

**Flussregulierte Aerosolinhalation der  
Lunge zur Optimierung der peripheren  
Aerosoldeposition bei der  
Inhalationsszintigraphie**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Medizin des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-  
Universität Gießen**

**vorgelegt von Ariane Bauer  
aus München**

**Gießen 2010**

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie, Klinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. Dr. Richard Bauer

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. R. Bauer

Gutachter: Prof. Dr. M. Weigand

Tag der Disputation: 25.08.2010

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in dieser Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>EINFÜHRUNG UND FRAGESTELLUNG</b>	<b>4</b>
2.1	Allgemeines zur Szintigraphie der Lunge	4
2.2	Darstellung der Belüftung der Lunge	5
2.2.1	Ventilationsszintigraphie	5
2.2.2	Inhalationsszintigraphie	8
2.2.3	Obstruktive Erkrankungen, zentrale Deposition	10
2.2.4	Aerosoldeposition	12
2.3	Flussregulierte Inhalation	15
2.4	Fragestellung dieser Arbeit	18
<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODE</b>	<b>19</b>
3.1	Patienten	19
3.2	Inhalationsvorgang	22
3.2.1	Der VENTICIS II-Vernebler	22
3.2.2	Der AKITA-Vernebler	23
3.2.3	Messung der Raumluftkontamination	24
3.3	Aufnahme und Bildrekonstruktion	24
3.4	Quantitative Auswertung	27
3.4.1	Gesamtdeposition und Aufnahmedauer	28
3.4.2	Definition der Lungengrenze	30
3.4.3	Eingrenzen eines zentralen und eines peripheren Kompartimentes	33
3.4.4	Berechnung des Zentral/Peripher-Quotienten $Q_{zp}$	35
3.4.5	„Randbestimmung“	36
3.4.6	Berechnung des Quotienten $Q_{IR}$ : „Rest der Lunge“ / „Randsaum“	38
3.4.7	Analyse der Homogenität (Fraktalenanalyse)	38
3.4.8	Gesamtbeurteilung des Depositionsverhaltens mit einem Score	41
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>42</b>
4.1	Gesamtdeposition und Aufnahmedauer	42
4.2	Beurteilung der peripheren Depositionen	44
4.2.1	Quotient $Q_{zp}$ aus der Analyse mit Quadern	44
4.2.2	Quotient $Q_{IR}$ zur Beurteilung der Deposition mithilfe eines „Randsaums“	47
4.3	Quantifizierung der Homogenität über die „Fraktalenanalyse“	49
4.4	Beurteilung des Depositionsverhaltens mit einem Punkte-Score	51
4.5	Raumluftkontamination	54

<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>56</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Quantifizierung</b>	<b>57</b>
5.1.1	Definition der Lungengrenze	57
5.1.2	Aussagen und Limitationen des Quotienten $Q_{ZP}$	60
5.1.3	Aussagen und Limitationen des Quotienten $Q_{IR}$	61
5.1.4	Vergleich der Quotienten $Q_{ZP}$ und $Q_{IR}$	63
5.1.5	Aussage der Fraktalanalyse	64
5.1.6	Vergleich der Quotienten und Fraktalen mit visueller Bewertung	68
5.1.7	Gesamtdeposition	71
<b>5.2</b>	<b>Vergleich von AKITA und VENTICIS</b>	<b>71</b>
5.2.1	Physiologie der Inhalation und Vergleich beider Vernebler	73
<b>5.3.</b>	<b>Akzeptanz von AKITA durch den Patienten</b>	<b>76</b>
<b>5.4</b>	<b>Verbesserungsmöglichkeiten von AKITA</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>80</b>
	<b>SUMMARY</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>89</b>
	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>90</b>

# 1 Abkürzungsverzeichnis

a	-	Jahr
A	-	volumenproportionale Aktivität
AMMD	-	Mittlerer aerodynamischer Maximaldurchmesser
Bq	-	Becquerel, SI-Einheit der Radioaktivität
C	-	summiertes Aktivitätsäquivalent
COPD = COLD	-	chronisch konstruktive Lungenerkrankung
CT	-	Computertomographie
E	-	Aktivitätsäquivalent je Voxel
FEV1	-	forcierte Einsekundenvitalkapazität (% der Altersnorm)
GOLD	-	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HWZ	-	Halbwertszeit
LE	-	Lungenembolie
m	-	metastabil
M	-	Männlich
MAA	-	Makroaggregierte Albuminpartikel
MRT	-	Magnetresonanztomographie
PET	-	Positronen-Emissions-Tomographie
PVM	-	Prozentuale Verschiebung des Medians
ROI	-	Region of Interest
s	-	Sekunde
Sv	-	Sievert, Maßeinheit für die Äquivalentdosis
V	-	Volumen
VK = VC	-	Vitalkapazität = vital capacity
VOI	-	Voxel of Interest
W	-	Weiblich

## 2 Einführung und Fragestellung

### 2.1 Allgemeines zur Szintigraphie der Lunge

Die nuklearmedizinische Diagnostik ist dadurch gekennzeichnet, dass sie Funktionsparameter des untersuchten Organs wiedergibt. Die Szintigraphie der Lunge kann die Durchblutung und die Belüftung als wichtigste Partialfunktionen der Lunge erfassen. Hierfür sind zwei Teiluntersuchungen notwendig, zum einen die Inhalations- oder auch Ventilations-szintigraphie und zum anderen die Perfusionsszintigraphie. Von Ventilation wird gesprochen, wenn die Untersuchung mit einem radioaktiven Gas erfolgt, und von Inhalation, wenn der Patient ein radioaktiv markiertes Aerosol einatmet. Da der Schwerpunkt dieser Arbeit die Inhalation darstellt, soll hier in erster Linie nur auf diese eingegangen werden.

Die Szintigraphie der Lunge findet hauptsächlich Anwendung in der Lungenemboliediagnostik.

Bei einer pulmonalen Hypertension muss die Lungenembolie („LE“) als Grunderkrankung ausgeschlossen werden. Hierbei geht es ebenfalls um die Frage, ob der Patient eine oder auch mehrere Lungenembolien durchgemacht hat.

Ein weiteres Einsatzgebiet für die Szintigraphie der Lunge ist die präoperative Diagnostik. Diese wird bei einer Lungenteilresektion (bei Lungentumoren), zur Lungenreduktionsoperation (bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung („COPD“)) sowie bei Lungentransplantationen und bei der Operation von thorakoabdominalen Aortenaneurysmata angewendet [1, 41].

Die Szintigraphie der Lunge liefert Aussagen über bestimmte Partialfunktionen der Lunge. In der Perfusionsszintigraphie kann ein Perfusionsausfall diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. Durch diese Aussage wird eine LE diagnostiziert oder ausgeschlossen. Die LE-Diagnostik ist die Hauptindikation für die Durchführung der Szintigraphie der Lunge. Es zeigt sich in der Perfusionsszintigraphie bei einem Embolus ein isolierter Defekt, ein Perfusionsausfall. Dieser ist der indirekte Hinweis auf eine abgelaufene LE. Die Perfusionsszintigraphie kann mit einer hohen Sensitivität eine Aussage darüber treffen, ob ein Lungenbezirk durchblutet ist oder nicht. Um diese Aussage nun spezifisch abzugrenzen und die Diagnose „LE“ stellen zu können, wird die Inhalationsszintigraphie benötigt.

Ein minderdurchblutetes Areal ist immer noch belüftet, sofern die Ursache auf der Durchblutungsseite liegt. Im umgekehrten Fall ist dies nicht unbedingt gegeben. Eine

minderbelüftete Region wird über den Euler-Lilljestrand-Reflex auch minderdurchblutet. Dieser Reflex wird über den verminderten Sauerstoffpartialdruck sowie den erhöhten Kohlendioxidpartialdruck getriggert. Es kommt reflektorisch zu einer Vasokonstriktion. Dieser Reflexbogen spielt besonders bei (exazerbierten) COPD-Patienten eine Rolle und erschwert hier die Diagnostik. Ein schlecht oder nicht ventilierter Lungenbezirk kann dann in der Perfusionsszintigraphie aussehen wie ein Emboliebezirk. Somit ist in einer alleinigen Perfusionsszintigraphie eine Unterscheidung zwischen primärer (Ursache liegt direkt auf der Gefäßseite) und sekundärer (hierbei ist eine andere Ursache ausschlaggebend für die herabgesetzte Durchblutung, z.B. wie oben beschrieben eine Minderbelüftung) Minderdurchblutung nicht zu treffen. Die Inhalationsszintigraphie identifiziert daher, ob es sich bei dem Perfusionsdefekt tatsächlich um einen so genannten „mismatch“ handelt und somit um eine LE, oder ob diese ausgeschlossen werden kann. Daher wird die Inhalationsszintigraphie auch bis heute zur Ergänzung der Perfusionsszintigraphie gefordert. Ausführliche Arbeiten zu diesem Thema haben die Arbeitsgruppen um Biello [9], Creuzig [14], Köhler [23], McNeil [29] und Schümichen [35] veröffentlicht.

## **2.2 Darstellung der Belüftung der Lunge**

Die Ventilationsszintigraphie wird mit Hilfe eines radioaktiven Gases und die Inhalationsszintigraphie mit einem Aerosol mit radioaktiv markierten Partikeln durchgeführt.

### **2.2.1 Ventilationsszintigraphie**

Als gängige Gase stehen für die Ventilationsszintigraphie Xenon-133 und Xenon-127 (Xe-133, Xe-127) sowie metastabiles Krypton-81 (Kr-81m) zur Verfügung. Auf die gut löslichen Gase (z.B.  $C^{15}O_2$ ,  $^{14}CO_2$ ,  $^{15}O_2$ ,  $^{11}C$  und  $^{14}C$ ) wird hier nicht näher eingegangen. Sie fanden insbesondere in der Anfangszeit dieser Untersuchungsmethode Verwendung. Dadurch, dass sie aber im Blut gut löslich sind, ist hier eine Beurteilung der Lungenbelüftung problematisch. Es kommt zu einer Vermischung der bildlichen Darstellung von Belüftung und Durchblutung. Anfangs wurden Messungen zur Lungenfunktion mit den gut löslichen Gasen gemacht. Es wurden Aussagen über die Belüftung durch die quantitative Aufnahme ins Blut gemacht. Da hier aber keine klare Trennung und Beurteilung der einzelnen Funktionen erfolgte, konnte

sich diese Methode nicht durchsetzen. Der wesentliche Nachteil ist aber, ebenso wie bei den schwer löslichen Gasen (z.B.  $^{135}\text{Xe}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{85}\text{Kr}$ ,  $^3\text{H}$ ), dass sie kurzlebig sind und damit nur dort eingesetzt werden können, wo sie auch generiert werden. Einige von ihnen sind zusätzliche  $\beta$ -Strahler und haben dadurch eine höhere Strahlenexposition für den Patienten. Die Positronenstrahler unter ihnen ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}_2$ ,  $^{13}\text{N}$ ) könnten über das PET-Verfahren erneut zu Bedeutung kommen.

Die ersten Inhalationsdarstellungen mit Xe-133 erfolgten 1955 durch Knipping et al. [22]. Zwei Jahre vorher gab es von Knipping erste Veröffentlichungen mit J-131 (Jodalkyl). Da J-131 aber eine hohe Löslichkeit im Blut aufweist, wurde diese Methode nicht weiterverfolgt. Während der Inhalation mit Xe-133 wurden die Impulse zunächst von einem Geiger-Zähler, später auch von einem Szintillationszähler, aufgenommen. Die Impulse wurden einem Integrator zugeleitet. Dieser erstellte Summationswerte. Es wurden zeitgleich über bis zu 16 Lungenfeldern Kurven registriert. Die Untersuchung fand Einzug in die Diagnostik, weil es zunehmend zu Segmentresektionen der Lunge kam und mit dieser nicht invasiven Methode nun eine Möglichkeit bestand, die Belüftung der Lunge zu untersuchen, ohne dies bronchospirographisch tun zu müssen. Dies bedeutete eine erhebliche Entlastung des Patienten [16, 27, 28, 36].

In Erweiterung dieser Methode wurden quantitative Berechnungen durch West und Dollery (1960) sowie durch Ball et al. (1962) vorgenommen [8, 45, 46]. Sie maßen die Aktivität des inhalierten Xe-133 über der Lunge entweder mit zwei beweglichen Detektoren (West und Dollery) oder mehreren stationären Messsonden (Ball). Durch Äquilibration des im geschlossenen Spirometersystem ventilierten Xenons wurde erstmals eine quantitative Aussage möglich [8, 15]. Nachdem Knipping mit seiner Arbeitsgruppe zunächst nur die Einwaschung des Xe-133 betrachtete, entwickelten spätere Arbeitsgruppen eine Untersuchung, die in drei Teilabschnitten durchgeführt wird.

Der Patient atmet über einen Dreiwegehahn in einem geschlossenen Spirometer. Er tätigt zunächst einen Atemzug und hält anschließend die Luft für 15-20 Sekunden an. In dieser Zeit wird das erste Bild aufgenommen. Es zeigt bei maximaler Inspiration die Verteilung innerhalb der inspiratorischen Vitalkapazität („VK“ = „VC“). Die nächsten Messungen erfolgen, nachdem der Patient etwa 4-5 Minuten das Xe-133-Luft-Gemisch geatmet hat, und damit in einem sicheren Konzentrationsausgleich, einem Äquilibrium oder auch steady-state, ist [30]. Die Aufnahme hier entspricht dem intrathorakalen Gasvolumen. Die dritte und letzte Phase ist die Auswaschung. Während dieser Phase zeigen sich bei obstruktiven Atemwegserkrankungen regional oder generalisiert Verzögerungen. Das Gas wird quasi

hinter der Obstruktion festgehalten und nur verzögert abgeatmet.

Der nächste methodische Fortschritt bestand dann später in der Anwendung einer Szintillationskamera. Sie wurde von Loken (1966) erstmals erwähnt und in den folgenden Jahren eingehender beschrieben [25]. Bei stehendem Strahlendetektor konnte nun die gesamte Lunge simultan beobachtet werden. Ein erstes Modell für eine solche Kamera wurde von Anger 1963 entwickelt [7].

Ein weiterer Fortschritt war die Verfügbarkeit als elektrisches Signal. Es ermöglichte die Digitalisierung, Speicherung und weiter Verarbeitung der Informationen. Die Szintigramme wurden zunächst in einer 64x64 Matrix aufgenommen [45], später höher aufgelöst in einer 128x128 Matrix.

Die Xe-133-Inhalation war und ist bis heute noch eine bewährte Methode für die Ventilationsszintigraphie. Xe-133 hat allerdings mit 81 keV eine niedrige Photonenenergie, die für nuklearmedizinische Untersuchungen nachteilig ist. Es kommt zu einer hohen Eigenabsorption und somit zu einer Abschwächung insbesondere von kamerafernen Lungenabschnitten.

Xe-127 hätte hier einige Vorteile bieten können. Es hat Photonenenergien von 172 keV, 203 keV und 375 keV, wobei die 203 keV-Komponente den überwiegenden Teil ausmacht. Dies sind für die nuklearmedizinische Untersuchung günstigere Energien. Nachteil des Xe-127 ist jedoch seine lange Halbwertszeit („**HWZ**“). Durch sie sind die strahlenschutztechnischen Forderungen beim Xe-127 sehr hoch. Das rückgeatmete Gas muss aufgefangen und entsorgt werden. Es entstehen hierbei hohe Kosten, die dazu führten, dass Xe-127 sich nicht durchgesetzt hat [6].

Ein sehr kurzlebige Nuklid ist Kr-81m. Es hat eine HWZ von 13 Sekunden, daher sind seine Anforderungen an den Strahlenschutz nur gering. Im Vergleich hierzu haben die beiden Xe-Isotope eine wesentlich längere HWZ von 5 (Xe-133) bzw. 36 Tagen (Xe-127). Kr-81m verfügt über eine hohe Energie von 190 keV, die gut darstellbar ist. Durch die kurze Halbwertszeit ergibt sich jedoch auch ein Nachteil: man ist an einen Generator quasi „gefesselt“, da das Kr-81m aus einer Rubidiumquelle ständig eluiert werden muss. Auch die Rubidiumquelle hat eine relativ niedrige HWZ (4,7 Stunden). Es ergibt sich daraus eine schlechte Kosteneffizienz. Trotzdem kommt auch die Kr-81m-Ventilationsszintigraphie nach wie vor zum Einsatz.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Untersuchungen mit Xe-127, Xe-133 und Kr-81m nahezu gleichwertig sind, wobei Xe den Vorteil bietet, dass eine Darstellung der Auswaschung möglich ist. Die Auswaschung kann bei Kr-81m nicht beurteilt werden, da

hierzu die HWZ zu kurz ist. Die Untersuchung mit Auswaschung ist etwas sensitiver für obstruktive Erkrankungen. Kr-81m ist dagegen in der Anwendung für den Patienten einfacher und kann somit selbst bei Kleinkindern und unkooperativen Patienten angewandt werden [6]. Welches Nuklid nun verwendet wird, bleibt dem Anwender überlassen. Jedes bringt Vor-, aber eben auch Nachteile mit sich.

## 2.2.2 Inhalationsszintigraphie

Aerosole sind definitionsgemäß feste oder flüssige in Gas (meist Luft) schwebende Partikel. Lungengängige Teilchen, die bis in den Bronchialbaum vordringen, können eingeatmet werden. Sie sind meist kleiner als 10  $\mu\text{m}$ . Teilchen, die einen kleineren Durchmesser als 0,5  $\mu\text{m}$  haben, werden zumeist wieder ausgeatmet ohne sich niederzuschlagen. Da für die Inhalationsszintigraphie eine Deposition der radioaktiven Partikeln erforderlich ist, werden Partikel mit einer Größe zwischen 0,5 und 10  $\mu\text{m}$  verwendet [35].

Für die Deposition eines Aerosols in der Lunge sind Partikelgröße und -dichte, Atemwegsgeometrie und das Atemmanöver selbst entscheidend [17, 18, 27, 28, 33, 34]. Partikel von einer Größe um 1  $\mu\text{m}$  gelangen bis in die Alveolen, während Partikel mit einer Größe  $> 10 \mu\text{m}$  kaum bis in die Trachea gelangen. Tröpfchen mit einem Durchmesser  $< 0,5 \mu\text{m}$  werden meist ohne Niederschlag wieder exhalieret [20, 24, 27].

Eine Atemwegsobstruktion führt zu einer zentralen Deposition des Aerosols. Die Verengung der Luftwege führt zu Turbulenzen, und die Aerosolteilchen setzen sich um die Engstelle herum ab. Somit ist die Inhalationsszintigraphie bei einem Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung oft nur eingeschränkt auswertbar.

Die Atmung wird durch das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und den Atemfluss beeinflusst. Der Atemvorgang sollte mit einer langsamen Inspiration erfolgen, damit nicht bereits eine zu hohe Einatemgeschwindigkeit zu Verwirbelungen und damit zu einer zentralen Ablagerung führt. Matthys und Köhler beschreiben ebenso wie Agnew et al. ein kurzes endexpiratorisches Innehalten, um einer zu raschen und hektischen Atmung bzw. einer Hyperventilation vorzubeugen [4, 28]. Dies soll über Sedimentation zu einer höheren Deposition führen [4].

Taplin et al. und Wagner et al. führten 1964 radioaktiv markierte Partikel zur Untersuchung ein [39, 43], zunächst für die Perfusion, später aber auch für die Inhalation (1965) [40]. Es konnten nun über einen längeren Zeitraum Aktivitätsverteilungen szintigraphisch festgestellt werden. Nach Injektion setzen sich die Partikel als Mikroembolus einige Stunden fest und

nach Inhalation haften die Tröpfchen des Aerosols längere Zeit im Bronchialsystem und den Alveolen.

Taplin verwendete zunächst J-131-MAA zur Inhalation[39, 40]. Jod gelangte jedoch ins Blut und führt somit zu einer verwischten Darstellung sowie zu einer Ganzkörperbelastung, die vermeidbar ist und daher als eindeutiger Nachteil dieser Methode gesehen werden muss. Die Herstellung von MAA-Partikeln, die klein genug zum Inhalieren sind, stellte einen weiteren entscheidenden Faktor dar, warum sich diese Methode nicht etablieren konnte.

Poe beschrieb 1968 die Verteilung eines mit Ultraschall erzeugten <sup>198</sup>Au-Kolloid-Aerosols. Dieses lagerte sich bei ruhiger gleichmäßiger Atmung in einer normalen Lunge bis in die Alveolen ab. Bei forcierter Atmung oder bei Vorliegen einer Obstruktion kam es zur zentralen Deposition [31].

Zunächst hatten die Aerosole und damit die Inhalationsszintigraphie Schwierigkeiten sich durchzusetzen. Die zentralen Depositionen stellten die Untersucher vor ein größeres Problem. Sie führte zu falsch positiven Aussagen in der Lungenemboliediagnostik. Erst durch eine Verbesserung der Verneblertechnik konnte es nahezu zu einer Gleichwertigkeit mit der Ventilationsszintigraphie kommen. Die Anforderung war ein kleines Aerosol mit nur geringen Durchmesserabweichungen zu erzeugen. Die Partikel sollten möglichst im Bereich von  $4 \pm 2 \mu\text{m}$  liegen.

Gebhart und Mitarbeiter untersuchten die Ablagerungswahrscheinlichkeit von Aerosolteilchen im Atemtrakt [18]. Wie sich aus Abb. 1 ersehen lässt, erhält man die höchste Wahrscheinlichkeit für eine alveoläre Deposition mit Teilchen von einer Größe um  $3 \mu\text{m}$  und einer Flussgeschwindigkeit von 15 l/Min..

Technetium-99m wurde bald bevorzugt zur radioaktiven Markierung verwendet. Es ist das am häufigsten verwendete Nuklid der Nuklearmedizin. Es weist eine günstige HWZ von 6 h sowie eine günstige Zerfallsenergie von 140 keV auf. Es ist immer verfügbar, da es ständig aus einem Molybdän-99-Generator eluiert werden kann. Mit diesem großen Vorteil konnte es sich auch zur Markierung der Aerosole durchsetzen.

Vorteile von Aerosolen gegenüber Gasen sind geringere Probleme beim Strahlenschutz und die Tatsache, dass das Untersuchungsergebnis weniger von der Kooperation des Patienten beeinflusst wird. Der Patient muss nicht mehr die Luft anhalten, damit eine Aufnahme gemacht werden kann, er kann normal weiter atmen. Die Aerosole haben im Vergleich zu Xe-133 eine bessere Auflösung, und durch ihre Deposition ist es möglich, in mehreren Sichten zu untersuchen.

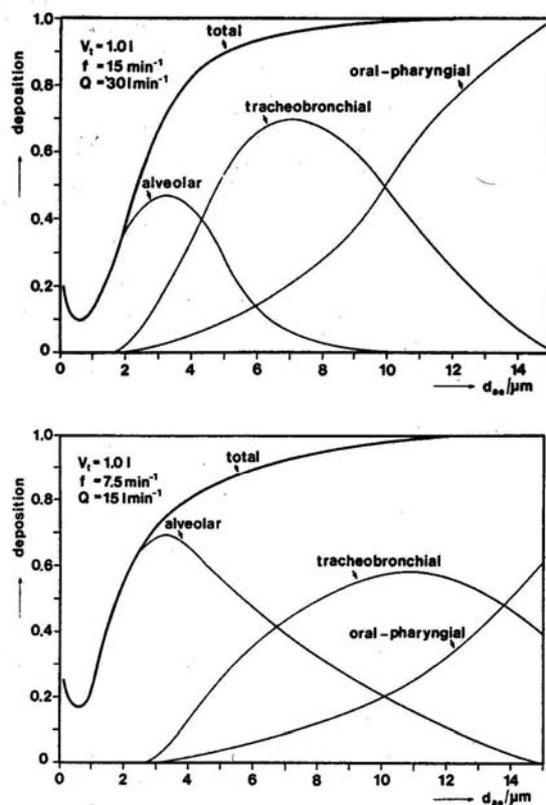


Abb.1 Total- und Regionaldeposition von Aerosolteilchen im menschlichen Atemtrakt bei Mundatmung als Funktion des aerodynamischen Durchmessers\* ( $d_{ae}$ ) der Teilchen.  $V_t$ : Atemzugvolumen;  $f$ : Atemfrequenz;  $Q$ : Atemfluß. (\*für Dichte 1 gr/cm<sup>3</sup> gleich geometrischer Durchmesser).

Abbildung 1: Depositionsverhalten von Aerosolteilchen als Funktion des aerodynamischen Durchmessers [Gebhardt et al., 18].

Die Ventilationsszintigraphie konnte sich im Vergleich zur Perfusionsszintigraphie lange Zeit nicht durchsetzen, auch wenn sie als zusätzlicher Untersuchungsschritt nahezu immer gefordert wurde. Dies lag an den vergleichsweise hohen Kosten und dem großen Aufwand, den sie mit sich bringt. Einen gewissen Durchbruch schaffte hier die Einführung der Inhalationsszintigraphie. Mit ihr konnten eine praktikable Alternative zur Ventilation geschaffen werden. Da sie bei der Fragestellung LE mit Verbesserung der Technik der Xe-133-Ventilationsszintigraphie ebenbürtig geworden ist, ersetzt sie diese meist aufgrund der einfacheren Durchführung. Schümichen stellte fest, dass unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten die Inhalationsszintigraphie nicht genügen könne, für die praktischen Belange jedoch die Genauigkeit ausreichend sei und die Vorteile der Methode somit überwiegen würden [33].

### 2.2.3 Obstruktive Erkrankungen, zentrale Deposition

Bereits früh wurden Untersuchungen zu verschiedenen Lungenerkrankungen mit der Ventilationsszintigraphie gemacht. Es finden sich in der Literatur zahlreiche Angaben zur

Untersuchung von obstruktiven Störungen. Es zeigte sich, dass die dritte Phase, die Auswaschphase, bei der Xe-133-Ventilation die sensitivste ist. Hierzu hat die Arbeitsgruppe um Alderson aussagekräftige Studien gemacht [5, 6]. Sie beschrieben auch, dass das Ausmaß der zentralen Deposition in hohem Maße mit dem Grad der Obstruktion korreliert. Das Xe-133 wird in der Auswaschung innerhalb der Lunge durch die Obstruktion quasi festgehalten. (siehe Abb. 2) In ihrer Aussage bleiben sie aber recht unspezifisch und stellen lediglich fest, dass die Auswaschphase sensitiver ist als die anderen Phasen bei der Erkennung von pathologischen Veränderungen auf Grund von Ventilationsstörungen, die dann wiederum mit einer Perfusionsstörung einhergehen [5].

Die Abb. 2 verdeutlicht, dass es bei Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung zu einer wesentlich verlängerten Auswaschzeit kommt.

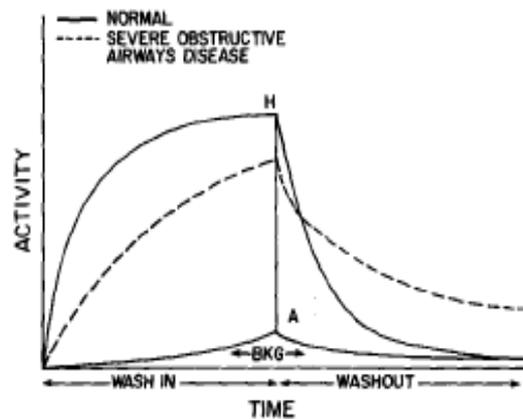


Fig. 5. A normal pulmonary time-activity curve (solid curvilinear line) and a time-activity curve from a region of airways disease (dotted line) are shown. BKG, background; H, height of curve in cps at end of washin; A, area under washout curve.

Abbildung 2: Aktivitätsverteilung während der Ventilation mit Xe-127 bei gesunden Probanden und Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (Alderson et al., [6]).

Die Obstruktion der Luftwege ist auch bei der Inhalation nachweisbar. Das Aerosol lagert sich aufgrund der turbulenten Strömung, die bei einer Engstelle entsteht, um die Stenose herum ab.

