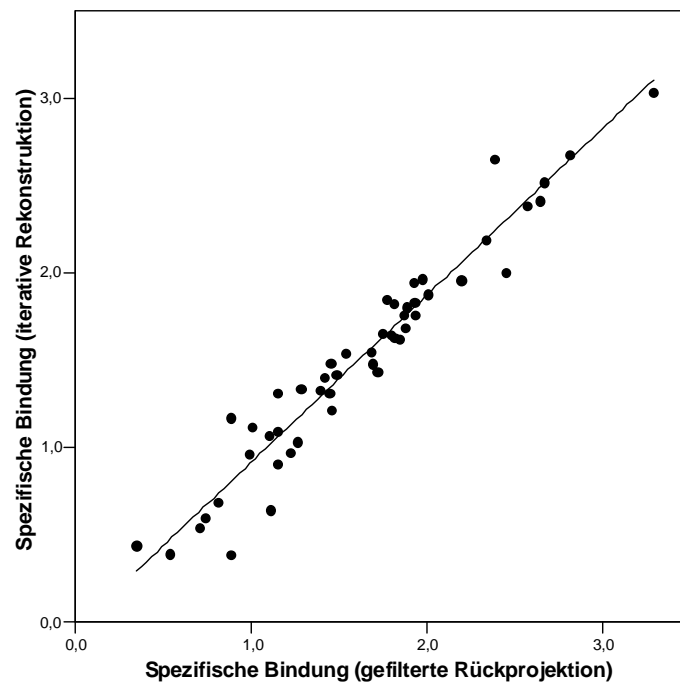


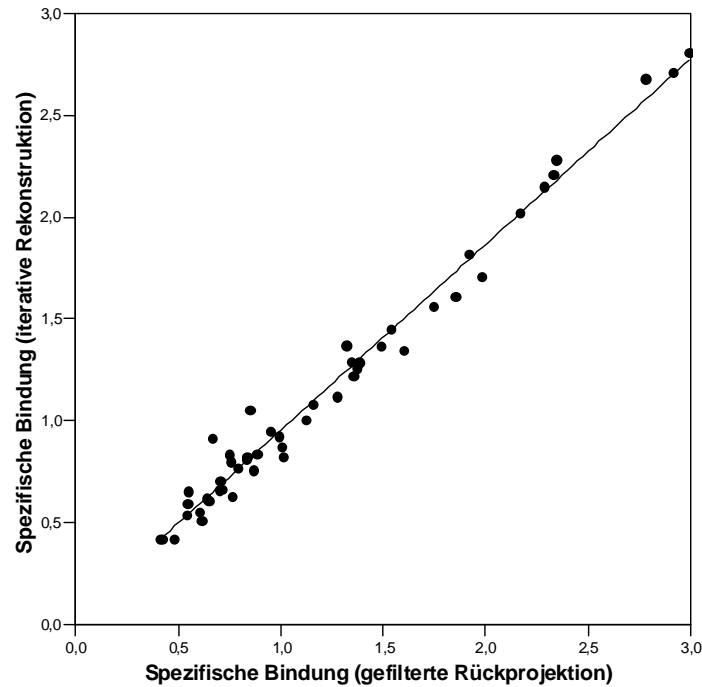
Abbildung 18: FP-CIT, Korrelation der spezifischen Bindungswerte im Nucleus caudatus nach gefilterter Rückprojektion im Vergleich zur iterativen Rekonstruktion (n=50)

$$y = 0,9567x - 0,0429; r = 0,97$$



**Abbildung 19: FP-CIT, Korrelation der spezifischen Bindungswerte im Putamen nach gefilterter Rückprojektion im Vergleich zur iterativen Rekonstruktion (n=50)**

$y = 0,9126x + 0,0401; r=0,99$



### 3.2.2. IBZM

An einem Kollektiv von 56 Patienten mit klinisch gesicherten Diagnosen bei Parkinson-Syndrom wurden gefilterte Rückprojektion und iterative Rekonstruktion verglichen.

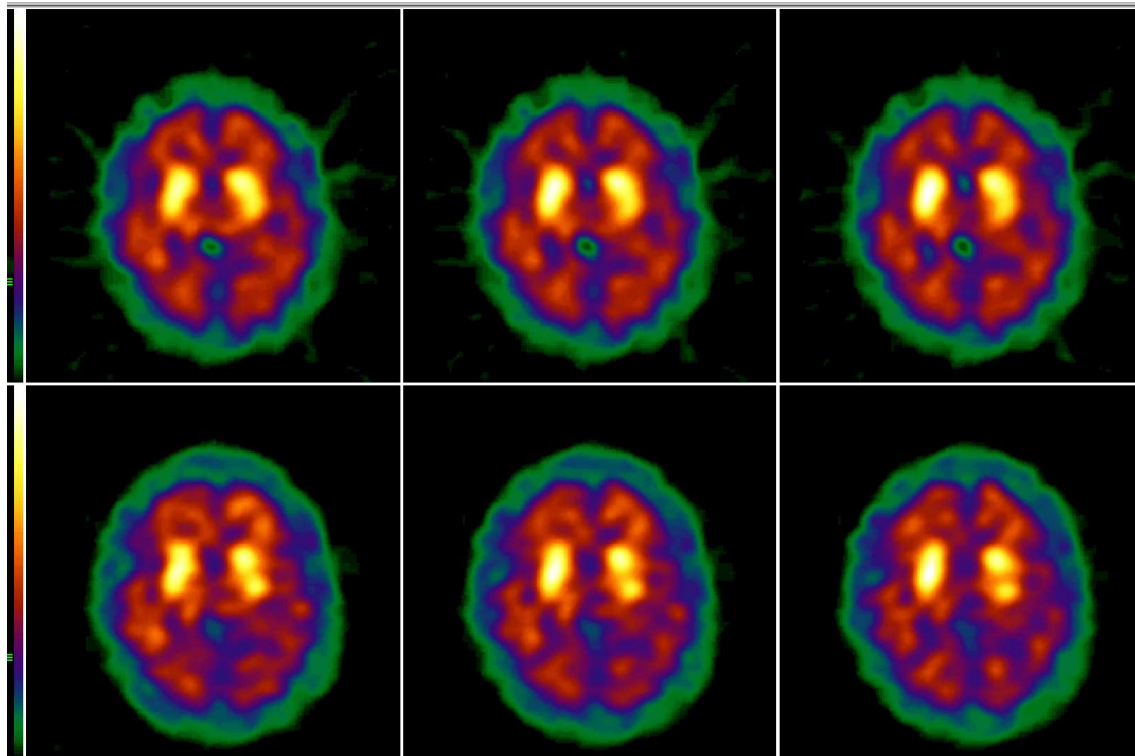
In Tabelle 4 sind die Mittelwerte und Standardabweichung für die spezifische Bindung in Striatum, Nucleus caudatus und Putamen nach gefilterter Rückprojektion bzw. iterativer Rekonstruktion dargestellt. Die prozentuale Abweichung der gemessenen Werte entspricht in der Größenordnung der bei FP-CIT beobachteten, die Bindungswerte sind nach iterativer Rekonstruktion ebenfalls niedriger als nach gefilterter Rückprojektion.

**Tabelle 4: IBZM, spezifische Bindung in Striatum, Nucleus caudatus und Putamen nach gefilterter Rückprojektion bzw. iterativer Rekonstruktion, Abweichung in Prozent**

	Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
Gefilterte Rückprojektion	1,56±0,12	1,38±0,16	1,66±0,13
Iterative Rekonstruktion	1,48±0,12	1,27±0,16	1,60±0,13
Abweichung in Prozent	5,1%	8,0%	3,6%

Abbildung 20 stellt die Aufnahmen, die nach gefilterter Rückprojektion einer IBZM-SPECT-Untersuchung entstehen, direkt denen nach iterativer Rekonstruktion gegenüber. In der oberen Reihe (gefilterte Rückprojektion) fallen strahlenförmige Artefakte und eine starke Inhomogenität des Hintergrundes auf. Die untere Reihe zeigt dieselbe Studie nach iterativer Rekonstruktion der Rohdaten. Hier erscheinen Nucleus caudatus und Putamen besser abgrenzbar, die Hintergrundaktivität ist homogener, Artefakte in Form von Strahlen um das abgebildete Gehirn sind nicht sichtbar.

**Abbildung 20: IBZM-SPECT-Untersuchung; oben: gefilterte Rückprojektion; unten: iterative Rekonstruktion**

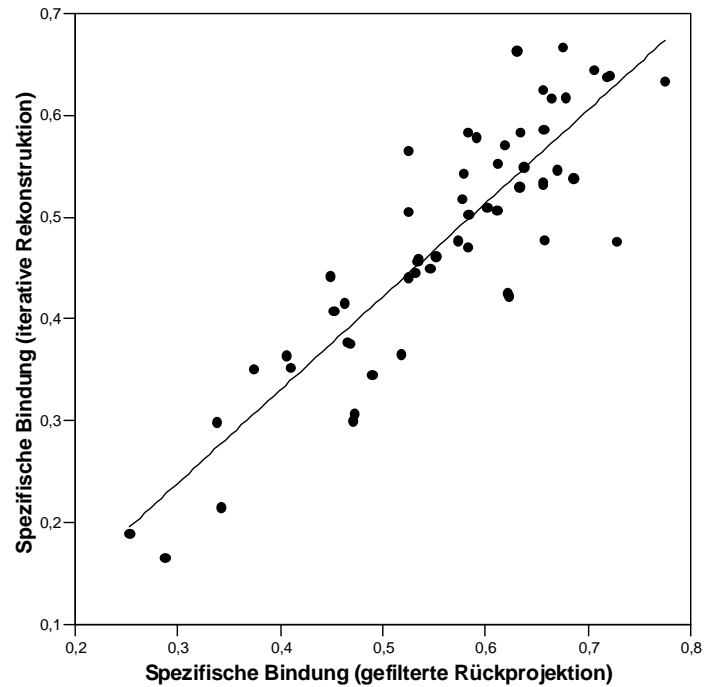


### 3.2.2.1. Korrelation

In Regressionsanalysen der spezifischen Bindungswerte zwischen gefilterter Rückprojektion und iterativer Rekonstruktion lagen die Korrelationskoeffizienten für das gesamte Striatum bei  $r = 0,88$ , für den Nucleus caudatus bei  $r = 0,91$  und für das Putamen bei  $r = 0,85$  (vgl. Abbildungen 21 bis 23).

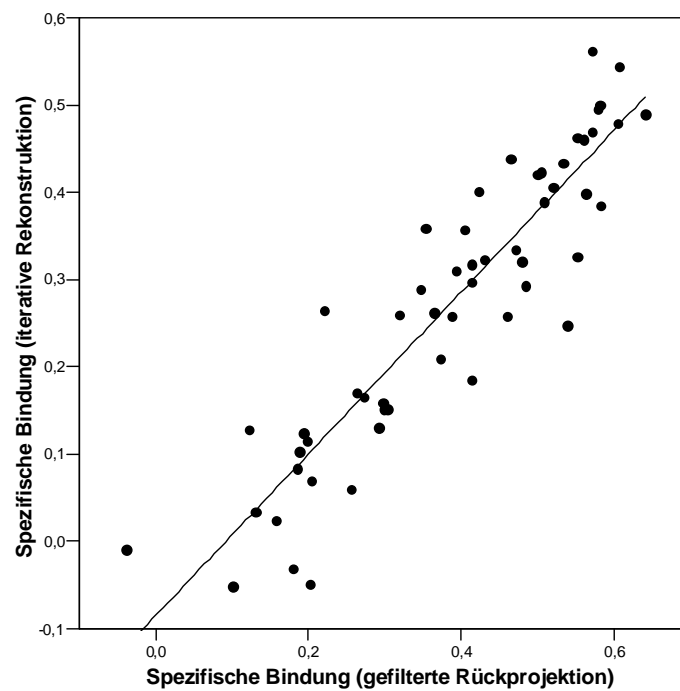
**Abbildung 21: IBZM, Korrelation der spezifischen Bindungswerte im Striatum nach gefilterter Rückprojektion im Vergleich zur iterativen Rekonstruktion (n=56)**

$y = 0,9158x - 0,0359$ ;  $r=0,88$



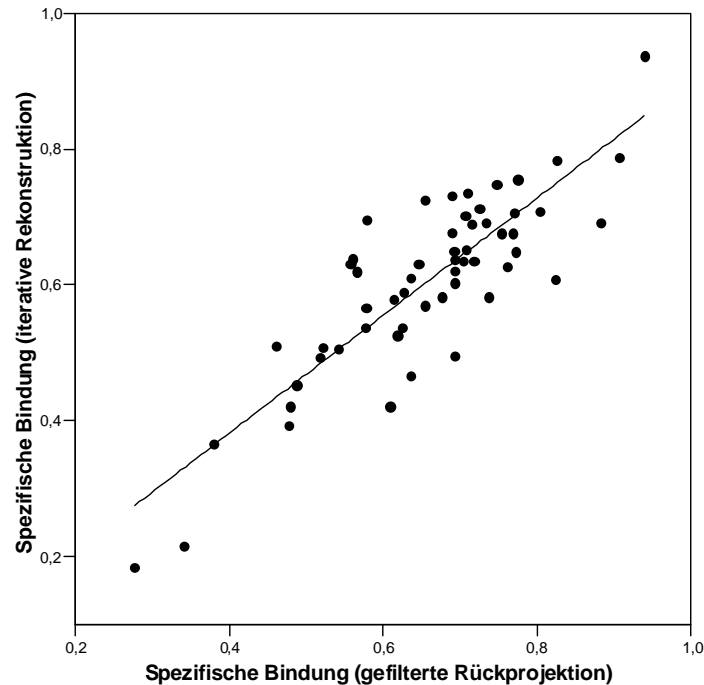
**Abbildung 22: IBZM, Korrelation der spezifischen Bindungswerte im Nucleus caudatus nach gefilterter Rückprojektion im Vergleich zur iterativen Rekonstruktion (n=56)**

$y = 0,928x - 0,0855$ ;  $r=0,91$



**Abbildung 23: IBZM, Korrelation der spezifischen Bindungswerte im Putamen nach gefilterter Rückprojektion im Vergleich zur iterativen Rekonstruktion (n=56)**

$$y = 0,8659x + 0,0353; r=0,85$$



### 3.2.2.2. ROC-Analysen

Anhand von ROC-Kurven wurde überprüft, ob sich die diagnostische Trennschärfe der unterschiedlich rekonstruierten IBZM-Datensätze hinsichtlich der Differentialdiagnose idiopathisches versus nicht-idiopathisches Parkinson-Syndrom unterscheidet. Als Grundlage für die Bewertung der einzelnen Methoden diente die abschließende klinische Diagnose. In dem Gesamtkollektiv von 56 Patienten mit Parkinson-Syndrom litten 38 an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom, 18 an einem nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrom.

