Werkzeuge zur quantitativen Analyse nuklearkardiologischer PET Daten

Stephan G. Nekolla , Jodi Neverve , Thomas Balbach, Frank M. Bengel und Markus Schwaiger

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Ismaninger Straße 22, D-81675 München

Zusammenfassung: Die Stärke der modernen nuklearmedizinischen Diagnostik mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist der Einsatz physiologischer „Kontrastmittel“ in sehr geringen Konzentrationen. Allerdings sieht man sich zunehmend mit der Problematik konfrontiert, die Balance zwischen Akquisitionstechnologien, physiologisch-methodischem Wissen und Umsetzung in der Routine zu bewahren. Insbesondere die Möglichkeit, Studien zeitaufgelöst (dynamisch) oder in Abhängigkeit der Herzphasen (getriggert) zu messen, erweitert das Spektrum der funktionellen, nichtinvasiven Herzbildgebung - allerdings geht dies mit einem drastischen Anstieg der auszuwertenden Datenmengen einher. Um die Extraktion der physiologischen Informationen zu vereinfachen, wurde daher das Werkzeug "MunichHeart" entwickelt, das insbesondere die Gesichtspunkte Reproduzierbarkeit, Stabilität und Flexibilität im Forschungs- und Routineumfeld beinhaltet.

Schlüsselwörter: Algorithmen, Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Segmentierung, Kardiologie, Blutfluß, Stoffwechsel

1 Einleitung

Die Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen sinkt in den meisten modernen Industriestaaten: die Gründe für diese Entwicklung liegen in der verbesserten Prävention sowie in der optimierten medizinischen Betreuung durch invasive und nichtinvasive Eingriffe. Klinische Entscheidungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung basieren heute nicht nur auf der Beschreibung der Koronaranatomie, sondern auch auf der frühen Erfassung und Überwachung funktioneller Parameter hinsichtlich Schweregrad und Ausdehnung von z.B. Ischämien. Nuklearmedizinische Methoden und insbesondere die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erlauben dabei am Herzen u.a. die nichtinvasive Messung der Pumpfunktion, der Durchblutung und des Stoffwechsels.

2 Methodik

Die Positronen-Emissions-Tomographie kann kleinste Mengen radioaktiv markierter „Kontrastmittel“ nachweisen: wenn ein Kern unter Emission eines Positrons zerfällt und jenes auf sein Antiteilchen (nämlich ein Elektron) trifft, vernichten sie sich

gegenseitig unter Aussendung zweier hochenergetischer Gammaquanten. Die Tatsache, daß sich diese Photonen ziemlich exakt in entgegengesetzte Richtung ausbreiten, wird zur Bildgebung verwendet. So ist ein PET System mit Detektoren ausgerüstet, die den Patienten ähnlich wie in einem Computertomographen umgeben. Die Detektoren sind so verschaltet, daß das gleichzeitige Eintreffen der Photonenpaare nachgewiesen werden kann. Damit wird eine Linie im Raum definiert, entlang derer der Zerfall stattgefunden haben muß. Beim Vorliegen einer hinreichenden Anzahl von Ereignissen läßt sich dann die dreidimensionale Verteilung des „Kontrastmittels“ rekonstruieren.

2.1 Software

„MunichHeart“ ist in der Entwicklungsumgebung IDL (RSI, Boulder, CO, USA) implementiert und damit weitgehend plattformunabhängig. Sehr rechenintensive Teile werden mit C und C++ Bibliotheken integriert.

