

Entwicklung eines quantitativen Auswertungssystems zur Evaluierung von Inhalationsmethoden

Ljudmila Mursina¹, Johannes T. Heverhagen², Damiano Librizzi³,
Andreas Pfestroff³, Martin Fiebich¹

¹Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz, FH Gießen-Friedberg

²Klinik für Strahlendiagnostik, Universitätsklinikum Gießen und Marburg

³Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg

`ljudmila.mursina@mni.fh-giessen.de`

Kurzfassung. Der Behandlung von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale oder COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) steht die Inhalationstherapie im Vordergrund. Bei der Entwicklung neuer Inhalationstherapie ist es wichtig, die Wirksamkeit bezüglich der Deposition von inhalierten Wirkstoffpartikeln in den Atemwegsabschnitten innerhalb und außerhalb der Lunge zu prüfen. Zu diesem Zweck wurde vor Beginn einer klinischen Studie zur Evaluation einer neuen Inhalationsmethode ein quantitatives Auswertungssystem entwickelt. Es wurden retrospektiv die Routine-Untersuchungsdaten von 15 Patienten für Implementierungs- und Testzwecke herangezogen. Die Daten beinhalten Aufnahmen des Atmungssystems, das mittels Molekularer Bildgebung mit Hilfe von Radionuklidern zweidimensional erfasst wurde. Die Verfahren zum Nachweis der Deposition der Medikamente in den oberen Atemwegen, der Lunge sowie im Magenbereich und zur Depositionsmengen-Berechnung im intrathorakalen und extrathorakalen Bereich wurden implementiert. Es konnten Informationen über die Regionalverteilung des inhalierten Präparats innerhalb der Lunge gewonnen und als prozentualer Anteil an der Gesamtmenge des Präparats ausgedrückt werden.

1 Einleitung

Da nach Prognosen von Epidemiologen bis zum Jahre 2020 die Häufigkeit von Lungenerkrankungen zunehmen und eine der häufigsten Todesursachen werden wird, bedarf es neuer effizienter Therapiemethoden für Patienten mit Lungenfunktionsstörungen. Der Bestimmungsort von Medikamenten, die bei der Behandlung von Lungenfunktionsstörungen angewendet werden, ist der periphere Bereich (Alveolarbereich) der Lunge.

Die Molekulare Bildgebung wird dabei zur Analyse der inhalierten Wirkstoffe in der Lunge eingesetzt. Die Analyse der inhalierten Wirkstoffe bzw. der Nachweis von Wirkstoffen und deren Deposition in der Lunge wird mittels Gammakamera durchgeführt. Dabei ist zwischen zwei-dimensionalen (planare Szintigraphie) und drei-dimensionalen Aufnahmetechniken – Single Photon Emission

Computed Tomography (SPECT) und Positron Emission Tomography (PET) – zu unterscheiden.

SPECT und PET liefern detailliertere Informationen über die Verteilung der Pharmazeutika in intrathorakalen und extrathorakalen Bereichen des Körpers [1, 2]. Die dreidimensional aufgenommene Lunge wird dabei in 10 konzentrische Segmente aufgeteilt, die sich um den Hilus befinden. Somit kann die quantitative Analyse der inhalierten Wirkstoffe in jedem Segment der Lunge – angefangen vom Zentrum bis zur Peripherie – durchgeführt werden. Im Gegensatz zu dreidimensionalen Methoden findet bei der planaren Szintigraphie eine Überlagerung von segmentierten Regionen statt. Die planare Methode hat sich trotzdem, durch deren Einsatz in vielen kommerziellen und wissenschaftlichen Studien, die zur Analyse der über Inhalation verabreichten Präparate durchgeführt wurden, als probat erwiesen.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsdesign

Für Implementierungs- und Testzwecke zur quantitativen Auswertung wurden retrospektiv planare Gammakameraaufnahmen von 15 Patienten herangezogen, die im Rahmen der Routinediagnostik entstanden sind. Dabei wurden nur die Ventilationsuntersuchungen von Patienten mit Lungenfunktionsstörungen betrachtet. Bei dieser Art der Untersuchung inhalierten die Patienten über ein geschlossenes System bis zu 5 min lang ein mit Technetium-99m markiertes Albumin-Nanokolloid Aerosol. Unmittelbar nach der Inhalation des Aerosols wurden jeweils 8 Bilder aus 4 Kamerapositionen (anterior/posterior, RAO/LPO, RL/LL, RPO/LAO) vom Oberkörper des Patienten in liegender Position mittels einer Doppelkopfgammakamera aufgenommen.

Die von der Doppelkopfgammakamera aufgenommenen Scans (planare Bilder) sind in Form einer 128×128 Matrix dargestellt. Jedes Matrixelement (Pixel) repräsentiert einen Bereich im dreidimensionalen Objekt des Körpers. Jeder Pixel enthält Informationen über die Summe aller Signale (Impulse), die entlang des jeweils zugeordneten Messstrahls von der Gammakamera registriert werden. So ergibt sich ein Grauwert, der diese Informationen abbildet. Die Matrixpixel enthalten dabei keine Daten über die Tiefe des aufgenommenen Objekts.