Anfangs konnte nur bei Lungengesunden mit einem Aerosol ein makroskopisch ähnliches Bild in Ventilations- wie auch in Inhalationsszintigraphie erzeugt werden. Kooperierte der Patient aber schlecht oder lag eine obstruktive Atemwegserkrankung vor, zeigten sich erhebliche Unterschiede zu den Ventilationsbildern. In diesen Fällen kam es fast ausschließlich zu einer zentralen Aerosol-Deposition, so dass die peripheren Lungenanteile unterrepräsentiert waren [23, 33]. Dies war zunächst ein kaum lösbares Problem. Es zeigte

sich jedoch, dass vieles über den Partikeldurchmesser geregelt werden konnte. Köhler und Kollegen erzielten annähernd gleichwertige Bilder zur Ventilationsszintigraphie mit Aerosolen, die einen Tröpfchendurchmessern um 2  $\mu\text{m}$  haben [23]. Schümichen stellte fest, dass die zentrale Deposition zwar ein Problem der Inhalationsszintigraphie darstellt, aber in der LE-Diagnostik nicht hinderlich ist, da sie hier differentialdiagnostisch sogar unterstützend sein kann. Immerhin kann man bei einer zentralen Deposition mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass es sich um eine obstruktive Erkrankung handelt [35]. Mit dieser Erkenntnis kann man eine Perfusionsminderung erklären, nicht jedoch einen Perfusionsausfall [28]. Die Inhalationsszintigraphie ergänzt somit in jedem Fall die Perfusionsszintigraphie.

#### **2.2.4 Aerosoldeposition**

Die Deposition eines Aerosols folgt verschiedenen Faktoren: die wichtigste physikalische Eigenschaft ist der mittlere aerodynamische Partikeldurchmesser („AMMD“) und dessen relative geometrische Standardabweichung. Weitere wichtige Faktoren sind die atemphysiologischen Bedingungen wie Atemzugvolumen, Atemfrequenz und Atemfluss des Patienten und die Atemwegsgeometrie [27, 28, 33, 34]. Wichtige Depositionsmechanismen für Aerosole sind die Diffusion, die Sedimentation und die Impaktion.

Die Diffusion, die auf dem ständigen Zusammenstoßen der Tröpfchen mit den Luftmolekülen beruht, folgt der Brown'schen Molekularbewegung. Die Ablagerung erfolgt durch Adhäsion an den Wänden der Luftwege. Die Diffusion hat zunehmend Bedeutung bei einer Tröpfchengröße  $< 1 \mu\text{m}$ , bei  $< 0,5 \mu\text{m}$  überwiegt dieser Mechanismus.

Die Sedimentation wird in erster Linie durch die Luftreibung verursacht. Die Sedimentation ist der überwiegende Depositionsmechanismus bei Tröpfchen mit einer Größe von 0,5 bis 4,0  $\mu\text{m}$ . Sie spielt aber auch bei größeren Durchmessern noch eine Rolle.

Die Impaktion, die trägheitsbedingte Abweichung eines Tröpfchens in einer gebogenen oder gewinkelten Strombahn, folgt ähnlichen physikalischen Grundlagen. Die Schwerkraft wird durch die Zentrifugalkraft ersetzt. Ab einem Tröpfchendurchmesser von 4,0  $\mu\text{m}$  kommt diesem Depositionsmechanismus der Hauptanteil zu. Bei Partikeln  $< 1,0 \mu\text{m}$  ist Impaktion vernachlässigbar [4, 18, 20, 24, 33, 36, 44].

Abb. 3 veranschaulicht die Depositionsmechanismen, denen ein Aerosol unterliegt.

### DEPOSITIONSMECHANISMEN VON AEROSOLPARTIKELN IN DEN ATEMWEGEN

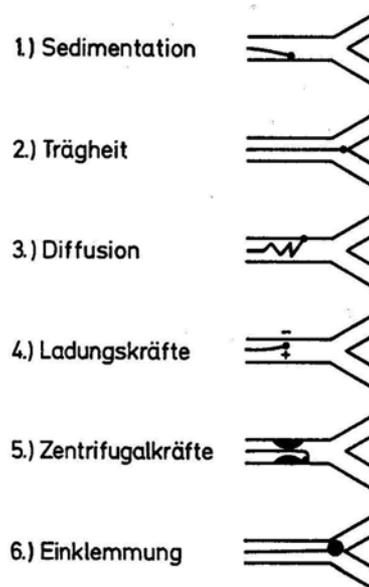


Abbildung 3: Depositionsmechanismen von Aerosolpartikeln (aus Schümichen [33])

Partikel mit einem Tröpfchendurchmesser zwischen 0,5 und 3  $\mu\text{m}$  zeigen in der Inhalationsszintigraphie eine nahezu gasgleiche Verteilung [18, 20, 23]. Größere Partikel setzen sich in Trachea und oberem Bronchialbaum fest und kleinere Partikel diffundieren über die Luft-Blut-Schranke ab bzw. werden wieder exhalieret. Im Bereich von Obstruktionen werden Depositionen beschrieben [37, 45]. Eine Obstruktion der Atemwege kann unter anderem von einer COPD stammen oder durch ein Bronchialkarzinom auftreten.

Die Feststellung, dass sich mit Aerosolen ein bestimmtes Depositionsmuster bei obstruktiven Erkrankungen zeigt, führte dazu, dass es Untersuchungen über die Aussagekraft der Inhalationsszintigraphie bei diesen Erkrankungen gab [21, 35, 37]. Es zeigte sich jedoch, dass die Inhalationsszintigraphie keinen Vorteil gegenüber der Lungenfunktionsuntersuchung brachte. Es konnten zwar etwas früher Veränderungen bei der Belüftung der Lunge erkannt werden als in der Lungenfunktion, da diese aber keine therapierlevanten Unterschiede brachten, kam man von einer Screening-Untersuchung wieder ab, insbesondere im Hinblick auf den Strahlenschutz [17, 36, 44].

Die Möglichkeit der quantitativen Messung der mukoziliären, tussiven und resorptiven Clearance zeigt interessante wissenschaftliche Ergebnisse, hat aber keine klinische Relevanz, da sie keine therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen [35].

Agnew und Kollegen untersuchten, ob der Penetrationsindex von Aerosolen ein Messwert für die Funktion der kleinen Luftwege sein kann. Eine Beziehung des FEV1 zur zentralen Deposition und damit zum Penetrationsindex konnten sie nicht feststellen [4].

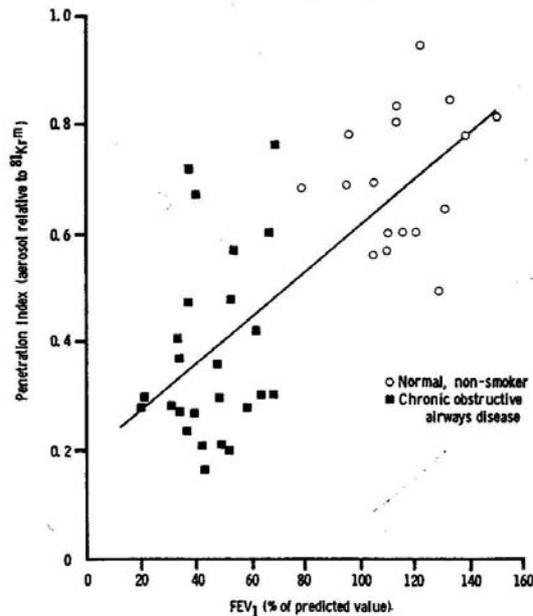


Figure 3. Relationship of penetration index to FEV<sub>1</sub> for 17 normal non-smoking volunteers and 25 patients with chronic obstructive airways disease ( $r=0.72$ ,  $P<0.001$ ).

Abbildung 4: Beziehung zwischen Penetrationsindex und FEV<sub>1</sub>, Vergleich von COPD-Patienten und Gesunden [Agnew et al., 4].

Abb. 4 veranschaulicht, dass sich mit zunehmender Obstruktion der Penetrationsindex verringert. Das bedeutet, dass mit einer größeren Verengung der Luftwege immer weniger Aerosolpartikel bis in die Peripherie gelangen, weil sie sich vorher zentral ablagern. Dies bedeutet wiederum für die Inhalationsszintigraphie, dass mit einer stärkeren obstruktiven Lungenerkrankung die Aussagekraft dieser Untersuchung immer schlechter wird, da die Peripherie immer weniger beurteilbar ist und die differentialdiagnostische Aussage für oder gegen eine Lungenembolie nicht mehr getroffen werden kann.

Agnew et al. beschreiben Regionen in der Peripherie, die fleckig erscheinen und in denen es Bereiche gibt, die relativ hyperventiliert sind. Diese Zonen erscheinen aber auch in der Kr81m-Ventilationsuntersuchung. Es scheinen Regionen zu sein, die weniger verengt sind, als die benachbarten und daher quasi als Ausgleich besser ventilert werden [4].

## **2.3 Flussregulierte Inhalation**

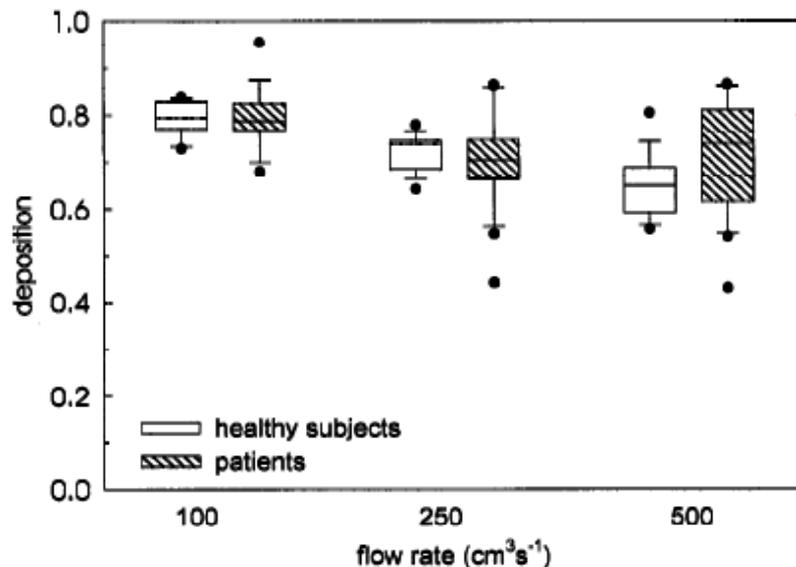
Wie oben angeführt, sind für die Verteilung eines Aerosols in der Lunge mehrere Parameter wichtig. Dies sind insbesondere die Partikelgröße, das Atemmanöver und die Atemwegsgeometrie. Schon 1983 erklärte Schümichen, dass reproduzierbare Ergebnisse nur dann erzielt werden können, wenn eine flussgesteuerte Inhalation durchgeführt wird [33]. In jüngerer Zeit wurden einige interessante Studien zu dem Thema der Aerosolverteilung in der Lunge und einer kontrollierten flussregulierten Inhalationsmethode veröffentlicht. Diese werden nun vorgestellt, da sie zu der Idee der Einführung einer flussregulierten Inhalation in die Inhalationsszintigraphie geführt haben.

Eine Standardisierung der Atemzugparameter zeigte in diesen Studien eine bessere und nicht nur individuell-abhängige Verteilung des inhalierten Aerosols. Es scheint, dass mit dieser Methode eine bessere periphere Deposition des Aerosols erzielt werden kann, und dass es sogar möglich ist, den Zielbereich der Deposition zu definieren.

In den Studien zeigten sich Abhängigkeiten der Deposition vom Atemzugvolumen, der Atemflussgeschwindigkeit und vor allem von der Partikelgröße. Die beste Deposition erzielten in einer Studie von Brand et al. Patienten mit einer langsamen kontrollierten Atmung. Sie beobachteten eine negative Korrelation von Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung und einer Flussrate von 500 ml/s [10, 13]. Ab dieser Rate kam es zu einer höheren Deposition als bei den gesunden Probanden. Dies lässt darauf schließen, dass es hier zu einer zentralen Deposition kam.

Abb. 5 zeigt, dass bei einer niedrigen Flussrate das Depositionsverhalten bei Gesunden und Kranken nahezu gleich ist, während die Deposition bei einer höheren Geschwindigkeit bei den Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung zunimmt.

Es wurde in dieser Studie lediglich eine Messung der Totaldeposition durchgeführt [10, 13]. Eine nähere Differenzierung, beispielsweise ob die Deposition in die Lunge erfolgte oder ob das Aerosol in den Magen verschluckt wurde, oder ob alveolär und somit peripher oder ob zentral deponiert wurde, wurde nicht vorgenommen. Diese Unterscheidung wäre jedoch an dieser Stelle interessant gewesen. Zur Messung wurde ein Photometer am Mundstück des Patienten genutzt. Bei unkontrollierter Atmung betrug die Schwankung der Deposition 20% bis 95%. Erst die Standardisierung des Atemmanövers und somit die flussregulierte Inhalation erbrachte die gewünschte gleichmäßige Deposition [10, 13].



**Figure 5.** Particle deposition measured in 18 patients with lung disease and in 14 healthy subjects at three different breathing patterns.

*Abbildung 5: Abhängigkeit der Deposition von der Flussgeschwindigkeit bei Gesunden und Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung [13]*

Da Brand et al. bei einer hohen Flussrate eine höhere Deposition bei der obstruktiven Kohorte gefunden hatten, postulieren sie, dass mit einer langsamen Flussgeschwindigkeit eine Ablagerung im Bereich der Obstruktion vermieden werden kann [13].

Um eine Deposition innerhalb der Lunge nachzuweisen, muss eine Studie mit radioaktiv markierten Partikeln durchgeführt werden. Dies erfolgte in Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Brand 2003 und 2005 sowie um Scheuch 2002 [11, 12, 32]. Beide Studiengruppen untersuchten verschiedene Vernebler und deren Depositionsverhalten. Unter anderem verwendeten sie auch das in dieser Arbeit verwendete AKITA-System.

Brand et al. verglichen verschiedene Verneblersysteme bei 6 Patienten, die an einem  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel leiden. Die Patienten inhalierten in dieser Studie 5 Minuten. Jeder Patient inhalierte mit jedem Vernebler zeitlich versetzt. Die flussregulierte Inhalationsmethode erzielte dabei die besten Ergebnisse, da mit ihr die kürzeste Inhalationszeit zur Verneblung einer vorgegebenen Menge benötigt wurde. Die periphere Deposition war unterschiedlich, hierfür wurde das unterschiedliche Inhalationsverhalten verantwortlich gemacht, da festgestellt wurde, dass mit Inhalationsvolumina von  $\geq 1,5l$  die beste periphere Deposition nachgewiesen werden konnte. Die periphere Deposition wurde durch 8 Messungen der verbleibenden Aktivität in der Lunge innerhalb von 45 h quantifiziert [12].

Scheuch et al. untersuchten 5 Patienten mit zystischer Fibrose. Es konnte eine intrathorakale Deposition von 85% der vernebelten Dosis nachgewiesen werden. Vernebler ohne

flussregulierte Inhalation haben laut dieser Studie nur eine Deposition von 10-30%. Die periphere Deposition wurde über eine Messung nach 24 h gemessen [32].

Bei beide Studien [12, 32] wurde mit einer Flussgeschwindigkeit von 200 ml/s vernebelt, um eine zentrale Deposition zu vermeiden. Das Atemzugvolumen wurde individuell gewählt. Es hatte aber insofern Einfluss, als dass nachgewiesen wurde, dass ein tiefer langsamer Atemzug von  $\geq 1,5$ l die besten Ergebnisse erzielte. Die Partikelgröße wurde bei Scheuch et al. angegeben und betrug hier etwa 3,5  $\mu\text{m}$ , Brand et al. untersuchten in einer ihrer Studien verschiedene Partikelgrößen und erzielten die besten Ergebnisse mit einer Größe zwischen 2 und 3  $\mu\text{m}$  [11]. Insgesamt lässt sich sagen, dass die optimalen Inhalationsparameter bei einer Partikelgröße von 2 bis 3  $\mu\text{m}$ , einer Flussrate von 250 ml/s und einem Atemzugvolumen von  $\geq 1,5$  l liegen [11, 12, 32].

Bisher wurden die Untersuchungen zu diesem Thema aus therapeutischer Sicht heraus geführt. Es war hauptsächlich interessant, eine möglichst hohe Deposition innerhalb der Lunge zu erzielen, da die Lunge mit ihrer großen Oberfläche und der dünnen Blut-Gewebe-Brücke eine optimale Möglichkeit bietet, systemische Nebenwirkungen zu vermeiden und trotzdem eine ausreichende Medikamentenaufnahme zu gewährleisten. In erster Linie ist dies natürlich für Lungenerkrankungen und ihre Therapie interessant, aber auch andere Anwendungen, wie z.B. die Insulinaufnahme oder eine (präoperative) Heparin-gabe, sind denkbar.

Für die Nuklearmedizin und hier die Inhalationsszintigraphie scheint sich mit dieser Methode eine neue Perspektive aufzutun. Wenn die periphere Deposition des Aerosols verbessert werden kann, kann die Bildgebung in der Inhalationsszintigraphie verbessert werden und mit ihr die Aussagekraft dieser Untersuchung. Da sie ihre Indikation bei der LE insbesondere dann erhält, wenn es sich um eine suspekta LE oder nicht eindeutig fassbare LE handelt, ist eine Verbesserung der Inhalation wünschenswert.

Erste Versuche mit diesem System im Bereich der Nuklearmedizin machten Staub und Mitarbeiter [38]. Bei ihrer Studie zeigte sich ein hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) besserer Penetrationsindex. Das Inhalationsszintigramm war durchgehend besser beurteilbar, und eine zentrale Aktivitätsdeposition wurde nicht beobachtet. Allerdings hatten sie längere Inhalationszeiten, 10 Minuten gegenüber 5 Minuten mit dem herkömmlichen Vernebler, und ihre Aufnahmedauer verlängerte sich um 40%. Sie hatten die Flussgeschwindigkeit auf 200 ml/s limitiert bei einer Atemzugdauer von 3 s [38].

## **2.4 Fragestellung dieser Arbeit**

Nachdem sich in den bisherigen Studien die Vorteile des AKITA-Systems zeigten, sollte in dieser Arbeit die Frage geklärt werden, ob AKITA auch im Routineeinsatz für die Nuklearmedizin geeignet ist:

- Ist AKITA besser oder zumindest gleichwertig im Vergleich zu dem bisher eingesetzten Gerät?
- Wie ist der Umgang mit dem Gerät? Fällt es dem Patienten leicht, mit dem Gerät zu inhalieren, und ist die erforderliche Trainingszeit in der Routine hinreichend kurz?
- Kann innerhalb dieser Zeit eine für die Untersuchung wichtige gleichwertige oder sogar verbesserte Deposition insbesondere in der Peripherie erzielt werden?

Die Parameter, die das Depositionsverhalten eines Aerosols bei der Inhalation beeinflussen, sind die Partikelgröße und das Atemmanöver. Die Partikelgröße ist von dem Vernebler abhängig und wurde in dieser Studie nicht verändert. Das Atemmanöver hingegen wird von dem AKITA-System gesteuert. Steuerbare Größe ist hier insbesondere das Atemzugvolumen sowie eine festgesetzte und im Verlauf auch nicht veränderte Flussgeschwindigkeit.

Die entscheidenden Fragen beim Vergleich der zwei Inhalationssysteme waren:

- Wurde das radioaktive Aerosol gut peripher deponiert, so dass eine zutreffende Beurteilung der Belüftung der Lungenperipherie möglich war?
- Erfolgte die Deposition homogen?

Eine Beantwortung dieser Fragen erfolgt üblicherweise durch mehrere erfahrene Untersucher mit Hilfe eines Punktschemas. Eine solche Bewertung ist aber untersucherabhängig. Um diese unerwünschte Variabilität zu umgehen, wurden Methoden erarbeitet, die eine reproduzierbare, untersucherunabhängige Beurteilung ermöglichen. Mit diesen Verfahren sollte das Ausmaß der -unerwünschten- zentralen Deposition quantifiziert und die Homogenität der Verteilung bewertet werden. Diese Methoden werden im Einzelnen vorgestellt.

In dieser Arbeit wurden also vier Teilziele untersucht:

1. Definition und Validierung möglicher Parameter und Auswerteverfahren zur Quantifizierung der Aerosoldeposition
2. Definition und Validierung eines Auswerteverfahrens zur quantitativen Beurteilung der Homogenität der Deposition
3. Vergleich des AKITA-Systems mit dem bisher benutzten VENITCIS II
4. Beurteilung des AKITA-Systems im Routineeinsatz.

### 3 Patienten und Methode

#### 3.1 Patienten

Es wurden 23 Patienten untersucht, die routinemäßig zur Abklärung einer Lungenembolie überwiesen worden waren. Eingeschlossen wurden Patienten ohne klinische Auffälligkeiten im Sinn einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bis hin zu Patienten mit einer COPD vom Schweregrad II, sowie Patienten mit einer COPD Grad III, die klinisch in einem guten Allgemeinzustand waren und mitarbeiten konnten. Die Studie war von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt worden (Nr. 45/06). Alle Patienten wurden vor Beginn der Studie über den Zweck der Studie aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis schriftlich gegeben. Ausschlusskriterien waren ein schlechter Allgemeinzustand und eine COPD IV. Die COPD Einteilung erfolgte gemäß den Leitlinien bzw. nach GOLD ( Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) an Hand der Lungenfunktionsparameter, siehe hierzu Tab. 1.

<b>Stadium</b>	<b>Merkmale</b>
I = leicht	$FEV_1 > 80\%$ Soll, $FEV_1/VC < 70\%$ ; mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
II = mittel	$50\%$ Soll $\leq FEV_1 < 80\%$ Soll, $FEV_1/VC < 70\%$ ; mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
III = schwer	$30\%$ Soll $< FEV_1 < 50\%$ Soll, $FEV_1/VC < 70\%$ ; mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
IV = sehr schwer	$FEV_1 < 30\%$ Soll, $FEV_1/VC < 70\%$ oder: $FEV_1 < 50\%$ Soll plus chronische respiratorische Insuffizienz

*Tabelle 1: Schweregradeinteilung der COPD [2]*

Nach GOLD wird zusätzlich noch ein Stadium 0 beschrieben, unter dem Patienten zu finden sind, die eine normale Lungenfunktion aufweisen, aber chronischen Husten und Sputumproduktion haben [26]. Hierüber klagte keiner der Patienten.

Die Patienten wurden randomisiert zwei Gruppen zugeführt. Die eine Gruppe, zwölf Patienten, wurde mit dem VENTICIS II von CIS bio international untersucht (Tab. 2). Die zweite Gruppe, elf Patienten, wurde mit dem AKITA-System von Activaero untersucht (Tab. 3). Die Randomisierung erfolgte über ein Losverfahren, dass von einem Unbeteiligten

unmittelbar vor der Untersuchung durchgeführt wurde. Die Patienten erhielten eine fortlaufende Nummer in der Reihenfolge, wie sie zur Untersuchung kamen und in die Studie eingeschlossen wurden (s. Tab. 2 und 3).

<b>Initia- len</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter [a]</b>	<b>Nummer</b>	<b>FEV1/VC [%]</b>	<b>FEV1 [%]</b>	<b>COPD</b>	<b>Vol. body</b>	<b>Vol. berech</b>
S.A.	M	41	1	-	-	-	-	3,10
Fi.H.	W	72	4	98,4	87,8	-	2,85	2,19
R.H.	W	76	6	98,6	130,7	-	3,41	2,47
D.B.	W	74	8	99,9	88,4	-	3,20	3,20
Z.W.	W	60	9	105,9	119,1	-	2,85	2,80
R.I.	W	73	12	99,6	74,3	-	3,51	3,21
H.U.	W	52	13	91,7	52,6	-	2,73	2,56
S.P.	M	61	14	79,6	64,5	II	4,47	4,38
Fr.H.	M	58	15	73,7	56,0	II	4,52	4,57
R.L.	W	50	17	95,5	98,6	-	3,15	3,13
C.M.	W	59	22	106,1	106,7	-	2,17	2,19
G.R.	M	77	23	64,8	49,6	II	5,65	5,20
<b>Mittel- werte</b>		<b>62,75</b>		<b>92,2</b>	<b>84,4</b>		<b>3,50</b>	<b>3,25</b>

*Tabelle 2: Klinische und anthropometrische Daten der Patienten, die mit VENTICIS II inhalierten.*

*Nummer = fortlaufende Nummerierung nach Randomisierung*

*FEV1 = forcierte Einsekundenvitalkapazität;*

*VC = Vitalkapazität (beide Angaben werden in % der Altersnorm angegeben)*

*Vol.\_body: Lungenvolumen gemessen mit der Bodyplethysmographie*

*Vol.\_berech.: Lungenvolumen über die Quadereingrenzung und die Isokontur berechnet (Kapitel 3.4.2)*

<b>Initia- len</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter [a]</b>	<b>Nummer</b>	<b>FEV1/VC [%]</b>	<b>FEV1 [%]</b>	<b>COPD</b>	<b>Vol._ body [l]</b>	<b>Vol._ berech[l]</b>
K.W.	M	74	2	-	-	-	-	3,16
S.E.	W	68	3	125,2	118,3	-	4,68	2,78
S.F.	M	56	5	-	-	-	3,55	3,06
E.R.	M	32	7	-	-	-	-	2,16
W.M.	W	70	10	103,8	58,7	-	4,23	2,62
H.E.	W	57	11	78,2	86,2	I	2,57	1,72
R.G.	W	71	16	102,0	89,0	-	2,23	2,26
P.P.	M	55	18	60,2	39,0	III	4,54	4,20
K.D.	M	53	19	78,8	90,8	I	5,17	5,61
P.E.	M	72	20	103,8	92,4	-	2,39	2,45
M.R.	W	73	21	62,3	50,9	II	4,73	3,06
<b>Mittel- werte</b>		<b>61,91</b>		<b>89,3</b>	<b>78,2</b>		<b>3,79</b>	<b>3,01</b>

*Tabelle 3: Klinische und anthropometrische Daten der Patienten,, die mit AKITA inhalierten. Beschriftung siehe Tab. 2*

Bei 19 von 23 Patienten lag das Ergebnis einer Lungenfunktionsuntersuchung vor. Die Lungenfunktionsuntersuchung wurde mit einem Ganzkörperplethysmographen erstellt. Bei sieben dieser Patienten wurde die Diagnose einer COPD gestellt. Drei Patienten in der Gruppe, die mit dem VENTICIS II untersucht wurden, hatten eine COPD. In der Gruppe der mit dem AKITA untersuchten Patienten hatten vier Patienten eine COPD. Bei den vier Patienten, die keine Lungenfunktionsuntersuchung bekommen hatten, lag keine chronische Symptomatik vor, und eine COPD war bis dato nicht diagnostiziert worden.

Da auch in der Bodyplethysmographie eine gewisse Fehlerbreite besteht, wird in dem Lungenfunktionslabor des Universitätsklinikums Gießen, die die Lungenfunktionsuntersuchung für diese Studie vorgenommen hatten, ab einer  $FEV_1/VC < 80\%$  die Diagnose einer COPD gestellt.

## **3.2 Inhalationsvorgang**

Die Aktivität, die zur Verneblung bereitgestellt wurde, betrug 800 MBq. Sie wurde auf 5 ml Kochsalzlösung aufgezogen und in den Vernebler gefüllt. Von den 800 MBq wurden etwa 20 bis 30 MBq vernebelt und als Aerosol vom Patienten inhaliert. Die Inhalationsdauer war mit 5 Minuten festgesetzt. Wurde in dieser Zeit nicht genügend Aktivität inhaliert, wurde weitere 3 Minuten nachinhaliert. Diese Nachinhalation kam in beiden Gruppen etwa gleich häufig vor und wird deshalb in der vergleichenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

Die Patienten trainierten bei beiden Verneblern zunächst ohne Aktivität, damit sie ihren individuellen Atemrhythmus finden konnten, um anschließend mit Aktivität möglichst ohne Unterbrechung 5 Minuten kontinuierlich zu inhalieren. Bei dem AKITA-Vernebler musste zusätzlich auch das Atemzugvolumen herausgefunden und eingestellt werden. Im Anschluss an die Übungsphase wurde die Aktivität in den Vernebler gefüllt und die Inhalation möglichst ohne Unterbrechung durchgeführt.

Nach der Inhalation tranken die Patienten einige Schlucke Wasser und spülten dabei den Mund gut durch, damit die Schleimhäute des Mundes und der Speiseröhre möglichst aktivitätsfrei waren. Etwa 3 bis 5 Minuten nach Beendigung der Inhalation wurde mit der Aufnahme der Szintigramme begonnen.

### **3.2.1 Der VENTICIS II-Vernebler**

Der VENTICIS II von CIS bio international wurde direkt mit einer Pressluft-Sauerstoffflasche verbunden und auf eine Flussrate von etwa 8 l/Minute eingestellt. Mit dieser Einstellung liefert der Vernebler eine Partikelgröße von 0,9 µm mit einer Standardabweichung von etwa 1,8 µm laut Hersteller. Den Patienten wurde somit ein kontinuierlicher Fluss zugeführt. Ihre Atemzüge konnten sie individuell tätigen, je nach ihren Bedürfnissen. Die Probezeit hierbei war sehr kurz. Die meisten Patienten testeten nur einige wenige Atemzüge und waren dann in der Lage, die 5 Minuten dauernde Inhalation durchzuführen.