Nach iterativer Rekonstruktion und standardisierter automatischer Quantifizierung lag die errechnete Fläche unter der ROC-Kurve bei 0,788, nach gefilterter Rückprojektion bei 0,782. Die Fläche unter der ROC-Kurve im Bereich von 0-20% auf der x-Achse war für die iterativ rekonstruierten IBZM-Untersuchungen mit 0,06 ebenfalls größer als für die mit gefilterter Rückprojektion bearbeiteten Daten mit 0,05. Die Größe der Fläche unter der ROC-Kurve gibt Auskunft über die Treffsicherheit der zu beurteilenden Methode. Bei wachsender Sensitivität und hoher Spezifität wird die unter der ROC-Kurve

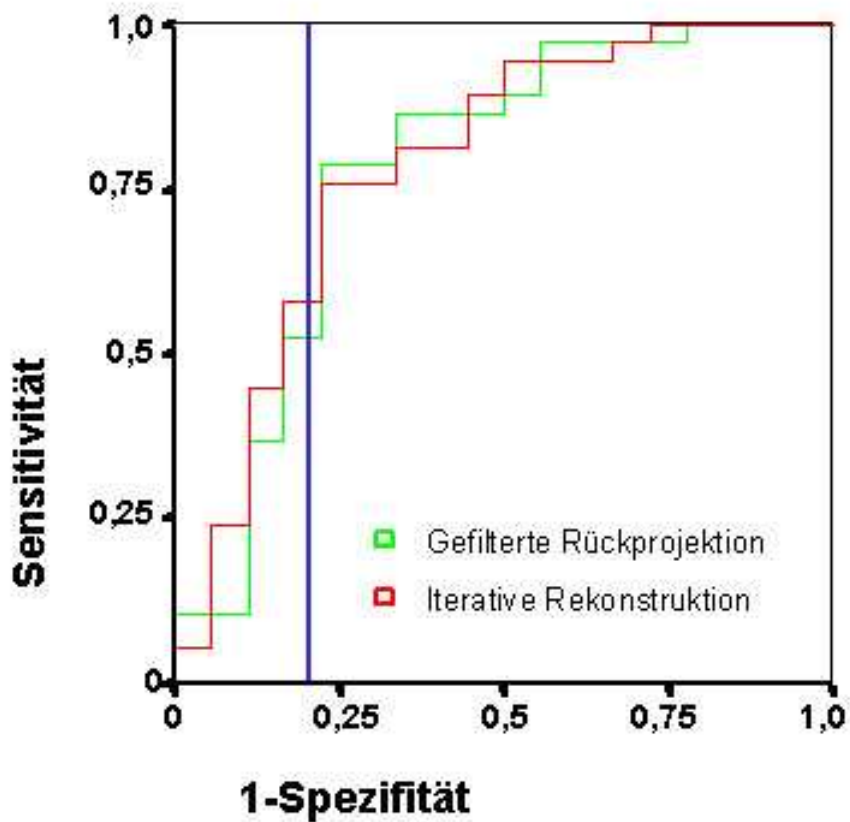
gemessene Fläche größer. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren. Abbildung 24 zeigt die ROC-Kurven.

In Tabelle 5 sind vergleichbare Sensitivität-Spezifität-Wertepaare für die errechneten Werte nach gefilterter Rückprojektion (FBP) bzw. iterativer Rekonstruktion (OSEM) dargestellt.

**Tabelle 5: Beste Sensitivität-Spezifität-Paare nach FBP bzw. iterativer Rekonstruktion**

	Sensitivität	Spezifität
FBP	0,79	0,78
OSEM	0,76	0,78

**Abbildung 24: ROC-Kurven für iterativ bzw. mit gefilterter Rückprojektion rekonstruierte IBZM-SPECT-Untersuchungen. Blau die Markierung bei 20%, d.h. Spezifität >80%**



### 3.3. Validierung der automatisierten Auswertemethode

#### 3.3.1. Fittingqualität

Am Beispiel von 155 FP-CIT-Studien wurde die Präzision des automatischen Fitting-Algorithmus, d. h. die Anpassung der individuellen Patientenstudie an das Kontrolltemplate, untersucht. Zur Einschätzung der Fittingqualität wurden vier visuell definierte Qualitätsgrade festgelegt, nach denen in jeder Studie die striatalen VOIs und die Referenzregionen zu beurteilen waren. Eine Abweichung von 0-1 Voxel in den drei Raumebenen wurde als nicht relevant, 2 Voxel als gering, jedoch nicht korrekturbedürftig, 3 Voxel als moderat, Korrektur empfohlen, und >3 Voxel als groß und korrekturbedürftig definiert.

Die Genauigkeit der Lage des striatalen VOI wurde bei 141 von 155 Studien mit 0-1 Voxel Abweichung vom Striatum als sehr gut eingeschätzt (91%). 12 Untersuchungen (8%) zeigten eine Abweichung von 2 Voxeln, die nicht korrekturbedürftig war. Nur bei insgesamt 2 Studien (1%) ergab sich eine Abweichung der striatalen Region von über 3 Voxeln und damit eine deutliche Korrekturbedürftigkeit.

Bei der Beurteilung der Lage der okzipitalen Referenzregion zeigten 143 Studien (92%) keine relevante Abweichung (0-1 Voxel), 5 Studien (3%) eine geringe Abweichung (2 Voxel), 1 Studie (1%) eine mäßige (3 Voxel) und 6 Studien (4%) eine große (>3 Voxel) Abweichung.

Insgesamt war also nur in 5% der Fälle (8/155) eine manuelle Korrektur des automatischen Fittingprozesses erforderlich, um zur Optimierung der anschließenden Quantifizierung beizutragen. Dies spricht für ein robustes, verlässliches System.

Betrachtet man unabhängig von den Qualitätsgraden 1-4 die Ursachen für jegliche Abweichung gefitteter Studien von dem visuellen Optimum, so lag bei 52% der Fälle mit suboptimal platzierter Striatum-VOI die Ursache in im Verhältnis zu den Basalganglien zu weit auseinanderliegenden striatalen VOIs. Bei 32% war es zu einem Rotationsfehler, bei 16% zu einer Verschiebung der striatalen VOI-Platzierung in einer der räumlichen Ebenen in X-, Y- oder Z-Richtung gekommen.

42% der abweichenden Referenz-VOIs hatten ihren Grund in einer suboptimalen Skalierung der gefitteten Studie (im Vergleich zum Template ein zu kleines Gehirn), bei



58% der korrekturbedürftigen Referenz-VOIs lagen eine Fehlplatzierung oder ein Rotationsfehler vor.

### 3.3.2. FP-CIT, Vergleich manuelle versus automatisierte Auswertung

Tabelle 6 zeigt die mittleren spezifischen Bindungswerte in Striatum, Nucleus caudatus und Putamen nach manueller Quantifizierung.

Die statistische Auswertung der manuell quantifizierten FP-CIT-Untersuchungen ergab im Striatum eine mittlere spezifische Bindung von  $1,68 \pm 0,70$ , nach automatischer Quantifizierung unter Verwendung der okzipitalen Referenzregion lag die mittlere spezifische striatale Bindung bei  $1,28 \pm 0,56$ . Bei Anwendung der frontalen bzw. zerebellären Referenzregion wurden spezifische striatale Bindungswerte von im Mittel  $1,37 \pm 0,59$  und  $1,24 \pm 0,57$  errechnet. Die Werte für die spezifischen Bindungen in Nucleus caudatus und Putamen, bezogen auf die okzipitale, frontale und zerebelläre Referenzregion nach automatischer Auswertung, sind in Tabelle 7 bis 9 detailliert abgebildet. Hier ist auch die Differenzierung nach IPS und n-IPS dargestellt.

Die mittlere spezifische FP-CIT-Bindung lag bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom nach automatisierter Auswertung mit okzipitaler Hintergrundregion im Durchschnitt 32,4% höher als beim nicht-idiopathischem Parkinson-Syndrom, in der manuellen Auswertung betrug der Unterschied 32,8%. Es war somit kein signifikanter Unterschied nachzuweisen.

**Tabelle 6: FP-CIT, mittlere spezifische Bindungswerte in Striatum, Ncl. caudatus und Putamen nach manueller Auswertung (okzipitale Referenzregion)**

FP-CIT	manuelle Auswertung, okzipitale Referenzregion	manuelle Auswertung, okzipitale Referenzregion		
		Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
alle Patienten (n=100)	Mittlere spezifische Bindung	$1,68 \pm 0,70$	$2,21 \pm 0,84$	$1,25 \pm 0,66$
IPS (n=69)	Mittlere spezifische Bindung	$1,82 \pm 0,62$	$2,42 \pm 0,75$	$1,33 \pm 0,58$
n-IPS (n=31)	Mittlere spezifische Bindung	$1,37 \pm 0,78$	$1,76 \pm 0,85$	$1,09 \pm 0,81$

**Tabelle 7: FP-CIT, mittlere spezifische Bindungswerte in Striatum, Ncl. caudatus und Putamen nach automatisierter Auswertung (okzipitale Referenzregion)**

FP-CIT	Automatische Auswertung, okzipitale Referenzregion			
		Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
alle Patienten (n=100)	Mittlere spezifische Bindung	1,28±0,56	1,59±0,59	0,96±0,53
IPS (n=69)	Mittlere spezifische Bindung	1,39±0,51	1,73±0,55	1,03±0,47
n-IPS (n=31)	Mittlere spezifische Bindung	1,05±0,62	1,29±0,59	0,81±0,63

**Tabelle 8: FP-CIT, mittlere spezifische Bindungswerte in Striatum, Ncl. caudatus und Putamen nach automatisierter Auswertung (frontale Referenzregion)**

FP-CIT	Automatische Auswertung, frontale Referenzregion			
		Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
alle Patienten (n=100)	Mittlere spezifische Bindung	1,37±0,59	1,70±0,62	1,04±0,57
IPS (n=69)	Mittlere spezifische Bindung	1,47±0,55	1,83±0,58	1,10±0,52
n-IPS (n=31)	Mittlere spezifische Bindung	1,16±0,63	1,41±0,62	1,90±0,64

**Tabelle 9: FP-CIT, mittlere spezifische Bindungswerte in Striatum, Ncl. caudatus und Putamen nach automatisierter Auswertung (zerebelläre Referenzregion)**

FP-CIT	Automatische Auswertung, zerebelläre Referenzregion			
		Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
alle Patienten (n=100)	Mittlere spezifische Bindung	1,24±0,57	1,54±0,60	0,92±0,55
IPS (n=69)	Mittlere spezifische Bindung	1,32±0,50	1,65±0,54	0,97±0,46
n-IPS (n=31)	Mittlere spezifische Bindung	1,10±0,69	1,33±0,66	0,85±0,71

Tabelle 10 gibt Auskunft über die diagnostische Zuordnung nach manueller bzw. automatisierter Auswertung. Bei insgesamt 6 der 155 beurteilten Patientenuntersuchungen kamen manuelle und automatische Quantifizierung nicht zum selben Ergebnis.

**Tabelle 10: Zuordnung „normal“ vs. „pathologisch“**

Automatisch	Manuell			
		normal	pathologisch	gesamt
	normal	37	1	38
	pathologisch	5	112	117
	gesamt	42	113	155

Zusätzlich wurde bei FP-CIT-SPECT-Aufnahmen das Verhältnis der spezifischen Aktivitäten im Putamen/Nucleus caudatus errechnet. Im Durchschnitt lag dieser Wert bei allen Patienten bei  $0,58 \pm 0,15$ . Nach Differenzierung der Diagnosen in IPS und n-IPS konnte bei IPS-Patienten ein Putamen/Nucleus caudatus-Quotient von  $0,57 \pm 0,12$ , bei n-IPS-Patienten ein Quotient von  $0,58 \pm 0,19$  ermittelt werden. Hier war kein signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p=0,90$ , zweiseitiger T-Test für ungepaarte Stichproben).

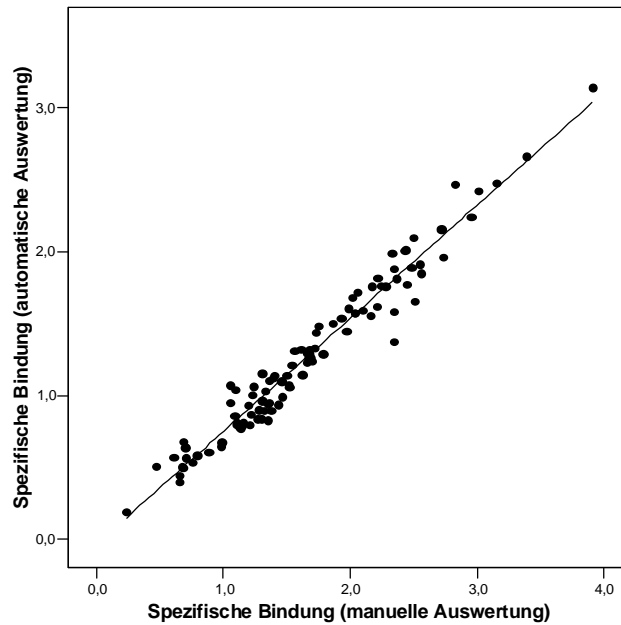
### **3.3.2.1. Korrelation**

Die Regressionsanalysen ergaben für alle drei gemessenen Regions of Interest (Striatum, Nucleus caudatus, Putamen) hochsignifikante lineare Korrelationen zwischen den spezifischen Bindungswerten der manuellen und automatisierten Auswertung. In der manuellen Standardauswertung wurde als Referenzregion für die Bestimmung der spezifischen Bindung der okzipitale Kortex herangezogen. Bei der automatisierten Auswertung wurden neben einer okzipitalen auch eine frontale und eine zerebelläre Referenzregion verwendet, mit dem Ziel, verschiedene Referenzregionen hinsichtlich ihrer Eignung zu testen und die automatische Auswertung weiter zu optimieren.

Die Korrelationskoeffizienten lagen beim Vergleich der spezifischen Bindung nach manueller Auswertung und automatisierter Auswertung mit okzipitaler Hintergrundregion im Striatum bei  $r = 0,98$ , im Nucleus caudatus bei  $r = 0,97$  und im Putamen bei  $r = 0,97$ . Der Steigung der Regressionsgeraden ist zu entnehmen, dass die spezifischen Bindungswerte für die automatisierte Auswertung generell niedriger liegen (vgl. Abbildungen 25 bis 27). Dies ist ein erwartetes Ergebnis, da bei letzterer Methode die striatale ROI das gesamte Volumen abdeckt, während bei der manuellen Auswertung lediglich das Volumen der zentralen, am meisten speichernden Schnitte erfasst ist.

**Abbildung 25: FP-CIT, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Striatum nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der okzipitalen Referenzregion (n=100)**

$$y = 0,7858x - 0,0358; r=0,98$$



**Abbildung 26: FP-CIT, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Nucleus caudatus nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der okzipitalen Referenzregion (n=100)**

$$y = 0,6854x + 0,0782; r=0,97$$

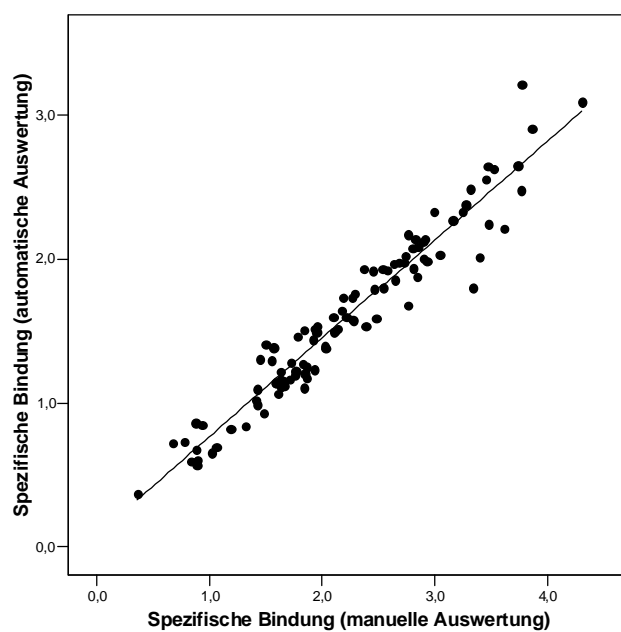
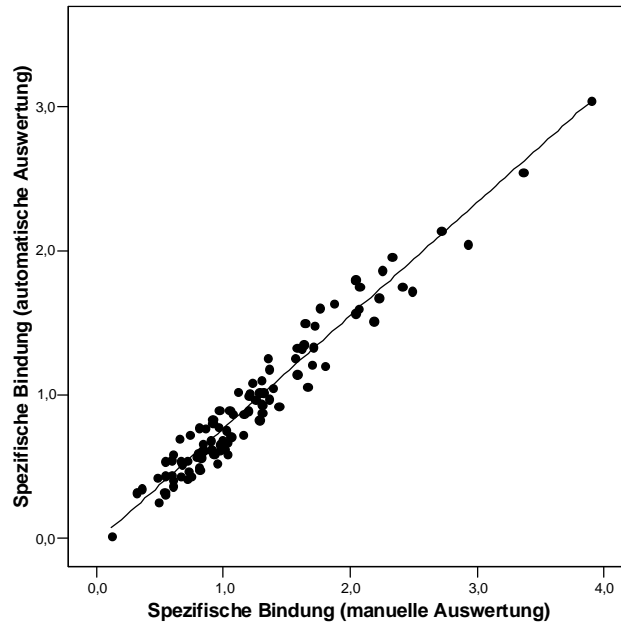


Abbildung 27: FP-CIT, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonreicherung im Putamen nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der okzipitalen Referenzregion (n=100)

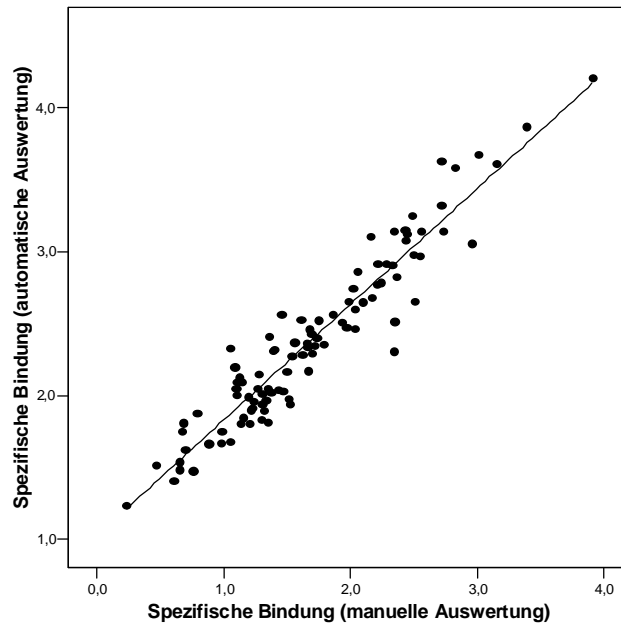
$$y = 0,785x - 0,0215; r=0,97$$



Vergleicht man die manuelle Auswertung mit der Automatikmethode, die die frontale Referenzregion verwendet, errechnet sich im gesamten Striatum ein Korrelationskoeffizient von  $r=0,95$ , im Nucleus caudatus von  $r=0,94$ , im Putamen von  $r=0,95$ . Ähnlich liegen diese Koeffizienten beim Vergleich mit der Auswertung mit zerebellärer Hintergrundregion: Striatum  $r=0,95$ , Nucleus caudatus  $r=0,93$ , Putamen  $r=0,96$ . Die Regressionsanalysen sind in den Abbildungen 28 bis 33 dargestellt.