Damit die Verteilung des Präparats im gesamten System aufgezeigt und als prozentueller Anteil an der Gesamtmenge des inhalierten Aerosols ausgedrückt werden konnte, wurden bei zwei Patienten überplanmäßig während einer Routine-Untersuchung die Ganzkörperscans und die Bilder des Radioaerosol-Zufuhr-Systems aufgenommen. Desweiteren wurden die Referenzmessungen bei diesen Aufnahmen durchgeführt.

2.2 Korrekturvorgang

Für die Auswertung der vorhandenen Gammakamerascans wurden die anterior und posterior Aufnahmen selektiert und ein geometrisches Mittel gebildet. Diese

Datensätze stellen somit die primäre Datenmenge dar [3]. Es wurde als erstes die Hintergrundaktivität ermittelt, indem man zwei außerhalb der Lunge – links und rechts vom jeweiligen Lungenflügel – befindliche Segmente auswählt (Abb. 1a). Die Impulswerte aus diesen Segmenten wurden ausgelesen und der Mittelwert gebildet, der als Hintergrundradioaktivität dient. Von jedem Pixel im Bild wurde dann die Hintergrundradioaktivität abgezogen. Nach diesem Vorgang entsteht die sekundäre Datenmenge. Als nächstes wurde der Absorptionskoeffizient nach Pitcairn und Newman [4] ermittelt und mit der sekundären Datenmenge multipliziert. Der Korrekturvorgang wird durch die Zerfallskorrektur vervollständigt. Die nach diesem Aufbereitungsvorgang vollständig korrigierte Datenmenge steht für die Segmentierung zur Verfügung.

2.3 Segmentierungsvorgang

Aus der Datenmenge wurde ein Schwellenwert ermittelt, der 10 % von dem höchstgemessenen Wert im Bild beträgt. Die Lunge wurde mit Hilfe des Schwellenwertes segmentiert und konturiert. Die Lungensegmente wurden im nächsten Schritt in drei Bereiche (zentral, intermediär, peripher) aufgeteilt. Die Aufteilung wurde mittels 5×8 Raster-Methode (Abb. 1b) vorgenommen. So wurden die einzelnen Lungenflügel von einem Raster umrandet, der in 40 Quadrate (5×8 Matrix) aufgegliedert wurde. Jeder der drei Bereiche (Interessensregionen) der jeweiligen Lungenflügel beinhaltet eine unterschiedliche Quadratanzahl. Der intermediäre Bereich impliziert eine 3×5 Matrix. Die zentrale Zone, die um den Hilus gezeichnet wurde, beinhaltet eine 2×3 Matrix. Dabei wurde der Hiluspunkt gemäß [5] berechnet. Alle somit ermittelten Interessensareale sind ineinander verschachtelt. Die periphere Region ist dabei von besonderer Bedeutung bei der Auswertung.

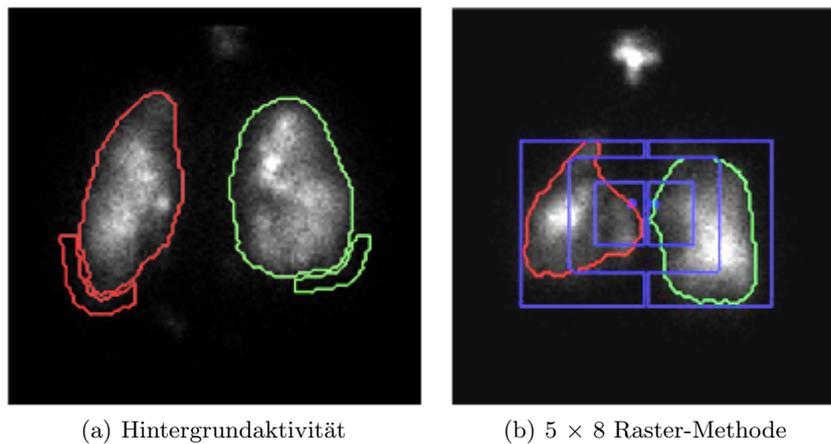


Abb. 1. Bilder von zwei Patienten mit vermindert ventilierten Arealen der Lunge.

Der Magenbereich und die oberen Atemwege wurden nach dem gleichen Prinzip segmentiert, wobei eine weitere, feinere Aufteilung entfällt. Hierbei wurden die Ganzkörperaufnahmen verwendet (Abb. 2a).

Die innerhalb einer jeweiligen Interessensregion deponierte Wirkstoffmenge wurde im weiteren Verarbeitungsschritt quantitativ berechnet. Somit wurden Informationen über die Regionalverteilung des angewendeten Präparats innerhalb der Lunge gewonnen.