Musste die Inhalation unterbrochen werden, war mit den Patienten ein Handzeichen vereinbart, so dass die Pressluftflasche abgedreht und das Mundstück herausgenommen werden konnte. Innerhalb der 5 Minuten musste nur bei einem Patienten einmal unterbrochen werden, weil er einen Hustenreiz bekam. Es gab keinerlei Auffälligkeiten durch die Unterbrechung.

### 3.2.2 Der AKITA-Vernebler

Das AKITA-System ist bisher zur Inhalation von Medikamenten zugelassen. Es arbeitet mit dem Konzept der kontrollierten Inhalation. Es besteht aus einem kommerziellen Vernebler, Pari-LC Star, der eine Partikelgröße von 3,5 µm liefert und einem computergesteuerten Kompressor, der getrennt sowohl die Pressluft für die Verneblerdüse als auch für die Zusatzluft liefert. Der Aerosolbolus kann somit zu einem vorgegebenen Zeitpunkt und in vorgewählter Dauer appliziert werden. Eine vorgegebene Atempause ist endexpiratorisch vorgesehen und programmiert. Der für diese Studie festgelegte Inhalationsfluss betrug 200 ml/s. Die Inhalationsvolumina betragen entweder 0,5, 0,6, 0,8, 1,0 oder 1,2 l pro Atemzug. Am Ende eines Atemzugs wurde statt des Aerosols 0,3 l Reinluft (innerhalb der oben genannten Volumina) appliziert. Diese 5 verschiedenen Inhalationsvolumina konnten über 5 verschiedene „Smart Cards“ an dem System eingestellt werden.

Um für jeden Patienten das optimale Inhalationsvolumen herauszufinden, musste dieser zunächst mit dem System einige wenige Atemzüge tätigen, ohne hierbei an eine Vorgabe gebunden zu sein. Während dieser Zeit wurde die Dauer des Atemzuges gemessen, indem eine weitere (sechste) Smart Card im Sekundentakt pulste. Dies war für die meisten Patienten zwar irritierend, aber gut durchführbar. In dieser „Testphase“ musste der Untersucher zwei Parameter registrieren, die Zahl der Atemzüge des Patienten und die auf einem Display ablesbare Gesamtzeit der Inhalation. Daraus wurde die mittlere Inhalationsdauer ermittelt und mit dem bekannten Inhalationsfluss das individuelle Inhalationsvolumen berechnet. Für diese Testphase reichten gewöhnlich 3-4 Atemzüge aus.

Für die Triggerung des Atemzuges wird ein Unterdruck von 1 mbar benötigt. Wird dieser Unterdruck aufgebaut, beginnt das Gerät das vorgegebene Volumen mit der programmierten Flussgeschwindigkeit zu vernebeln und das Aerosol in dem vorgeschriebenen Volumen abzugeben.

Nach Ermittlung des Atemzugvolumens (in der Testphase) wurde die sechste Smart Card gegen die Smart Card getauscht, mit der das ermittelte Atemzugvolumen appliziert werden konnte. Dem Patienten wurde nun die Möglichkeit gegeben, mit dem für ihn festgelegten Atemzugvolumen zu üben. Gelegentlich wurde das Volumen noch mal verändert, das heißt die Smart Cards erneut getauscht, wenn der Untersucher merkte, dass der Patient mit dem zuvor ermittelten Inhalationsvolumen nicht zurecht kam.

Das Gerät verfügt über ein Display, über das der Patient während seiner Inhalation begleitet werden soll und auch selbst verfolgen kann, wie seine Inhalation verläuft. Es werden in der

Reihenfolge der Atmung die Einzelschritte beschrieben: Einatmen - Luft anhalten - Ausatmen. Im Einatemschritt wurde zusätzlich eine rückwärts laufende Zeitanzeige für die Dauer des Atemzuges angezeigt.

Um die Inhalation zu unterbrechen, war mit den Patienten abgesprochen, ein Handzeichen zu geben und die Herausnahme des Mundstückes in die Expiration zu legen. In dieser Zeit wird kein Aerosol vernebelt, und somit kann ohne weitere Maßnahme die Inhalation unterbrochen werden. Etwa die Hälfte der Patienten musste die Inhalation unterbrechen. Die Patienten hatten Atemnot oder einfach keine Kraft mehr, um den nötigen Unterdruck zur Triggerung der Inhalation aufzubauen.

Größere Probleme gab es damit, dass es den Patienten selten möglich war, den Mund gut um das Mundstück des AKITA-Systems zu schließen. Des öfteren fiel eine Art „Mundwinkelflattern“ auf. Auch ein „Aufmerksam-Machen“ konnte hier keine Abhilfe schaffen.

### **3.2.3 Messung der Raumlufthkontamination**

Um die Raumlufthkontamination zu messen, wurden ein Mundschutz sowie Handschuhe getragen. Diese wurden repräsentativ für die Körperexposition ausgemessen. Da es möglich ist, dass die Handschuhe beim Befüllen des Verneblers kontaminiert werden, wurden die Handschuhe getrennt vom Mundschutz in einem Bohrlochmessplatz mit Szintillationszähler gemessen. Die Empfindlichkeit bei dieser Messung betrug 4,7 Impulse/Minute/Bq. Bei 3 Patienten erfolgte diese Bestimmung nicht.

### **3.3 Aufnahme und Bildrekonstruktion**

Die Untersuchung erfolgte in SPECT-Technik. Die Szintigramme wurden mit einer Siemens MULTISPECT Dreikopfkamera erstellt. Alle Kameraköpfe waren mit einem LEHR (Low Energy High Resolution) -Kollimator ausgestattet. Es wurden 120 Projektionen in 3°-Winkelschritten aufgenommen. Die gesamte Aufnahmedauer war abhängig von der Zählrate und betrug zwischen 30 und 40 Minuten, somit hatte jede Projektion eine Aufnahmezeit zwischen 45 und 60 Sekunden. Ein Beispiel für diese Original-Projektionsdaten zeigt Abb. 6. In den Projektionsbildern werden Zerfälle registriert und aufgenommen. Aus den Projektionsbildern werden Tomogramme der Aktivitätsverteilung in transversalen Schnitten

berechnet. Die Berechnung wurde mit einer ReSPECT-Workstation von Scivis in einer 128er Matrix durchgeführt. Als Ergebnis dieser Berechnung wird ein 3-dimensionaler Datenwürfel mit 128 Schnitten erhalten, in dem jeder Bildpunkt ein isotropes Voxel definiert. In Tab. 4 sind die Parameter der iterativen Rekonstruktion zusammengefasst.

Schwelle Objekt-Hintergrund		5
Statische Signifikanz	axial	3
	transversal	3
Tomographische Entfaltung		ja
Schwächungskoeffizient		0,14/cm
Transiente Rauschunterdrückung		100
Korrekturfaktorbildung		GMA
Voxel-Pixel-Zuordnung		interpoliert
Iterationen		6
Berücksichtigung des Abstands		nein
Halbwertsbreite der Abbildungsfunktion	axial	8 mm
	transversal	8 mm
Hintergrundsubtraktion in der Projektion		Ja

*Tabelle 4: Parameter der iterativen Rekonstruktion*

Die aus den Projektionsdaten rekonstruierten transversalen Tomogramme sind in Abb. 7 dargestellt. Aus dem so erhaltenen Datenwürfel können mit gleicher Auflösung auch Bildserien in frontaler (oder „coronaler“) (siehe Abb. 8) und sagittaler Orientierung dargestellt werden. In den originalen Projektionsbildern entspricht der Inhalt eines Pixels den in diesem Bildausschnitt gemessenen Zerfällen, den „Counts“. In den rekonstruierten Tomogrammen entspricht der Inhalt eines Voxels einem Aktivitätsäquivalent C. Eine quantitativ exakte Angabe, wie hoch die „wahre“ Aktivität in einem kleinen würfelförmigen Ausschnitt des Körpers ist, der durch dieses Voxel repräsentiert wird, ist methodisch nicht möglich. Nur die relativen Aktivitätsverhältnisse werden korrekt beschrieben.

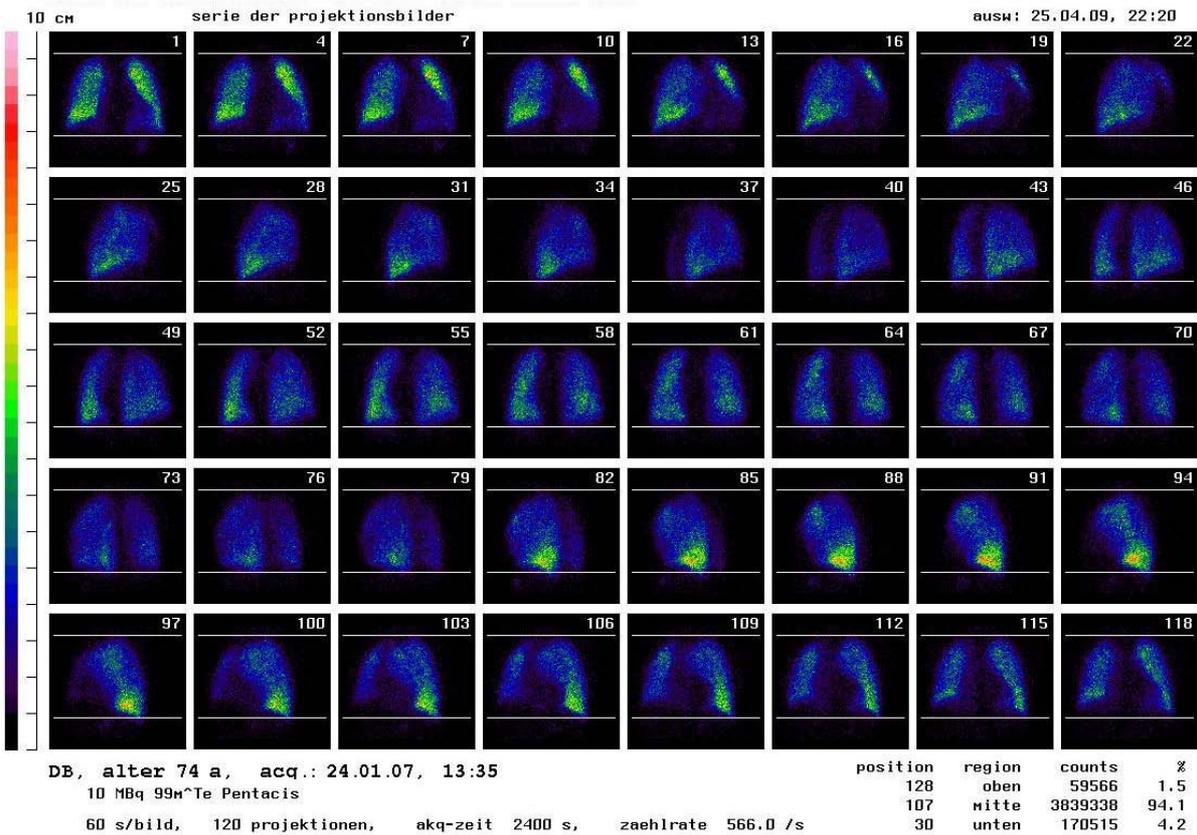


Abbildung 6: Ausschnitt aus einem Original-Datensatz von 120 Projektionen. Dargestellt ist jedes dritte Szintigramm, wie die obenstehenden Bildnummern angeben, beginnend mit der anterioren Sicht. (Bild 1) (Pat. D.B.)

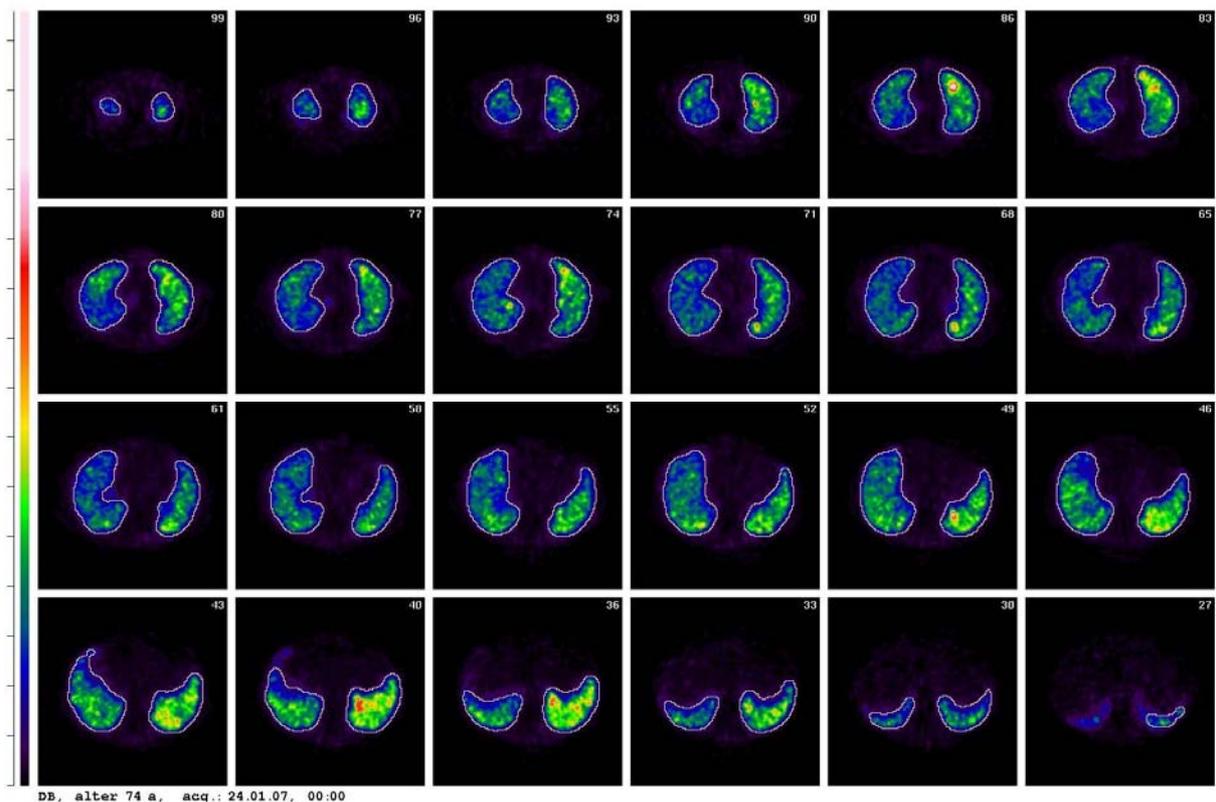


Abbildung 7: Transversale Tomogramme. Die gesamte Lunge erstreckt sich über die Schichten # 100 kranial bis # 25 kaudal. (Pat. D.B.)

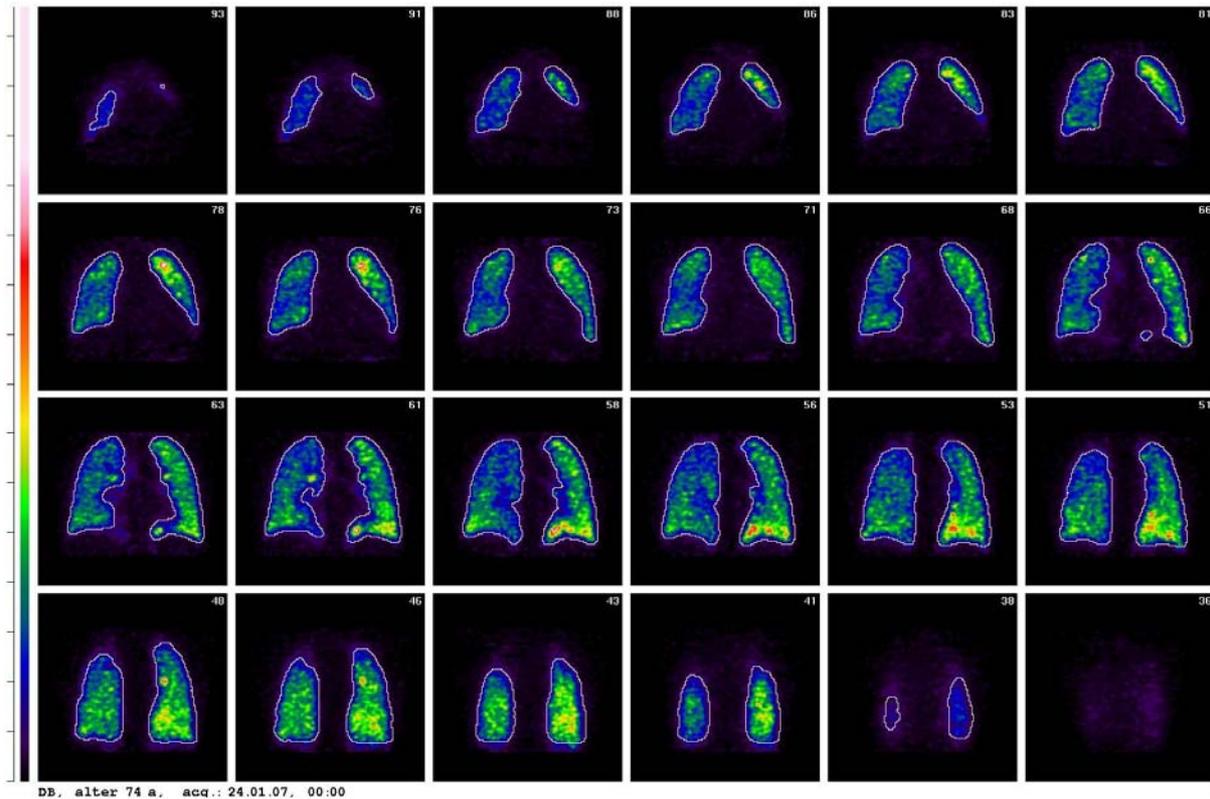


Abbildung 8: Frontale Tomogramme. Die gesamte Lunge erstreckt sich über die Schichten # 95 ventral bis # 35 dorsal. Dargestellt ist jedes zweite bzw. dritte Tomogramm (Pat D.B.)

### 3.4 Quantitative Auswertung

In der Auswertung wurde zunächst die Gesamtdeposition bei den beiden Verneblersystemen untersucht. Weiter wurde eine quantitative Analyse der Deposition vorgenommen, und es wurden Quotienten aus zentraler und peripherer Deposition gebildet. Eine weitere Analyse diente der Bewertung der Homogenität der Deposition. Im Gegensatz zu früheren Arbeiten erfolgte die Auswertung nicht planar in sog. „ROI“-Technik, sondern dreidimensional in „VOI“-Technik („voxel of interest“). Dadurch war eine überlagerungsfreie Analyse möglich.

Wie bereits oben kurz erläutert, gibt es verschiedene Ansätze zur Beurteilung des Depositionsverhaltens. Die Methode, mehrere erfahrene Untersucher über ein Punktesystem die Szintigramme auswerten zu lassen, sollte durch eine reproduzierbare und operatorunabhängige Vorgehensweise ersetzt werden. Erste quantitative Analysen wurden mit Hilfe von Quotienten gemacht. Die Auswertung erfolgte planar über ROI. In diesen planaren Tomogrammen konnte es zu Überlagerungen (z.B. durch den Herzschatten) kommen. Daher wurde in fast allen Studien nur die rechte Lunge betrachtet, da der Herzschatten die

Beurteilung der linken Lunge verfälscht.

Über die SPECT-Technik ist es möglich, 3-dimensional auszuwerten. Es wird hierbei mit voxel-of-interest („**VOI**“) gearbeitet. In der 3-dimensionalen Technik kommt es nun nicht mehr zu Überlagerungen, und beide Lungenflügel können analysiert werden.

In den Original-Projektionsbildern werden in einem Pixel die gemessenen Impulse (Counts/Pixel) abgebildet und dargestellt. Aus der Summe aller Projektionsbilder werden Tomogramme berechnet. Ein Pixel in einem tomographischen Schnittbild enthält berechnete Intensitätswerte. Die Intensitätswerte der Bildpunkte sind **relativ** miteinander vergleichbar. Dagegen ist eine Aussage, wie hoch die Aktivität **absolut** ist, die innerhalb eines Voxels im Patienten vorliegt, nicht möglich (eine solche Aussage erlauben nur PET-Untersuchungen). Im nuklearmedizinischen Sprachgebrauch wird aber zwischen „Intensitätswerten“ im Voxel eines tomographischen Schnitts und „Aktivitätswerten“ im Pixel eines planaren Bildes (Projektionsbildes) meist nicht differenziert. Im Folgenden wird diese Unterscheidung auch nicht stringent durchgeführt, und es wird, dem üblichen Sprachgebrauch folgend, oft der Ausdruck „Counts/Voxel“ oder „Counts/Pixel“ gebraucht, obwohl korrekt der Ausdruck „Intensität/Voxel“ verwendet werden müsste.

### 3.4.1 Gesamtdeposition und Aufnahmedauer

Aus den Original-Projektionsbildern wurde die Gesamtdeposition, die bei der Inhalation erreicht wurde, berechnet. Diese Messwerte sind absolute Zahlen, die nicht durch Rekonstruktionsverfahren beeinflusst sind, damit sind sie untersucherunabhängig.

Wie Abb. 9 demonstriert, kann ein erheblicher Anteil der inhalierten Aktivität bereits in der Mundschleimhaut abgelagert und dann durch Verschlucken im Magen deponiert werden. Wenn nach Inhalation der Mund nicht ausreichend gespült wird, kann in der Mundschleimhaut Aktivität liegenbleiben, wie Abb. 10 zeigt.

Für die Beurteilung der Verneblersysteme ist neben der insgesamt inhalierten Aktivität die intrapulmonale Aktivität von besonderem Interesse. Um diese zu berechnen, wurden in den Projektionsbildern zwei Linien am kranialen und kaudalen Rand der Lungenflügel positioniert und nur die Aktivität berechnet, die sich innerhalb dieser Grenzlinien befindet. Damit konnte die intrapulmonale Aktivität ausreichend genau berechnet werden, wie es in Abb. 9 und 10 dargestellt ist.

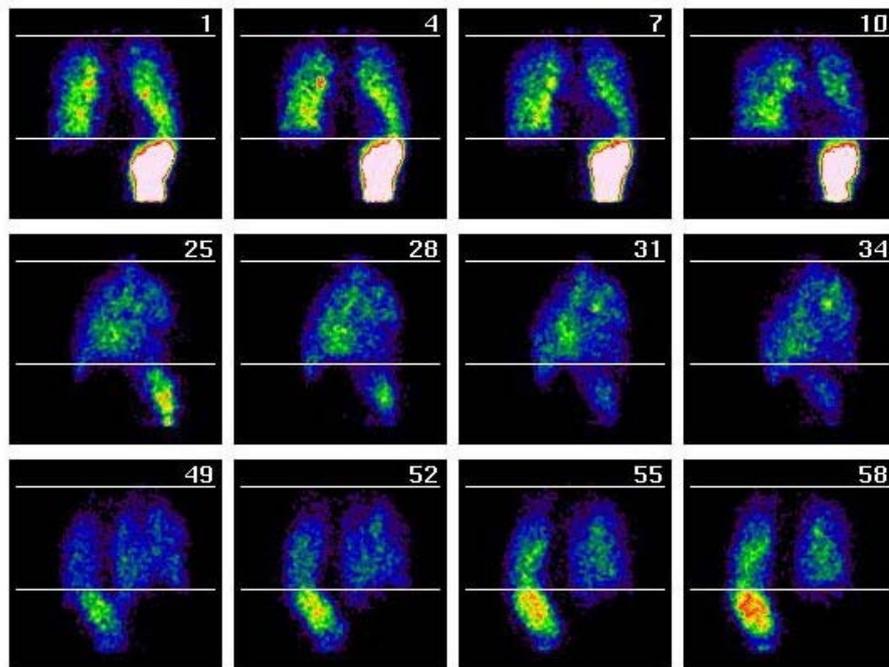


Abbildung 9: Hohe Deposition im Bereich des Magens, Unterteilung des Projektionsbildes in einen Oropharynxbereich, einen Lungenabschnitt und einen abdominalen Teil (Pat. S.E.).

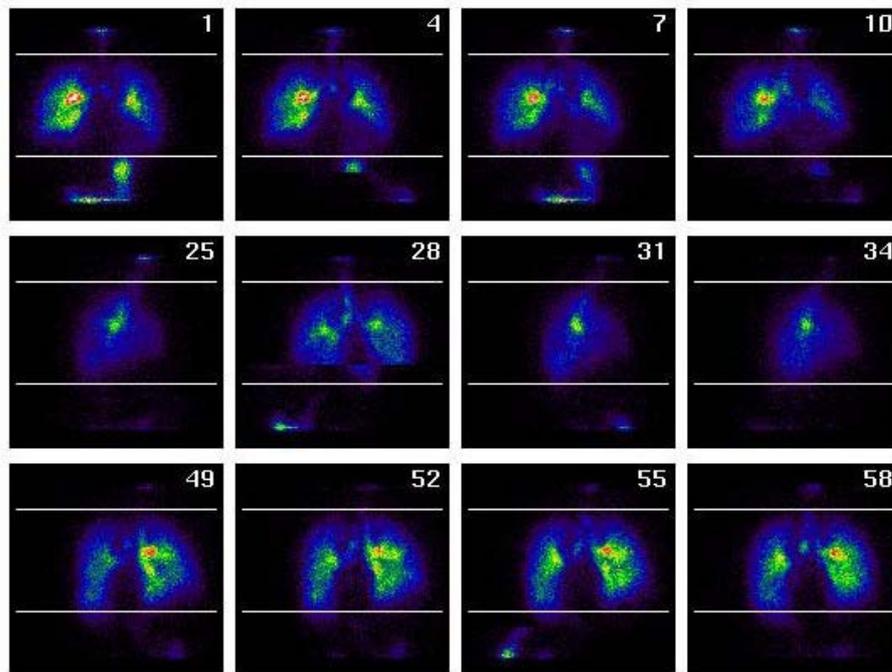


Abbildung 10: Abgrenzung der Deposition im Bereich des Oropharynx und des Gastrointestinaltraktes (Pat. H.E.).

### 3.4.2 Definition der Lungengrenze

In dem 3-dimensionalen Datensatz der iterativ rekonstruierten Tomogramme wurden die Lungengrenzen mit einer Isokontur festgelegt. Eine Isokontur ist in einem zweidimensionalen Datensatz eine geschlossene Linie, in einem dreidimensionalen Datensatz eine geschlossene Fläche, die Pixel bzw. Voxel einschließt, deren Wert oberhalb eines Schwellenwertes liegt.

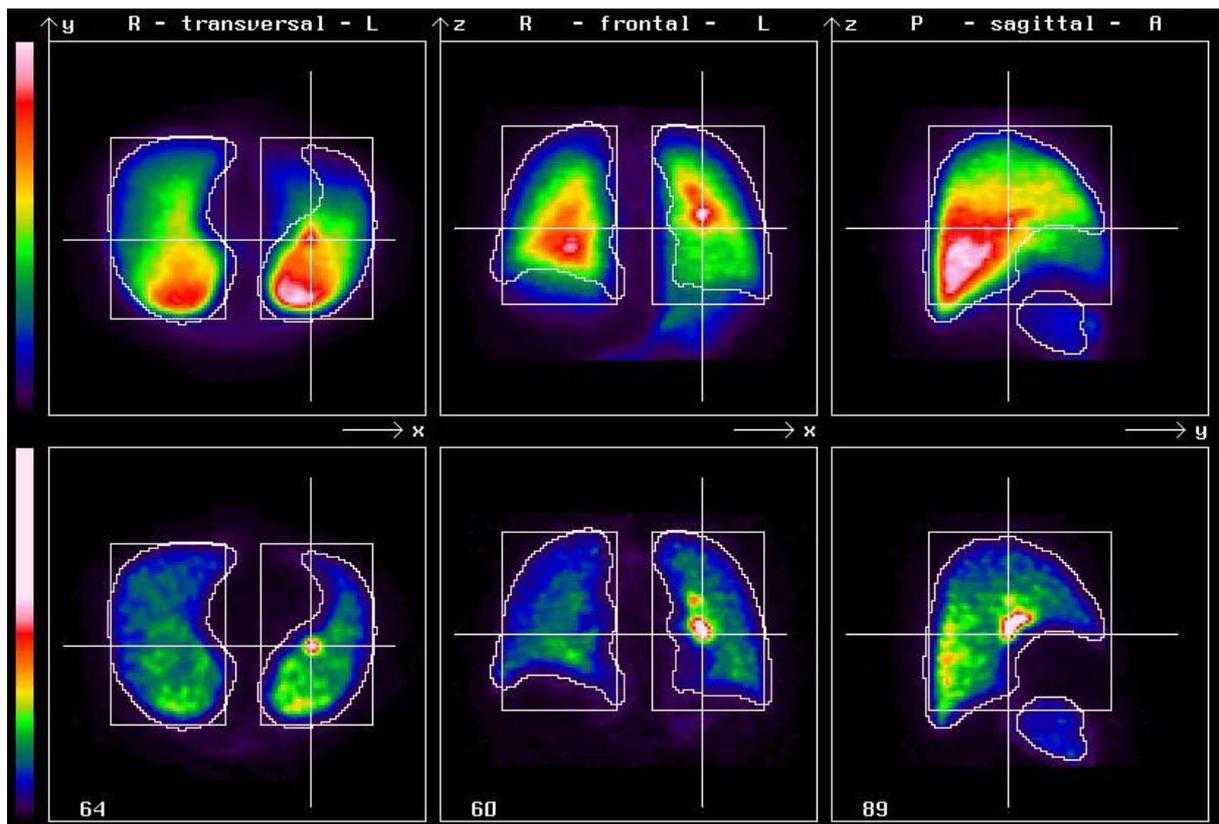


Abbildung 11: Isokonturbildung mit einem Grenzwert von 10%; obere Zeile Summationsbilder, untere Zeile einzelne Projektionen (Pat. S.A.).