2.2 Volumetrische Analyse

Da PET Daten als simultan akquirierte, kontinuierliche Serie transaxialer Schnitte vorliegen, lassen sie sich ausgezeichnet als isotrope Volumendatensätze behandeln. Insbesondere beim Herzen ist es so möglich, bei der Auswertung Symmetrien des linken Ventrikels auszunutzen und alle Analysen direkt im Datenvolumen anstatt in Schnitten durchzuführen (z.B. entlang der langen oder kurzen Herzachse). Nach der interaktiven Definition der langen Achse des Herzens wird so automatisch die dreidimensionale Verteilung des betreffenden PET Radiopharmazeutikums (Tracer) im linken Ventrikel bestimmt. Wie in Abb. 1A schematisch dargestellt, wird der Ventrikel mit 540 Suchstrahlen abgetastet. Dabei kommt im Bereich der Herzspitze ein hemisphärisches und im Bereich bis zur Basis ein zylindrisches Schema zur Anwendung. Abb. 1B zeigt diese Suchstrahlen in einem Längsachsenschnitt. Die Abtastrate ist in diesen Ebenen homogen entlang dem Ventrikel; insgesamt gesehen ergibt sich aber eine höhere Abtastrate im Datenvolumen für die Herzspitzenregion, die ja auch eine höhere Krümmung aufweist als andere Bereiche des Herzens. In jedem Suchstrahl wird anschließend ein lokales Maximum identifiziert, wobei in einem zweiten

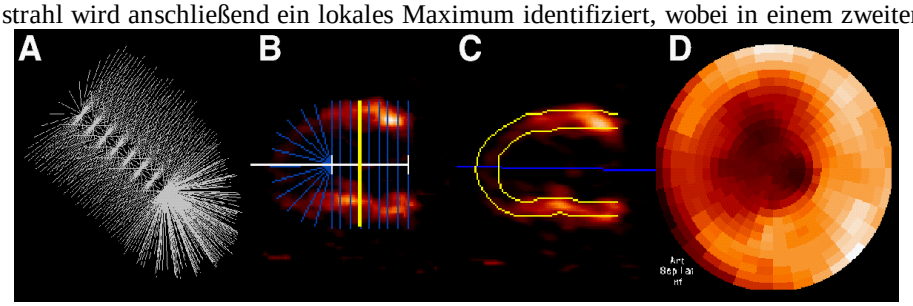

Abb. 1: Extraktion der 3D Verteilung von Radiopharmaka im linken Ventrikel (LV) A: 540 Suchstrahlen tasten den LV ab. B: Suchschema in einem Längsachsenschnitt. C: Detektion des Myokards auch bei reduziertem Signal. D: „Polar Map“ Darstellung.

Schritt die Information der Nachbarn integriert wird. Zusammen mit geometrischen Annahmen eines sich stetig verändernden Herzmuskels wird die Lokalisation des linken Ventrikels auch für Bereiche interpoliert, in denen kein oder nur wenig Tracer angereichert wurde (Abb. 1C). Diese Definition einer „Maximum Count“ Oberfläche kann nun entweder dreidimensional dargestellt werden oder in Form einer „Polar Map“ oder „Bullseye“ (Abb. 1D). Obwohl diese zweidimensionale Darstellung mit einer geometrischen Verzerrung einhergeht, bietet sie doch den Vorteil einer einfachen Visualisierung eines komplexen dreidimensionalen Sachverhaltes. Da für jedes Element einer „Polar Map“ die korrespondierende Fläche bekannt ist, können so quantitative Informationen über das Ausmaß und die Schwere eines Defektes berechnet werden. Insbesondere bei Verlaufskontrollen ist diese Information von Relevanz; das manuelle Ausmessen von Defekten in einer Kombination von Kurz- und Längsachsenschnitten ist dagegen stark benutzerabhängig [1].

2.3 Kombination der Information aus PET Studien

Die gebräuchlichsten kardiologischen PET Tracer sind ^{18}F-Fluordeoxyglukose (FDG) zur Bestimmung des Glukosestoffwechsels und ^{13}N-Ammoniak (NH3) für die myokardiale Blutflußmessung. Im Fall von statischen Aufnahmen wird nach Injektion des Tracers eine Gleichverteilung im Herzen abgewartet und anschließend die Aktivitätsverteilung gemessen. Insbesondere aber die Kombination der Daten verschiedener Tracer bringt diagnostische Vorteile: z.B. zur Identifikation von sog. "hibernating myocardium" kann die Bestimmung von Blutfluß und Glukosestoffwechsel Gewebe differenzieren, das nach myokardialem Infarkt zwar unterversorgt ist, dennoch aber lebende Zellen aufweisen kann, deren Stoffwechsel sich auf Glukose umgestellt hat. Zur quantitativen Klassifizierung der verschiedenen Gewebezustände wurden Vergleiche mit Normaldatenbanken, eine dreidimensionale Koregistrierung der Studien sowie Verbundkriterien entwickelt, die eine weitgehend automatische Analyse erlauben. Diese Kriterien wurden an Patienten validiert, die kurz vor einer „Bypass“-Operation mit PET und in anschließenden Intervallen mit Ultraschall zur Beurteilung der wiedererlangten Kontraktilität des Herzmuskels unter sucht wurden. So lassen sich z.B. relevante Voraussagen über die Effizienz koronarer Angioplastien gewinnen [2].