Damit diese Verteilung als prozentueller Anteil an der Gesamtmenge des inhalierten Präparats ausgedrückt werden konnten, wurden die Ganzkörper-scans (Abb. 2a) und die Bilder des Radioaerosol-Zufuhr-Systems (Abb. 2b) herangezogen. Die Referenzdosis beider Bilder wurde nach der Segmentierung zur Quantifizierung eingesetzt. Somit lässt sich die Aktivität im gesamten System und in einzelnen Interessensbereichen nachweisen.

3 Ergebnisse

Mittels der implementierten Algorithmen wurde automatisch das geometrische Mittel berechnet, alle Aufnahmekorrekturen durchgeführt und die Segmentierung aller Interessensregionen des gesamten Systems vorgenommen. Anschließend wurde die Aktivität jeder segmentierten Region mit der Referenzdosis verglichen. So konnte die Wirkstoffmenge in jedem Areal berechnet und als prozentualer Anteil an der Gesamtmenge des inhalierten Präparats ausgedrückt werden. Die Depositionsmengen im intrathorakalen und extrathorakalen Bereich konnten so automatisch ermittelt werden.

Im Bild (Abb. 3) ist dabei die ermittelte Verteilung des inhalierten Aerosols im gesamten System schematisch dargestellt. Hierbei kann festgestellt werden, dass sich die meiste Aktivität im Radioaerosol-Zufuhr-System (bis zu 80–90 %) nachweisen lässt.

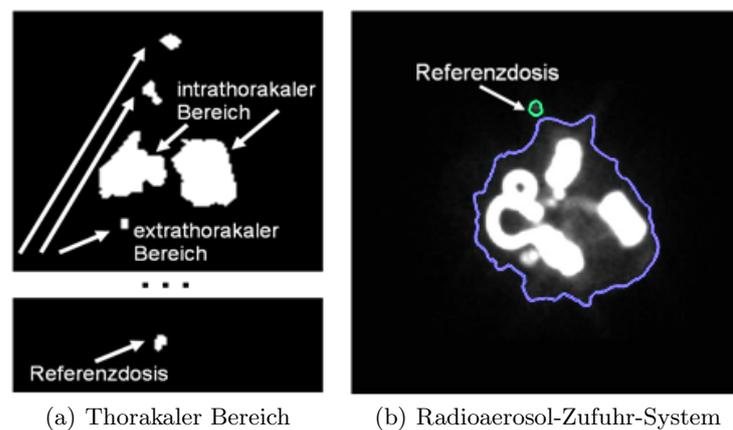


Abb. 2. Verteilung des inhalierten Aerosols im intrathorakalen und extrathorakalen Bereich sowie im Radioaerosol-Zufuhr-System.

Abb. 3. Aerosolverteilung.



4 Diskussion und Ausblick

In dieser Arbeit wurde eine der Methoden vorgestellt, mit der die Analyse und Quantifizierung der inhalierten Wirkstoffe in der Lunge möglich ist. Die angewendete Methode – auf Basis von Szintigrammen – ist allerdings eingeschränkt, da die räumliche Verteilung eines Radionuklids im Körper zweidimensional dargestellt wird [1, 2]. Durch die Korrekturen von Scans, die in diesem Projekt eingesetzt wurden, lassen sich die bekannten Schwächen der zweidimensionalen Aufnahmemethode nicht verbessern. Die implementierten Algorithmen zur Analyse und Quantifizierung dienen als Modell zur Automatisierung des quantitativen Auswertungsprozesses zur Wirkstoffdeposition in der Lunge.

Im nächsten Schritt ist die Modifizierung der zweidimensional aufgenommenen Atmungsorgane in dreidimensionale Objekte geplant. Hierzu werden statistische Schätzmethode wie z.B. das Maximum-Likelihood-Verfahren angewendet. Es wird erwartet, dass die Präzision der Berechnung der deponierten Medikamentenpartikel in der Lunge durch die simulierte räumliche Darstellung erhöht wird.

Literaturverzeichnis

1. Fleming JS, Conway JH. Three-dimensional imaging of aerosol deposition. *J Aerosol Med.* 2001;14(2):147–53.
2. Dolovich MB. Measuring total and regional lung deposition using inhaled radiotracers. *J Aerosol Med.* 2001;14(1):35–44.
3. Snell NJ, Ganderton D. Assessing lung deposition of inhaled medications. Consensus statement: British association for lung research. *Respir Med.* 1999;93:123–33.
4. Pitcairn GR, Newman SP. Tissue attenuation corrections in gamma scintigraphy. *J Aerosol Med.* 1997;10:187–98.
5. Tossici-Bolt L, Fleming JS, Conway JH, et al. Analytical technique to recover the third dimension in planar imaging of inhaled aerosols: (1) Impact on spatial quantification. *J Aerosol Med.* 2006;19(4):565–79.