Abb. 11 demonstriert Summationsbilder eines Patienten und einzelne Tomogramme in den drei orthograden Schnitten. Wie in dem frontalen Summationsbild zu sehen ist, wird durch die (unregelmäßig geformte) Isokontur nicht nur das Lungenparenchym, sondern auch der aktivitätsgefüllte Magen umschrieben. Würde eine Definition des Lungenparenchyms nur durch eine Isokontur (oder im 3d-Raum durch die Isokontur-Fläche) erfolgen, würde bei diesem Patienten Aktivität im Magen in die Analyse mit einbezogen. Um dieses Problem zu lösen, wurde um die Lunge ein Quader beschrieben. Ein Voxel im 3d-Raum wurde nur dann als „Lungen-Voxel“ akzeptiert, wenn dieses Voxel sowohl innerhalb der Isokontur-Fläche als auch innerhalb des umschreibenden Quaders lag. Auf diese Weise wurde eine „Kontur-Fläche“ generiert, die im Wesentlichen aus der Isokontur-Fläche bestand, in kritischen

Grenzbereichen aber durch die entsprechenden Abschnitte der Flächen des Quaders ersetzt war. Die Anreicherung im Magen kann durch diese Methode gut ausgegrenzt werden.

Problematisch war die Festsetzung des Isokonturwerts bei Patienten, die nur wenig Aktivität inhaliert hatten, und bei denen somit die Schwelle zur Untergrundaktivität nur gering war, bzw. bei Patienten, die eine hohe extrapulmonale Aktivitätsdeposition hatten, wenn das Aerosol in den Magen verschluckt wurde. In diesen Fällen muss ein sehr geringer prozentualer Anteil der Gesamtdosition als Aktivitätsäquivalent zur Bestimmung der Isokontur gewählt werden, um die Grenzfläche zu definieren.

Abb. 12 und 13 zeigen dies im Fall einer hohen Magendeposition. Bei einem Grenzwert von 7% wird durch die Isokontur kaum Lungengebiet eingeschlossen. Erst mit einem Grenzwert von 3% wurde das Lungenvolumen quantitativ erfasst.

Liegt eine hohe Aktivitätsanreicherung innerhalb der Lunge, reicht es aus, einen höheren prozentualen Anteil zu wählen. Würde in diesen Fällen ebenfalls ein sehr niedriges prozentuales Aktivitätsäquivalent gewählt werden, so würde fälschlich Untergrund außerhalb der Lunge als Lunge definiert werden. Es ist somit nicht möglich, einen einheitlichen prozentualen Grenzwert festzulegen, der die Isokontur definiert. Der Untersucher muss die Bilder beurteilen und eine sinnvolle Entscheidung für den prozentualen Anteil der Aktivitätsdeposition zur Isokonturbestimmung treffen.

Wie Abb. 13 demonstriert, konnte es vorkommen, dass bei einer schlechten Belüftung die Deposition so inhomogen und fleckig wurde, dass die Isokontur sehr unregelmäßig wurde oder sogar innerhalb der Lunge kleinere Areale von der Berechnung ausgeschlossen und somit nicht als Lunge definiert wurden. Um dies zu vermeiden, wurde der 3d-Datensatz geglättet. Dabei wurde mit einer Dreipunktglättung gearbeitet, die beliebig oft angewendet werden konnte. Es zeigte sich, dass ab einer 10-fachen Glättung kaum mehr Unterschiede in der Isokontur und den Berechnungen der Quotienten zu verzeichnen waren. Abb. 14 zeigt denselben Patienten aus Abb. 13 mit einer 10-fach durchgeführten Glättung. Der Grenzwert für die Isokonturbildung blieb unverändert.

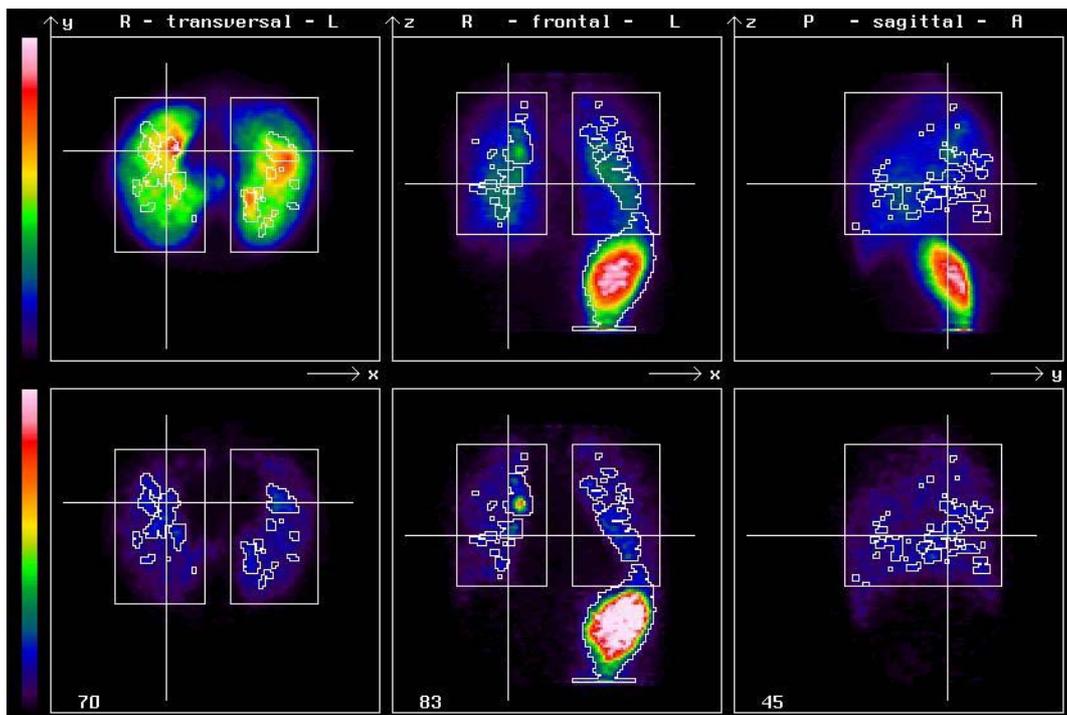


Abbildung 12: Isokonturbildung mit einem **Grenzwert von 7%**; obere Zeile: Summationsbilder; untere Zeile: einzelne Projektionen (Pat. S.E.).

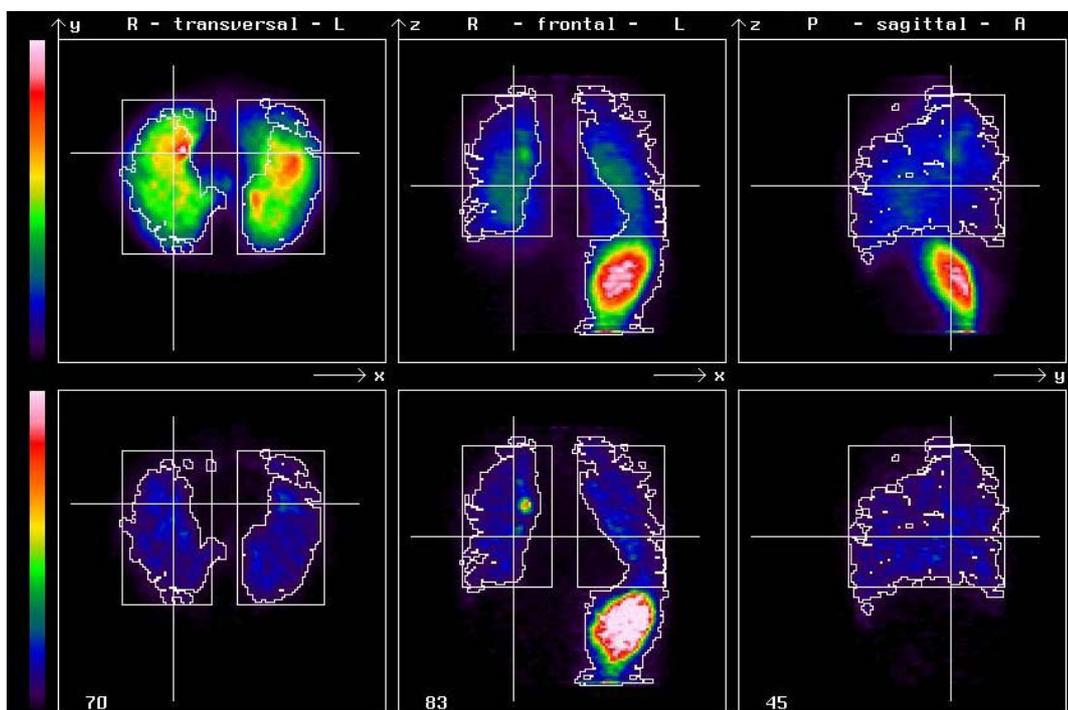


Abbildung 13: Isokonturbildung mit einem **Grenzwert von 3% ohne Glättung** der Isokontur; obere Zeile Summationsbilder, untere Zeile einzelne Projektionen (Pat. S.E.).

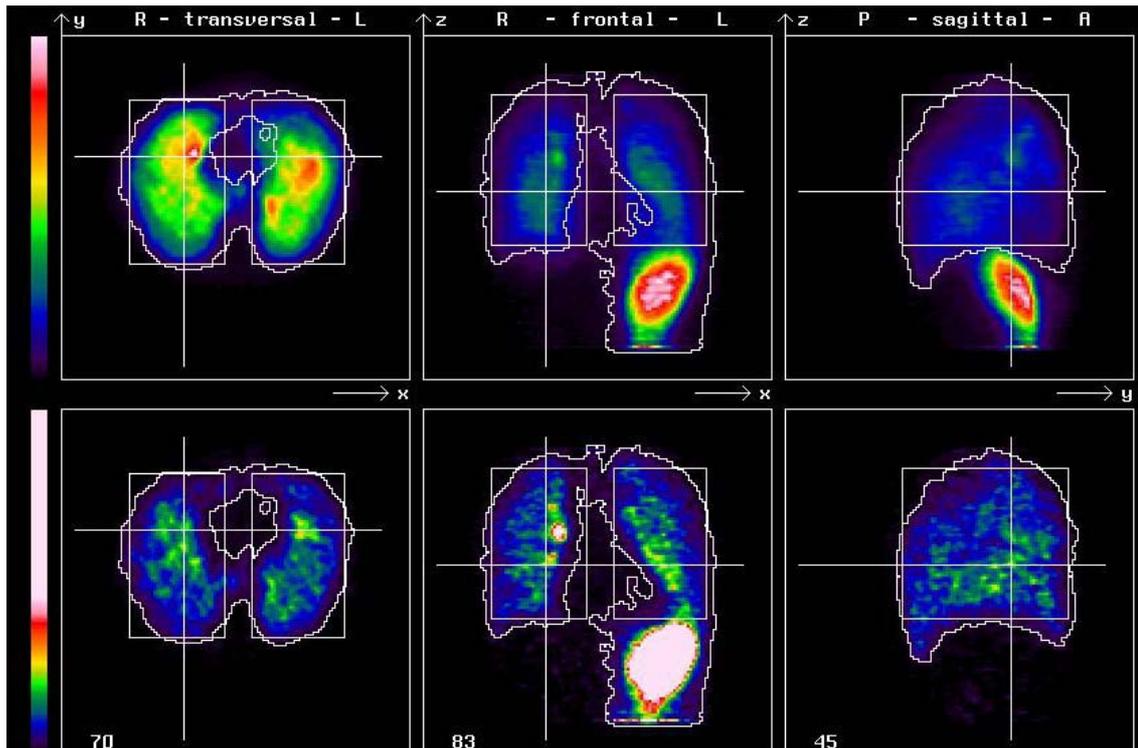


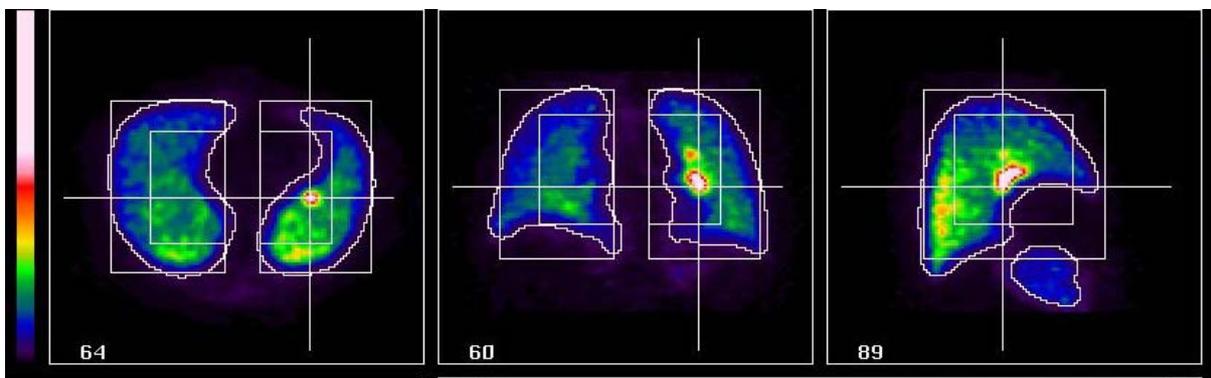
Abbildung 14: Isokonturbildung mit einem Grenzwert von 3% mit 10-facher Dreipunktglättung (Pat. S.E. AKITA-Gruppe).

In einem ersten Ansatz wurde die Lunge aus den Summationsbildern in den Ebenen transversal, frontal und sagittal rekonstruiert, indem innerhalb der jeweiligen Ebene eine Isokontur wie oben beschrieben erstellt wurde. Diese Isokontur wurde dann in den drei Schnitttrichtungen durch alle Schichtungen als irregulärer Zylinder hindurch gelegt. Die Lunge wurde anschließend aus der Schnittmenge aller 3 Zylinder errechnet. Damit wurden zwar gut definierte Isokonturen erhalten, aber die Außengebiete der Lungenflügel wurden mit dieser Methode zu groß dargestellt. Die Peripherie, die für die Studie besonders interessant ist, wird somit verfälscht wiedergegeben. Daher wurde diese Methode nicht weiterverfolgt.

### 3.4.3 Eingrenzen eines zentralen und eines peripheren Kompartimentes

Um die periphere Deposition über einen Quotienten zu quantifizieren, muss ein zentrales und ein peripheres Kompartiment definiert werden. Hierzu wurde dicht um die Isokontur jedes Lungenflügels ein Quader gelegt, der identisch mit dem Quader für die Begrenzung der Konturfläche (s.o.) war. Dieser äußere Quader begrenzt das periphere Kompartiment. Für das

zentrale Kompartiment wurde in diesen äußeren Quader ein zweiter innerer Quader hineingelegt. Dieser innere Quader soll die zentrale Deposition erfassen. Er muss die großen Atemwege einschließen. Da die Atemwege medial abgehen, wird der innere Quader an die mediale Längskante des äußeren Quaders gelegt. Anatomisch muss auch beachtet werden, dass sich die Atemwege nicht ganz mittig in die Lunge aufzweigen, sondern etwas weiter kranial. Deshalb liegen die medialen Längskanten beider Quader übereinander, und die Mitte der medialen Längskante des inneren Quaders wurde auf 2/5 der Höhe (von kranial nach kaudal) der medialen Längskante des äußeren Quaders positioniert (siehe hierzu Abb. 15).



*Abbildung 15: Links transversales Schnittbild mit eingezeichneten Grenzen der Quader (Rechtecke), in der Mitte frontales Schnittbild und rechts sagittales Schnittbild. Die inneren Rechtecke haben eine 65%ige Kantlänge im Vergleich zu den äußeren. Eine Anreicherung im Magen ist im sagittalen Tomogrammen zu erkennen. Durch entsprechende Begrenzung des äußeren Quaders wurde die Aktivität im Magen weitgehend ausgeklammert (Pat. S.A.).*

Der innere Quader wurde in 5%-Schritten vergrößert und neu berechnet. Die 5%-Schritte waren hierbei in Bezug zur jeweiligen Kante des äußeren Quaders berechnet worden. Es entstand eine Serie kongruenter Quader beginnend bei 25% und endend bei 75%. Zusätzlich konnte jeder beliebige innere Quader berechnet werden.

Mit jeder Berechnung eines inneren Quaders wurde auch ein Quotient aus den beiden Kompartimenten berechnet (siehe hierzu 3.4.4). Dieser Quotient beschreibt das Verhältnis von zentraler zu peripherer Aktivität. Insgesamt wurde damit ein Verlauf der Quotienten in Abhängigkeit vom Volumen der Quader berechnet. Damit konnte verfolgt werden, wie sich die Quotienten in Abhängigkeit von dem Volumen des inneren Quaders verhalten.

### 3.4.4 Berechnung des Zentral/Peripher-Quotienten $Q_{zp}$

Der innere Quader beschreibt das zentrale Kompartiment. Das Volumen dieses zentralen Kompartiments ist nach peripher hin definiert durch die Flächen des Quaders, nach medial durch die Konturfläche der Lunge. Für die Berechnung der volumenproportionalen Aktivität  $A$  werden aktivitätsbelegte Voxel somit nur dann berücksichtigt, wenn sie sowohl innerhalb des Quaders als auch innerhalb der Isokontur-Fläche liegen (vergl. Abb. 15).

Die volumenproportionale Aktivität  $A$  des zentralen (Index  $z$ ) und peripheren (Index  $p$ ) Kompartimentes wird mit den Gleichungen (1) und (2) beschrieben,

$$(1) \quad A_Z = C_Z / V_Z$$

$V$  entspricht dem Volumen,  $C$  entspricht den summierten Aktivitätsäquivalenten (vergl. 3.3).

Mit dem äußeren Quader wurde das periphere Kompartiment beschrieben. Sein Volumen wird durch das Volumen, das sowohl innerhalb des äußeren Quaders als auch innerhalb der Isokontur der Lunge liegt abzüglich des Volumens des inneren Quaders, also des zentralen Kompartimentes, definiert. Seine volumenproportionale Aktivität berücksichtigt somit nur Voxel, die innerhalb der Konturfläche aber außerhalb des inneren Quaders liegen.

$$(2) \quad A_P = C_P / V_P$$

Um die Belüftung der Peripherie als Aussage für die Qualität der Verneblung zu nutzen, wurde der Quotient  $Q_{ZP}$  der beiden volumenproportionalen Aktivitäten gebildet:

$$(3) \quad Q_{ZP} = A_Z / A_P$$

Der Quotient  $Q_{ZP}$  nimmt den Wert 1 an, wenn sowohl im Volumen des äußeren Quaders als auch im Volumen des inneren Quaders ein gleich hohes Aktivitätsäquivalent gemessen wird. Er ist kleiner als 1, wenn sich im peripheren Kompartiment ein höheres Aktivitätsäquivalent findet als im zentralen. Umgekehrt wird er größer als 1, wenn das zentrale Kompartiment ein höheres Aktivitätsäquivalent aufweist als das periphere.

Die Auswertung mit den größer werdenden, kongruenten inneren Quadern ermöglicht, einen Verlauf des Quotienten  $Q_{ZP}$  in Abhängigkeit vom Volumenverhältnis des zentralen zum peripheren Kompartiment zu beurteilen. Aus diesem „Wertespektrum“ wurde der Wert von

65% als Zahlenwert ermittelt, der eine befriedigende Trennung zwischen peripherem und zentralem Kompartiment erlaubt. Über eine 65%-ige Kantenlänge des inneren Quaders wird ein zentrales Volumen von  $0,65^3 = 0,275$ , also etwa 25% eingeschlossen. Damit verbleibt ein Volumen für das periphere Kompartiment von maximal 75%. Wegen der Krümmung der Isokonturfläche ist das äußere, periphere Volumen aber kleiner, so dass der innere 65%-Quader in der Regel ein peripheres Volumen von 65 bis 70% und ein zentrales Volumen von 35 bis 30% definiert.

### **3.4.5 „Randbestimmung“**

Mit der oben angeführte Methode wird das zentrale Kompartiment aus der Lunge herausgenommen. Eine weitere Möglichkeit, die periphere Deposition zu bestimmen, bietet der umgekehrte Weg, primär ein peripheres Randgebiet zu definieren.

Über die Isokontur-Fläche wird die Grenzfläche der Lunge beschrieben. Bei der Methode der „Randbestimmung“ dient die Isokontur als Ausgangsfläche zur Berechnung eines sich nach innen anschließenden „Randsaumes“. Dieser Randsaum wurde in einer Breite von 3, 4 und 5 Voxeln berechnet. Diese Berechnung wurde von dem Auswerteprogramm automatisch vorgenommen, also sowohl in den peripheren (lateral, anterior, posterior, kaudal und kranial) als auch in der medialen Konturfläche.

Im medialen Bereich liegen aber die großen Atemwege. Hier muss daher eine Korrektur erfolgen. Medial wurde, analog zu dem inneren Quader, der in der oben angeführten Methode das zentrale Kompartiment definiert hat, ein Zylinder einbeschrieben, der (in transversaler Schnittführung) eine ellipsoidale Grundfläche hatte. Die Größe des Ellipsoids und die Höhe des Zylinders konnten beliebig gewählt und damit den anatomischen Besonderheiten des Patienten optimal angepasst werden. Dadurch wurde das Volumen des Randsaums von zentral gelegenen Anteilen, die anatomisch-funktionell nicht der Lungenperipherie entsprechen können, ausgegrenzt. Die mit dieser Methode erhaltenen „Randsäume“ sind in den Abb. 16 und 17 illustriert.

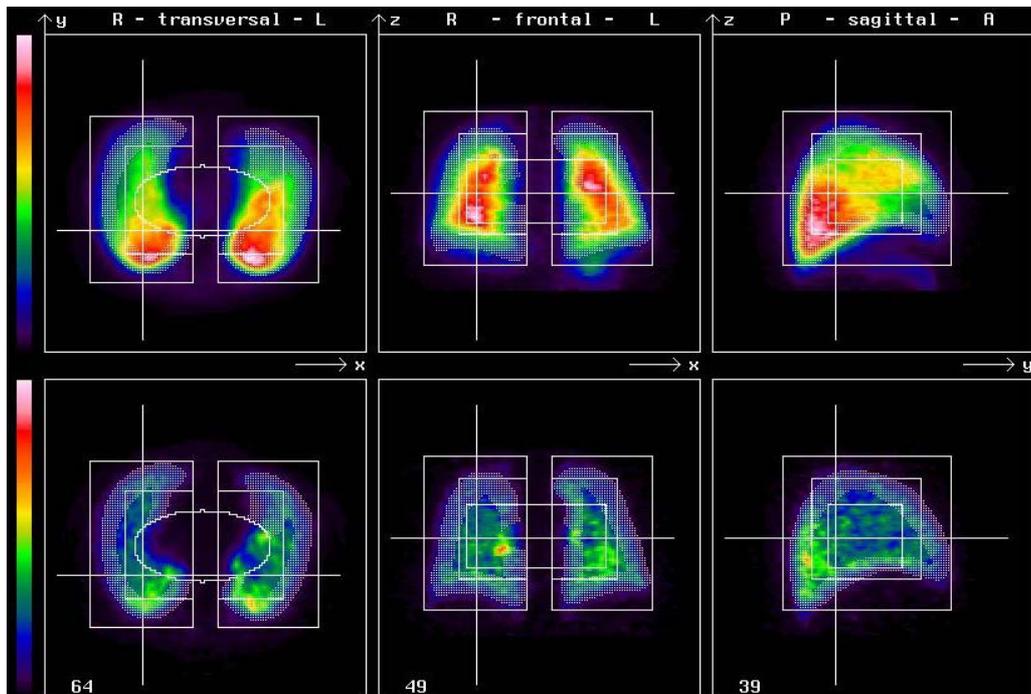


Abbildung 16: 5-Voxel-Randsaum: oben: Summationsbilder: der äußere Quader entspricht der äußeren Grenze. Im transversalen Bild ist medial eine Ellipse eingezeichnet, die beide Lungenflügel einbezieht, im frontalen und sagittalen Bild ist der Schnitt des Zylinders im Querdurchmesser in  $x$ - und  $y$ -Richtung dargestellt. In der unteren Bildreihe sind die Randbereiche in ausgewählten transversalen, frontalen und sagittalen Tomogrammen dargestellt (Pat. S.F.).

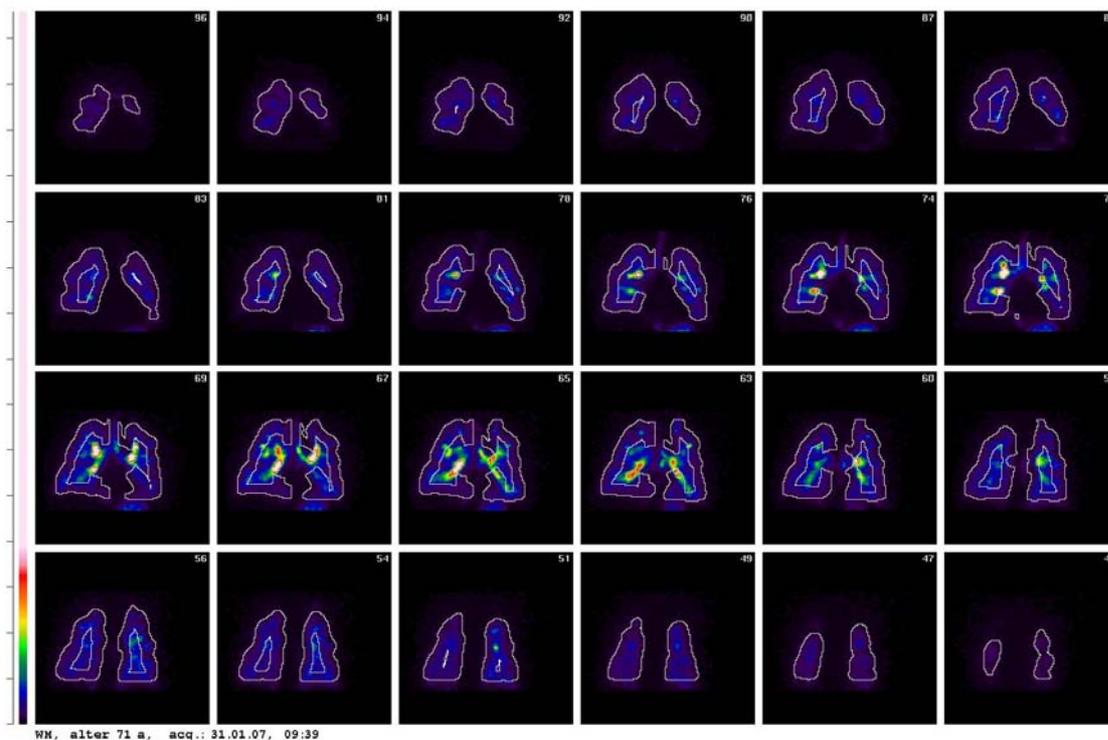


Abbildung 17: 5-Voxel-breiter Randsaum: Serie frontaler Bilder; eindeutige zentrale Depositionen (Pat. W.M.).