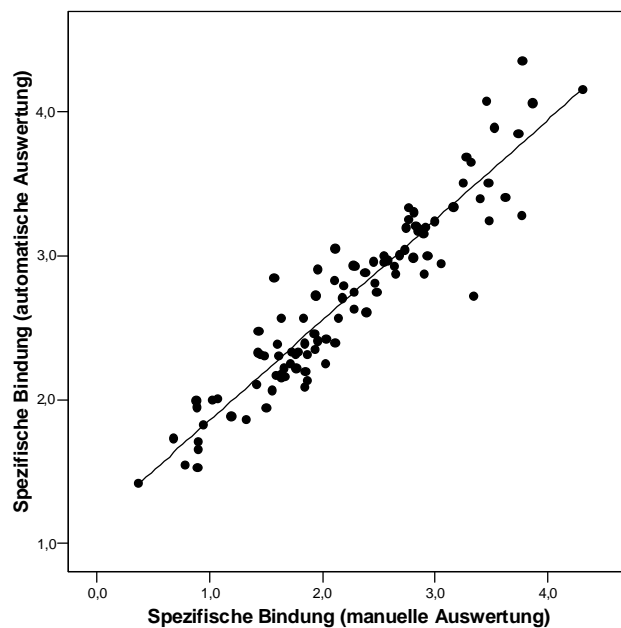
**Abbildung 28: FP-CIT, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Striatum nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der frontalen Referenzregion (n=100)**

$$y = 0,8042x + 1,024; r=0,95$$



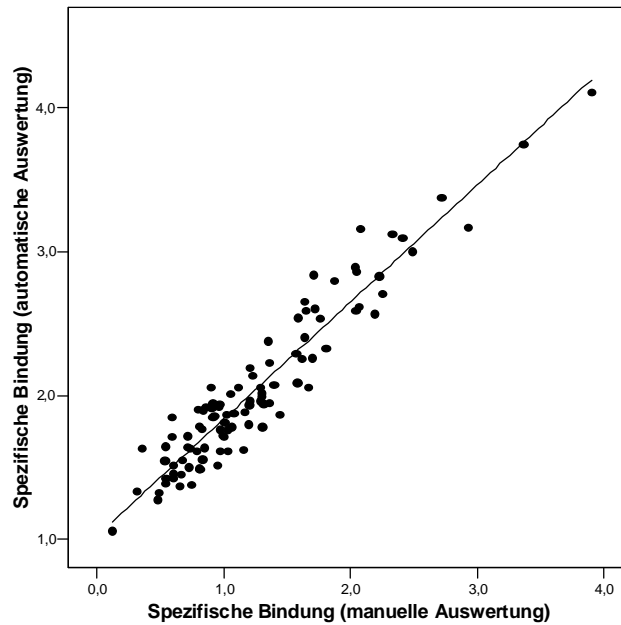
**Abbildung 29: FP-CIT, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Nucleus caudatus nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der frontalen Referenzregion (n=100)**

$$y = 0,6956x + 1,1576; r=0,94$$



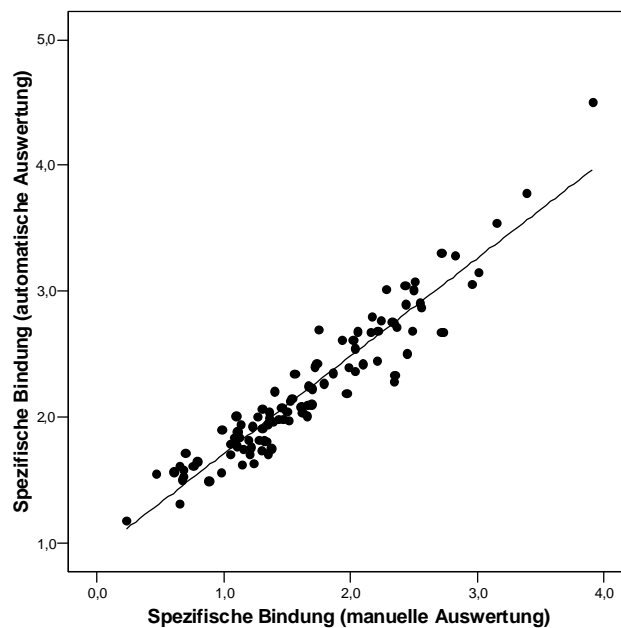
**Abbildung 30: FP-CIT, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Putamen nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der frontalen Referenzregion (n=100)**

$$y = 0,8127x + 1,0225; r=0,95$$



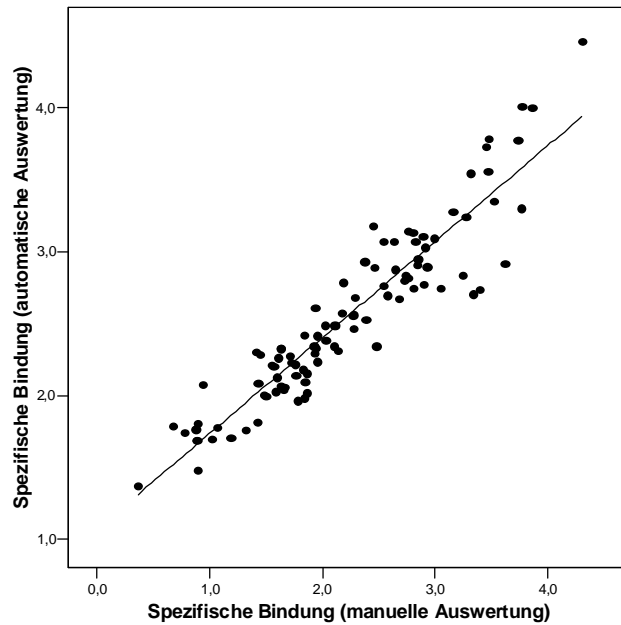
**Abbildung 31: FP-CIT, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Striatum nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der zerebellären Referenzregion (n=100)**

$$y = 0,7763x + 0,9343; r=0,95$$



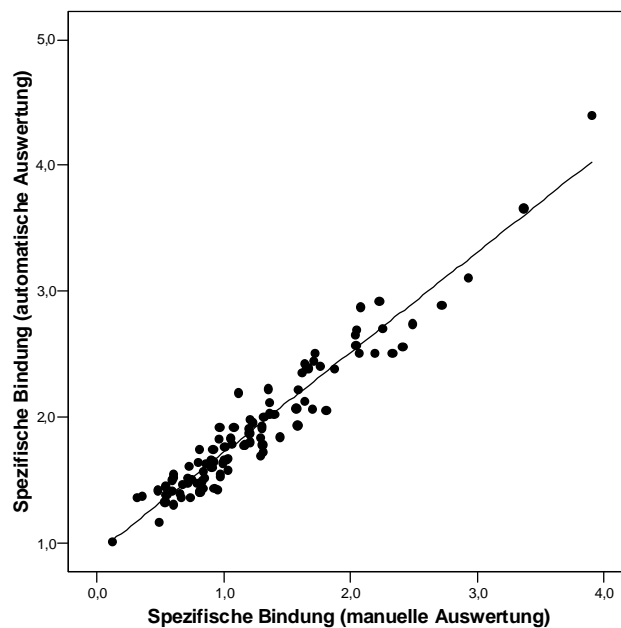
**Abbildung 32: FP-CIT, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Nucleus caudatus nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der zerebellären Referenzregion (n=100)**

$$y = 0,6662x + 1,0688; r=0,93$$



**Abbildung 33: FP-CIT, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Putamen nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der zerebellären Referenzregion (n=100)**

$$y = 0,7953x + 0,9257; r=0,96$$





### 3.3.3. IBZM

Tabelle 11 zeigt die ermittelten spezifischen Bindungswerte für IBZM nach den verschiedenen Auswertemethoden. Die mittlere spezifische Bindung von IBZM im Striatum betrug nach manueller Auswertung  $0,63 \pm 0,10$ , bei der automatisierten Auswertung (frontale Referenzregion) lag sie im Mittel bei  $0,56 \pm 0,12$  und damit etwa 11% niedriger. Die höchsten Bindungswerte wurden in der automatisierten Auswertung mit zerebellärer Referenzregion gemessen, gleichzeitig zeigt sich hier auch die größte Streuung der Werte.

**Tabelle 11: IBZM, mittlere spezifische Bindungswerte im Striatum. Automatische und manuelle Auswertung im Vergleich**

Striatale IBZM-Bindung		alle Patienten	IPS	n-IPS
automatisch, frontale Referenzregion	Mittlere spezifische Bindung $\pm$ Standardabweichung	$0,56 \pm 0,12$	$0,60 \pm 0,09$	$0,47 \pm 0,13$
automatisch, okzipitale Referenzregion	Mittlere spezifische Bindung $\pm$ Standardabweichung	$0,67 \pm 0,15$	$0,73 \pm 0,12$	$0,56 \pm 0,14$
automatisch, zerebelläre Referenzregion	Mittlere spezifische Bindung $\pm$ Standardabweichung	$0,87 \pm 0,17$	$0,89 \pm 0,17$	$0,79 \pm 0,17$
manuelle Auswertung	Mittlere spezifische Bindung $\pm$ Standardabweichung	$0,63 \pm 0,10$	$0,67 \pm 0,08$	$0,56 \pm 0,10$

#### 3.3.3.1. Korrelation

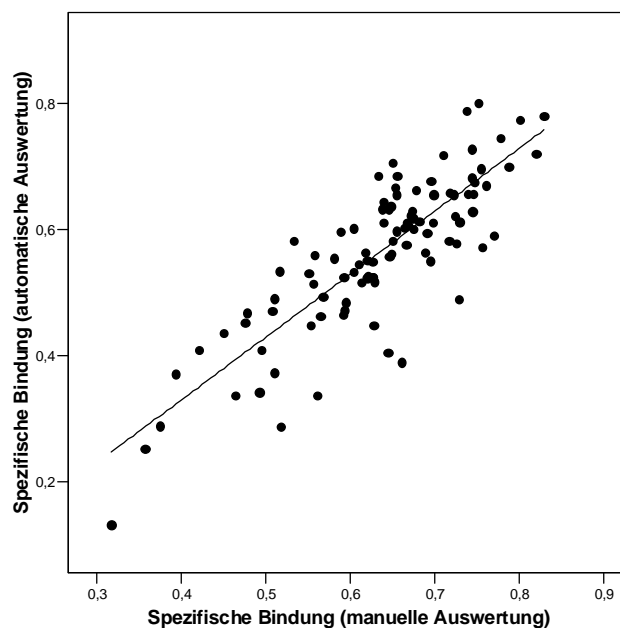
Bei der manuellen Auswertung von IBZM-SPECT-Untersuchungen wurde als Hintergrundregion mit unspezifischer Anreicherung der frontale Kortex herangezogen. Ähnlich wie bei der Auswertung der FP-CIT-Untersuchungen wurden bei der automatisierten Auswertemethode ROIs für Striatum, Nucleus caudatus und Putamen bestimmt. Bei der manuellen Auswertung der IBZM-Untersuchungen wurden keine striatalen Subregionen unterschieden, sondern lediglich das gesamte Striatum erfasst. Daher konnten keine Korrelationen für Nucleus caudatus und Putamen angefertigt werden. Zur Beurteilung der Möglichkeiten der automatischen Quantifizierung wurden die frontale, okzipitale und die zerebelläre Referenzregion eingesetzt und die resultierenden Bindungswerte mit denen nach manueller Auswertung verglichen. Die Regressionsanalyse zum Ver-

gleich der spezifischen striatalen Bindungswerte nach manueller bzw. automatisierter Auswertung der IBZM-SPECT-Daten ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,84$  bei Verwendung der automatischen Auswertung mit frontaler Referenzregion. Die Korrelationskoeffizienten lagen beim Vergleich mit den unter Verwendung der okzipitalen und zerebellären Hintergrundregion errechneten Quotienten bei  $r = 0,77$  bzw.  $r = 0,59$ . Somit war der Zusammenhang zwischen automatisierter Auswertung mit zerebellärer Hintergrundregion und manueller Auswertung mit frontaler Referenzregion mit Abstand am niedrigsten.

Auch bei IBZM-Untersuchungen liegen die Werte für die spezifische Radiopharmakonanreicherung nach automatisierter Auswertung niedriger als nach der manuellen Methode. Ausschlaggebend hierfür ist, dass im automatischen Auswerteprogramm das gesamte Volumen in der striatalen ROI abgedeckt wird. In der manuellen Auswertung hingegen wird nur der Schnitt mit der visuell höchsten Radiopharmakonbindung für die ROIs herangezogen. Die Abbildungen 34 bis 36 zeigen die Korrelationen der spezifischen Bindungswerte im Striatum zwischen manueller Standardmethode und neuer automatisierter Auswertung, bei letzterer unter Verwendung verschiedener Referenzregionen.