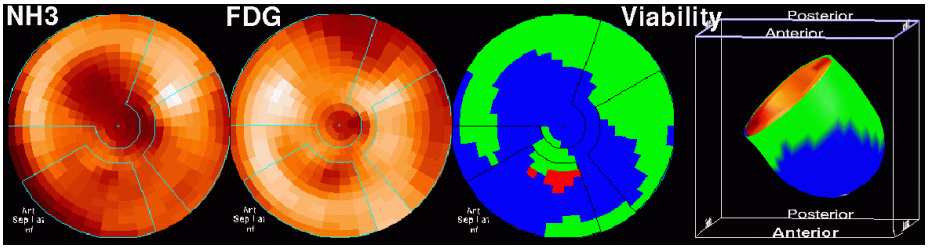

Abb. 2: Klassifikation von Herzgewebe des linken Ventrikels in normales (grün), vernarbtes (rot) und vitales Gewebe (blau). Dargestellt sind von links nach rechts die NH3 Blutfluß- und die FDG Glukosestoffwechsel Polar Maps sowie eine 2D und ergänzend die 3D Darstellung der „Viability“ Analyse. Während die 2D Form eine rasche Beurteilung erlaubt, ist die 3D Darstellung flächentreu.

2.4 Analyse dynamischer Studien

Die dynamische Akquisition ermöglicht die Analyse von Zeit-Aktivitätskurven mit pharmakokinetischen Multikompartmentmodellen: damit ist der Schritt von qualitativer zu quantitativer Bildgebung realisierbar - wobei quantitativ hier nicht im physikalischen Sinn, sondern in seiner physiologischen Bedeutung bestimmt ist. Insbesondere die quantitative, regionale Bestimmung des myokardialen Blutflusses mit ^{13}N-Ammoniak unter Ruhe und pharmakologischer Belastung und der Glukosemetabolisierungsrate mit ^{18}F-FDG sind hier von Interesse. In beiden Fällen werden automatisch sowohl die arterielle Eingangsfunktion als auch die Gewebeaktivitätskurven bewegungs- und partialvolumenkorrigiert extrahiert und analysiert. Die numerisch robuste Implementierung der Lösungssuche bei den Kompartmentmodellen ist hier entscheidend, da die biologische Variabilität pathophysiologisch veränderten Gewebes erheblich sein kann [3, 4].

2.5 Analyse herzphasenaufgelöster Studien

Im Fall von ^{18}F-FDG ist es darüber hinaus möglich, die Akquisition getriggert durchzuführen, also in Abhängigkeit von den Herzphasen. Basierend auf den geometrischen Informationen der volumetrischen Analyse läßt sich die regionale Wandbewegung sowohl durch den Partialvolumeneffekt („Count Increase“) als auch unter Annahme eines geometrischen Modells der Tracerverteilung im Myokard mittels Schwellwerten abschätzen. Letzterer Ansatz definiert dann die Innen- und Außengrenzen des linken Ventrikels (Abb. 3). Mit dieser Information sind dann auch die globalen Parameter des enddiastolischen und endsystolischen Volumens und damit der Auswurffraktion berechenbar.