### 3.4.6 Berechnung des Quotienten $Q_{IR}$ : „Rest der Lunge“ / „Randsaum“

Zur Berechnung eines Quotienten wurden Mittelwerte der zentralen und peripheren Deposition berechnet. Daraus wurden Quotienten  $Q_{IR}$  berechnet, die eine Aussage über das Verhältnis der zentralen (i = „inneren“) zur peripheren (r = „Randsaum“) Deposition ermöglichen. Die Mittelwerte wurden wie folgt gebildet:

Für den Randsaum:

$$(4) \quad M_R = \frac{\sum_{i=1}^n E_i}{n}$$

$n$  = Anzahl der Voxel im Randsaum

$R$  = Randsaum

$E_i$  = Aktivitätsäquivalent im Voxel  $i$  im Randsaum der Lunge

Für den Rest, der Lunge:

$$(5) \quad M_I = \frac{\sum_{j=1}^m E_j}{m}$$

$m$  = Anzahl der Voxel in der Lunge abzüglich des Randsaumes

$I$  = Rest der Lunge, „Innen“

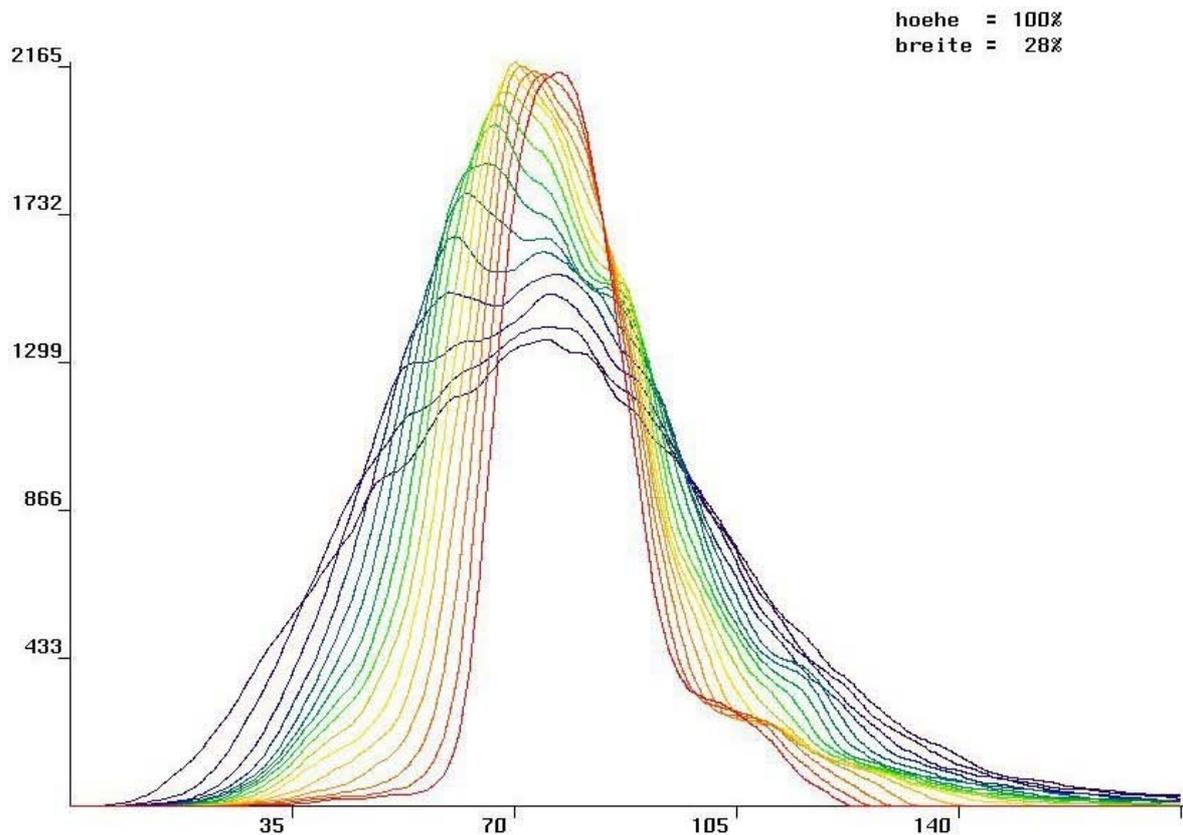
$E_j$  = Aktivitätsäquivalent im Voxel  $j$  im Rest der Lunge

Der Quotient  $Q_{IR}$  wurde wie folgt gebildet:

$$(6) \quad Q_{IR} = M_I / M_R$$

### 3.4.7 Analyse der Homogenität (Fraktalenanalyse)

Zur Beurteilung der Homogenität wurden jeweils 16 Intensitätshistogramme berechnet. Die Intensität der Belegung wurde in Würfeln mit einer Kantenlänge von 1 bis 16 Voxel berechnet, entsprechend zunehmenden Volumina von 1, 8, 27, ... bis 4096 Voxel Inhalt.



fraktal	voxel	kcnts	c/v	median	mittel	breite	p50
- 1-	39813	7903	198	79	80	35	75
- 2-	39813	7895	198	78	80	34	74
- 3-	39813	7877	198	78	80	32	74
- 4-	39780	7841	197	78	80	29	75
- 5-	39664	7783	196	78	79	27	75
- 6-	39333	7691	196	77	79	25	75
- 7-	38731	7560	195	77	79	23	76
- 8-	37903	7391	195	77	79	21	76
- 9-	36849	7182	195	77	79	20	75
- 10-	35518	6927	195	78	79	19	76
- 11-	33895	6624	195	78	79	17	77
- 12-	32043	6274	196	79	79	16	77
- 13-	29998	5890	196	79	80	15	78
- 14-	27807	5484	197	80	81	14	78
- 15-	25587	5071	198	81	81	13	79
- 16-	23400	4657	199	81	82	12	79
histogramm-hoehe	2150,	max. counts/voxel	634				

P.E.. 72 Jahre

acq.: 19.04.07, 11:05

11 MBq Tc-99m Pentacis

Abbildung 18: Fraktale eines Patienten (P.E.) mit homogener Deposition bis in die Peripherie

- fraktal: Größe der Kantenlänge;  
voxel: Anzahl der Voxel innerhalb der Lunge, die für die Berechnung berücksichtigt wurden;  
kcnts: „Zerfälle“ in Tausend, die in den berücksichtigten Voxeln gezählt wurden;  
c/v: Mittelwert der Intensitäten („Zerfälle“) pro Voxel;  
median: Median des Histogramms counts/voxel;  
mittel: Mittelwert des Histogramms counts/voxel ;  
breite: Breite des Histogramms auf mittlerer Höhe;  
p50: Mitte der Histogrammkurve bei 50% der maximalen Höhe

Solche Kurvenscharen von 16 Histogrammen sind in Abb. 18 und 19 wiedergegeben. Diese Intensitätshistogramme werden im Folgenden „Fraktale“ genannt. Die Aussagekraft der Fraktalen, insbesondere auch unter Berücksichtigung des Verhaltens der Kurvenscharen, wird im Kapitel 5.1.5 ("Aussage der Fraktalenanalyse") näher erläutert.

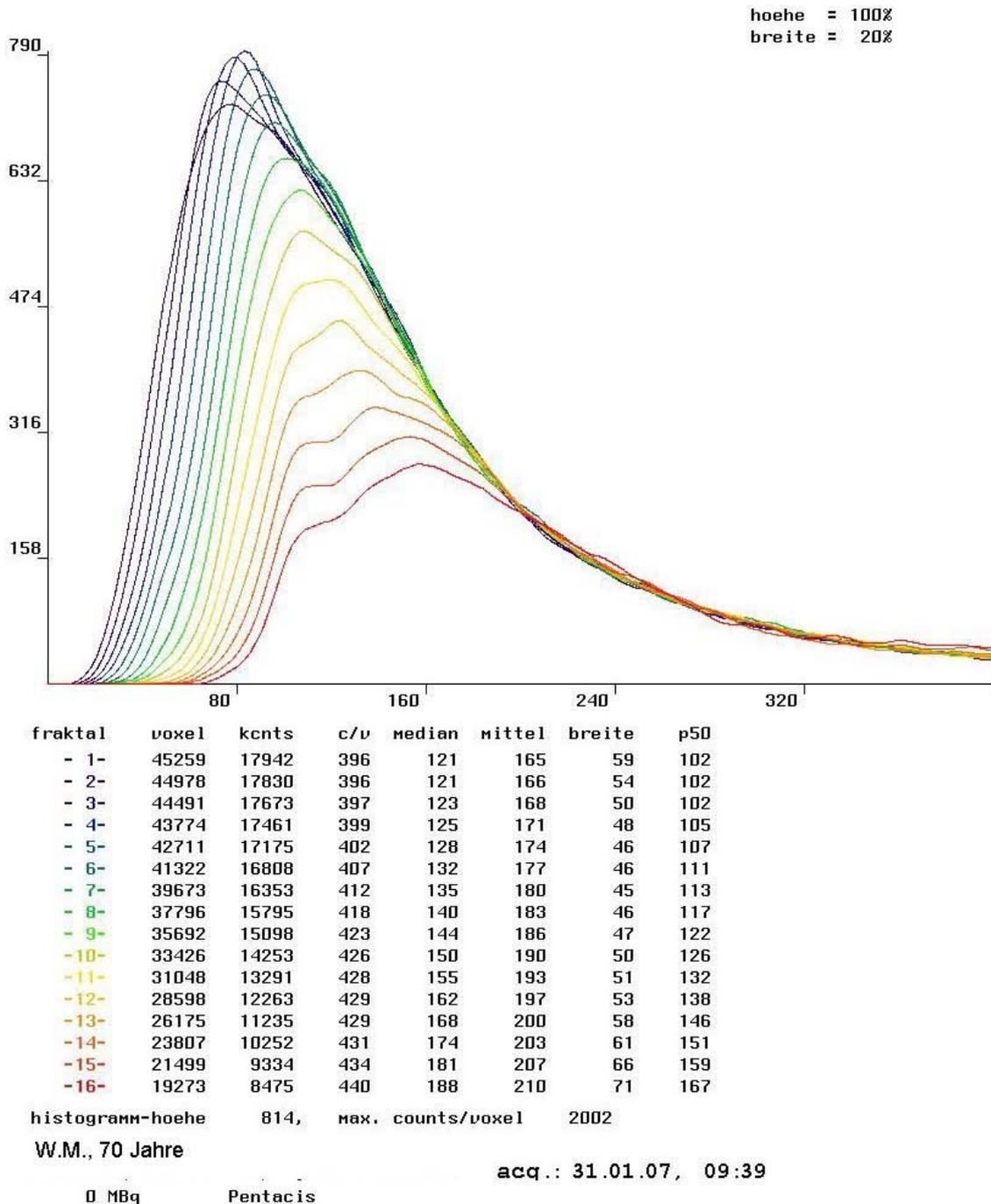


Abbildung 19: Fraktale eines Patienten (W.M.), der zentral und inhomogen deponiert hat. Legende siehe Abb. 18.

### 3.4.8 Gesamtbeurteilung des Depositionsverhaltens mit einem Score

Die beiden Verneblersysteme wurden nach einem einfachen Punkte-Score von drei erfahrenen Auswertern visuell bewertet. Bei den Quotienten  $Q_{ZP}$  und  $Q_{IR}$  wurde ein Score=0 vergeben, wenn die Analyse eine gute periphere Deposition ergab, ein Score=2 bei einer deutlichen zentralen Deposition und ein Score=1, wenn die Quantifizierung einen Wert im Graubereich ergab (die Grenzen werden im Ergebnisteil 4.4. beschrieben). In gleicher Weise wurde die Homogenität der Deposition nach der Fraktalen-Analyse bewertet, ein Score = 0 wurde für eine homogene Verteilung, ein Score = 2 für eine sehr inhomogene Verteilung und ein Score = 1 für eine intermediäre Homogenität im Graubereich vergeben.

Maximal differierte die Scorebewertung um 1 Grad, was bei insgesamt bei 7 Patienten und 12 Parametern der Fall war. In diesen Fällen wurde nach einer gemeinsamen Analyse der Tomogramme konsensual der Score festgelegt.

Von denselben Auswertern wurde das Depositionsverhalten bewertet. Für eine eindeutige zentrale Deposition wurde ein „Z“ vergeben, für eine gute periphere Deposition ein „P“. Wenn eine solche eindeutige Bewertung nicht möglich war, wurde ein „Z+P“ vergeben bzw. ein Kommentar hinzugefügt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gesamtdeposition und Aufnahmedauer

Um beurteilen zu können, wie gut der jeweilige Vernebler arbeitet, wurde der prozentuale Lungenanteil der Gesamtdeposition und die Aufnahmedauer gemessen. Die Gesamtdeposition gibt an, wie viel Aktivität von dem Patienten inhaliert wurde. Der prozentuale Anteil zeigt, wie viel von der inhalierten Aktivität in der Lunge deponiert wurde. Diese Angabe sagt nichts darüber aus, wie gut die Deposition in der Peripherie gelungen ist. Sie gibt jedoch einen Anhalt dafür, welche Effizienz der Vernebler hat. Alle Patienten haben in dieser Studie etwa gleich lang inhaliert.

Die Tab. 5 und 6 zeigen, wie sich die Parameter Gesamtcounts, Counts innerhalb der Lunge, prozentualer Anteil der in der Lunge deponierten Aktivität, Aufnahmezeit je Bild, Zählrate pro Sekunde und Kopf über der Lunge und die Aktivität, die zur Verneblung zur Verfügung stand, für den jeweiligen Vernebler verhalten.

<b>Initialen</b>	<b>kCnts_ L</b>	<b>%-Mitte</b>	<b>kCnts_ges</b>	<b>%-unten</b>	<b>%-oben</b>	<b>t</b>	<b>Z</b>
S.A.	5936	81,8	7258	15,2	2,7	40	1512
Fi.H.	459	67,2	681	23,8	8,6	60	76
R.H.	4073	90,2	4506	8,6	1,0	40	940
D.B.	3900	95,6	4071	3,1	1,1	60	566
Z.W.	2108	93,1	2266	4,8	1,9	50	377
R.I.	1985	94	2107	4,6	1,2	40	439
H.U.	1920	90,1	2124	7,4	2,2	40	443
S.P.	2527	86,6	2919	10,0	3,1	50	486
Fr.H.	884	88,2	1002	6,7	4,7	60	139
R.L.	1538	93,7	1638	3,9	2,2	60	228
C.M.	1766	93,3	1888	4,6	1,8	40	394
G.R.	2465	94,1	2619	5,1	0,6	40	545
<b>Mittelwert</b>	<b>2463</b>	<b>89,0</b>	<b>2757</b>	<b>8,0</b>	<b>1,5</b>	<b>48</b>	<b>512</b>

*Tabelle 5: Patientengruppe, die mit VENTICIS II inhaliert haben; Legende siehe unten (AKITA-Gruppe)*

<b>Initialen</b>	<b>kCnts _ L</b>	<b>%-Mitte</b>	<b>kCnts_ges</b>	<b>%-unten</b>	<b>%-oben</b>	<b>t</b>	<b>Z</b>
K.W.	2929	74,4	3938	25,6	0,0	40	820
S.E.	2014	52,8	3805	46,0	1,0	40	794
S.F.	3923	87,5	4486	10,7	1,6	40	934
E.R.	3873	64,9	5946	32,1	2,6	50	995
W.M.	4869	81,1	5993	17,8	1,0	60	833
H.E.	4835	82,6	5835	12,1	5,0	60	813
R.G.	2213	84,6	2606	9,9	5,1	60	363
P.P.	7341	86,2	8497	11,5	2,1	30	2366
K.D.	2336	80,9	2878	14,8	3,9	40	590
P.E.	2548	75,0	3392	22,9	1,9	40	699
M.R.	7436	86,4	8580	10,5	2,8	60	1195
<b>Mittelwert</b>	<b>4028</b>	<b>78,0</b>	<b>5087</b>	<b>20,0</b>	<b>2,3</b>	<b>47</b>	<b>946</b>

*Tabelle 6: Patientengruppe, die mit AKITA inhaliert hat:*

*kCnts\_L: aufgenommene Impulse in der Lunge (in tausend)*

*kCnts\_ges : gesamt aufgenommene Impulse (in tausend)*

*%-Mitte: prozentualer Anteil der in der Lunge deponierten Aktivität*

*%-unten: prozentualer Anteil der im Bereich des Magens deponierten Aktivität*

*%-oben: prozentualer Anteil der im Bereich des Oropharynx deponierten Aktivität*

*t: Aufnahmedauer pro Bild in Sekunden*

*Z: Zählrate pro Sekunde und Kopf über dem Lungenareal*

Mit dem AKITA-Vernebler wurde von den Patienten eine knapp doppelt so hohe Aktivität inhaliert wie mit dem VENTICIS II. Davon wurden beim AKITA 78% in der Lunge deponiert, während es beim VENTICIS II 89% waren. Es zeigt sich, dass dieser Unterschied durch ein 12% höhere Deposition (8% mittlere prozentuale kaudale Deposition bei VENTICIS II und 20% bei AKITA) in der kaudalen Region und damit einer Deposition im Magen erklärt wird. Die kraniale oder auch orale Deposition ist bei beiden System in etwa gleich (1,5% mittlere prozentuale kraniale Deposition bei VENTICIS II und 2,3% bei AKITA).

Trotz der etwas niedrigeren relativen Lungendeposition wurde beim AKITA eine fast doppelt so hohe Aktivitätsdeposition in der Lunge erreicht. Die mittlere Aufnahmedauer pro Bild ist mit 48 s bzw. 47 s bei beiden Systemen fast gleich lang.

## **4.2 Beurteilung der peripheren Depositionen**

Um die periphere Deposition beurteilen zu können, wurden die Quotienten  $Q_{ZP}$  und  $Q_{IR}$  gebildet, die in Teil 3.4.4 und 3.4.6 definiert sind. Mit diesen Quotienten werden Aktivitätsäquivalente zwischen einem zentralen (Z) und einem peripheren (P) Kompartiment bzw. zwischen einem Randsaum (R) und dem restlichen inneren Volumen (I) quantifiziert. Für die Berechnung dieser Quotienten müssen die Lungengrenzen möglichst korrekt bestimmt sein. Zur Beurteilung der Richtigkeit der Lungengrenzen wurden die aus der Anzahl der Voxel berechneten Lungenvolumina mit den gemessenen Lungenvolumina verglichen, soweit diese bekannt waren. Wie in der Diskussion (Teil 5.1.1) gezeigt wird, konnten die Lungengrenzen szintigraphisch in sehr guter Übereinstimmung mit gemessenen Lungenvolumina bestimmt werden.

### **4.2.1 Quotienten $Q_{ZP}$ aus der Analyse mit Quadern**

Ist der Quotient  $Q_{ZP} = 1$ , sind die in den Bronchien und dem Lungengewebe deponierten Aktivitätsäquivalente in beiden Kompartimenten gleich groß. Ist  $Q_{ZP} > 1$ , wurde zentral mehr Aktivität abgelagert, was einer zunehmenden zentralen Deposition entspricht. Ein Quotient  $Q_{ZP} < 1$  bedeutet, dass in der Peripherie mehr Aktivität deponiert wurde als zentral. Quotienten  $< 1$  sind bei guter peripherer Deposition zu erwarten, weil die Oberfläche, auf der das Aerosol deponiert wird, in der Peripherie der Lunge wesentlich größer ist als zentral (siehe 5.1.2).

In den Abb. 20 und 21 sind die Quotienten  $Q_{ZP}$  als Kurve über der prozentualen Kantenlänge des inneren Quaders dargestellt. Es zeigt sich, dass  $Q_{ZP}$  bei fast allen Patienten kontinuierlich ansteigt. Bei vier Patienten, die mit AKITA inhaliert hatten, liegt  $Q_{ZP}$  für alle Quaderverhältnisse über 1,5. Bei der visuell-qualitativen Bewertung zeigte sich bei diesen Patienten eine eindeutige, ausgeprägte zentrale Deposition. Bei zwei Patienten, die mit VENTICIS II inhaliert hatten, war eine mäßig ausgeprägte zentrale Deposition nachweisbar. Bei diesen Patienten lag  $Q_{ZP}$  bis zu einer Kantenlänge des inneren Quaders von 55% unter 1,5, ab einer Länge von 65% lag der Quotient  $Q_{ZP}$  über 1,5. Deshalb wurde als Grenzwert zur Unterscheidung zwischen gleichmäßiger Deposition und zentral betonter Deposition ein Wert von

$$(7) \quad Q_{ZP}(65) > 1,5$$

gewählt, wobei der Quotient bei einer relativen Kantenlänge von 65% berechnet wurde.

In Abb. 20 und 21 zeigt sich ein relativ gleichmäßiger Verlauf des Quotienten  $Q_{ZP}$  für die Patienten, bei denen eine ausreichend gute periphere Deposition nachzuweisen war. Klar abgegrenzt sind im gesamten Verlauf die Patienten, bei denen sich das Aerosol zentral deponiert hat. Für ein inneres Kompartiment mit einer relativen Kantenlänge von nur 25% ist aber die Abgrenzung für Patienten unscharf, die weder eindeutig zentral noch peripher gut deponiert hatten. Eine bessere Differenzierung gelingt erst, wenn das innerer Kompartiment ein größeres Volumen umschließt. Eine relative Kantenlänge von 65% (des inneren Quaders im Vergleich zum äußeren Quader) ergab eine brauchbare Differenzierung. Der innere Quader sollte, um das zentrale Kompartiment wiederzugeben, die großen Atemwege einschließen. Diese Bedingung ist bei einer kleinen Größe des inneren Quaders nicht erfüllt. Bei einer großen Größe bezieht der innere Quader zu viele periphere Lungenbereiche mit ein. Bei dem 65%-Wert darf man davon ausgehen, dass sich der Bronchialbaum weitgehend aufgeteilt hat. Wie in Teil 3.4.4 bereits erläutert, wird durch die 65%ige Kantenlänge ein zentrales Kompartiment mit einem Volumen von etwa 30 - 35% umschrieben. Das periphere Kompartiment nimmt folglich ein Volumen von etwa 65 - 70% ein. Damit wird die Peripherie gut wiedergegeben.

Betrachtet man nun die Quotienten der jeweiligen Patientengruppe bei 65%-iger Kantenlänge des inneren Quaders, so haben in der AKITA-Gruppe (Abb. 21) 4 Patienten einen Quotienten  $\geq 1,5$ . Das bedeutet, 4 Patienten haben zentral deponiert. Die anderen Patienten dieser Gruppe haben einen Quotienten zwischen 1 und 1,5, wobei bei 5 Patienten der Quotient zwischen 1 und 1,25 beträgt und bei 2 Patienten zwischen 1,25 und 1,5.

Im Vergleich hierzu finden sich in der VENTICIS II-Gruppe (Abb. 20) 2 Patienten mit Werten  $\geq 1,5$  und 2 Patienten mit Werten zwischen 1,25 und 1,5. Bei den restlichen 8 Patienten liegt der Quotient zwischen 0,75 und 1,25.

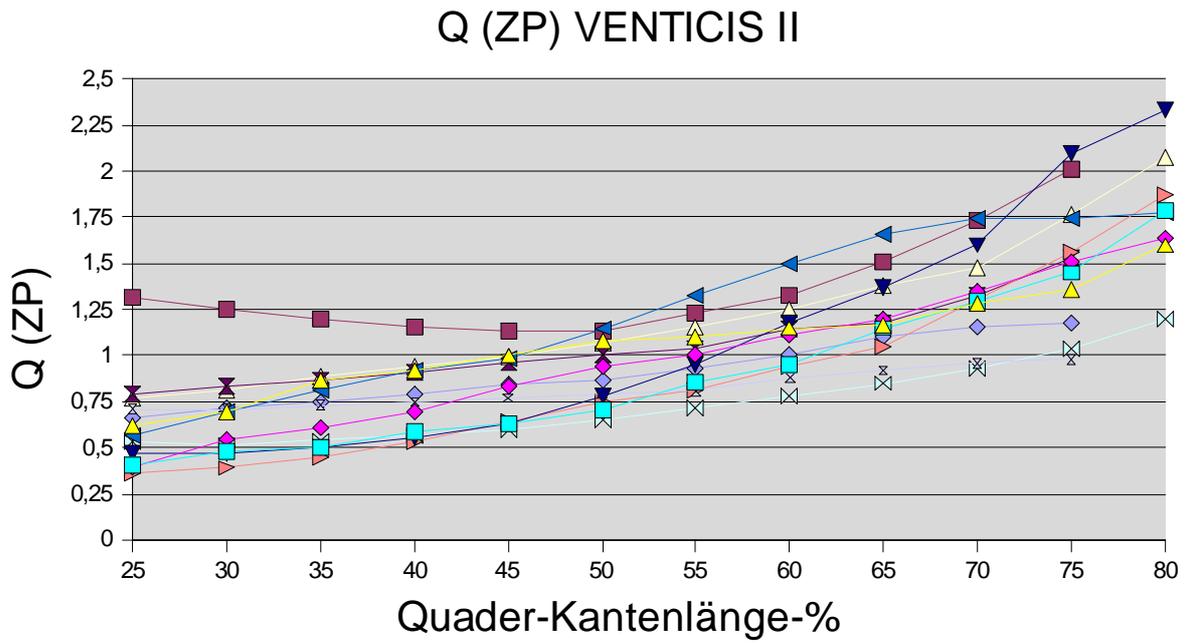


Abbildung 20: Patientengruppe VENTICIS II, Verlauf der Quotienten in Abhängigkeit vom Volumen des inneren (zentralen) Quaders (Kompartiments)

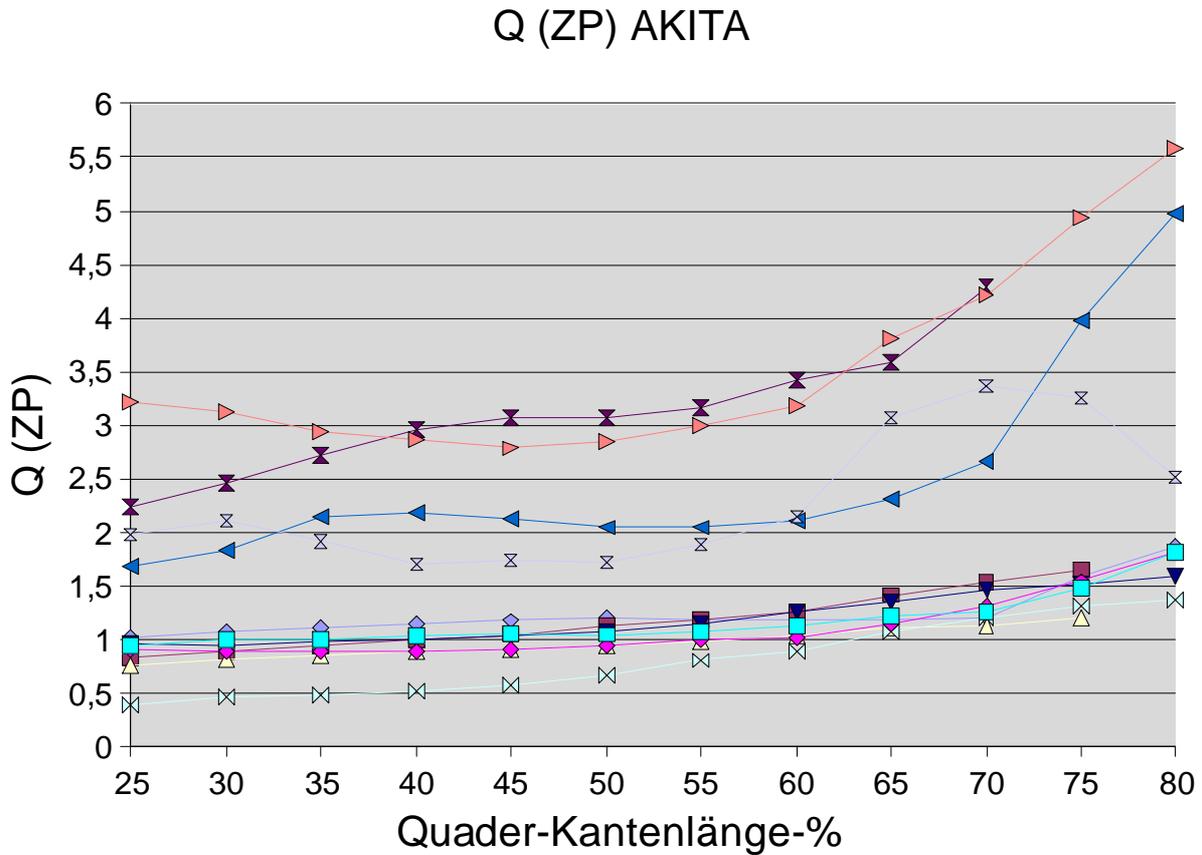


Abbildung 21: Patientengruppe AKITA, Verlauf der Quotienten in Abhängigkeit vom Volumen des inneren (zentralen) Quaders (Kompartiments)

Bei einem  $Q_{ZP} \geq 1,5$  ist die Deposition zentral mindestens 1,5fach höher als peripher, solche Quotienten wurden als zentrale Deposition gewertet. Die Deposition ist zentral mindestens 1,5-fach höher als peripher. Werte zwischen 1,25 und 1,5 scheinen eine „Grauzone“ zu bilden. Bei diesen Werten kann eine zentrale Deposition vorliegen. Es ist aber nicht auszuschließen, dass in der Peripherie ebenfalls gut deponiert wurde. Ein Quotient von  $\leq 1,25$  bedeutet eine ausreichend gute periphere Deposition. Dieser Wertebereich nähert sich soweit der 1 an, dass von einer ausreichenden peripheren Deposition gesprochen werden kann. Die Mittelwerte von  $Q_{ZP}$  betragen für die VENTICIS-Gruppe 1,21, für die AKITA-Gruppe 1,93.