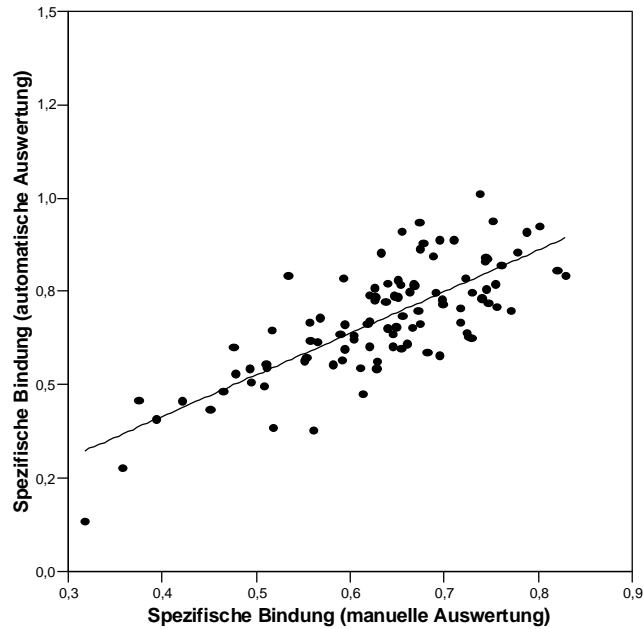
**Abbildung 34: IBZM, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Striatum nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der frontalen Referenzregion (n=100)**

$$y = x - 0,0709; r=0,85$$



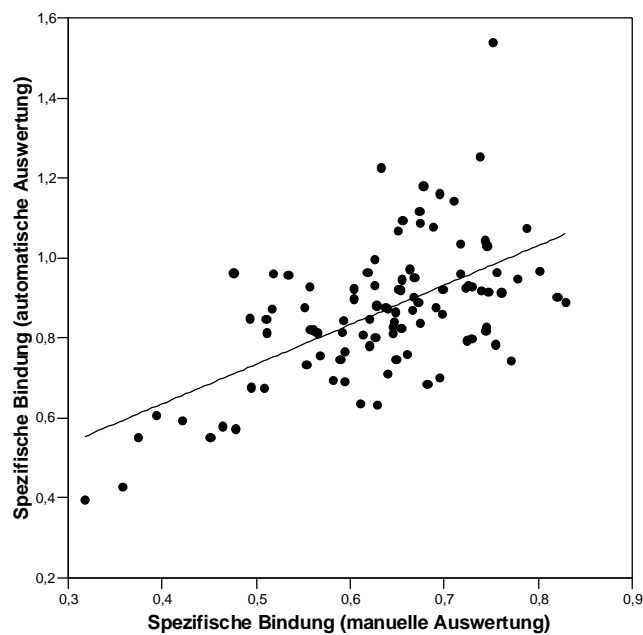
**Abbildung 35: IBZM, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Striatum nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der okzipitalen Referenzregion (n=100)**

$$y = 1,1142x + 0,9694; r=0,77$$



**Abbildung 36: IBZM, Vergleich der spezifischen Radiopharmakonanreicherung im Striatum nach manueller bzw. automatisierter Auswertung unter Verwendung der zerebellären Referenzregion (n=100)**

$$y = 0,9892x + 1,2395; r=0,59$$



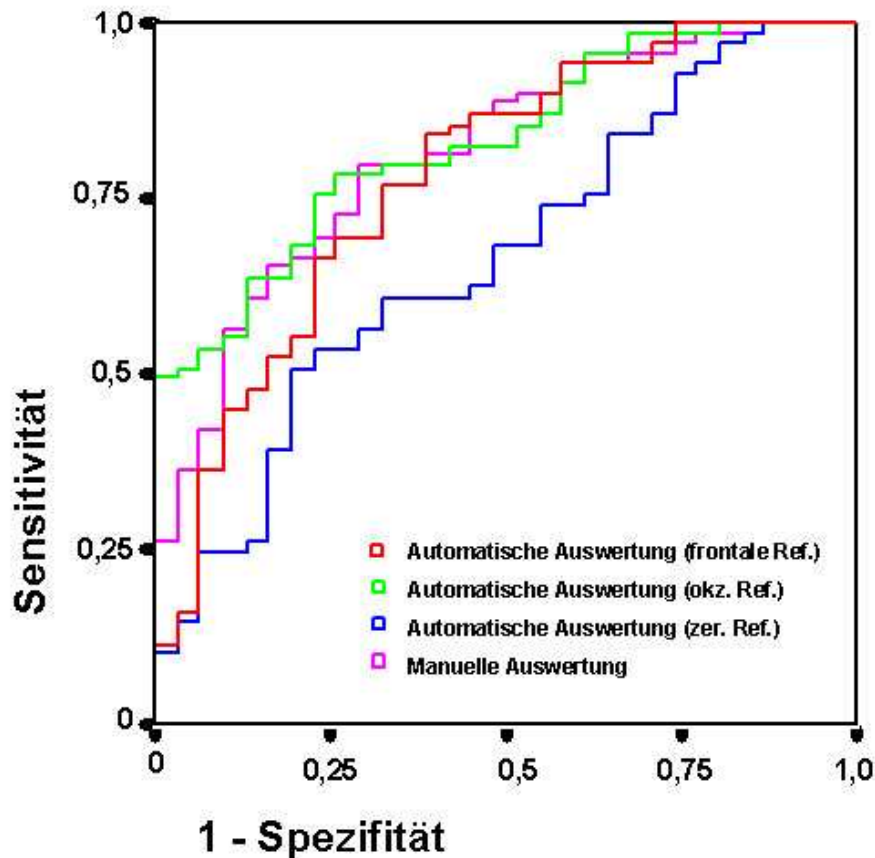
### 3.3.3.2. ROC-Analyse

Mit Hilfe von ROC-Analysen (Metz, 1986) wurde die diagnostische Treffsicherheit der unterschiedlichen Auswertemethoden zur Differenzierung des idiopathischen vom nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrom verglichen. 31 der 100 untersuchten Patienten litten nach der klinisch diagnostischen Einordnung an einem nicht-idiopathischen, 69 Patienten an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom.

In Tabelle 12 sind links vergleichbare Sensitivität-Spezifität-Paarungen für die verschiedenen Auswertemethoden aufgelistet. Rechts sind die Flächen unter den errechneten ROC-Kurven im Vergleich dargestellt. Zum einen die Gesamtfläche unter der ROC-Kurve, zum anderen die Fläche unter Voraussetzung einer Spezifität von mindestens 80%.

Abbildung 37 stellt die entsprechenden ROC-Kurven dar.

**Abbildung 37: ROC-Kurve, Vergleich der manuellen mit der automatisierten Auswertung (hier getrennt nach frontaler, okzipitaler und zerebellärer Referenzregion)**



**Tabelle 12: Beste Sensitivität-Spezifität-Paare, Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) nach manueller bzw. automatisierter Auswertung**

	Sensitivität	Spezifität	AUC	AUC (Spez. 80-100%)
Automatik (front. Ref.)	0,69	0,85	0,78	0,071
Automatik (okz. Ref.)	0,65	0,85	0,83	0,113
Automatik (zer. Ref.)	0,56	0,79	0,66	0,048
manuell	0,68	0,85	0,81	0,097

### 3.4. Kombinierte Analyse des prä- und postsynaptischen Anteils des dopaminergen Systems

Für diesen Teilaspekt wurden Daten von 100 Patienten herangezogen, die sich sowohl einer FP-CIT-, als auch einer IBZM-Untersuchung unterzogen hatten. Bei allen Patienten war die Diagnose klinisch gesichert und wurde der Auswertung als Goldstandard zugrundegelegt. Die spezifische Bindung der Radiopharmaka im gesamten Striatum, Nucleus caudatus und Putamen wurde jeweils mit dem automatischen Quantifizierungsprogramm bestimmt.

Die spezifischen Bindungswerte der IBZM-Untersuchungen an diesem Kollektiv sind in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13: IBZM, spezifische Bindungswerte im Striatum bei allen Patienten und getrennt nach idiopathischem und nicht-idiopathischem Parkinson-Syndrom**

IBZM	Automatisierte Auswertung, frontale Referenzregion	Automatisierte Auswertung, frontale Referenzregion		
		Striatum	Ncl. caudatus	Putamen
alle Patienten (n=100)	Mittlere spezifische Bindung± Standardabweichung	0,56±0,12	0,40±0,15	0,65±0,14
IPS (n=69)	Mittlere spezifische Bindung±Standardabweichung	0,60±0,09	0,44±0,13	0,68±0,11
n-IPS (n=31)	Mittlere spezifische Bindung±Standardabweichung	0,47±0,13	0,29±0,14	0,56±0,17

Im zweiseitigen T-Test für unverbundene Stichproben lag die IBZM-Anreicherung in Striatum, Nucleus caudatus und Putamen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom signifikant höher als bei Patienten mit nicht-idiopathischem Parkinson-Syndrom (Zweiseitiger T-Test für unverbundene Stichproben: Striatum  $p < 0,001$ , Nucleus caudatus  $p < 0,001$ , Putamen  $p < 0,001$ ).

Mit dem Ziel, zu überprüfen, ob eine kombinierte gegenüber einer jeweils alleinigen Analyse des prä- bzw. postsynaptischen Anteils der dopaminergen Synapse diagnostische Vorteile bietet, wurde untersucht, ob der Parameter  $([P/NC_{FP-CIT}]/[S/BG]-1_{IBZM})$  eine kombinierte Betrachtung der Untersuchungen des dopaminergen Stoffwechselweges erlaubt. In ihn geht nicht nur die Information über die spezifische striatale IBZM-Bindung (S = Striatum, BG = Hintergrundregion), sondern auch der in der FP-CIT-Untersuchung erfasste Quotient aus Nucleus caudatus/Putamen ein. Damit soll ein Parameter bestimmt werden, in den sowohl Informationen über das präsynaptische, als auch das postsynaptische System eingehen.

Bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom lag dieser Wert im Mittel bei  $0,98 \pm 0,29$ , beim nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrom bei  $1,34 \pm 0,62$  und damit signifikant höher (einseitiger und zweiseitiger T-Test für unverbundene Stichproben:  $p < 0,005$ ).

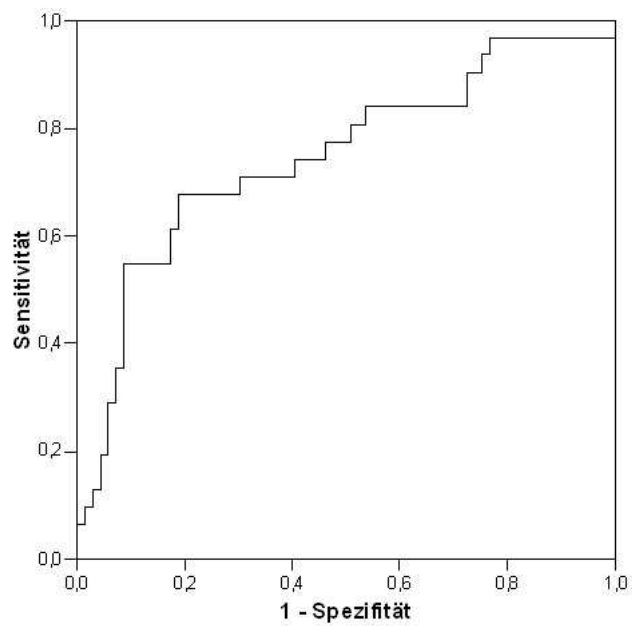
Die durchgeführte ROC-Analyse gibt Auskunft über die diagnostische Aussagekraft des Quotienten  $([P/NC_{FP-CIT}]/[S/BG]-1_{IBZM})$ . Die ermittelte Fläche unter der ROC-Kurve lag bei 0,75, wie in Abb. 38 dargestellt. Zum Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit wurde die ROC-Kurve für die alleinige IBZM-Untersuchung am selben Patientenkollektiv herangezogen, wie in Abbildung 39 sichtbar.

Tabelle 14 zeigt die beste Sensitivität-Spezifität-Paarung nach kombinierter Analyse der SPECT-Untersuchungen.

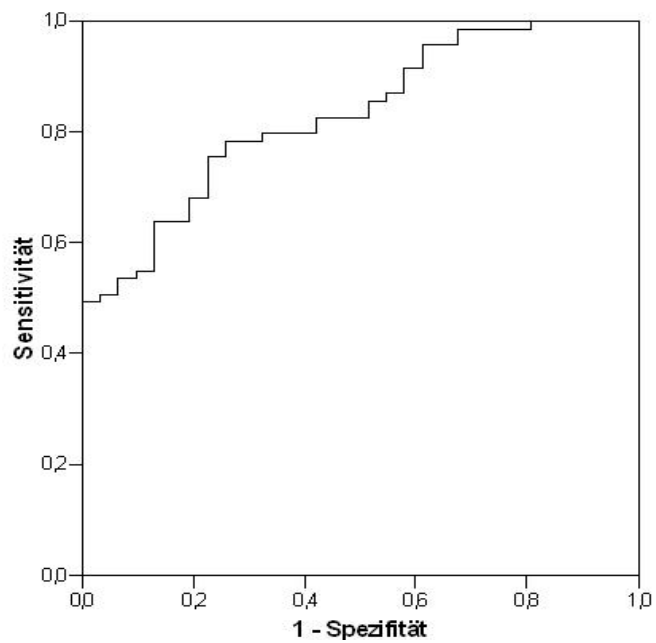
**Tabelle 14: Bestes Sensitivität-Spezifität-Paar nach kombinierter Analyse des prä- und des postsynaptischen Anteils des dopaminergen Systems bzw. nach IBZM-Untersuchung alleine. Fläche unter der ROC-Kurve (AUC)**

	Sensitivität	Spezifität	AUC
Komb. Analyse	0,68	0,81	0,75
IBZM (okz. Ref.)	0,65	0,85	0,83

**Abbildung 38: ROC-Kurve der kombinierten Analyse der prä- und postsynaptischen Untersuchung des dopaminergen Systems**



**Abbildung 39: ROC-Kurve für IBZM-SPECT-Untersuchungen (okzipitale Referenzregion)**



## **4. DISKUSSION**

In der vorliegenden Arbeit wurden systematisch methodische Neuerungen nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden des dopaminergen Systems untersucht. Die Aufgabenstellung bestand darin, verschiedene Auswerteschritte zu optimieren und standardisiert zu automatisieren, mit dem Ziel, zu einer intra- und inter-Observer unabhängigen Beurteilung der Untersuchungsergebnisse zu gelangen, ein bedeutender Schritt hinsichtlich heute geforderter Qualitätssicherungskriterien. Die skizzierten Schwerpunkte wurden systematisch an Phantommessungen sowie einer statistisch signifikanten Anzahl von Patientenuntersuchungen beantwortet.

### **4.1. Automatisierte Auswertemethode**

Für eine standardisierte, untersucherunabhängige Auswertung gilt es, folgende methodische Einzelschritte umzusetzen:

- Generierung von „Normal-Templates“ aus den Daten gesunder Kontrollpersonen. Diese Templates sind im Talairachraum (festgelegtes Koordinatensystem für zerebrale Strukturen) ausgerichtet und damit stereotaktisch normalisiert, sie gelten als Registrierungsgrundlage für die Patientenuntersuchungen.
- Koregistrierung (Fitting) der individuellen Patientendaten auf dieses Template. Durch diesen Prozess werden eventuelle Größenunterschiede des Gehirns dem Normal-Template angepasst, zudem findet eine standardisierte Reangulation statt, die eine eventuelle Lageverkipfung des Kopfes während der Aufnahme ausgleicht.
- Auslesen semiquantitativer Informationen aus standardisierten VOIs. Die Generierung letzterer basiert auf einem MRT-Datensatz, der ebenfalls den Dimensionen und der Ausrichtung des Normal-Template entspricht.

Die Qualität und Robustheit dieses mehrere Schritte umfassenden automatisierten Auswertungsprozesses lässt sich durch intraindividuelle Vergleiche mit manuellen Auswertemethoden analysieren. Im Folgenden werden die relevanten Schritte näher beleuchtet.



### 4.1.1. Normal Template

Wie generell bei nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren des Gehirns werden auch für zerebrale Rezeptorstudien mit SPECT zunehmend auswerterunabhängige Methoden für die Quantifizierung gefordert. Mit Ausnahme einiger Pilotansätze lagen hierfür bisher kaum Konzepte vor. Grundlage für derartige Methoden ist die Erstellung von Normal-Templates aus Daten gesunder Kontrollpersonen, wobei erstrebenswert ist, für das jeweils eingesetzte Radiopharmakon ein eigenes, „Radiopharmakon-spezifisches“ Template zu erstellen (Gispert et al., 2003). In der Literatur erwähnte Templates (z.B. auf Basis von SPM = statistical parametric mapping) mit üblichen Radiopharmaka für Untersuchungen der Perfusion oder des Glukosemetabolismus sind für die hier beschriebenen Anwendungszwecke ungeeignet. Die in unseren Untersuchungen benutzte Auswertesoftware BRASS unterstützt die Generierung von Templates. Die Besonderheit des hier vorgestellten Ansatzes ist, dass die für FP-CIT und IBZM erstellten Templates von den Dimensionen her identisch sind, so dass die daran anschließenden Auswerteroutinen für die Quantifizierung auf Untersuchungen des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems in gleicher Weise angewendet werden können. Zudem wurden Templates auch gesondert für die unterschiedlichen Rekonstruktionsverfahren erstellt.

Allgemein anerkannte Qualitätsparameter für die Entwicklung von Normal-Templates existieren kaum (Kauppinen et al., 2002; Lobaugh et al., 2000; Radau et al., 2000). Die hier generierten Normal-Templates gestatten, aus den SPECT-Datensätzen gesunder Kontrollpersonen einen mittleren Bezugswert (sog. Mean-Template) zu gewinnen. Abhängig vom gewählten Schwellwert im Mean-Template ergibt sich ein Wert für die Zählratenabweichungen der SPECT-Studien innerhalb des Templates. Dieser gilt als aussagekräftiger Qualitätsparameter (Radau et al., 2000). Die Zählratenabweichung ist ein Maß für die Variation der in das Template eingegangenen SPECT-Datensätze und sollte unter 15% liegen, um ein Template als Bezugsdatensatz sinnvoll zu nutzen. Die Variation lag bei dem FP-CIT-Template mit 14,2% und bei dem IBZM-Template mit 12,7% jeweils unter dieser festgelegten Qualitätsschwelle. Somit sind die hier generierten Mean-Templates als brauchbar und qualitativ hochwertig einzustufen.