3 Ergebnisse: Reproduzierbarkeit

Die verläßliche und reproduzierbare Auswertung ist ein entscheidendes Kriterium: Tab. 1 faßt die Ergebnisse der Regressionsanalyse von Inter- und Intraobservervariabilitäten für drei der oben beschriebenen Methoden zusammen:

Methode	Anzahl Studien	Dynamischer Bereich	Intraobserver Steig.	Intraobserver Korr.Koeff.	Interobserver Steig.	Interobserver Korr.Koeff.
Viability Analyse	26	0-75%	1.01	0.99	0.95	0.98
Quantitativer Fluß	22	0.2-3.5 ml/g/min	1.02	0.97	1.01	0.95
Ejektionsfraktion	16	10-80%	1.01	0.98	0.93	0.96

Tabelle 1: Intra- und Interobserver Variabilitäten dreier ausgewählter „MunichHeart“ Module. Als Maß für die Variabilität sind Steigung und Korrelationskoeffizient einer linearen Regression aufgeführt.

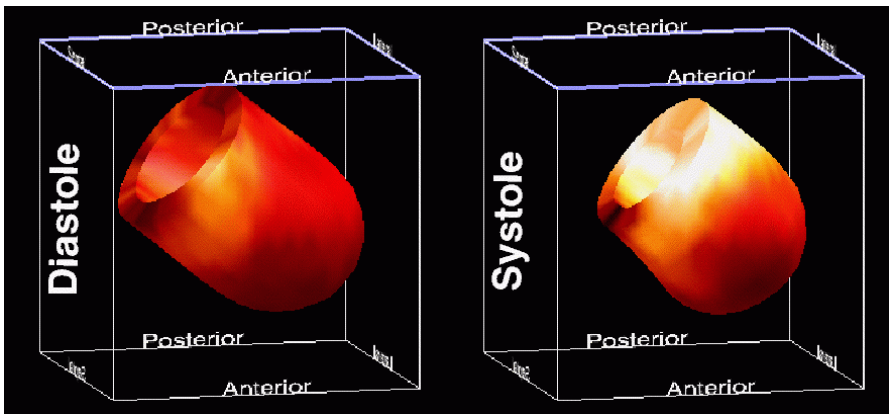

Abb. 3: Getriggerte FDG-PET Patientenstudie: Die Analyse durch geometrische Modelle erlaubt die Definition der Herzinnen- und Außengrenzen. Die verbleibende Kontraktilität an der Herzbasis und die Akinesie nach myokardialem Infarkt im Bereich der Herzspitze ist klar erkennbar. Die Farbkodierung entspricht der Aktivität in den Volumenelementen und spiegelt die Zählratenzunahme als Folge der Herzmuskelverdickung zwischen Diastole und Systole wieder (Partialvolumeneffekt).

4 Schlußfolgerung

Die nuklearkardiologische Auswerteumgebung „MunichHeart“ bietet tracerspezifische Module, die eine effiziente und reproduzierbare Auswertung zulassen. Durch weitreichende Konfigurations- und benutzerspezifische Erweiterungsmöglichkeiten kann sichergestellt werden, daß die Werkzeuge sowohl im klinischen Routinebetrieb als auch im Forschungsumfeld optimal angepaßt werden können. Darüber hinaus lassen sich in solch einer integrierten, interdisziplinären Umgebung erfolgreiche Entwicklungen rasch aus dem einen in das andere Feld umsetzen.

5 Literatur

1. Nekolla, SG, Miethaner, C, Nguyen, N, Ziegler, SI, Schwaiger, M: Reproducibility of Polar Map Generation, Defect Severity and Extent Assessment in Tomographic Myocardial PET Perfusion Imaging. Eur. J. Nucl. Med. 25:1313-1321 (1998)
2. Haas, F, Haehnel, JC, Picker, W, Nekolla, SG, Martinoff, S, Meisner, H, Schwaiger, M: Effect of Preoperative PET Viability Assessment on Peri- and Postoperative Risk in Patients with Advanced Ischemic Heart Disease. Journal American College of Cardiology 30, 7, 1693-1670 (1997)
3. Nekolla SG, Odaka, K, Ziegler, SI, Schwaiger M: A New Approach to Quantitative Cardiac Flow Assessment with 13 N NH3 PET. Journal of Nuclear Cardiology 6:S88 (1999)
4. Bengel, FM, Überfuhr P, Ziegler, SI, Nekolla, SG, Reichart, B , Schwaiger, M: Serial Assessment of Sympathetic Reinnervation after Orthotopic Heart Transplantation. Circulation 99:1866-1871 (1999)