#### **4.2.2 Quotient $Q_{IR}$ zur Beurteilung der Deposition mithilfe eines „Randsaums“**

Der Quotient  $Q_{IR}$  wurde für einen Randsaum von 3, 4 und 5 Voxeln Dicke berechnet. Die Breite eines Voxels war für alle Patienten einheitlich. Das Verhalten der Quotienten  $Q_{IR}$  in Abhängigkeit von der Dicke des Randsaums ist für die VENTICIS II- und die AKITA-Gruppe in Abb. 22 und 23 dargestellt. Bei einer Randsaumdicke von drei Voxeln ist  $Q_{IR}$  in beiden Patientengruppen  $> 1,4$ . Mit zunehmender Dicke wird  $Q_{IR}$  kleiner und erreicht minimale Werte von 1,12 in der VENTICIS II-Gruppe und 1,16 in der AKITA-Gruppe. Die Mittelwerte nehmen ab von 1,69 auf 1,38 in der VENTICIS II- und von 1,91 auf 1,67 in der AKITA-Gruppe.

$Q_{IR} > 1$  bedeutet, dass zentral mehr Aktivität deponiert wurde als peripher. Diese Analyse ergibt, dass mit dem herkömmlichen VENTICIS-II-System im Mittel eine bessere periphere Aerosol-Deposition erreicht wurde als mit dem AKITA-System. Quotienten gleich oder kleiner als eins wurden im Unterschied zu  $Q_{ZP}$  nicht errechnet. Die Unterschiede in der Analyse mit dem inneren Quader,  $Q_{ZP}$ , und über die Berechnung der Randsaumaktivität,  $Q_{IR}$ , werden in Teil 5.1.4 diskutiert.

Minimalwert ist in der VENTICIS II-Gruppe ein Quotient  $Q_{IR}$  für den 5-Voxel-Randsaum von 1,12 und bei der AKITA-Gruppe von 1,16.

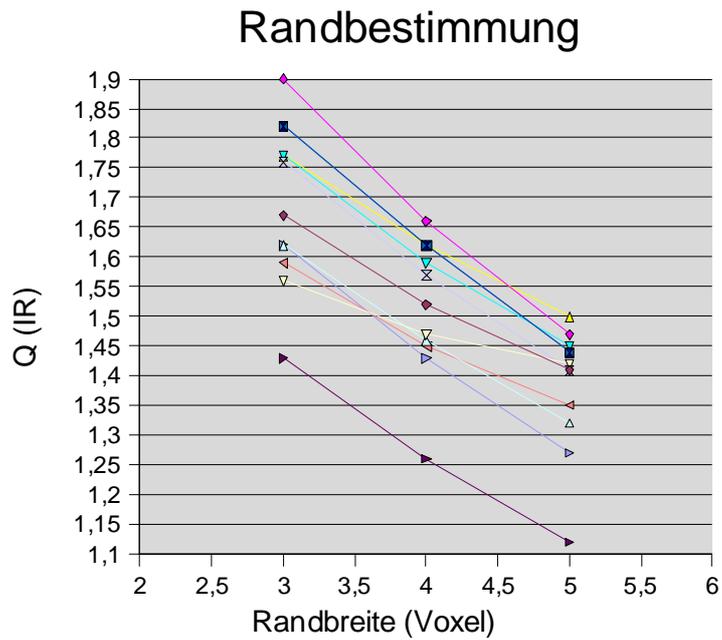


Abbildung 22: Verhalten des Quotienten  $Q_{IR}$  für verschiedene Dicken des Randsaums in der Patientengruppe VENTICIS II

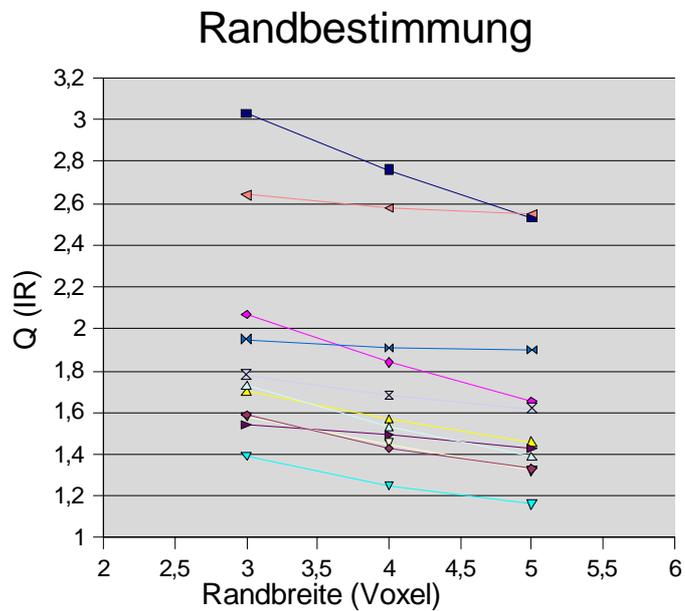


Abbildung 23: Verhalten des Quotienten  $Q_{IR}$  für verschiedene Dicken des Randsaums in der Patientengruppe AKITA

Der 5-Voxel-Randsaum schließt ein ausreichend großes peripheres Volumen ein. Sowohl bei dem 3- als auch bei dem 4-Voxel-Randsaum ist der Quotient  $Q_{IR}$  im Mittel  $> 1,5$ . Das bei dieser geringen Dicke erfasste periphere Volumen ist zu klein. Der Mittelwert des Quotienten  $Q_{IR}$  nimmt in der VENTICIS-Gruppe von 1.69 auf 1.52 und 1.38 ab, in der AKITA-Gruppe von 1.91 auf 1.77 bis auf 1.67 ab, wenn die Randsaumdicke 3, 4 oder 5 Voxel breit gewählt wird. Bei einer Zunahme der Randsaumdicke von 3 auf 5 Voxel nimmt  $Q_{IR}$  im Mittel um 18% (VENTICIS) bzw. um 13% ab (AKITA).

In der AKITA-Gruppe finden sich einige „Ausreißer“, die einen Quotienten  $Q_{IR} \geq 1,75$  haben. Das bedeutet, dass hier die Deposition im Randsaum weniger als halb so hoch war wie im restlichen Lungengebiet. Wenn nun der Randsaum die Peripherie wiedergibt, kann bei Werten  $\geq 1,75$  von einer sehr schlechten peripheren Deposition ausgegangen werden, je näher sich der Quotient  $Q_{IR}$  1 nähert um so besser ist die periphere Deposition. Werte, die  $\leq 1,35$  sind, können sicher als ausreichende periphere Deposition angesehen werden. Diese Werte wurden mit dem VENTICIS II bei vier und mit dem AKITA bei drei Patienten erzielt. Diese Angaben treffen nur beim Randsaum mit 5 voxel zu.

Die Werte zwischen 1,35 und 1,75 müssen folglich genauer betrachtet werden. Sie bilden einen „Grauzonenbereich“, bei dem nicht eindeutig zwischen peripherer und zentraler Deposition unterschieden werden kann. In der Diskussion wird hierauf näher eingegangen.

Die Mittelwerte von  $Q_{IR}$  betragen für die VENTICIS-Gruppe 1,38, für die AKITA-Gruppe 1,67.

### ***4.3 Quantifizierung der Homogenität über die „Fraktalenanalyse“***

Die „Fraktalen“  $F(k)$  sind Intensitätshistogramme von Würfeln mit der Kantenlänge  $k$  (in Voxel-Einheiten). Ausgewertet wurden Fraktale mit der Kantenlänge von 1 Voxel ( $k = 1$ ) bis 16 Voxel ( $k = 16$ ). Der Kurvenverlauf der Fraktalen wird sowohl von dem Ausmaß einer zentralen Deposition als auch von der Homogenität der Verteilung beeinflusst.

Bei der Berechnung der Fraktalen wurde alle Voxel berücksichtigt, die innerhalb der Isokonturfläche lagen, die die Lungengrenze beschreibt. Für jeden Patienten wurde die Kurvenschar der Fraktalen  $F(k)$ ,  $k = 1$  bis 16, dargestellt. Beispiele sind in den Abb. 18 und 19 wiedergegeben. Bei einem Teil der Patienten blieb das Maximum der Kurvenschar etwa

gleich (Abb. 18), bei den anderen Patienten verschob es sich nach rechts mit zunehmender Größe von k als Ausdruck einer zunehmenden Verschlechterung der Homogenität. Um diesen Effekt quantitativ zu beschreiben, wurde zunächst die Differenz der Mediane der Fraktalen F(1) und F(1) berechnet

$$(8) \quad \text{Med\_diff} = \text{Med}(F(16)) - \text{Med}(F(1))$$

und daraus die prozentuale Verschiebung des Medians, PVM, berechnet als Quotient der Differenz der Medianwerte für den Median der Fraktale F(16) und F(1), bezogen auf den Median von F(1), berechnet

$$(9) \quad \begin{aligned} \text{PVM} &= \text{Med\_diff} / \text{Med}(F(1)) * 100 \\ &= ( \text{Med}(F(16)) - \text{Med}(F(1)) ) / \text{Med}(F(1)) * 100 \end{aligned}$$

Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in den Tabellen 7 und 8 für die Patienten der VENTICIS-II- und der AKITA-Gruppe wiedergegeben.

<b>Initialen</b>	<b>Medianbereich</b>	<b>Med_diff</b>	<b>PVM (%)</b>
S.A.	182-195	7	3,9
Fi.H.	24-29	5	20,8
R.H.	123-132	9	7,3
D.B.	84-87	3	3,6
Z.W.	49-56	7	14,3
R.I.	214-241	27	12,6
H.U.	45-54	9	20,0
S.P.	42-46	4	9,5
Fr.H.	10-12	2	20,0
R.L.	29-32	3	10,3
C.M.	47-51	4	8,5
G.R.	69-78	9	13,0
<b>Mittelwert</b>		<b>7,4</b>	<b>12</b>

*Tabelle 7: Ergebnis der Fraktalenanalyse für die VENTICIS-II-Gruppe.*

*Medianbereich: Spannweite der Mediane aller Fraktalen, Med(F1) bis Med(F(16))*

*Med\_diff: Differenz der Mediane der Fraktalen F(16) und F(1)*

*PVM: prozentuale Verschiebung des Medians*

Initialen	Medianbereich	Med_diff	PVM (%)
K.W.	107-116	9	8,4
S.E.	38-45	7	18,4
S.F.	113-121	8	7,1
E.R.	279-318	39	14,0
W.M.	121-188	67	55,4
H.E.	175-228	53	30,3
R.G.	58-70	12	20,7
P.P.	131-190	59	45,0
K.D.	60-68	8	13,3
P.E.	79-81	2	2,5
M.R.	211-253	42	20,0
<b>Mittelwert</b>		<b>27,8</b>	<b>21,4</b>

*Tabelle 8: Ergebnis der Fraktalenanalyse für die AKITA-Gruppe.  
Erläuterung s. Tab. 7*

In der VENTICIS-II-Gruppe wurde eine Verschiebung des Medians um 5% oder weniger bei 2 Patienten, um 5 – 15% bei 7 und > 15% bei 3 Patienten beobachtet. Der Mittelwert der Verschiebung betrug 12%. In der AKITA-Gruppe zeigte nur 1 Patient eine Verschiebung < 5%, 4 Patienten eine Verschiebung zwischen 5 und 15% und die restlichen 6 Patienten eine Verschiebung > 15%. Der Mittelwert lag bei 21.4%. Diese **quantitative** Analyse ergab, dass die Homogenität der Aerosol-Deposition bei dem VENTICIS-II-System besser war als bei dem AKITA-System, ein Befund, der sich mit der **qualitativen** Beurteilung deckte.

#### **4.4 Beurteilung des Depositionsverhaltens mit einem Punkte-Score**

Wie im Methodenteil 3.4.8 beschrieben, wurden die quantitativen Parameter des Depositionsverhaltens  $Q_{ZP}$ ,  $Q_{IR}$  und die prozentuale Verschiebung der Mediane der Fraktalen, PVM, mit einem Score von 0 bis 2 bewertet. Eine Verschiebung < 5% wurde mit einem Score von 0, PVM > 15% mit 2, Werte dazwischen mit einem Score von 1 bewertet. Ein Quotienten  $Q_{ZP} < 1,25$  wurde mit dem Score 0, > 1,5 mit 2, Werte dazwischen mit einem Score = 1 bewertet. Ein Quotient  $Q_{IR} < 1,2$  wurde mit Score = 0, > 1,4 mit 2, Werte dazwischen einem Score = 1 bewertet. Das Ergebnis dieser Bewertung ist in Tab. 9 und 10 zusammengestellt.

Initialen	Q <sub>ZP</sub>	Q <sub>IR</sub>	PVM	Q <sub>ZP</sub> - Score	Q <sub>IR</sub> - Score	Q <sub>ZP</sub> + Q <sub>IR</sub>	visuell	PVM- Score	Gesamt- Score
S.A.	1,1	1,41	3,9	0	2	2	P	0	2
Fi.H.	1,51	1,42	20,8	2	2	4	Z	2	6
R.H.	1,38	1,32	7,3	1	1	2	P	1	3
D.B.	0,85	1,12	3,6	0	0	0	P	0	0
Z.W:	1,18	1,35	14,3	0	1	1	P	1	2
R.I.	1,05	1,44	12,6	0	2	2	P	1	3
H.U.	1,66	1,41	20,0	2	2	4	Z	2	6
S.P.	0,92	1,44	9,5	0	2	2	P	1	3
Fr.H.	1,37	1,47	20,0	1	2	3	? eher P	2	5
R.L.	1,20	1,45	10,3	0	2	2	P	1	3
C.M.	1,15	1,50	8,5	0	2	2	P	1	3
G.R.	1,17	1,27	13,0	0	1	1	? eher P	1	2

*Tabelle 9: Punkt-Score für das Depositionsverhalten der Patientengruppe VENTICIS:  
Punktevergabe für den Score: 0 = peripher, 1 = intermediär, 2 = zentral  
Gesambeurteilung: 0-3 = gut, 4 = intermediär, 5-6 = schlecht*

Initialen	Q <sub>ZP</sub>	Q <sub>IR</sub>	PVM	Q <sub>ZP</sub> - Score	Q <sub>IR</sub> - Score	Q <sub>ZP</sub> + Q <sub>IR</sub>	visuell	PVM- Score	Gesamt- Score
K.W.	1,17	1,33	8,4	0	1	1	?, Z+P	1	2
S.E.	1,41	1,32	18,4	2	1	3	P	2	5
S.F.	1,10	1,39	7,1	0	1	1	P	1	2
E.R.	1,07	1,43	14,0	0	2	2	P	1	3
W.M.	3,59	2,55	55,4	2	2	4	Z	2	6
H.E:	3,81	1,90	30,3	2	2	4	Z	2	6
R.G.	2,31	1,62	20,7	2	2	4	Z	2	6
P.P.	3,06	2,53	45,0	2	2	4	Z	2	6
K.D:	1,35	1,65	13,3	1	2	3	?, eher P	1	4
P.E.	1,15	1,16	2,5	0	0	0	P	0	0
M.R.	1,21	1,46	20,0	0	2	2	?, P, Flecken!	2	4

*Tabelle 10: Punkte-Score für das Depositionsverhalten der Patientengruppe AKITA.  
(Erläuterung s. Tab. 9)*

Bei 2 Patienten der VENTICIS-Gruppe und 4 Patienten der AKITA-Gruppe wurde visuell eine deutliche zentrale Deposition festgestellt (Bewertung „Z“). Bei diesen Patienten wurde

sowohl der Quotient  $Q_{ZP}$  als auch der Quotient  $Q_{IR}$  mit dem Score „2“ bewertet als quantitativer Ausdruck einer zentralen Deposition. Bei drei Patienten ergab die Score-Summe den Wert 3, 2 dieser Patienten wurden visuell mit „eher P“ klassifiziert, der dritte Patient ohne Einschränkung mit „P“. Bei den Patienten mit „eher P“ war der Score für  $Q_{ZP}$  1, bei dem Patienten mit uneingeschränkt „P“ war dagegen der Score für  $Q_{IR}$  1. Bei einem Patienten mit einem Summenscore von 1 konnte visuell zwischen peripherer und zentraler Deposition nicht klar differenziert werden, die visuelle Bewertung war dementsprechend „Z+P“. Ein anderer Patient mit einem Summenscore von 2 wurde visuell als „P“ klassifiziert mit der Bemerkung „fleckige Deposition“. Die übrigen Patienten mit visuell uneingeschränkter Bewertung mit „P“ hatten Summen-Scores zwischen 0 und 2, wobei oft der Score von  $Q_{ZP}$  0 war, während der Score für  $Q_{IR}$  1 oder sogar 2 war, also von  $Q_{ZP}$  deutlich abwich.

Insgesamt zeigt diese Analyse, dass der Quotient  $Q_{ZP}$  mit der visuellen Bewertung deutlich besser übereinstimmte, lediglich bei einem Patienten der AKITA-Gruppe (S.E.) stimmten  $Q_{IR}$  und der visuelle Eindruck besser überein.

Alle Patienten, die nach dem visuellen Eindruck zentral deponiert hatten, hatten nach der quantitativen Bewertung der Homogenität mit der „Fraktalen-Analyse“ auch eine schlechte Homogenität der Deposition mit einem Score für PVM von einheitlich 2. 2 Patienten der VENTICIS-Gruppe und 1 Patient der AKITA-Gruppe hatten einen Score 0 für PVM als Ausdruck einer sehr guten Homogenität. Von 3 Patienten mit schlechter Homogenität waren 2 als „eher P“ bewertet worden. Der dritte Patient (S.E., AKITA-Gruppe) war visuell als „P“ bewertet worden, hatte aber als Summen-Score von  $Q_{ZP}$  und  $Q_{IR}$  einen Wert 3.

Für die Gesamtbewertung wurden die Score-Punkte von  $Q_{ZP}$ ,  $Q_{IR}$  und PVM summiert. Demnach wurde das gesamte Depositionsverhalten in der VENTICIS-Gruppe bei 9 Patienten mit einem Wert zwischen 0 und 3 als „gut“ bewertet, bei 3 Patienten mit einem Score von 5 oder 6 als „schlecht“. In der AKITA-Gruppe wurde die Deposition nur bei 4 Patienten mit „gut“, bei 5 mit „schlecht“ und bei 2 mit „intermediär“ bewertet.

Bei allen 6 Patienten mit visuell „zentraler Deposition“ zeigte die Fraktalanalyse eine eindeutig inhomogene Deposition an, bei all diesen Patienten ergab auch der Summen-Score aus  $Q_{IR}$  und  $Q_{ZP}$  den Wert 4 als quantitativer Ausdruck einer zentralen Deposition. Bei 11 Patienten mit visuell guter peripherer Deposition, Bewertung „P“, ergab die quantitative Analyse einen Summenscore für  $Q_{ZP}$  und  $Q_{IR}$  von 0 – 2, und die Quantifizierung der Homogenität ergab einen Score zwischen 0 und 1. Damit ergab die quantitative Bewertung des Depositionsverhaltens einen Score zwischen 0 und 3. Somit stimmte bei 17 von 23

Patienten das Ergebnis der visuellen Bewertung mit dem Ergebnis der quantitativen Analyse überein.

Bei 6 Patienten ergaben sich Unterschiede. Bei 5 dieser 6 Patienten war die visuelle Bewertung nicht eindeutig, sie wurden mit „eher P“ bzw. „Z+P“ bewertet. 1 Patient hatte wegen einer eindeutig inhomogenen Belegung den Gesamt-Score 5. 2 Patienten hatten bei zufriedenstellender Homogenität einen Gesamt-Score von 2, bei 2 weiteren Patienten war der Gesamt-Score mit 4 intermediär. Der sechste Patient (S.E., AKITA-Gruppe) war visuell als „P“ bewertet worden. Der Summen-Score von  $Q_{ZP}$  und  $Q_{IR}$  war für diesen Patienten 3, das Ergebnis der Homogenitäts-Analyse ergab eine ungenügende Homogenität mit einem Score 2. Somit wurde im Gesamt-Score dieser Patient mit 5 bewertet, die erzielte Deposition wurde also insgesamt mit „schlecht“ beurteilt. Bei diesem Patienten war eine sehr hohe Aktivität im Magen gemessen worden, die 46% der Gesamtaktivität betrug (Tab. 6). Somit ist die wahrscheinlich zutreffende Erklärung für die „Diskrepanz“ zwischen visueller Bewertung und quantitativer Analyse die insgesamt unzureichende Deposition in der Lunge.

#### **4.5 Raumluftkontamination**

Die Raumluftkontamination wurde abgeschätzt, indem der Mundschutz des Untersuchers ausgemessen wurde. Aus der gemessenen Aktivität wurde eine Äquivalentdosis berechnet. In Tab. 11 und 12 werden die Ergebnisse für die Patientengruppen zusammengefasst. Bei 3 Patienten erfolgt diese Messung nicht.

Für den VENTICIS II-Vernebler wurde eine Raumluftaktivität von durchschnittlich 256 Bq gemessen mit einem Minimalwert von 12 Bq und einem Höchstwert von 606 Bq. Die Äquivalentdosis H der dadurch bewirkten Strahlenexposition des Personals betrug im Durchschnitt 4,2 nSv.

Für den AKITA-Vernebler wurde eine durchschnittliche Raumluftaktivität von 4252 Bq gemessen mit einem Minimalwert von 306 Bq und einem Höchstwert von 14120 Bq. Die Raumluftaktivität war hier wesentlich höher als beim VENTICIS II, allerdings war die Äquivalentdosis mit einem Mittelwert von 71 nSv ebenfalls sehr niedrig.

<b>Initialen</b>	<b>A (Bq)</b>	<b>H (µSv)</b>
S.A.	68	0,001
Fi.H.	606	0,01
R.H.	93	0,002
D.B.	-	-
Z.W.	175	0,003
R.I.	430	0,007
H.U.	314	0,005
S.P.	12	0,000
Fr.H.	429	0,007
R.L.	240	0,004
C.M.	195	0,003
G.R.	-	-
<b>Mittelwerte</b>	<b>256,2</b>	<b>0,0042</b>

*Tabelle 11: Analyse der Raumlufthkontamination und der dadurch bewirkten Strahlenexposition in der VENTICIS-Gruppe. A = gemessene Aktivität (Bq), H = daraus berechnete Äquivalentdosis (µSv)*

<b>Initialen</b>	<b>A (Bq)</b>	<b>H (µSv)</b>
K.W.	4013	0,067
S.E.	2925	0,049
S.F.	-	-
E.R.	343	0,006
W.M.	1342	0,022
H.E.	306	0,005
R.G.	3348	0,056
P.P.	3655	0,061
K.D.	14120	0,235
P.E.	11010	0,183
M.R.	1459	0,024
<b>Mittelwerte</b>	<b>4252,1</b>	<b>0,071</b>

*Tabelle 12: Analyse der Raumlufthkontamination und der dadurch bewirkten Strahlenexposition in der AKITA-Gruppe*

## 5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung, ob das neue AKITA-Verneblersystem im Routineeinsatz bessere Ergebnisse erbringt als das herkömmliche VENTICIS-II-System. Beurteilungskriterien für die Güte eines Verneblersystems sind

- 1) das Ausmaß der Deposition des Aerosols in der Peripherie der Lunge und
- 2) die Homogenität der Deposition in allen (zentralen und peripheren) Lungenabschnitten.

In den Arbeiten, die in der Literatur zur Beurteilung einer Inhalation publiziert sind, wird häufig keine Angabe gemacht, nach welchen nachprüfbaren Kriterien die Güte der Inhalation beurteilt wird. Wenn eine Bewertung erfolgte, wurde sie meist in der Form durchgeführt, dass mehrere Untersucher ein Urteil abgaben und dieses Urteil Grundlage der Bewertung war, wie es in dieser Arbeit für die Erstellung eines Punktescores in 3.4.8 beschrieben ist.

Verunreinigungen der Lunge wie auch Aerosole werden durch die Zilienfunktion nach zentral und oral transportiert, bis sie im Oropharynx angelangt sind. Von dort werden sie über den Schluckakt eliminiert. Je weiter peripher (in den Alveolen) eine Verunreinigung (Aerosolpartikel) sitzt, umso länger dauert der Abtransport. Somit besteht die Möglichkeit, nach 24 h - 48h eine Retentionsmessung vorzunehmen. Aus dem Vergleich mit der initialen Aufnahme wenige Minuten nach Inhalation kann dann das Ausmaß der peripheren Deposition abgeschätzt werden [10, 12, 15, 32]. Die mukoziliäre Clearance wird aber von vielen physiologischen und pathophysiologischen Faktoren beeinflusst, die das Messergebnis wesentlich verändern können. Außerdem erhielten alle Patienten nach der Inhalation eine Perfusionsszintigraphie, weshalb eine Retentionsmessung zur Beurteilung der peripheren Deposition ausschied.

In dieser Arbeit wurden rechnergestützte Auswertemethoden entwickelt bzw. angewandt, die eine valide und reproduzierbare, untersucherunabhängige Beurteilung der Deposition erlaubten, sowohl bezüglich der Homogenität als auch in Hinblick auf die Belegung der Peripherie. Die Verfahren, die in dieser Arbeit vorgestellt werden und zur Anwendung kamen, sollen zunächst diskutiert werden. Auf der Grundlage dieser quantitativen Beurteilung und – soweit erforderlich – unter Berücksichtigung einer qualitativ-visuellen Bewertung werden dann die beiden Verneblersysteme, AKITA und VENTICIS-II, miteinander verglichen. Zuletzt wird das neue System, AKITA, hinsichtlich seiner Akzeptanz durch den Patienten und seiner Handhabbarkeit bewertet. Es wird diskutiert, wie das AKITA-System

verbessert werden könnte, und es wird erörtert, inwieweit ein verbessertes System der Inhalationsszintigraphie neue Impulse geben könnte.

## **5.1 Diskussion der Quantifizierung**

Bisher wurde in der Literatur das Depositionsverhalten durch mehrere „erfahrene“ Auswerter semiquantitativ über Punktesysteme bewertet. Es wurden die zentrale Deposition, die Homogenität der Aktivitätsverteilung und die Abgrenzbarkeit der Lungengrenzen [41, 42] beurteilt. Diese Analyse erfolgte in zweidimensionalen („planaren“) Projektionsbildern. Die Auswertung erfolgte in „Region-of-Interest“-Technik (ROI), wobei die Lunge in eine zentrale und eine periphere ROI unterteilt wurde. Diese Teilung erfolgte entweder im Verhältnis 1:2 oder auch 1:3 bzw. unterteilen manche Autoren in zentral, intermediär und peripher [13, 17, 34, 42]. Andere Autoren wählten eine Aufteilung der ROI's in apikal, medial und basal [4, 5, 42]. Aus den Aktivitäten innerhalb dieser ROI's wurden Quotienten berechnet als Maß für eine periphere und zentrale Deposition.