### 4.1.2. Fitting-Qualität

Eine automatische, objektive Auswertung von SPECT-Untersuchungen des dopaminergen Systems basiert auf einer validen Angleichung des Patientendatensatzes, dem sogenannten Fitting, an das im Vorabschnitt beschriebene Mean-Template. Das Fitting stellt eine entscheidende Voraussetzung für die weiterführenden quantifizierenden Auswertungen dar. Die Basiselemente für den Fitting-Prozess sind in dem zum Einsatz gekommenen BRASS-Softwarepaket enthalten. Die Qualität des BRASS-Fitting-Programms wurde in der Vergangenheit in direkt vergleichenden Untersuchungen mit anderen Softwaretools (SPM) unter Beweis gestellt (Van Laere et al., 2002). In anderen Anwendungsbereichen haben vorausgegangene Versionen der BRASS-Software ihre Zuverlässigkeit und Bedienerfreundlichkeit auch schon früher unter Beweis gestellt (Radau et al., 2000; Radau et al., 2001; Slomka et al., 2001; Van Laere et al., 2002). Die verwendeten Fitting-Algorithmen basieren auf einem linearen, neun Parameter umfassenden Prozess, der alle drei Raumrichtungen berücksichtigt. Bei Untersuchungsmodalitäten wie der kortikalen Perfusion und dem zerebralen Glukosemetabolismus lassen sich hiermit hervorragende Ergebnisse erzielen, weil vor allem die hohe Zählrate im Bereich der Hirnrinde genügend Informationen für eine Angleichung zwischen Patientstudie und Template gewährleistet. Bei den von uns verwendeten Radiopharmaka werden sehr viel höhere Anforderungen an den Fitting-Algorithmus gestellt, da aufgrund der hochselektiven Bindung dieser Radiopharmaka das Speichermaximum nur in umschriebenen Hirnanteilen, wie hier den Basalganglien, vorliegt. Die Definition der Randkonturen des Kortex ist aufgrund der niedrigen unspezifischen Bindung dort weit- aus problematischer. Ferner kommt erschwerend hinzu, dass unter pathologischen Bedingungen die Areale mit der höchsten Speicherung – hier das Striatum – herabgesetzte Bindungswerte aufweisen können, die zudem noch regionale Unterschiede (z.B. stärkere Erniedrigung der Bindung im Putamen als im Nucleus caudatus bei Untersuchungen des präsynaptischen dopaminergen Systems bei Parkinson-Patienten) zeigen.

Aus diesem Grund wurde das Basistool der BRASS-Software modifiziert und – über den Standard der Schwellwertfindung im kortikalen Randbereich hinaus – zusätzliche Schwellwerte im Bereich der Basalganglien für den Fitting-Prozess eingeführt und ausgetestet. Zudem war es erforderlich, weiteren Diskrepanzen zwischen typischen strukturellen Veränderungen von Patientenstudien und dem Mean-Template Rechnung zu tra-

gen. Hier sind in erster Linie atrophische Veränderungen von Bedeutung, da die Basalganglien bei einer Erweiterung insbesondere der inneren Liquorräume eine abweichende Position gegenüber dem Kontroll-Template aufweisen können. Aus diesem Grund wurde zusätzlich eine seitengetrennte Feinanpassung der dreidimensionalen VOIs für das Striatum vorgenommen. Die Qualität des Fitting-Algorithmus wurde am Beispiel von 155 FP-CIT-SPECT-Untersuchungen überprüft. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der beschriebene Fitting-Algorithmus ausgesprochen valide Ergebnisse liefert. In den meisten Fällen verlief sowohl das automatisierte Fitting der Patientenstudie auf das Kontroll-Template, als auch die anschließende Anpassung der striatalen VOIs erfolgreich. Lediglich bei 8 von 155 Studien war eine manuelle Korrektur des automatischen Fittingprozesses erforderlich, um zur Optimierung der anschließenden Quantifizierung beizutragen. Die Ursache hierfür war meist eine Diskrepanz zwischen den äußeren Konturen des Patientendatensatzes und dem Kontroll-Template. In der aktuellen Softwareeinstellung war hierfür die Skalierung beim Fitting auf maximal 10% begrenzt. Diese Grundannahme erscheint etwas zu rigide und wird in neuen Softwareversionen vermutlich weiter optimiert. Mit einer früheren Version der BRASS-Software konnten Radau et al. bei IBZM-Untersuchungen bereits eine Rate von 92% korrekt gefitteten Studien erzielen (Radau et al., 2000). Die hier vorliegende Weiterentwicklung der Software zeigt diesbezüglich bereits einen erkennbaren Fortschritt auf (95% korrekt gefittete Studien).

#### **4.1.3. Definition der „Volumes of Interest“**

Eine objektive Quantifizierung setzt das reproduzierbare Auslesen der Information aus den Datensätzen voraus. Herkömmliche, manuell definierte „Regions of Interest (ROIs)“ weisen diesbezüglich gravierende Probleme auf, da deren Größe oft willkürlich festgelegt wird, sowie aus Gründen der Praktikabilität und Vereinfachung oft nur ein oder zwei Schnitte aus einem Volumendatensatz herangezogen werden, die volle dreidimensionale Information also nicht ausgeschöpft wird. Bei dem hier vorgestellten Ansatz stellen sich diese Probleme nicht, da die Quantifizierung auf dreidimensionale „Volumes of Interest (VOIs)“ beruht, die jeweils die gesamte interessierende Struktur (z.B. Striatum) einschließen. Volumen, Größe und Position dieser VOIs wurden auf Basis der anatomischen Information eines MRT-Datensatzes festgelegt, der dieselben

Dimensionen und die identische Ausrichtung aufweist wie das Normal-Template. Da Patientenstudien auf dieses Template ausgerichtet sind, lassen sich so automatisiert und stets reproduzierbar die quantitativen Informationen auslesen. Als Besonderheit bleibt darüber hinaus die Abstimmung zwischen prä- und postsynaptischer Evaluation festzuhalten. Durch Verwendung des identischen VOI-Satzes für beide Untersuchungsmodalitäten (zugrunde liegen identische Dimensionen der jeweiligen Normal-Templates) sind diese direkt vergleichbar, da keine Unterschiede in Lage, Pixelzahl oder Position zwischen den Untersuchungen berücksichtigt werden müssen. Insofern stellt der hier realisierte Ansatz eine deutliche Verbesserung gegenüber herkömmlichen Auswertemethoden dar.

#### **4.2. Untersuchungen zur Validierung der automatisierten Auswertemethode**

Für die semiquantitative Auswertung von SPECT-Untersuchungen in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen wird in der Regel die ROI (Region of interest)-Technik verwendet. Wie bereits oben erwähnt werden hierbei manuell meist variable Regionen in ausgewählte Schnittebenen der SPECT-Untersuchung eingezeichnet und ein Quotient aus den Regionen mit spezifischer Radiopharmakonanreicherung und einer Referenzregion mit unspezifischer Bindung der verabreichten Substanz gebildet (Costa et al., 1990; Tatsch et al., 1991; Verhoeff et al., 1993). Sowohl die striatalen ROIs, als auch die Hintergrundregionen können auf diese Weise nicht standardisiert platziert werden. Derartige manuelle Auswerteverfahren sind daher in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, da die errechneten Daten stark vom Untersucher abhängen (Radau et al., 2000).

Um eine auswerterunabhängige Quantifizierung von Hirn-SPECT-Studien zu realisieren, wurden für SPECT (Habraken et al., 1999; Radau et al., 2000) wie für PET (Minoshima et al., 1995) automatisierte Auswerteprogramme entwickelt.

Erste Pilotprojekte von Habraken et al. und Radau et al., die automatisierte Auswertemethoden für die Quantifizierung von FP-CIT bzw. IBZM-SPECT-Studien vorstellten, zeigten bereits eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft im Vergleich zu manuell basierten Auswertetechniken (Habraken et al., 1999; Radau et al., 2000). In den folgenden Abschnitten werden die von uns auf Basis der erwähnten Pilotprojekte wei-

terentwickelten Auswertemethoden auf ihre Anwendbarkeit und Übertragbarkeit im klinischen Einsatz geprüft:

- Der direkte Vergleich der manuellen mit der automatisierten Auswertung von IBZM- und FP-CIT-SPECT-Untersuchungen soll Auskunft über die Routinetauglichkeit der neuen Methoden geben.
- Phantommessungen überprüfen die Übertragbarkeit der Methode auf unterschiedliche Kamerasysteme.
- Unter Verwendung der automatisierten Auswertemethode werden unterschiedliche Rekonstruktionsverfahren verglichen.
- Abschließend wird die Aussagekraft einer kombinierten Analyse des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems untersucht.

#### **4.2.1. Vergleiche zwischen manueller und automatisierter Auswertung an Patientenuntersuchungen des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems**

Zum Vergleich der manuellen mit der automatisierten Auswertemethode dient in erster Linie die direkte Korrelation der erhaltenen Werte für die spezifische Bindung des verwendeten Radiopharmakons. Wie im Ergebnisteil dargestellt, ergeben sich hierfür stets sehr enge Korrelationen zwischen den Auswerteverfahren.

##### Präsynaptische Untersuchungen:

Zur Beurteilung der FP-CIT-Untersuchungen wurde die spezifische Bindung im gesamten Striatum, sowie im Nucleus caudatus und im Putamen gesondert berechnet. Diese Berechnungen erfolgten sowohl manuell als auch automatisiert.

Die insgesamt sehr engen linearen Korrelationen zeigen auf, dass die automatisierte Auswertung generell über ein sehr hohes diagnostisches Potential verfügt. Die Korrelationen in den Subregionen (Ncl. caudatus und Putamen) waren insgesamt etwas geringer als für das gesamte Striatum. Die Gründe hierfür mögen darin liegen, dass bei kleinen VOIs die Wahrscheinlichkeit einer weniger präzisen manuellen Anpassung erhöht ist. In Bezug auf die automatisierte Auswertung könnte dies eventuell auch daran liegen, dass bei dem verwendeten Fittingalgorithmus nur die striatale VOI auf das Normal-

Template angepasst wird, für die Subregionen Ncl. caudatus und Putamen dagegen eine feste anatomische Relation vorausgesetzt wird. Ein zweiter Parameter, der entscheidenden Einfluss auf die errechneten Korrelationswerte hat, ist die Referenzregion. Für die automatisierte Auswertemethode lagen mehrere Referenzregionen vor, der okzipitale Kortex, der frontale Kortex sowie das Zerebellum. Die besten Korrelationen beim Vergleich der manuellen mit der automatisierten Auswertung ergaben sich bei Verwendung der okzipitalen Referenzregion. Diese hat das größte Volumen und ist damit am wenigsten fehlerbehaftet. Die schlechtesten Ergebnisse wurden für die zerebelläre Hintergrundregion ermittelt. Grund hierfür dürfte sein, dass in diesem Bereich eine erhebliche anatomische Variabilität vorliegt, und zudem durch die knöchernen Strukturen der Schädelbasis Artefakte durch die Schwächungskorrektur eingeführt werden, die sich in den quantitativen Ergebnissen niederschlagen. Darüber hinaus ist untersuchungsbedingt bei manchen Patienten das Kleinhirn nur knapp im Gesichtsfeld mit erfasst oder abgeschnitten, da lagerungsbedingt bei immobilen Patienten der Kopf des öfteren nicht ausreichend weit in das Gesichtsfeld der Kamera hineinbewegt werden kann.

Im Vergleich mit der manuellen Methode liegen die Absolutwerte für die automatisch quantifizierten Quotienten bei FP-CIT-Untersuchungen niedriger. Bei gesunden Kontrollpersonen beträgt die Differenz 25%. Unter Verwendung der okzipitalen Referenzregion liegt der Unterschied bei Patientenuntersuchungen bei 31%, mit frontaler Referenz bei 23%, mit zerebellärer Referenzregion bei 35%. Diese Beobachtung ist gut erklärbar, da bei der automatischen Auswertung das gesamte striatale Volumen erfasst wird, wohingegen bei der manuellen Auswertung lediglich die Schnitte mit der höchsten spezifischen Anreicherung im Striatum ausgewählt werden (z. B. zwei Schnitte)(Tatsch et al., 2002a; Tatsch et al., 2002b). Diese Volumendifferenz erklärt hinreichend den Unterschied in den Absolutwerten zwischen den Methoden. Festgehalten werden muss allerdings, dass die automatisierte Auswertung mit Erfassung des gesamten dreidimensionalen striatalen Volumens den diagnostisch genaueren Ansatz repräsentiert.

#### Postsynaptische Untersuchungen:

Für die spezifische IBZM-Bindung im Striatum wurden ebenfalls enge Korrelationen zwischen automatisch und manuell erhobenen Daten gefunden. Bei diesem Ansatz wurde auf die Aufteilung des Striatums in Subregionen verzichtet, da bei der hier benutzten

manuellen Auswertung routinemäßig keine Unterteilung des Striatums in Ncl. caudatus und Putamen vorgenommen wurde. Insgesamt lagen die Korrelationskoeffizienten für die IBZM-Untersuchung deutlich niedriger als für die FP-CIT-Studien. Hierfür können mehrere Gründe ins Feld geführt werden: Aufgrund der relativ niedrigen IBZM-Bindung haben manuelle Auswertemethoden bei der Platzierung der ROIs über Striatum und Referenzregion die größeren Schwierigkeiten. Dies steigert die Ungenauigkeit manuell errechneter Bindungswerte beträchtlich und erklärt die schlechteren Korrelationskoeffizienten. Allerdings ist bei postsynaptischen Untersuchungen in erster Linie die Entscheidung zwischen normaler und pathologischer Bindung von Relevanz, nicht jedoch das Ausmaß der pathologischen Bindung. Letztere lässt sich aufgrund der Charakteristika des Tracers nur schwer valide erfassen. Wichtiger als eine enge Korrelation der aus der Quantifizierung resultierenden Bindungswerte zwischen beiden Auswertemethoden ist also deren diagnostische Trennschärfe. Nimmt man die klinische Diagnose als Goldstandard, kann die diagnostische Aussagekraft der Auswertemethoden beispielsweise mittels ROC-Analysen bestimmt und verglichen werden. Die Verwendung der klinischen Diagnose als Goldstandard hat allerdings den bekannten Nachteil, dass mit klinischen Untersuchungen lediglich ein Teil der Parkinson-Patienten korrekt diagnostiziert wird. Die Treffsicherheit liegt bei Spezialisten für Bewegungsstörungen bei über 90%. Allgemeinärzte erreichen lediglich eine Diagnosesicherheit von etwa 50-75% (Hughes et al., 2002; Hughes et al., 1992b; Meara et al., 1999; Schrag et al., 2002). Die Aussagekraft von Quantifizierungsmodellen wäre also durch eine neuropathologische Bestätigung post mortem besser zu validieren. Von den hier untersuchten Patienten existieren allerdings keine pathologischen Untersuchungen, so dass als Behelf die klinische Diagnose als Goldstandard für die Bestimmung der diagnostischen Trennschärfe der SPECT-Methoden herangezogen werden muss. Dieses Vorgehen ist in der Literatur auch generell akzeptiert.

Anhand der angefertigten ROC-Analysen zeigt sich, dass die automatische Auswertemethode für IBZM-Untersuchungen eine ähnlich große Treffsicherheit beim Erkennen der Diagnose hat wie die manuelle Auswertung, ihr möglicherweise sogar überlegen ist. Die Fläche unter der ROC-Kurve liegt, wie im Ergebnisteil dargestellt, nach manueller Auswertung bei 0,81. Nach Quantifizierung mit dem automatisierten Auswerteprogramm liegt sie unter Verwendung der frontalen bzw. okzipitalen Referenzregion bei

0,78 bzw. 0,83. Diese Beobachtung bestätigt eine Untersuchung von Radau et al. (Radau et al., 2000). Am besten gelingt die Unterscheidung zwischen idiopathischem und nicht-idiopathischem Parkinson-Syndrom durch die IBZM-Untersuchung, wenn die automatische Auswertung, die die okzipitale Referenzregion verwendet, zur Anwendung kommt.

Auch auf postsynaptischer Ebene ermöglicht also die hier vorgestellte automatisierte Quantifizierung eine objektive, auswerterunabhängige und standardisierte Auswertung, deren diagnostische Trennschärfe zur Abgrenzung zwischen idiopathischen versus nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen der manuellen Methode zumindest ebenbürtig oder sogar überlegen ist. Die Vorteile der automatisierten Auswertung liegen in dem deutlich geringeren Zeitaufwand, sowie in der Tatsache, dass insbesondere Zentren profitieren, die relativ wenig Erfahrung/Untersuchungen haben, da bei ungeübten Untersuchern erfahrungsgemäß mit einer noch deutlich höheren Variabilität der Ergebnisse zu rechnen ist.

#### **4.2.2. Phantommessungen zur Prüfung der Übertragbarkeit der Methode auf unterschiedliche SPECT-Kamerasysteme**

Die Vergleichbarkeit von SPECT-Untersuchungen, die an unterschiedlichen Kamerasystemen akquiriert wurden, ist eingeschränkt. Vor allem intraindividuelle Verlaufsuntersuchungen sind so kaum vergleichbar. Über Ausmaß und Bedeutung dieser Problematik existieren bislang jedoch wenig Daten (Kauppinen et al., 2001; Lobaugh et al., 2000; Meyer et al., 2003). Mit Hilfe von Phantomuntersuchungen sollten daher unter möglichst standardisierten Bedingungen an verschiedenen Kamerasystemen Daten erhoben und ausgewertet werden. Für die SPECT-Aufnahmen wurde ein dreidimensionales, anthropomorphes Phantom benutzt, das für die Basalganglien getrennt befüllbare Kammern besitzt. Alternativ Patienten oder Probanden an verschiedenen Kamerasystemen zu untersuchen, wäre zwangsläufig fehlerbehaftet und wenig standardisierbar gewesen. Durch intraindividuelle Unterschiede in der Bindungskinetik des Radiopharmakons wäre vor allem die unspezifische Speicherung in der Hintergrundregion nicht verlässlich planbar (Brucke et al., 1993; Pirker et al., 2000). Probanden wären bei Mehrfachakquisitionen zudem entweder wiederholten Strahlenbelastungen ausgesetzt wor-



den, oder durch die lange Dauer mehrfach nacheinander durchgeführter Aufnahmen wären Bewegungsartefakte, die eine eindeutige Auswertung unmöglich machen, sehr wahrscheinlich gewesen. Mit Hilfe des verwendeten Phantoms ließen sich Bewegungsartefakte ausschließen, durch einzeln füllbare Kammern konnten die Aktivitäten zudem genau definiert, und standardisiert verschiedene Konzentrationen appliziert werden. Auf diese Weise ließen sich realitätsnah physiologische und pathologische Aktivitätsverhältnisse nachstellen. Die Aufnahmen wurden an gängigen, häufig verwendeten Kameraeinrichtungen angefertigt und alle nach den EANM-Richtlinien (European Association of Nuclear Medicine) für Rezeptor- und Transporteruntersuchungen im Gehirn mit SPECT durchgeführt (Tatsch et al., 2002a; Tatsch et al., 2002b).

Visuell zeigten die SPECT-Aufnahmen aller Kamera-/Kollimatorkombinationen eine vergleichbare, ausreichend gute Bildqualität. Bei sehr hohen Kontrasten zwischen Basalganglien und Hintergrund wurden allerdings vereinzelt Auslöschungsphänomene in der unmittelbaren Umgebung der Hotspots beobachtet. Diese Artefakte stellen ein bekanntes Problem des benutzten Rekonstruktionsverfahrens, der gefilterten Rückprojektion, dar. Bei Verwendung alternativer Rekonstruktionsverfahren, wie der iterativen Rekonstruktion, ließen sich diese Artefakte vermeiden. Bei der quantitativen Auswertung der Phantomuntersuchungen zeigte sich, unabhängig von der benutzten Kamera-/Kollimatorkombination, stets eine im Vergleich zu den real applizierten Aktivitäten niedrigere spezifische Bindung. Dieses Phänomen ist als Recovery-Effekt in der Literatur bekannt (Hashimoto et al., 1997; Hashimoto et al., 1999; Soret et al., 2003). Als Ursache hierfür werden verschiedene Mechanismen diskutiert, hierzu zählen Streuung, Absorption und der Partialvolumeneffekt (Geworski et al., 2000). Verschiedene Untersucher haben bereits Lösungen zur Korrektur von Streuungsartefakten (El Fakhri et al., 2000; Ichihara et al., 1993; Jaszczak et al., 1984; Kauppinen et al., 2000; Yanch et al., 1990; Yang et al., 1999) und Artefakten durch den Partialvolumeneffekt (El Fakhri et al., 2001) entwickelt. Diese Korrekturmethode sind allerdings häufig methodisch aufwändig, so dass die messtechnischen Voraussetzungen für die Umsetzung in den klinischen Routinebetrieb kaum zu realisieren sind. Aus diesem Grund werden sie im klinischen Umfeld derzeit praktisch nicht angewendet.

Entscheidendes Ergebnis der Phantommessreihen war, dass die untersuchten Kamera-/Kollimatorkombinationen stets eine lineare Beziehung zwischen real eingesetzter und

gemessener Aktivität aufzeigten. Aufgrund dieser linearen Beziehungen war es nun möglich, mathematisch die spezifischen Bindungswerte zwischen verschiedenen Kamera-/Kollimatorkombinationen zu vergleichen bzw. durch Multiplikation mit einem einfachen Faktor einem „Standard“ anzupassen. Dies stellt eine wichtige Grundvoraussetzung für die Vergleichbarkeit quantitativer Daten dar. Unsere Ergebnisse bestätigen und erweitern damit Ergebnisse anderer Untersucher wie z.B. von Meyer et al. (Meyer et al., 2003). Die potentielle Übertragung von Phantommessungen auf Patientenuntersuchungen ist allerdings an einige Voraussetzungen geknüpft:

- Bei Darstellung des dopaminergen Systems mit SPECT liegt die Bandbreite der spezifischen Bindungswerte für FP-CIT ca. zwischen 0,3 und 3,8, für IBZM zwischen 0,0 und 0,8. Unter Berücksichtigung des Recovery-Effektes sollten diese Aktivitätsverhältnisse realitätsnah mit den Phantomuntersuchungen nachgebildet werden.
- Das Phantom sollte in Größe, Form und Gewebeeigenschaften dem menschlichen Gehirn und Schädel vergleichbar sein.
- Die Akquisition, Verarbeitung und Rekonstruktion der Daten sowie die quantitative Auswertung muss bei Phantom und Patient mit den gleichen Methoden erfolgen.

Diese Grundvoraussetzungen waren bei unseren Messungen erfüllt. Aus diesem Grund ist eine näherungsweise Übertragung der Ergebnisse der Phantommessungen auf Patientenuntersuchungen gerechtfertigt. Wichtigster Gesichtspunkt hierbei ist die Erstellung von Normwerten. Auf Basis der hier getesteten Kamera-/Kollimatorkombinationen ist es unter Verwendung der Ergebnisse der Phantommessungen möglich, Normwerte auf die jeweiligen Kamera-/Kollimatorkombinationen umzurechnen. Auf diese Weise werden Daten zwischen Zentren vergleichbar, ohne dass jede Einrichtung selbst für ihre Kamera-/Kollimatorkombination eigene Normwerte ermitteln muss. Dies stellt einen bedeutenden Fortschritt hinsichtlich der angestrebten Standardisierung der quantitativen Auswertung dar.

### **4.2.3. Anwendung der automatisierten Auswertemethode unter Zugrundelegung unterschiedlicher Rekonstruktionsverfahren**

Im klinischen Alltag ist seit Jahren die gefilterte Rückprojektion als Standard für die Rekonstruktion von SPECT-Untersuchungen, somit also auch für diejenigen des prä- und des postsynaptischen Anteils des dopaminergen Systems, etabliert (Morano and Seibyl, 2003). Als Vorteil galten lange die kurzen Rechenzeiten, ein Gesichtspunkt, der heute aufgrund der stetig steigenden Rechnerleistung keine Rolle mehr spielt. Einige Nachteile sind bei der gefilterten Rückprojektion bekannt und werden im Folgenden beschrieben:

- Häufig kommt es, bedingt durch die limitierte Zahl von Projektionen, zu strahlenförmigen Artefakten. Diese sind zwar außerhalb des Hirngewebes deutlicher sichtbar, allerdings sind sie auch innerhalb des relevanten Bereichs der Aufnahme vorhanden und können hier verfälschend wirken.
- Vor der Rekonstruktion werden die SPECT-Daten mit Hilfe der Fourier-Transformation in ein Frequenzmuster konvertiert und ein „ramp filter“ appliziert. Dabei werden niederfrequente Amplituden mit einem kleinen Faktor, höherfrequente Amplituden mit einem größeren Faktor multipliziert, um ein möglichst realitätsnahes Abbild zu kreieren. Gleichzeitig kommt es dabei allerdings auch zu einem verstärkten Rauschen der Bilddaten. Dadurch können kleine Areale höherer Radiopharmakonanreicherung übersehen, oder artefaktbedingt verstärkt abgebildete Regionen in der anschließenden Auswertung überbewertet werden.

Die gefilterte Rückprojektion geht nicht ursächlich auf diese Fehlerquellen ein, sondern gibt lediglich einen Näherungswert. Dadurch sind Auflösung und Kontrast der resultierenden Bilder limitiert.

Als Alternative zur gefilterten Rückprojektion steht die iterative Rekonstruktion zur Verfügung. Verschiedene iterative Rekonstruktionsmethoden sind in der Literatur bisher diskutiert worden. Hierzu gehören z. B. SIRT (simultaneous iterative reconstruction technique) (Gilbert, 1972), ART (algebraic reconstruction technique) (Gordon et al., 1970), MLEM (maximum likelihood expectation maximisation) (Lange and Carson, 1984; Nuyts et al., 1999; Shepp and Vardi, 1982; Vardi et al., 1985) oder die hier verwendete OSEM (ordered subsets expectation maximisation) (Beekman et al., 1997;

Gantet et al., 2006; Hudson and Larkin, 1994; Kauppinen et al., 2000; Kauppinen et al., 2001; Pretorius et al., 1998; Yokoi et al., 2002).

Iterative Rekonstruktionsverfahren erhöhen die Bildauflösung und den Kontrast von SPECT-Untersuchungen des Gehirns (Kauppinen et al., 2000; Kauppinen et al., 2001). Es kommt nach iterativer Datenrekonstruktion nicht wie bei gefilterter Rückprojektion zu den oben beschriebenen strahlenförmigen Artefakten (Kauppinen et al., 2000). Durch den Algorithmus, der bei der iterativen Rekonstruktion angewendet wird, kann das Rauschen in den resultierenden Aufnahmen minimiert werden. Dadurch werden vor allem Regionen mit niedriger Radiopharmakonanreicherung homogener abgebildet.

Die iterative Rekonstruktion läuft in folgenden Schritten ab:

Zunächst werden die Daten projiziert. Dabei werden, basierend auf den physikalischen Eigenschaften des Objektes, Projektionen simuliert. Anschließend werden die tatsächlich gemessenen und die errechneten Projektionsdaten verglichen und die Korrekturen in das Objektvolumen rückprojiziert. Im Anschluss erfolgt eine erneute Datenkorrektur. Diese Schritte können als Iterationen beliebig oft wiederholt werden. Mit steigender Iterationszahl nimmt die Genauigkeit der Abbildungen zu. Allerdings kann durch zu viele Iterationen die Qualität der resultierenden Bilder beeinträchtigt sein. Die Aufnahmen werden verrauschter, die Homogenität nimmt ab (Hutton et al., 1997). Daher wird die Zahl der Iterationen empirisch festgelegt, um qualitativ möglichst hochwertige Aufnahmen zu erhalten.

Für die Durchführung iterativer Rekonstruktionsschritte ist eine hohe Rechnerkapazität notwendig, diese galt lange als limitierend für den Einsatz als Routineverfahren. Durch verbesserte Rechnerleistung wurde dieser Nachteil behoben, damit stehen diese Verfahren potentiell für den klinischen Einsatz zur Verfügung.

Systematische Vergleichsuntersuchungen unter Verwendung der iterativen Rekonstruktion als Alternative zur gefilterten Rückprojektion stehen für zerebrale Untersuchungen allerdings weitgehend aus, insbesondere auch für das dopaminerge System. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit systematisch OSEM als iteratives Rekonstruktionsverfahren der gefilterten Rückprojektion bei Untersuchungen des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems gegenübergestellt. Dabei wurden folgende Beobachtungen gemacht:

Nach iterativer Rekonstruktion wurden keine strahlenförmigen Artefakte beobachtet. Bei visueller Gegenüberstellung der Datensätze nach gefilterter Rückprojektion und nach iterativer Rekonstruktion erscheinen die Basalganglien auf den Aufnahmen nach iterativer Rekonstruktion besser vom Hintergrund abgrenzbar. Die Trennschärfe zwischen den anatomischen Strukturen Nucleus caudatus und Putamen ist bei visueller Beurteilung iterativ rekonstruierter Bilder besser als nach gefilterter Rückprojektion des selben Datensatzes (Van Laere et al., 2000). Insgesamt ist die Hintergrundaktivität homogener als nach gefilterter Rückprojektion.

Es wird sogar postuliert, dass nach iterativer Rekonstruktion die Qualität der gewonnenen Bilder derjenigen von PET-Untersuchungen annähernd vergleichbar ist (Tatsch, 2002).

Durch Anpassung der Filterparameter kann zwar auch bei der gefilterten Rückprojektion eine bessere Differenzierung von Nucleus caudatus und Putamen erreicht werden. Als negativer Begleiteffekt verliert bei Anwendung der hierfür erforderlichen härteren Filter aber nicht nur die Hintergrundregion an Homogenität, sondern es kommt auch in den „Regions of Interest“ zu einer ungenaueren Abbildung durch Einführung eines höheren Rauschanteils.

Unsere Vergleichsuntersuchungen der mit unterschiedlichen Methoden rekonstruierten Daten basierten ebenfalls auf der automatisierten Auswertemethode mittels BRASS-Software.

Die errechneten Quotienten für die spezifische Radiopharmakonbindung im Striatum lagen nach iterativer Rekonstruktion sowohl bei FP-CIT- (5-6%), als auch bei IBZM-Untersuchungen (3-8%) niedriger als nach gefilterter Rückprojektion. Ursächlich hierfür kommen nicht nur Unterschiede der Rekonstruktionsverfahren an sich in Frage, sondern auch die unterschiedlichen Filterparameter. Letztere wurden empirisch ausgewählt, um eine möglichst hohe Auflösung und gute Voraussetzungen für eine semiquantitative Auswertung zu gewährleisten. Ein hoher Quotient zwischen spezifischer und unspezifischer Radiopharmakonanreicherung war nicht in erster Linie ausschlaggebend für die Wahl der Filtereinstellung. Aufgrund der präziseren Abgrenzung der striatalen Strukturen in den iterativ rekonstruierten Daten dürfte auch ein vermutlich geringerer Partialvolumeneffekt dazu beitragen, dass die VOIs, die ja für die gefilterte Rückprojektion definiert wurden, etwas zu groß dimensioniert sind. Dies schlägt sich in etwas nied-

rigeren Quotienten nieder. Dennoch zeigt sich aufgrund der engen linearen Korrelation der mit beiden Methoden rekonstruierten Daten ein sehr hoher Grad an Übereinstimmung. Vor einem routinemäßigen Einsatz der iterativ rekonstruierten Daten müssen allerdings die Referenzwerte entsprechend an diese Auswertetechnik adaptiert werden. Bei Untersuchungen des postsynaptischen dopaminergen Systems steht analog zu den oben genannten Ausführungen vor allem die diagnostische Treffsicherheit zur Abgrenzung zwischen idiopathischem und nicht-idiopathischem Parkinson-Syndrom im Vordergrund. Aus diesem Grund wurde mit Hilfe von ROC-Analysen die diagnostische Treffsicherheit der IBZM-Untersuchungen, die mittels gefilterter Rückprojektion bearbeitet wurden, den entsprechenden Werten nach iterativer Rekonstruktion gegenübergestellt. Danach erscheint die Aussagekraft einer IBZM-Untersuchung größer, wenn die Rohdaten iterativ rekonstruiert werden. Setzt man eine Spezifität der Methode von mindestens 80% voraus, ist der Unterschied zur gefilterten Rückprojektion noch deutlicher. Dieser Qualitätsgewinn lässt sich am ehesten auf die verbesserte Auflösung und den höheren Kontrast zurückführen.