In dieser Arbeit erfolgte die Beurteilung des Depositionsverhaltens konsequent in dreidimensionalen SPECT-Datensätzen. Dadurch sollten Ungenauigkeiten oder Artefakte, die durch Überlagerungseffekten in Projektionsbildern auftreten können, vermieden werden. Prinzipiell sollte damit auch eine anatomisch korrekte Beschreibung der Lungengrenzen als Voraussetzung für eine zutreffende weitere Analyse möglich sein. Die Analyse des Depositionsverhaltens erfolgte mit mathematisch klar definierten Algorithmen. Dadurch wurde eine exakte Reproduzierbarkeit gewährleistet. Im Folgende soll diskutiert werden, in wie weit diese Vorgehensweise eine zutreffende Beurteilung der Deposition ermöglicht.

### **5.1.1 Definition der Lungengrenze**

Alle quantitativen Analysen erfolgten innerhalb eines 3-dimensionalen Lungenvolumens. Dieses Volumen wurde durch eine Isokonturfläche definiert, die nach wiederholter 3-Punkt-Glättung der Originaldaten in allen 3 Raumrichtungen (entsprechend einer 27-Punkt-Glättung im kompletten Volumendatensatz) berechnet wurde. Die Isokontur wurde über einen prozentualen Anteil an der Gesamtintensität berechnet. Dieser Schwellenwert wurde vom Auswerter individuell ausgewählt und an die szintigraphischen Datensätze angepasst, weil mit

einem fest vorgegebenen Wert nicht bei jedem Patienten ein sinnvolles Ergebnis erreicht worden wäre.

Die Notwendigkeit, individuelle Schwellenwerte auszuwählen, ist unmittelbar einsichtig. Für artefaktfreie Aufnahmen ergibt ein Schwellenwert von etwa 15% eine anatomisch gute Beschreibung der Lungengrenzen mit einem aus der Voxelgröße und -zahl berechneten realistischen Lungenvolumen. Falls aber eine größere Menge radioaktiven Aerosols verschluckt wurde, bildet sich der Magen als intensiv aktivitätsbelegter Fokus ab, wie die Abb. 9 und 12 veranschaulichen. Ein fester Schwellenwert von 15% ergäbe dann eine Isokontur, die das Lungenvolumen viel zu klein beschreiben würde. Dasselbe Problem ergibt sich, wenn in einer Lunge starke zentrale Depositionen auftreten mit intensiv aktivitätsbelegten Foci, wie in Abb. 24 demonstriert wird. Auch hier würde ein fest vorgegebener Isokonturwert zu einer fälschlich zu kleinen Begrenzung der Lunge führen. Wird als anderes Extrem der Isokonturwert zu klein gewählt, dann wird die Peripherie der Lunge zu groß berechnet und fälschlich Untergrundaktivität als „Lunge“ definiert. In diesem Fall wäre aber die Lungenkontur nicht mehr anatomisch sinnvoll zu erkennen.

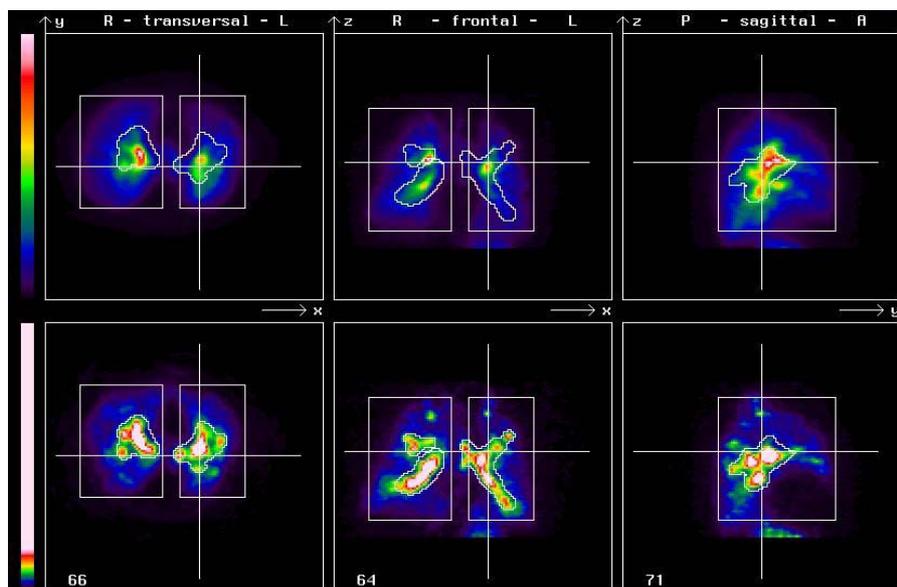


Abbildung 24: W.M., Isokonturbildung mit einem Schwellenwert von 15%

Aus diesem Grund muss der Auswerter den Isokonturwert individuell für jeden Patienten wählen. Das Ergebnis ist zwar exakt reproduzierbar, kann aber subjektiv beeinträchtigt und verfälscht sein. Da der Auswerter das Ergebnis der Isokonturberechnung unmittelbar sieht und beurteilen kann, ob das Ergebnis anatomisch plausibel ist, ist die Wahl eines grob

falschen Isokonturwerts wenig wahrscheinlich. Die mit der Ganzkörperplethysmographie gemessenen und szintigraphisch berechneten Lungenvolumina, die in Tab. 2 und 3 aufgeführt sind, sind in Abb. 25 miteinander korreliert. Es zeigt sich, dass die Lungenvolumina bei den meisten Patienten sehr gut rechnergestützt über die Isokontur ermittelt werden konnten. Damit sind die Voraussetzungen für die Berechnung der Quotienten  $Q_{ZP}$  und  $Q_{IR}$  bei den meisten Patienten sehr gut erfüllt. Nur bei 5 Patienten lagen die Abweichungen über 30%, davon bei 3 Patienten der AKITA-Gruppe mit stark zentraler Deposition.

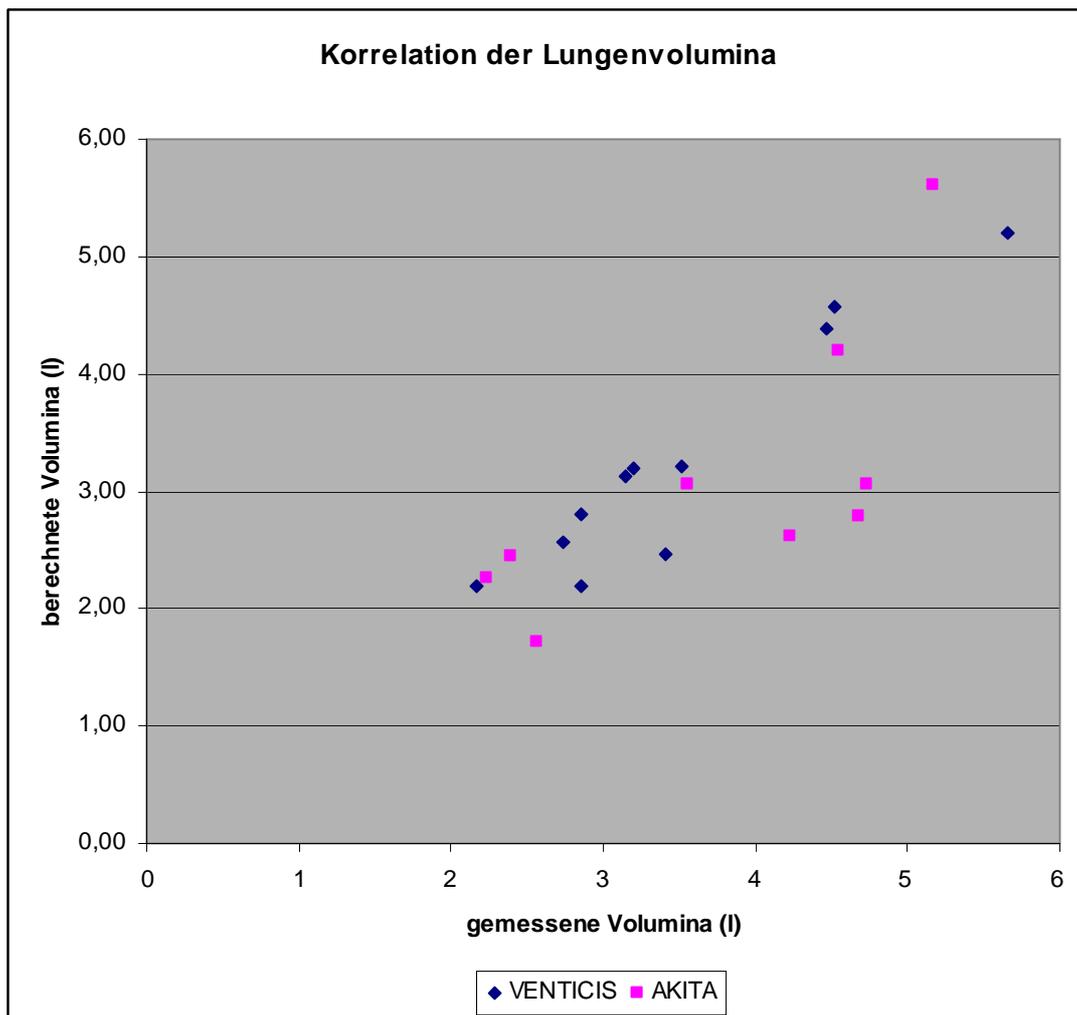


Abbildung 25 : Korrelation der gemessenen und berechneten Lungenvolumina

Insgesamt muss festgehalten werden, dass die korrekte Bestimmung der Isokontur und damit die Festlegung der Lungengrenzen **nicht** Operator-unabhängig ist, sondern von dem Untersucher beeinflusst wird. Allerdings ist die (mathematisch bedingte) Änderung des Lungenvolumens bei geringen Änderungen des Isokonturwerts klein. Somit können die Lungengrenzen weitgehend korrekt beschrieben werden, wenn der Auswerter die

wahrscheinliche anatomische Repräsentation der in drei Dimensionen dargestellten Lunge korrekt berücksichtigt, und wenn die Peripherie der Lunge erkennbar aktivitätsbelegt dargestellt ist.

### **5.1.2 Aussagen und Limitationen des Quotienten $Q_{ZP}$**

Der Quotient  $Q_{ZP}$  wird aus Intensitätswerten des äußeren und des inneren Quaders berechnet. Somit wird dieser Quotient verfälscht, wenn die Größe dieser Quader nicht korrekt bzw. nicht nach denselben Kriterien festgelegt wird.

Der äußere Quader wird zunächst durch die Isokontur der Lunge festgelegt, indem er exakt an die Isokonturfläche angepasst wird. Mit der Isokonturfläche kann aber nicht zwischen Aktivität in der Lunge und Aktivität im Magen differenziert werden. Hier muss der Auswerter eingreifen und die Untergrenze des Quaders weiter nach kranial verschieben, um den Magen auszublenden. Dabei wird oft kaudal ein kleines peripheres Gebiet der Lunge mit abgeschnitten (Abb. 13 und 14). Auf Abb. 15 erkennt man, dass ein kleines Volumen der Lunge durch den Quader ausgegrenzt wird. Diese Eingrenzung ist nötig, verfälscht aber prinzipiell das Ergebnis, weil der äußere Quader nicht mehr die gesamte Peripherie der Lunge einschließt. Allerdings wird dadurch nur ein sehr geringes Lungenvolumen im Zwerchfellwinkel ausgeschlossen, der mögliche Fehler, die Unterschätzung des gesamten Lungenvolumens und der darin deponierten Aktivität, beträgt unter 5 Prozent.

Der innere Quader muss, um das zentrale Kompartiment richtig zu beschreiben, die großen Atemwege einschließen. Diese Bedingung ist bei einer kleinen Größe des inneren Quaders nicht erfüllt. Bei einer großen Größe bezieht der innere Quader zu viele periphere Lungenbereiche mit ein. Bei einer Kantenlänge von 65% hat der innere Quader ein Volumen von 27% des die gesamte Lunge umschreibenden äußeren Quaders. Das Volumen der Lunge ist aber kleiner als die 100% des äußeren Quaders und beträgt nur etwa 80% bis 90% des Quadervolumens. Somit beträgt der relative Anteil des inneren Quaders am gesamten Lungenvolumen etwa 30 bis 35% (wie in 3.4.4 erläutert). Diese Aufteilung ist „willkürlich“, hat sich aber in unserer Analyse bewährt und lässt eine befriedigende Unterteilung in zentral und peripher zu.

Anhand der Lungengrenzen, des äußeren und des inneren Quaders wurde der in 3.4.4 beschriebene Quotient  $Q_{ZP}$  gebildet, um die periphere Deposition zu quantifizieren. Die

„Operator-Abhängigkeit“ diese Quotienten ist durch die Definition der Lungengrenzen und die Position der Unterkante des äußeren Quaders gegeben. Die relative Größe des inneren zum äußeren Quader wurde mit der 65%-Kantenlänge festgelegt, ebenso die Position des inneren Quaders in Bezug zum äußeren (Mittelpunkt des inneren Quaders bei 3/5 der Höhe des äußeren Quaders in kranialer Richtung, vergl. 3.4.3). Somit ist der Quotient  $Q_{ZP}$  **methodisch** klar definiert und wird nur gering durch den Auswerter beeinflusst.

Interindividuell kann die „Güte“ bzw. Aussagekraft von  $Q_{ZP}$  von den anatomischen und pathophysiologischen Besonderheiten des Patienten beeinträchtigt werden. Ein Zwerchfellhochstand könnte bewirken, dass die Höhe des inneren Quaders relativ zum äußeren mit den Aufzweigungen des Bronchialbaums nicht optimal übereinstimmt. Emphyseblasen oder postentzündliche Veränderungen des Lungengewebes könnten dazu führen, dass die 65%-Aufteilung der Kantenlänge von innerem zu äußerem Quader interindividuell nicht vergleichbare Ergebnisse ergibt. Solche Einflüsse sind prinzipiell vorstellbar, können aber nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigt diese Analyse, dass  $Q_{ZP}$  ein gut definierter und methodisch „robuster“ Parameter ist, der eine quantitative Beschreibung der peripheren Deposition erlaubt.

### 5.1.3 Aussagen und Limitationen des Quotienten $Q_{IR}$

Der Randsaum wurde von dem Auswerteprogramm vollautomatisch berechnet, indem innerhalb der Isokonturfläche 3, 4 oder 5 Voxel berücksichtigt werden. Damit werden zunächst auch Voxel erfasst, die im Bereich der medialen Begrenzungsfläche beider Lungenlappen auch zentrale Kompartimente beinhalten. Diese Volumenanteile, die eine Berechnung der peripheren Deposition verfälschen würden, müssen von dem Auswerter ausgeblendet werden.

Um die medial gelegenen zentralen Lungenabschnitte nicht fälschlich in die Berechnung der spezifischen Aktivität der Peripherie mit einzubeziehen, wird durch den Untersucher ein Zylinder mit elliptischer Grundfläche (im transversalen Schnitt) definiert, der zentral die großen Atemwege aus der Randberechnung ausgrenzt. Die Grenzen des Zylinders werden durch den Untersucher festgelegt. Da der Untersucher darauf achten soll, alle Lungenvolumina auszugrenzen, die zentrale Atemwege enthalten, besteht der wahrscheinlichste „Fehler“ dieser Ausgrenzung darin, dass auch Lungengewebe mit ausgegrenzt wird, das funktionell der Peripherie zugerechnet werden muss. Damit wird das

Volumen der Lungenperipherie etwas unterschätzt. Dieser Fehler ist methodisch nicht zu umgehen, beträgt aber nur wenige Prozent. Der andere mögliche Fehler, zentrale Lungenabschnitte der Peripherie zuzurechnen, würde die „Richtigkeit“ des Quotienten  $Q_{IR}$  wesentlich stärker beeinträchtigen. Dieser Fehler würde vor allem dann den Zahlenwert von  $Q_{IR}$  verfälschen, wenn eine zentrale Deposition stark ausgeprägt ist. Werden die Grenzen des inneren Zylinders großzügig gewählt, wird dieser Fehler umgangen.

Der Parameter, der systematisch den Zahlenwert von  $Q_{IR}$  beeinflusst, ist die Dicke des Randsaums. Die Abb. 22 und 23 veranschaulichen, wie  $Q_{IR}$  mit zunehmender Dicke abnimmt. In dieser Arbeit wurden Voxelbreiten von drei, vier und fünf Voxeln analysiert. Bereits bei einer Breite von 5 Voxeln reicht der Randsaum bei einigen Patienten an den inneren Zylinder heran. Würde der Randsaum breiter gewählt (6 bis 10 Voxel), würde der Randsaum bei vielen Patienten nahezu das gesamte Lungenvolumen erfassen, ein Quotient zwischen „inneren“ und peripheren, durch den Randsaum definierten Lungenvolumina, könnte dann nicht mehr berechnet werden.

Eine mögliche Alternative könnte eine variable, Patienten-adaptierte Dicke des Randsaums darstellen. Bei großen Lungenvolumina, wie sie aus der Lungengrenze bestimmt werden (s. Teil 5.1.1), könnte die Dicke des Randsaums größer gewählt werden. Diese Vorgehensweise wäre aber sehr problematisch. Per Definition kann der Randsaum nur in festen Schritten von z.B. vier, fünf oder sechs Voxeln Dicke berechnet werden. Würde die Randsaumdicke volumenabhängig variiert, würden sich große Sprünge ergeben, wenn unterhalb eines bestimmten Volumens ein Randsaum mit 5 Voxeln und darüber mit 6 Voxeln ausgewertet würde. Wie die in 2. 21 und 23 dargestellten Daten zeigen, nimmt bei einer Zunahme der Randsaumdicke von 3 auf 5 Voxel  $Q_{IR}$  im Mittel um 18% (VENTICIS) bzw. um 13% ab (AKITA) (vergl. 4.2.3). Wenn also „patientenadaptiert“ der Randsaum um eine Voxelbreite sprunghaft vergrößert oder verkleinert würde, könnte sich das Ergebnis von  $Q_{IR}$  im 5 bis 10% ändern. Diese Vorgehensweise wäre methodisch nicht akzeptabel. Deshalb wurde für die Analyse der Depositionsverhältnisse von Innenraum der Lunge zur Peripherie das Ergebnis von  $Q_{IR}$  (5) mit einer festen Voxelstärke von 5 Voxeln gewählt.

#### 5.1.4 Vergleich der Quotienten $Q_{ZP}$ und $Q_{IR}$

Die Quotienten  $Q_{ZP}$  und  $Q_{IR}$  wurden über eine gegensätzliche Vorgehensweise gebildet. Der Quotient  $Q_{ZP}$  schließt in Abhängigkeit von der Größe des inneren Quaders ein immer größer werdendes zentrales Kompartiment ein, das periphere Kompartiment wird hierbei immer kleiner. Der Quotient  $Q_{IR}$  hingegen umfasst mit zunehmender Randsaum-Breite einen breiter werdenden peripheren Bereich. Ziel der Analyse ist, mit beiden Quotienten eine reproduzierbare und auch realistische Aussage über die periphere Deposition zu erhalten. Ein Vergleich der Ergebnisse zeigt, dass mit beiden Quotienten das Depositionsverhalten in guter Übereinstimmung beurteilt werden kann (Tab. 9 und 10).

2 Patienten, die mit VENTICIS untersucht wurden, hatten nach visueller Beurteilung eine zentrale Deposition, ebenso 4 Patienten bei der Untersuchung mit AKITA. Alle diese Patienten erhielten den maximal möglichen Score = 6, gleichbedeutend mit einer (ausgeprägten) zentralen Deposition.

Wird die Grenze bei 1,4 gezogen, bedeutet ein Quotient  $> 1,4$  eine (zunehmende) zentrale Deposition. So werden die Patienten, die visuell-qualitativ eine zentrale Deposition haben, mit jedem der Quotienten erfasst, aber nur in der Zusammenfassung der Auswertung durch beide Quotienten war es möglich, die Patienten die ausschließlich zentral deponierten zu identifizieren. Wird nur ein Quotient zur Beurteilung herangezogen, so fallen auch Patienten, bei denen nicht zentral eine vermehrte Deposition zu finden war, unter die Grenze von  $> 1,4$ . Werden beide Quotienten als Kriterium herangezogen, so wird nur bei denjenigen, die auch in der visuell-qualitativen Bewertung ein zentrale Deposition haben, mit beiden Quotienten Werte  $> 1,4$  berechnet. Dies ist bei 6 von 23 Patienten der Fall.

Werden nur die Ergebnisse von  $Q_{IR}$  herangezogen, so würden mehr als die Hälfte der Patienten (15 von 23) eine zentrale Deposition aufweisen. Hingegen sind es bei  $Q_{ZP}$  lediglich ein knappes Drittel (7 von 23) der Patienten, bei denen der Hinweis auf eine zentrale Deposition gegeben wird.

Im Einzelnen betrachtet erscheint  $Q_{ZP}$  einen besseren Aufschluss über die zentrale Deposition zu geben, auch wenn  $Q_{IR}$  sensitiver für die periphere Deposition zu sein scheint, was die visuell-qualitative Bewertung ergab.

$Q_{ZP}$  ist nur bei einem Patienten  $> 1,4$  und sagt somit eine zentrale Deposition voraus, die durch  $Q_{IR}$  in diesem Fall aber nicht bestätigt wird. Im Vergleich dazu ist  $Q_{IR}$  bei 9 Patienten  $>$

1,4 während bei diesen Patienten  $Q_{ZP} < 1,4$  ist.  $Q_{ZP}$  ist spezifischer für die Aussage, ob ausreichend peripher deponiert wurde.

Betrachtet man die Mittelwerte der beiden Quotienten, so fällt auf, dass sie mit den beiden Verneblern gegensätzlich verlaufen. So sind die Mittelwerte für  $Q_{ZP}$  mit 1,21 beim VENTICIS II kleiner, als für  $Q_{IR}$  mit 1,38 während sie beim AKITA für  $Q_{ZP}$  1,93 bzw. für  $Q_{IR}$  bei 1,67 liegen und somit der Mittelwert bei  $Q_{ZP}$  größer ist. Dieser auffällige Verlauf liegt daran, dass für  $Q_{ZP}$  auch Wert  $< 1$  errechnet werden und diese insbesondere in der Gruppe von VENTICIS II vorkommen. Die Maximalwerte sind allerdings auch für  $Q_{ZP}$  höher. So liegen sie in der AKITA-Gruppe teilweise sogar  $> 3$ . Mit  $Q_{IR}$  werden keine Werte  $< 1$  und auch keine  $> 3$  berechnet. Die Mittelwerte liefern in diesem Fall keine weitere Aussage. Der große Unterschied der Mittelwerte wird in der AKITA-Gruppe durch einzelne „Ausreißer“ bestimmt. Die 4 Patienten, die zentral deponiert haben, haben einen so signifikant höheren Wert für jeden der Quotienten, dass sie die Mittelwertbildung enorm beeinflussen. Schließt man diese 4 Patienten aus der Mittelwertberechnung aus, so erhält man für die übrigen 7 Patienten mit  $Q_{ZP}$  1,21 und  $Q_{IR}$  1,39 fast die gleichen Ergebnisse, wie in der VENTICIS II-Gruppe.

### 5.1.5 Aussage der Fraktalenanalyse

Um die Homogenität der Deposition beurteilen zu können, wurden die Fraktalen berechnet. Für 16 verschiedene Würfelgrößen mit der Kantenlänge  $k$  (in Voxel-Einheiten) von 1 Voxel ( $k = 1$ ) bis 16 Voxel ( $k = 16$ ) wurden Kurvenverläufe berechnet, die die Häufigkeit der einzelnen spezifischen Aktivitäten wiedergeben.

Die Würfel mussten innerhalb der Isokontur liegen, damit sie in die Auswertung eingeschlossen wurden. Wegen der Krümmung der Isokonturfläche liegt aber ein Teil des Würfelvolumens außerhalb dieser Fläche. Der prozentuale Anteil von Würfeln, deren Volumen nicht vollkommen innerhalb der Isokonturfläche liegt, nimmt mit der Größe der Würfel (Kantenlänge  $k$ ) zu. Würde gefordert, dass jeder Würfel komplett innerhalb der Isokonturfläche liegen muss, um bei der Berechnung der Häufigkeitsverteilung berücksichtigt zu werden, wären die peripheren Bereiche unterrepräsentiert und die Verteilungskurven nicht mehr miteinander vergleichbar.

Um die Vergleichbarkeit der 16 Kurven (besser) zu gewährleisten, wurde eine Grenze von

70% festgelegt. Lag eine Würfel mit mindestens 70% seines Volumens innerhalb der Isokonturfläche, so wurde das errechnete Aktivitätsäquivalent mit einem Korrekturfaktor auf das gleiche Volumen korrigiert (lag z.B. ein Würfel nur mit 75% innerhalb der Isokonturfläche, wurde seine spezifische Aktivität mit 0,75 dividiert). Durch diese Korrektur wurde erreicht, dass auch bei Würfeln mit großer Kantenlänge (großes  $k$ ) die Peripherie in den Verteilungskurven angemessen berücksichtigt wurde. Trotz dieser Korrektur nimmt die Anzahl der insgesamt berücksichtigten Würfel mit zunehmendem  $k$  stetig ab. Die Fläche unter der Kurve muss also im Verlauf abnehmen.

Der Berechnung der Fraktalen liegt folgende Überlegung zugrunde: Wenn ein Szintigramm bzw. ein Bildstapel tomographischer Schnittbilder aufgrund statistischer Schwankungen Pixel (Voxel) mit unterschiedlich hohen Intensitätswerten enthält, zeigt das Histogramm eine entsprechend breite Kurve, wie sie als schwarze Kurve („Fraktal -1-“) in den Abb. 26 und 27 wiedergegeben ist. Wenn die unterschiedlichen Intensitäten in benachbarten Pixeln (Voxeln) statistisch schwankt, dann liegt der Mittelwert der Intensität in größer werdenden Würfeln mit einer Kantenlänge zwischen zwei und 16 Pixeln etwa im Bereich des Maximums des Basishistogramms, Fraktal -1-. Genau dieser Effekt ist in Abb. 26 zu sehen, visuell verschiebt sich das Kurvenmaximum nur unwesentlich, der Medianwert nimmt nur gering von 79 auf maximal 81 (Fraktal -16-) zu. Wenn die Aktivitätsbelegung inhomogen ist, liegen Cluster von vielen Voxeln mit hoher Intensität nebeneinander. Das Intensitätshistogramm, in dem nur die Intensität jeweils eines einzelnen Voxels berücksichtigt wird (Fraktal -1-), zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf (wie in Abb. 26), wenn statistisch bedingte Schwankungen in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie untersuchungsbedingte, pathophysiologische Schwankungen.

Anders verhält sich die Analyse größerer Würfel, wiedergegeben in den Fraktalen -2- bis -16-, bei einer inhomogenen Deposition wie in Abb. 27. Jetzt verschiebt sich der Median der Kurvenschar von 121 zu immer höheren Werten, maximal 188. Dieses Phänomen ist einfach erklärt. Bei einer inhomogenen Deposition haben viele benachbarte Voxel hohe Intensitätswerte. Die Berechnung der gemittelten Intensität ergibt deshalb für diese Würfel höhere Intensitätswerte als für gleich große Würfel in Schichtfolgen mit homogener Belegung. Eine Beurteilung, wie stark ausgeprägt die Inhomogenität ist, kann allerdings nicht aus dem Vergleich von nur einer Fraktalen für zwei verschiedene Untersuchungen erfolgen, sondern nur aus dem Verlauf der Medianwerte für Intensitätshistogramme aus Würfeln zunehmender Kantenlänge, d.h. aus der (quantitativen) Beurteilung der Kurvenschar.