Bisher liegen keine Daten zum direkten Vergleich von gefilterter Rückprojektion und iterativer Rekonstruktion bei FP-CIT- und IBZM-SPECT-Untersuchungen vor. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten nach iterativer Rekonstruktion von Phantomuntersuchungen mit  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{153}\text{Gd}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  mit OSEM einen verbesserten Bildkontrast bzw. eine präzisere Abgrenzung zwischen grauer und weißer Substanz erkennen (Brambilla et al., 2005; Van Laere et al., 2000). In einer Arbeit von Gilland et al. wurden Rekonstruktionsmethoden bei Hirn-Perfusions-SPECT-Untersuchungen verglichen. Die Bildqualität nach iterativer Rekonstruktion war auch hier besser als nach gefilterter Rückprojektion (Gilland et al., 1997). Allerdings wurde in keiner dieser Studien die diagnostische Aussagekraft der jeweiligen Methode anhand von ROC-Analysen bewertet.

Dem flächendeckenden klinischen Einsatz der iterativen Rekonstruktion stand bis vor kurzem die lange Rechenzeit am Computer als Argument entgegen. Durch beschleunigte Verfahren, wie das hier verwendete OSEM und verbesserte Rechnerleistung liegt die Dauer, die die iterative Rekonstruktion benötigt, im Rahmen von Minuten. Der Unterschied in der Bearbeitungsdauer bei gefilterter Rückprojektion und iterativer Rekonstruktion ist damit nicht mehr relevant (Vandenberghe et al., 2001).

#### 4.2.4. Modell einer kombinierten Analyse des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems

Bei der klinischen Anwendung von Untersuchungen des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems stehen zwei Fragestellungen im Vordergrund:

Zunächst ist von Interesse, ob eine neurodegenerative Erkrankung unter Beteiligung des präsynaptischen Anteils vorliegt. Ist dies der Fall, gilt es zwischen idiopathischen und nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen zu differenzieren. Erstgenannte Fragestellung lässt sich mit Untersuchungen des präsynaptischen Dopamintransporters (FP-CIT-SPECT) mit hoher Sensitivität und Spezifität beantworten. Die zweitgenannte Fragestellung ist durch Untersuchungen des postsynaptischen Rezeptorstatus zu beantworten, da nur bei Betrachtung dieses Anteils zwischen idiopathischen und nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen zuverlässig unterschieden werden kann (Plotkin et al., 2004). Dieses generelle Schema kann allerdings durch eine Reihe weiterer Nuancen verfeinert werden. Beispielsweise wird beobachtet, dass beim M. Parkinson häufig in Korrelation zu der klinisch stärker betroffenen Seite präsynaptisch eine asymmetrische Speicherung in den Basalganglien vorliegt, wobei in dem Putamen kontralateral zu der am stärksten klinisch ausgeprägten Symptomatik das höchste Defizit zu verzeichnen ist. In der Regel liegt auf postsynaptischer Ebene an dieser Stelle dann eine kompensatorische Mehrspeicherung vor. Diese Aspekte der Asymmetrie und der regional unterschiedlichen Speicherung in striatalen Substrukturen wurden in differenzialdiagnostischen Erwägungen bisher kaum berücksichtigt. Ein weiteres Studienziel war daher, zu beurteilen, ob eine Kombination von Untersuchungen des prä- und postsynaptischen Systems eine klarere Aussage zur Diagnose zulässt als die jeweilige Untersuchung des prä- oder postsynaptischen Anteils allein. Zu diesem Zweck wurde hier ein Quotient ( $[P/NC_{FP-CIT}]/[S/BG]_{IBZM}$ ) definiert, in den sowohl das Ergebnis des präsynaptischen Anteils des dopaminergen Systems mit FP-CIT-SPECT, als auch der Dopaminrezeptorstatus, erhoben mit IBZM-SPECT, eingeht. An dem hier untersuchten Patientengut konnte bedauerlicherweise keine bessere Differenzierung mit dem kombinierten Ansatz erzielt werden als mit der postsynaptischen Diagnostik allein. Über den potentiell additiven Effekt kombinierter Untersuchungen ist in der Literatur wenig bekannt. Das hier vorliegende, ernüchternde Ergebnis gab Anlass dazu, das Datenmaterial anhand weiterer Parameter, die noch stärker Aspekte der (prä- und postsynaptischen) Asymmetrie mitgewichten, weiter

zu analysieren (Daten hier nicht vorgestellt). Erste Auswertungen zeigen, dass sich auf diese Weise tatsächlich die diagnostische Genauigkeit einer kombinierten Betrachtung leicht gegenüber derjenigen einer alleinigen postsynaptischen Analyse steigern lässt. Weitere Validierungen und Austestungen dieser Ansätze werden derzeit durchgeführt.

## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

Mit der kommerziellen Verfügbarkeit geeigneter Radiopharmaka haben funktionelle Untersuchungen des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems in der Abklärung von Parkinson-Syndromen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie erhöhen nicht nur die diagnostische Treffsicherheit, sondern können auch therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen. Obwohl die SPECT-Technik heute flächendeckend verfügbar ist, sind bedauerlicherweise Untersuchungen mit FP-CIT zur Darstellung des präsynaptischen Dopamintransporters und IBZM zur Abbildung des postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptorstatus wenig standardisiert. Die häufig in der Nuklearmedizin geübten visuellen Bewertungen sind für derartige Untersuchungen nicht ausreichend, Quantifizierungen werden von Institution zu Institution ebenso unterschiedlich gehandhabt wie die vorangegangene Akquisition und Rekonstruktion der Daten.

Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit bestand darin, systematisch methodische Neuerungen nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden des dopaminergen Systems zu evaluieren. Zu diesem Zweck gilt es, verschiedene Auswerteschritte zu optimieren und standardisiert zu automatisieren, mit dem Ziel, zu einer inter- und intraobserver-unabhängigen Beurteilung der Untersuchungsergebnisse zu gelangen, ein bedeutender Schritt hinsichtlich heute geforderter Qualitätssicherungskriterien. Diese Schwerpunkte wurden systematisch an Phantommessungen sowie einer statistisch signifikanten Anzahl von Patientenuntersuchungen beantwortet.

In einem ersten Schritt wurden automatisierte Auswertemethoden für FP-CIT- und IBZM-SPECT-Untersuchungen entwickelt. Zunächst wurden hierfür Normal-Templates von den Daten gesunder Kontrollpersonen generiert, diese Templates sind stereotaktisch normalisiert und gelten als Registrierungsgrundlage für die Patientenuntersuchungen. In einem zweiten Schritt wurden individuelle Patientendaten auf diese Templates koregistriert (Fitting). Dieser Prozess sorgt dafür, Größenunterschiede des Gehirns in indivi-



duellen Studien dem Normal-Template anzupassen und Lageverkippen des Kopfes durch eine standardisierte Reangulation auszugleichen. Als letzter Schritt folgte das Auslesen semiquantitativer Informationen aus standardisierten VOIs, die auf Basis von MRT-Datensätzen generiert wurden und in ihren Dimensionen und der Ausrichtung ebenfalls dem Normal-Template entsprachen. Letztere erfüllten die gängigen, an sie gerichteten Qualitätsparameter, ebenso hoch waren die Qualität der automatisierten Fittingprozedur und die Reproduzierbarkeit der quantitativen Datenauslesung.

Zur Validierung der automatisierten Auswertemethoden wurde somit für prä- und postsynaptische Untersuchungen an großen Patientenkollektiven die automatisierte Auswertung mit manuellen Auswertemethoden verglichen. Hierbei zeigten sich stets enge lineare Korrelationen zwischen den jeweiligen Parametern. Durch ihre Untersucherunabhängigkeit und die hohe Reliabilität der Ergebnisse stellt die automatisierte Auswertung klar die objektivere Methode dar. Da bei Untersuchungen auf postsynaptischer Ebene insbesondere die Differenzierung von normal zu pathologisch von Interesse ist, wurde an einem klinisch klar definierten Kollektiv zusätzlich mittels ROC-Analysen die diagnostische Trennschärfe für die automatisierte und manuelle Auswertemethode bestimmt. Auch hierbei zeigte sich ein Vorteil der automatisierten Auswertung.

Ein weiterer Themenblock hat sich mit der Fragestellung auseinandergesetzt, in wie weit SPECT-Untersuchungen der Basalganglien, die mit unterschiedlichen Kamera-/Kollimatorkombinationen erhoben werden, vergleichbar sind. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden Phantomuntersuchungen mit einem dreidimensionalen striatalen anthropomorphen Basalganglienphantom durchgeführt, wobei durch unterschiedliche Befüllungen der Zielkammern sowohl normale als auch pathologische Zustände simuliert wurden. Entscheidendes Ergebnis dieser Messungen war, dass bei jeder Kamera-/Kollimatorkombination lineare Abhängigkeiten zwischen gemessener und tatsächlich befüllter Aktivität beobachtet wurden. Dies eröffnet die Möglichkeit, durch Multiplikation der erhaltenen kameraspezifischen Daten eine Umrechnung auf einen allgemeingültigen Standard vorzunehmen. Auf diese Weise lassen sich Normwerte, die mit unterschiedlichen Kamera-/Kollimatorkombinationen erhoben wurden, vereinheitlichen und tragen zu einer weiteren Standardisierung des Datenmaterials zwischen einzelnen Einrichtungen bei.

Ein dritter Themenkomplex setzt sich mit der Datenverarbeitung nach Akquisition der Rohdaten auseinander. Nach der Akquisition von Projektionsdaten werden Rekonstruktionsalgorithmen verwendet, um Schnittbilder zu generieren. Hierfür wurde in der Vergangenheit am häufigsten das Verfahren der gefilterten Rückprojektion eingesetzt. Neuere Daten belegen hingegen Vorteile von iterativen Rekonstruktionsverfahren. Systematische Untersuchungen letzterer bei zerebralen Neurotransmitterstudien liegen kaum vor. Aus diesem Grund haben wir die beiden Rekonstruktionsverfahren unter Nutzung der automatisierten Auswertesoftware verglichen. Hier zeigte sich, dass der verwendete iterative Rekonstruktionsalgorithmus OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) sowohl bei FP-CIT als auch IBZM-SPECT-Untersuchungen Vorteile zeigt. Dies wird gestützt durch eine enge Korrelation der spezifischen Bindungswerte zwischen beiden Verfahren, bei visueller Betrachtung war darüber hinaus die Bildqualität nach iterativer Rekonstruktion stets besser als nach gefilterter Rückprojektion. Insbesondere ließen sich die striatalen Substrukturen besser gegeneinander abgrenzen, so konnten beispielsweise klar Nucleus caudatus und Putamen voneinander separiert werden. Die hier vorgestellten methodischen Neuerungen und Weiterentwicklungen von SPECT-Untersuchungen des dopaminergen Systems haben erhebliche Konsequenz für die Routinediagnostik von Patienten mit Parkinson-Syndromen. Durch Anwendung iterativer Rekonstruktionsalgorithmen ist ein Zugewinn an Auflösung und damit eine bessere Abgrenzung striataler Substrukturen verbunden. Die vorgestellten Methoden der automatisierten Auswertung liefern standardisierte, untersucherunabhängige, reproduzierbare und somit objektive Ergebnisse. Enge Korrelationen mit den üblichen manuellen Auswertemethoden bzw. eine höhere diagnostische Trennschärfe im Vergleich zu ersteren stützen eine verbreitete Anwendung der automatisierten Methoden. Letztere werden an unserer Klinik seit mehreren Jahren erfolgreich in der Routinediagnostik eingesetzt. Letztlich wurde an Phantommessungen darüber hinaus belegt, dass sich die Schwierigkeiten, die mit der Nutzung verschiedener Kamera-/Kollimatorkombinationen verbunden sind, durch geeignete, spezifische Korrekturfaktoren überwinden lassen. Dadurch kann eine allgemeine Vergleichbarkeit von Daten und Normwerten erzielt werden.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Antonini A, Moresco RM, Gobbo C, De Notaris R, Panzacchi A, Barone P, et al. The status of dopamine nerve terminals in Parkinson's disease and essential tremor: a PET study with the tracer [11-C]FE-CIT. *Neurol Sci* 2001; 22: 47-8.
- Beekman FJ, Kamphuis C, Frey EC. Scatter compensation methods in 3D iterative SPECT reconstruction: a simulation study. *Phys Med Biol* 1997; 42: 1619-32.
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15: 503-10.
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973; 20: 415-55.
- Blesa R. PET and SPECT in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 1997; 25: 147-50.
- Booij J, Busemann Sokole E, Stabin MG, Janssen AG, de Bruin K, van Royen EA. Human biodistribution and dosimetry of [123I]FP-CIT: a potent radioligand for imaging of dopamine transporters. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 24-30.
- Brambilla M, Cannillo B, Dominiotto M, Leva L, Secco C, Inglese E. Characterization of ordered-subsets expectation maximization with 3D post-reconstruction Gauss filtering and comparison with filtered backprojection in 99mTc SPECT. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 75-82.
- Brooks D, Ibanez V, Sawle G. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990; 28: 547-55.
- Brucke T, Kornhuber J, Angelberger P, Asenbaum S, Frassine H, Podreka I. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [123I]beta-CIT. Binding kinetics in the human brain. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 94: 137-46.
- Brucke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Kufferle B, et al. Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 220-8.
- Burke R. Recent Advances in Research on Parkinson Disease: Synuclein and Parkin. *The Neurologist* 2004; 10: 75-81.
- Chang LT. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE NS* 1978; 25: 638-9.
- Christine WC, Aminoff MJ. Clinical Differentiation of Parkinsonian Syndromes: Prognostic and Therapeutic Relevance. *Am J Med* 2004; 117: 412-419.
- Cordes M, Hierholzer J, Schelosky L, Schrag A, Richter WS, Eichstadt H, et al. Iodine-123-iodo-lisuride SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1996; 37: 22-5.
- Costa DC, Verhoeff NP, Cullum ID, Ell PJ, Syed GM, Barrett J, et al. In vivo characterisation of 3-iodo-6-methoxybenzamide 123I in humans. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 813-6.
- Daniel SE. The neuropathology and neurochemistry of multiple system atrophy. Bannister R., Mathias C.J., editors. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system* 1992; Oxford: Oxford University Press: 564-585.

- Davis MR, Votaw JR, Bremner JD, Byas-Smith MG, Faber TL, Voll RJ, et al. Initial human PET imaging studies with the dopamine transporter ligand 18F-FECNT. *J Nucl Med* 2003; 44: 855-61.
- de Paulis T. The discovery of epidepride and its analogs as high-affinity radioligands for imaging extrastriatal dopamine D(2) receptors in human brain. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 673-96.
- Dentresangle C, Veyre L, Le Bars D, Pierre C, Lavenne F, Pollak P, et al. Striatal D2 dopamine receptor status in Parkinson's disease: an [18F]dopa and [11C]raclopride PET study. *Mov Disord* 1999; 14: 1025-30.
- Ekstrom MP. Digital imaging processing techniques. Orlando, Fla.: Academic Press Inc. 1984.
- El Fakhri G, Buvat I, Benali H, Todd-Pokropek A, Di Paola R. Relative impact of scatter, collimator response, attenuation, and finite spatial resolution corrections in cardiac SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 1400-8.
- El Fakhri G, Moore SC, Maksud P, Aurengo A, Kijewski MF. Absolute activity quantitation in simultaneous 123I/99mTc brain SPECT. *J Nucl Med* 2001; 42: 300-8.
- Farde L, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G. PET analysis of human dopamine receptor subtypes using 11C-SCH 23390 and 11C-raclopride. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92: 278-84.
- Farde L, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G. Selective D1- and D2-dopamine receptor blockade both induces akathisia in humans--a PET study with [11C]SCH 23390 and [11C]raclopride. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107: 23-9.
- Frey KA, Koeppe RA, Kilbourn MR. Imaging the vesicular monoamine transporter. *Adv Neurol* 2001; 86: 237-47.
- Gantet P, Payoux P, Celler A, Majorel C, Gourion D, Noll D, et al. Iterative three-dimensional expectation maximization restoration of single photon emission computed tomography images: application in striatal imaging. *Med Phys* 2006; 33: 52-60.
- Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, Knapp WH, Munz DL. Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 161-9.
- Gilbert P. Iterative methods for the three-dimensional reconstruction of an object from projections. *J Theor Biol* 1972; 36: 105-17.
- Gilland DR, Jaszczak RJ, Riauka TA, Coleman RE. Approximate 3D iterative reconstruction for SPECT. *Med Phys* 1997; 24: 1421-9.
- Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94-98.
- Gingrich JA, Caron MG. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* 1993; 16: 299-321.
- Giros B, Caron MG. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 43-9.
- Gispert JD, Pascau J, Reig S, Martinez-Lazaro R, Molina V, Garcia-Barreno P, et al. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *Neuroimage* 2003; 19: 601-12.
- Gordon R, Bender R, Herman GT. Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and x-ray photography. *J Theor Biol* 1970; 29: 471-81.

- Habraken JB, Booij J, Slomka P, Sokole EB, van Royen EA. Quantification and visualization of defects of the functional dopaminergic system using an automatic algorithm. *J Nucl Med* 1999; 40: 1091-7.
- Hall H, Kohler C, Gawell L, Farde L, Sedvall G. Raclopride, a new selective ligand for the dopamine-D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12: 559-68.
- Halldin C, Farde L, Lundkvist C, Ginovart N, Nakashima Y, Karlsson P, et al. [11C]beta-CIT-FE, a radioligand for quantitation of the dopamine transporter in the living brain using positron emission tomography. *Synapse* 1996; 22: 386-90.
- Halldin C, Foged C, Chou YH, Karlsson P, Swahn CG, Sandell J, et al. Carbon-11-NNC 112: a radioligand for PET examination of striatal and neocortical D1-dopamine receptors. *J Nucl Med* 1998; 39: 2061-8.
- Hashimoto J, Kubo A, Ogawa K, Amano T, Fukuuchi Y, Motomura N, et al. Scatter and attenuation correction in technetium-99m brain SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38: 157-62.
- Hashimoto J, Sasaki T, Ogawa K, Kubo A, Motomura N, Ichihara T, et al. Effects of scatter and attenuation correction on quantitative analysis of beta-CIT brain SPET. *Nucl Med Commun* 1999; 20: 159-65.
- Hierholzer J, Cordes M, Schelosky L, Richter W, Schrag A, Poewe W, et al. [Brain SPECT with 123I-lisuride in patients with Parkinson's disease and controls]. *Nuklearmedizin* 1995; 34: 141-5.
- Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 1994; 13: 601-9.
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992a; 42: 1142-6.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125: 861-70.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992b; 55: 181-4.
- Hutton BF, Hudson HM, Beekman FJ. A clinical perspective of accelerated statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 797-808.
- Ichihara T, Ogawa K, Motomura N, Kubo A, Hashimoto S. Compton scatter compensation using the triple-energy window method for single- and dual-isotope SPECT. *J Nucl Med* 1993; 34: 2216-21.
- Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, Laruelle M, Abi-Dargham A, Wallace E, et al. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 11965-9.
- Jaszczak RJ, Greer KL, Floyd CEJ, Harris CC, Coleman RE. Improved SPECT quantification using compensation for scattered photons. *J Nucl Med* 1984; 25: 893-900.
- Kauppinen T, Ahonen A, Tuomivaara V, Hiltunen J, Bergstrom K, Kuikka J, et al. Could automated template based quantification of benzodiazepine receptors in brain single photon emission tomography with 123I NNC 13-8241 be used to

- demonstrate neuronal damage in traumatic brain injury? *Nucl Med Commun* 2002; 23: 1065-72.
- Kaappinen T, Koskinen MO, Alenius S, Vanninen E, Kuikka JT. Improvement of brain perfusion SPET using iterative reconstruction with scatter and non-uniform attenuation correction. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1380-6.
- Kaappinen T, Yang J, Kilpelainen H, Kuikka JT. Quantitation of neuroreceptors: a need for better SPECT imaging. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 102-6.
- Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277(5692): 93-6.
- Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung MP, Keyes JW, Jr., Velchik MG, et al. In vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med* 1990; 31: 573-9.
- Kung HF, Kung MP, Choi SR. Radiopharmaceuticals for single-photon emission computed tomography brain imaging. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 2-13.
- Lange K, Carson R. EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 306-16.
- Lantos PL. Multiple system atrophy. *Brain Pathol* 1997; 7: 1293-7.
- Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, al-Tikriti MS, et al. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [123I]beta-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse* 1993; 13: 295-309.
- Litvan I. Update on Epidemiological Aspects of Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord* 2003; 18, Suppl. 6: S45-S50.
- Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9.
- Lobaugh NJ, Caldwell CB, Black SE, Leibovitch FS, Swartz RH. Three brain SPECT region-of-interest templates in elderly people: normative values, hemispheric asymmetries, and a comparison of single- and multihead cameras. *J Nucl Med* 2000; 41: 45-56.
- Marengo S, Carson RE, Berman KF, Herscovitch P, Weinberger DR. Nicotine-induced dopamine release in primates measured with [11C]raclopride PET. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 259-68.
- Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999; 28: 99-102.
- Metz CE. ROC methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol* 1986; 21: 720-33.
- Meyer PT, Sattler B, Lincke T, Seese A, Sabri O. Investigating dopaminergic neurotransmission with 123I-FP-CIT SPECT: comparability of modern SPECT systems. *J Nucl Med* 2003; 44: 839-45.
- Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 1238-48.
- Momose T, Sasaki Y. [Striatal dopamine D2 receptor in Parkinson disease and its related disorders assessed by C-11 NMSP and PET]. *Nippon Rinsho* 1997; 55: 227-32.
- Morano GN, Seibyl JP. Technical overview of brain SPECT imaging: improving acquisition and processing of data. *J Nucl Med Technol* 2003; 31: 191-5; quiz 202-3.

- Münzing W, Raithel E, Tatsch K, Hahn K. Entwurf eines speziellen Kollimators für J-123 und erste Erfahrungen bei der Anwendung. *Nuklearmedizin* 1996; 35: A 48.
- Nakabeppu O, Nakajo M, Mitsuda M, Tsuchimochi S, Tani A, Osame M. Iodine-123 iodobenzofuran (I-123 IBF) SPECT in patients with parkinsonism. *Ann Nucl Med* 1999; 13: 447-52.
- Neumeyer JL, Tamagnan G, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, et al. N-substituted analogs of 2 beta-carbomethoxy-3 beta- (4'-iodophenyl)tropane (beta-CIT) with selective affinity to dopamine or serotonin transporters in rat forebrain. *J Med Chem* 1996; 39: 543-8.
- Nuyts J, Dupont P, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L, Suetens P. Evaluation of maximum likelihood based attenuation correction in positron emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1999; 46: 1136-41.
- Oertel WH. Parkinson's disease: epidemiology, (differential) diagnosis, therapy, relation to dementia. *Arzneimittel-Forschung* 1995; 45: 386-9.
- Oertel WH, Trenkwalder C, Gasser T, Schwarz J, Bucher SF, Eichhorn T, et al. Epidemiological, genetic, pharmacological, kinesiological, nuclear medical (IBZM-SPECT), standard and functional MRI studies on Parkinson's disease and related disorders and economic evaluation of Parkinson's disease therapy--clinical projects in the BMFT-research program Munich: "Parkinson's disease and other basal ganglia disorders". *J Neural Transm Suppl* 1995; 46: 325-37.
- Paulus W, Trenkwalder C. Imaging of nonmotor symptoms in Parkinson syndromes. *Clin Neurosci* 1998; 5: 115-20.
- Pezzoli G, Canesi M, Galli C. An overview of parkinsonian syndromes: data from the literature and from an Italian data-base. *Sleep Medicine* 2004; 5: 181-187.
- Pirker W, Asenbaum S, Hauk M, Kandlhofer S, Tauscher J, Willeit M, et al. Imaging serotonin and dopamine transporters with 123I-beta-CIT SPECT: binding kinetics and effects of normal aging. *J Nucl Med* 2000; 41: 36-44.
- Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, et al. Combined (123)I-FP-CIT and (123)I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 2004.
- Pretorius PH, King MA, Pan TS, de Vries DJ, Glick SJ, Byrne CL. Reducing the influence of the partial volume effect on SPECT activity quantitation with 3D modeling of spatial resolution in iterative reconstruction. *Phys Med Biol* 1998; 43: 407-20.
- Prunier C, Payoux P, Guilloteau D, Chalon S, Giraudeau B, Majorel C, et al. Quantification of Dopamine Transporter by 123I-PE2I SPECT and the Noninvasive Logan Graphical Method in Parkinson's Disease. *J Nucl Med* 2003; 44: 663-670.
- Radau PE, Koch W, Holtmannspoetter M, Poepperl G, Tatsch K. Automated, objective software for 3D registration and analysis of dopamine transporter SPECT studies. *J Nucl Med* 2003; 44: P12.
- Radau PE, Linke R, Slomka PJ, Tatsch K. Optimization of automated quantification of 123I-IBZM uptake in the striatum applied to parkinsonism. *J Nucl Med* 2000; 41: 220-7.
- Radau PE, Slomka PJ, Julin P, Svensson L, Wahlund LO. Evaluation of linear registration algorithms for brain SPECT and the errors due to hypoperfusion lesions. *Med Phys* 2001; 28: 1660-8.

- Rampello L, Cerasa S, Alvano A, Buttà V, Raffaele R, Vecchio I, et al. Dementia with Lewy bodies: a review. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; 39: 1-14.
- Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT. Radiopharmaceuticals for brain imaging. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 324-49.
- Sasaki T, Amano T, Hashimoto J, Itoh Y, Muramatsu K, Kubo A, et al. [SPECT imaging using [123I]beta-CIT and [123I]IBF in extrapyramidal diseases]. *No To Shinkei* 2003; 55: 57-64.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 529-34.
- Schulz JB, Falkenburger BH. Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 135-147.
- Shepp L, Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging* 1982; 1: 113-22.
- Slomka PJ, Radau P, Hurwitz GA, Dey D, Kauppinen T, Koskinen MO, et al. Automated three-dimensional quantification of myocardial perfusion and brain SPECT. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 153-64.
- Soret M, Koulibaly PM, Darcourt J, Hapdey S, Buvat I. Quantitative accuracy of dopaminergic neurotransmission imaging with (123)I SPECT. *J Nucl Med* 2003; 44: 1184-93.
- Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPET. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 819-27.
- Tatsch K. Can SPET imaging of dopamine uptake sites replace PET imaging in Parkinson's disease? *For. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 711-4.
- Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, et al. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain neurotransmission SPET using (123)I-labelled dopamine D(2) receptor ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002a; 29: BP23-9.
- Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, et al. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain neurotransmission SPET using (123)I-labelled dopamine D(2) transporter ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002b; 29: BP30-5.
- Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Kirsch CM. SPECT imaging of dopamine D2 receptors with 123I-IBZM: initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. *Nucl Med Commun* 1991; 12: 699-707.
- Tissingh G, Booij J, Winogrodzka A, van Royen EA, Wolters EC. IBZM- and CIT-SPECT of the dopaminergic system in parkinsonism. *J Neural Transm Suppl* 1997; 50: 31-7.
- Vaamonde J, Ibanez R, Garcia A, Poblete V. [Study of the pre and post-synaptic dopaminergic system by DaTSCAN/IBZM SPECT in the differential diagnosis of parkinsonism in 75 patients]. *Neurologia* 2004; 19: 292-300.
- Van Laere K, Koole M, Kauppinen T, Monsieurs M, Bouwens L, Dierck R. Nonuniform transmission in brain SPECT using 201Tl, 153Gd, and 99mTc static line sources: anthropomorphic dosimetry studies and influence on brain quantification. *J Nucl Med* 2000; 41: 2051-62.
- Van Laere K, Warwick J, Versijpt J, Goethals I, Audenaert K, Van Heerden B, et al. Analysis of clinical brain SPECT data based on anatomic standardization and reference to normal data: an ROC-based comparison of visual, semiquantitative, and voxel-based methods. *J Nucl Med* 2002; 43: 458-69.



- Vandenberghe S, D'Asseler Y, Van de Walle R, Kauppinen T, Koole M, Bouwens L, et al. Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 105-11.
- Vardi Y, Shepp L, Kaufman L. A statistical model for positron emission tomography. *J Am Stat Assoc* 1985; 80: 8-20.
- Verhoeff NP, Kapucu O, Sokole-Busemann E, van Royen EA, Janssen AG. Estimation of dopamine D2 receptor binding potential in the striatum with iodine-123-IBZM SPECT: technical and interobserver variability. *J Nucl Med* 1993; 34: 2076-84.
- Wakabayashi K, Takahashi H. Pathological heterogeneity in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology* 2004; 24: 79-86.
- Yanch JC, Flower MA, Webb S. Improved quantification of radionuclide uptake using deconvolution and windowed subtraction techniques for scatter compensation in single photon emission computed tomography. *Med Phys* 1990; 17: 1011-22.
- Yang J, Kuikka JT, Vanninen E, Kauppinen T, Lansimies E, Patomaki L. Evaluation of scatter correction using a single isotope for simultaneous emission and transmission data. Phantom and clinical patient studies. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 49-55.
- Yokoi T, Shinohara H, Onishi H. Performance evaluation of OSEM reconstruction algorithm incorporating three-dimensional distance-dependent resolution compensation for brain SPECT: a simulation study. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 11-8.
- Zeng GL. Image reconstruction - a tutorial. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 97-103.
- Zubal G, Wisniewski G. Understanding Fourier space and filter selection. *J nucl Cardiol.* 1997; 4: 234-43.

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt. Dem Direktor der Klinik Prof. Dr. med. P. Bartenstein sowie Prof. Dr. med. K. Hahn als ehemaligem Direktor möchte ich herzlich dafür danken, dass sie die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. Tatsch, der mich als mein Doktorvater und Betreuer bei der Anfertigung dieser Arbeit sehr unterstützt hat. Dank seiner Kompetenz, seiner fundierten Beiträge und seiner stets offenen Tür war Raum für die Entwicklung und Ausarbeitung dieser Arbeit.

Für ihre tatkräftige fachliche und psychologische Unterstützung möchte ich vor allem meinen Kollegen PD Dr. med. Gabi Pöpperl und Dr. med. Walter Koch danken. Auch Herr Dr. rer. nat. Dipl. Phys. W. Münzing hat durch seine freundschaftliche Hilfe vor allem bei technischen Fragen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin danke ich für die Zusammenarbeit und die gute Atmosphäre in der Abteilung.

Mein herzlicher Dank gilt auch meiner Familie, meinem Mann Thomas, der an mich geglaubt hat und mich moralisch sehr unterstützt hat. Außerdem meiner Mutter, deren Empfehlungen und Kritik ich immer dankbar angenommen habe und die durch ihre Unterstützung und Geduld wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

#### **Christine Stefanie Süßmair, geb. Hamann**

Anschrift: August-Kühn-Str. 2, 80339 München  
Geburtsdatum/-ort: 28.12.1976 in München  
Eltern: Dipl. Kfm. Heinrich Hamann und Dr. phil. Stefanie (geb. Burkhardt)

### **Schulbildung und Studium**

1983-1987 Grundschohle München Oberföhring  
1987-1996 Wilhelmsgymnasium München  
1996-1997 Freiwilliges soziales Jahr in der Bayerischen  
Landesschohle für Körperbehinderte, München  
1997-2003 Studium der Humanmedizin an der LMU München  
10/2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Klinische Tätigkeit**

2002-2003 PJ: Medizinische Kliniken II und III im Klinikum Großhadern /  
Neurologische Klinik im Klinikum Großhadern, St. G8 / Chirurgische Klinik und Neurochirurgische Klinik, Großhadern  
2003-2005 Ärztin im Praktikum / Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik, Klinikum der Universität München, Großhadern  
2005-2006 Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Klinik für Alterspsychiatrie  
2006-dato Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik bzw. Institut für Neuroimmunologie, Klinikum der Universität München, Großhadern