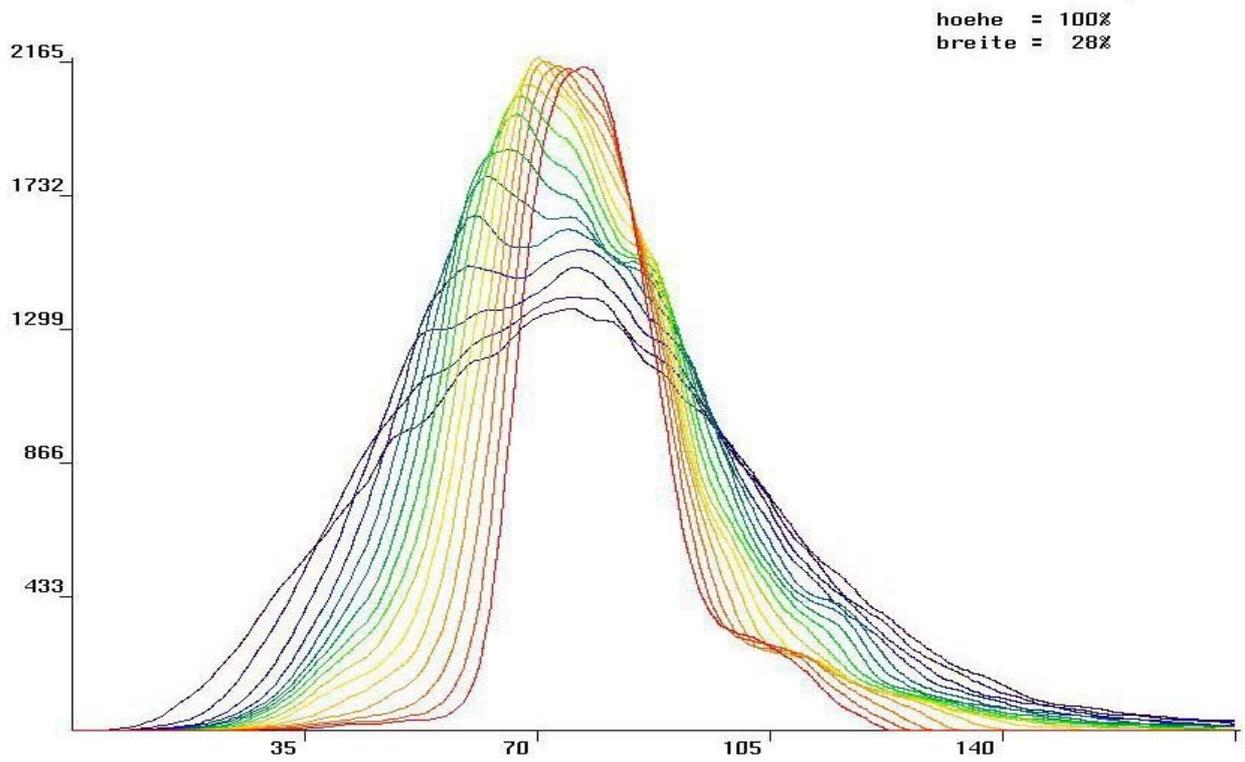


Abbildung 26: Fraktalen eines Patienten, der homogen bis in die Peripherie deponiert hatte (identisch Abb. 18)

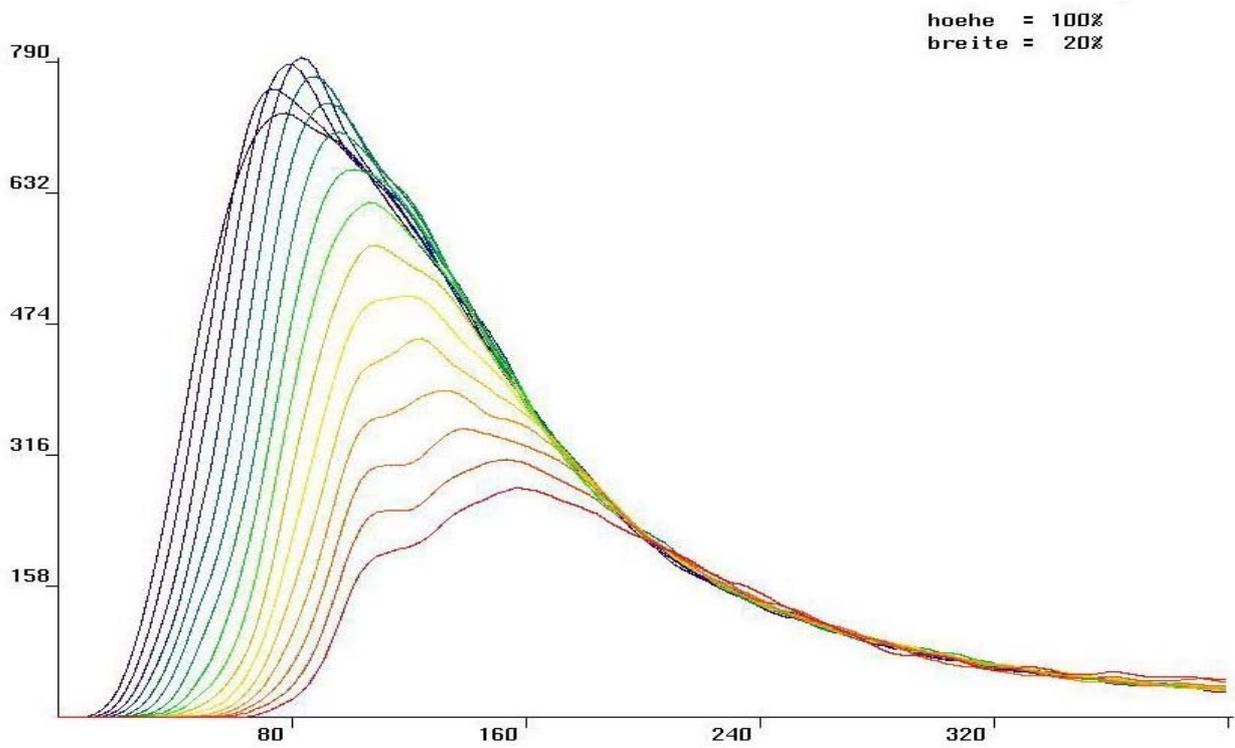


Abbildung 27: Fraktalen eines Patienten, der zentral und inhomogen deponiert hatte (identisch Abb. 19)

Bei dieser „Fraktalen-Analyse“ ergibt sich für die Auswertung von Lungenzintigrammen anatomisch-morphologisch bedingt ein Problem. Voraussetzung für die Berechnung der gemittelten Intensitätswerte innerhalb eines Würfels ist, dass das Würfelvolumen vollständig innerhalb der Lungengrenzen liegt. Ist das nicht der Fall, würden Voxel in die Analyse einbezogen, die nur Untergrundaktivität enthalten. Damit würden z.B. Intensitätswerte eines in der Peripherie gelegenen Würfels, in dem eine stark erhöhte Aktivität aufgrund einer inhomogenen Belegung vorkommt, fälschlich zu niedrig berechnet. Deshalb können prinzipiell nur Würfel in die Histogrammanalyse einbezogen werden, deren einzelne Voxel vollständig innerhalb der Lungengrenze liegen. Damit ergibt sich aber eine andere Problematik. Liegt eine inhomogene Deposition zentral in Lungenmitte, gehen viele Würfel in die Histogrammanalyse ein, die nur um wenige Pixel nach links oder rechts, kaudal oder kranial bzw. ventral oder dorsal gegenüber dem Intensitätsschwerpunkt verschoben sind. Liegt dagegen eine inhomogene Deposition peripher / randnah, würden weniger unterschiedliche Würfelpositionen Berücksichtigung finden, wodurch die Histogrammkurve „verfälscht“ würde. Um diese Beeinträchtigung zu umgehen, wurde eine (willkürliche) Grenze von 70% festgelegt. Alle Würfel, von denen 70% oder mehr ihrer einzelnen Voxel innerhalb der Lungengrenzen lagen, wurden mit in die Analyse einbezogen. Wenn also z.B. ein Würfelvolumen nur zu 80% innerhalb der Konturfläche lag, wurde das errechnete Intensitätsäquivalent mit 0,80 dividiert und damit auf gleiches Volumen korrigiert.

Im Idealfall einer absolut homogenen Verteilung des Aerosols würde in jedem Voxel die gleiche spezifische Aktivität registriert werden. Somit würde auch in jedem Würfel unabhängig von seiner Kantenlänge dieselbe spezifische Aktivität berechnet. Es würde das Maximum an der Stelle der spezifischen Aktivität ausgegeben, dessen Höhe die Anzahl der ausgewerteten Voxel entspricht. Eine solche ideal homogene Verteilung ist in praxi nicht möglich, allein schon wegen der Tatsache, dass in den größeren Luftwegen die Aktivitätsdeposition niedriger sein muss als in den Alveolen. Bei einer sehr homogenen Verteilung ist aber zu erwarten, dass bei allen 16 Kurven die Maxima der Häufigkeitsverteilung wenig streuen und sich um einen bestimmten Mittelwert konzentrieren.

Ein Beispiel für dieses Verhalten zeigt Abb. 26 (Pat. P.E.). Das Fraktal 1 (Kantenlänge 1 Pixel, schwarz dargestellt) hat einen breiten, etwa symmetrischen Kurvenverlauf. Mit zunehmender Kantenlänge (Fraktale 1 bis 16) wird die Häufigkeitsverteilung schmaler, der Schwerpunkt der Kurve verschiebt sich aber fast nicht. Der Median variiert um weniger als 5% zwischen 77 und 81, der Mittelwert zwischen 80 und 82.

Umgekehrt wird sich bei einer inhomogenen Deposition ein breiter Kurvenverlauf abzeichnen. Es wird viele Würfel mit unterschiedlichen Aktivitätsäquivalenten geben. Bei einer fleckigen Deposition kann auch ein zweigipfliger Verlauf vorkommen. Weiter zeigt sich bei einer fleckigen Deposition ein „Wandern“ des Kurvenmaximums. Dies liegt daran, dass mit zunehmender Würfelgröße bei einer fleckigen Deposition eine wachsende Anzahl an Würfeln die gleiche spezifische Aktivität hat. Es kommt zu einer „Linksverschiebung“ des Maximums. Das Ergebnis der Fraktalenanalyse bei einer inhomogenen Deposition (Pat. W.M.) ist in Abb. 27 dargestellt. Das Fraktal 1 (schwarze Kurve) erscheint etwas schmäler als das in Abb. 26 und läuft asymmetrisch verbreitert nach rechts aus. Mit zunehmender Kantenlänge verschiebt sich das Kurvenmaximum nach rechts. Der Median nimmt um etwa 50% von 121 auf 188 zu, der Mittelwert von 165 auf 210 (vergl. 3.4.7).

Theoretische Überlegungen, die in Teil 3.4.7 vorgestellt sind, und die gezeigten Ergebnisse belegen, dass *ein einzelnes Fraktal* für einen bestimmten k-Wert keine befriedigende Beurteilung der Homogenität der Deposition erlaubt. Dagegen ermöglicht aber das *Verhalten der gesamten Kurvenschar*, die Linksverschiebung der Kurvenmaxima, eine zutreffende, Operator-unabhängige Beurteilung der Homogenität.

In dieser Arbeit wurde nicht versucht, das Ausmaß der prozentualen Verschiebung des Kurvenmaximums, des Medianwerts oder des Mittelwerts der Fraktalen mit einem „absoluten“ Wert der Homogenität der Deposition zu korrelieren. Dafür müssten absolute Werte der Homogenität bekannt sein, die am Patienten in-vivo nicht erhoben werden können. Es wurde – willkürlich – festgelegt, dass ein prozentualer Wert der Verschiebung des Medians  $< 5\%$  einer sehr homogenen Deposition mit einem Score = 0 entspricht, ein Wert  $> 15\%$  einer sehr inhomogenen Deposition mit einem Score = 1 entspricht, während eine Verschiebung zwischen 5% und 15% eine intermediären Homogenität wiedergibt mit einem Score = 1.

### **5.1.6 Vergleich der Quotienten und Fraktalen mit visueller Bewertung**

Die Beurteilung der Homogenität von Szintigrammen erfolgte bisher immer durch „erfahrene“ Untersucher. Wie problematisch eine solche Beurteilung ist, wird anhand der Abb. 28 demonstriert, in der dieselben transversalen Schnitte eines Patienten (P.E.) in unterschiedlicher Aussteuerung abgebildet sind. Je nach Aussteuerung und Farbtabelle

erscheint die Aktivitätsbelegung und somit die Deposition homogen oder inhomogen.

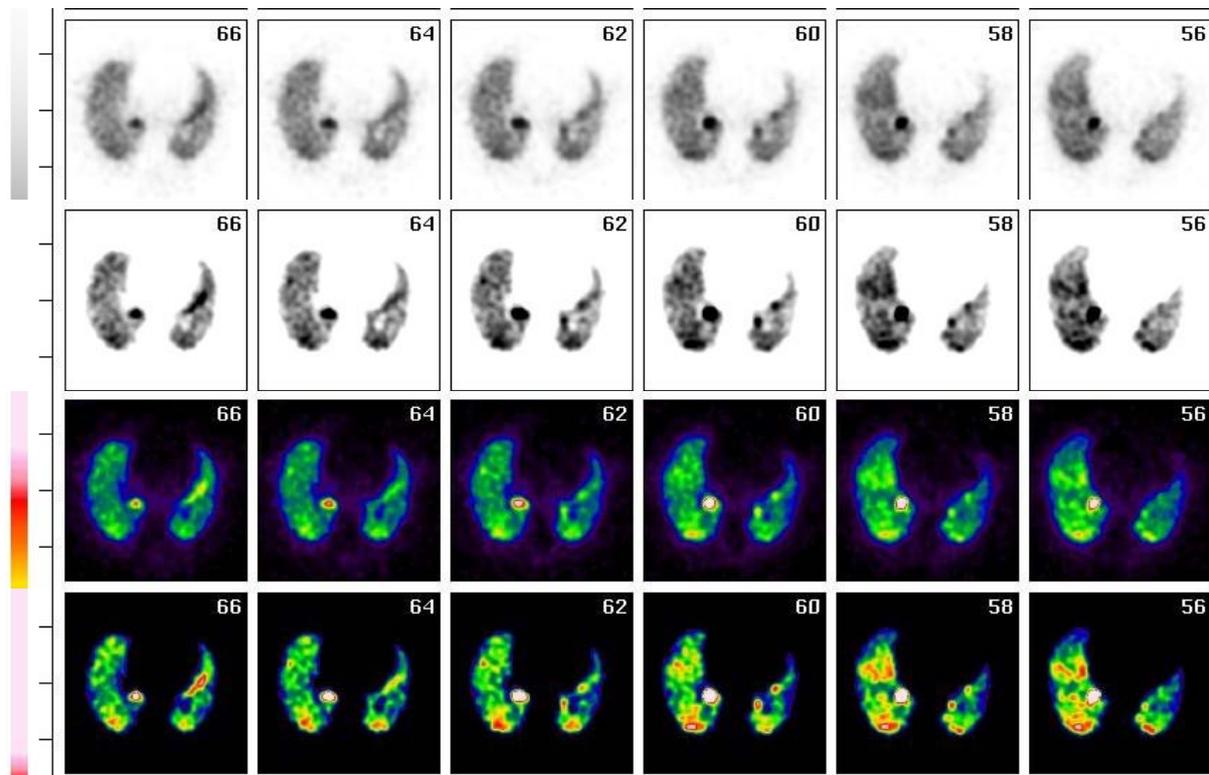


Abbildung 28: Transversale Schnitte derselben Untersuchung (Pat. P.E.) in unterschiedlicher Kontrastierung und Farbdarstellung

Diese Darstellung verdeutlicht, wie der visuelle Eindruck, der für eine qualitative Beurteilung der Homogenität entscheidend ist, durch die Bildwiedergabe beeinflusst wird. Es ist prinzipiell nicht möglich, Kriterien zu definieren, mit denen Parameter der Bildwiedergabe eindeutig festgelegt werden können. Wenn erfahrene Nuklearmediziner Szintigramme hinsichtlich der Homogenität auswerten sollen, müssen die Bilder am Bildschirm in verschiedenen Einstellungen beurteilt werden. Dieses Verfahren ist sehr zeitintensiv und kann trotzdem die untersucherabhängige „Willkür“ der Beurteilung nur zu einem (kleinen) Teil reduzieren, aber nicht ausschließen.

Praktikable Verfahren zur quantitativen, Untersucher-unabhängigen Beurteilung der Homogenität der Aktivitätsbelegung in einem Szintigramm sind in der Literatur nicht beschrieben. In dieser Arbeit wurde ein neuartiges Verfahren angewandt, das in der Klinik für Nuklearmedizin entwickelt wurde. Dieses Verfahren basiert auf einer sequentiellen Analyse von Intensitätshistogrammen, den „Fraktalen“. Diese Fraktale wurden, wie in 3.4.7 und im vorangegangenen Kapitel 5.1.5 beschrieben, für unterschiedlich große Würfel mit unterschiedlicher Kantenlänge von 1 bis 16 Pixel berechnet. Da diese Fraktalenanalyse in

dieser Arbeit neu vorgestellt wird, muss ihre Aussagekraft mit herkömmlichen Methoden validiert werden. Eine solche Validierung kann qualitativ visuell erfolgen und zusätzlich mit Hilfe der Quotienten  $Q_{ZP}$  und  $Q_{IR}$ .

Als Ausdruck einer zentralen Deposition wurde ein Score von 2 für die Quotienten  $Q_{ZP}$  und  $Q_{IR}$  und die prozentuale Verschiebung des Medians PVM gewertet (Teil 4.4, Tab. 9 und 10). Mit dem Quotienten  $Q_{ZP}$  und einer Kantenlänge für den inneren Quader von 65% wurde bei insgesamt 7 Patienten eine zentrale Deposition festgestellt, mit dem Quotienten  $Q_{IR}$  bei 15 Patienten und mit PVM bei 9 Patienten. Bei 6 Patienten zeigte sich eine vollständige Übereinstimmung aller Score-Punkte mit einer Summe von 6, entsprechend einer „eindeutigen“ zentralen Deposition. Dieselbe Einschätzung wurde auch visuell getroffen.

Eine in allen Bewertungen periphere Deposition (Score-Summe = 0) fand sich nur bei 1 Patienten. Bei 5 Patienten betrug die Score-Summe 2, visuell wurden 4 dieser Patienten als „periphere Deposition“ gewertet, bei 1 Patienten war die visuelle Bewertung unklar. Bei 6 Patienten war die Score-Summe 3, alle diese Patienten wurden visuell als „periphere Deposition“ gewertet. Bei all diesen Patienten war der PVM-Score 1, bei 5 Patienten war der  $Q_{IR}$ -Score 2. Somit scheint der  $Q_{IR}$ -Score zwischen peripherer und zentraler Deposition weniger gut zu trennen als der  $Q_{ZP}$ -Score.

Insgesamt fand sich somit bei 19 Patienten eine Übereinstimmung zwischen qualitativ-visueller und quantitativ-automatischer Bewertung.

Bei insgesamt 4 Patienten betrug die Score-Summe 4 oder 5 (je 2). Bei 3 dieser Patienten wurde die visuelle Bewertung mit „fraglich periphere“ Deposition eingeschätzt. Bei 3 Patienten war der PVM-Score 2 als Hinweis auf eine zentrale Deposition. Bei einer zweiten visuellen Bewertung unter Kenntnis der quantitativen Analyse wurde eine zentrale Deposition als „durchaus plausibel“ angesehen.

Als Ergebnis dieser Analyse kann festgestellt werden, dass der  $Q_{ZP}$ -Score und der PVM-Score zusammen eine zutreffende Bewertung des Depositionsverhaltens ermöglichen. Eine Score-Summe dieser beiden Parameter von 0 oder 1 ergab in Übereinstimmung mit der visuellen Bewertung bei 12 Patienten die Aussage „periphere Deposition“, eine Score-Summe von 4 ergab bei 6 Patienten übereinstimmend die Aussage „zentrale Deposition“, lediglich 1 Patient wurde diskrepanz bewertet. Bei 3 Patienten war die Score-Summe 2, davon wurde 1 Patient visuell als „periphere Deposition“ bewertet, 2 Patienten wurden als „eher periphere Deposition“ eingeschätzt. Bei 1 Patienten war die Summe 3. dieser Patient war als „periphere Deposition“ bewertet worden. In der Re-Evaluation wurde eine zentrale Deposition aber nicht ausgeschlossen.

### **5.1.7 Gesamtdeposition**

Bei der Auswertung der Gesamtdeposition und der Aufnahmedauer wurde die Eingrenzung auf eine Lungenregion lediglich durch zwei horizontale Grenzlinien in den originalen Projektionsbildern vorgenommen. Dies führt dazu, dass die Lunge nicht spezifisch eingegrenzt werden kann. Der Bereich „Lunge“ enthält zwar überwiegend intrapulmonal deponierte Aktivität, aber auch zu einem geringen Teil Untergrundaktivität. Die Magenregion lässt sich allerdings gut ab- und damit ausgrenzen. Mit dieser Betrachtungsweise darf man also nicht erwarten, dass man eine genaue Aussage darüber treffen zu können, wo der Hauptanteil der Deposition liegt. Es wird lediglich die Gesamtdeposition in dem Gebiet der Lunge berechnet und damit untersucht, ob sich einer der Vernebler in diesem Parameter von dem anderen unterscheidet.

Mit dem AKITA-System wurde eine wesentlich höhere Aktivitäts-Deposition erzielt als mit VENTICIS II. Dies erscheint zunächst überraschend, weil bei gleicher Inhalationszeit die reine "Vernebler-Zeit" beim AKITA-System kürzer ist als bei VENTICIS II, da bei AKITA am Ende eines jeden Atemzugs in einer Zeit von 1,5 s ein Volumen von 300 ml aktivitätsfreier Reinluft "nachgeschoben" wurde (Kap. 3.2.2). Eine Erklärung für diesen Unterschied kann die Tröpfchengröße sein, die bei dem AKITA-Vernebler deutlich größer ist, und die konstant hohe Flussrate.

### **5.2 Vergleich von AKITA und VENTICIS**

Zunächst muss festgestellt werden, dass das AKITA-System in dieser Studie den erwarteten Vorteil gegenüber dem VENTICIS II nicht erbringen konnte. Es war möglich, gleichwertige und auch teilweise bessere Ergebnisse zu erhalten. Allerdings gab es bei einigen Untersuchungen mit dem AKITA-System auch wesentlich mehr unerwünschte zentrale Depositionen als dies mit dem VENTICIS II der Fall war. Der interindividuelle Unterschied zwischen den einzelnen Ergebnissen der Patienten war sehr groß. Das VENTICIS II lieferte konstant (gute) Ergebnisse.

Dagegen ist das AKITA so, wie es aktuell angeboten wird, für die Inhalationsszintigraphie eher nachteilig. Die Deposition des Aerosols erfolgt nicht immer bis in die Peripherie und

auch nicht immer homogen, wie im Folgenden erläutert wird. Auch vom Zeitaufwand her brachte AKITA keinen Vorteil. Allerdings können am AKITA-System verschiedene Verbesserungen vorgenommen werden, die weiter unten vorgeschlagen werden. Ob diese allerdings den Zeitbedarf deutlich verkürzen, müsste noch gezeigt werden.

Da das AKITA-System in anderen Studien eine eindeutige Verbesserung in der Deposition der Aerosole gebracht hat, jedoch in dieser prospektiven Untersuchung keinen Vorteil brachte, muss diskutiert werden, welche Ursachen dies hat und wie hier Verbesserungen erreicht werden könnten. Bei zwei dieser Studien wurde lediglich die Totaldeposition verglichen, nicht aber zwischen zentraler und peripherer Deposition differenziert [12, 13, 32]. Auch wurde nicht untersucht, ob und wie stark eine Deposition der Partikel im Magen stattfand. In unserer Analyse haben wir ebenfalls festgestellt, dass sich mit dem AKITA-System im Mittel eine fast doppelt so hohe Gesamtdeposition fand wie bei dem VENTICIS II-System. Wir mussten aber feststellen, dass bei vielen Patienten ein wesentlicher Anteil der Deposition zentral stattgefunden hatte. Somit fanden wir viele Patienten mit einer global höheren Deposition, als sie im Mittel mit VENTICIS II erzielt wurde, bei denen aber die periphere Deposition schlechter war.

In allen bisher publizierten Studien erfolgten intraindividuelle Vergleiche. Dieselben Patienten hatten sowohl mit AKITA inhaliert als auch mit anderen Inhalationssystemen. Es ist anzunehmen, dass den Patienten hierbei beliebig viel Zeit gegeben wurde, mit dem neuen Gerät (AKITA) zu trainieren. Bei einigen Untersuchungen stand das Gerät dem Patienten bereits längere Zeit vorher zur Verfügung, so dass er üben konnte, die Inhalation mit dem Gerät optimal auszuführen. In den bisherigen Studien handelt es sich zudem meist um lungenkranke Patienten, die bereits Erfahrung mit der Inhalation über ein Mundstück haben [12, 32]. Dagegen werden in der nuklearmedizinischen Routine überwiegend Patienten untersucht, die bisher von keiner Lungenerkrankung betroffen sind und daher keine Erfahrung mit dem Inhalieren über ein Mundstück haben.

Im Vergleich fällt auf, dass eine betonte Darstellung der großen Atemwege fast ausschließlich beim AKITA-System zu finden war. Beim VENTICIS II ist eine ähnliche zentrale Anreicherung nur sehr vereinzelt zu sehen. Diese verstärkte Aktivitätsbelegung ist vermutlich durch die Partikelgröße bedingt. Mit 3,5  $\mu\text{m}$  ist diese dreifach größer als beim VENTICIS II und damit für eine Darstellung der Peripherie weniger günstig (siehe hierzu Abb. 1). Interessant wäre der Versuch, das Depositionsverhalten des AKITA-Systems dadurch zu verbessern, dass der VENTICIS II-Vernebler in das AKITA-System von Activaero integriert

wird. Möglicherweise würde dadurch die Deposition in der Peripherie deutlich verbessert.

Die Strahlenschutzverordnung legt Grenzwerte für beruflich strahlenexponierte Personen der Kategorie A, wie sie in der Nuklearmedizin arbeiten, fest von maximal 20 mSv/a effektive Dosis [3]. Die Gesamtlebensdosis darf maximal 400 mSv betragen. Betrachtet man hierzu nun die in dieser Studie gemessene Äquivalentdosis, so ist diese mit weit unter einem  $\mu\text{Sv}$  wesentlich geringer und ist auch in einer Summationsbetrachtung auf das Jahr gesehen unproblematisch.

So werden beispielsweise ca. 200 Inhalationsuntersuchungen pro Jahr in der Nuklearmedizin in Gießen vorgenommen. Würden diese 200 Untersuchungen von derselben MTRA durchgeführt werden, so hätte diese MTRA mit dem VENTICIS II eine Jahresdosis von 0,84  $\mu\text{Sv}$ . Mit dem AKITA wäre die Äquivalentdosis der Exposition 14,2  $\mu\text{Sv/a}$ . Bei einer maximal zulässigen Dosis von 20 mSv/a betragen beide Expositionen weniger als 1/1000 bzw. 1/20000 dieses Grenzwerts.

Es zeigt sich jedoch ein enormer Unterschied in den Raumluftaktivitäten für die beiden Vernebler. Beim AKITA wurde im Durchschnitt eine etwa 17-fach höhere Äquivalentdosis gemessen als beim VENTICIS II. Aber auch der interindividuelle Unterschied ist bei dem AKITA-Vernebler erheblich. Es scheint folglich nicht ein Problem des Verneblers selbst zu sein, sondern ein Problem auf Anwenderseite, also auf Seite des Patienten. Verbesserungsmöglichkeiten hierzu wurden weiter unten in 5.4 diskutiert.

### **5.2.1 Physiologie der Inhalation und Vergleich beider Vernebler**

Bei einer ungezwungenen Inhalation atmet der Patient ein und aus, wann immer er möchte und in unterschiedlicher Inhalationstiefe, wie Abb. 29 zeigt. In den Abbildungen 30 bis 32 ist zusätzlich zu der Atemkurve die Flussrate der Vernebler dargestellt. Dadurch werden die Vor- und Nachteile der Geräte-assistierten Inhalation deutlich.

Beim VENTICIS II beträgt die Flussrate konstant 133 ml/s. Der Patient kann beliebig (tief) atmen. Solange er nicht einatmet, strömt die zur Verfügung gestellte Atemluft, die mit dem radioaktiven Aerosol angereichert ist, am Mundstück des Patienten vorbei und strömt nach außen ab. Die radioaktiven Partikel werden dabei von dem Filter (sehr effektiv) zurückgehalten, und die Raumluft wird nicht kontaminiert. Sobald der Patient einatmet, strömt die Atemluft mit dem Aerosol in die Lunge mit der individuellen Flussrate des

Patienten. Die Flussrate ist zu Beginn der Atmung langsam und wird mit zunehmender Atemzugtiefe beschleunigt. Wenn die Flussrate größer wird als die Flussrate des Geräts ( $> 133 \text{ ml/s}$ ), kann der Patient unbehindert vom System atmen, weil jetzt nicht radioaktiv beladene Außenluft zuströmen kann. Dadurch wird zwar die Aktivitätskonzentration der Atemluft verringert, die individuelle Atmung des Patienten aber nicht behindert, der Patient behält während der gesamten Inhalation seine individuelle Atmung bei. Die Übungszeit ist mit diesem Inhalationsverfahren sehr kurz, da der Patient nur trainiert wird, über das Mundstück zu atmen, im übrigen aber seine individuelle Atmung beibehalten kann.

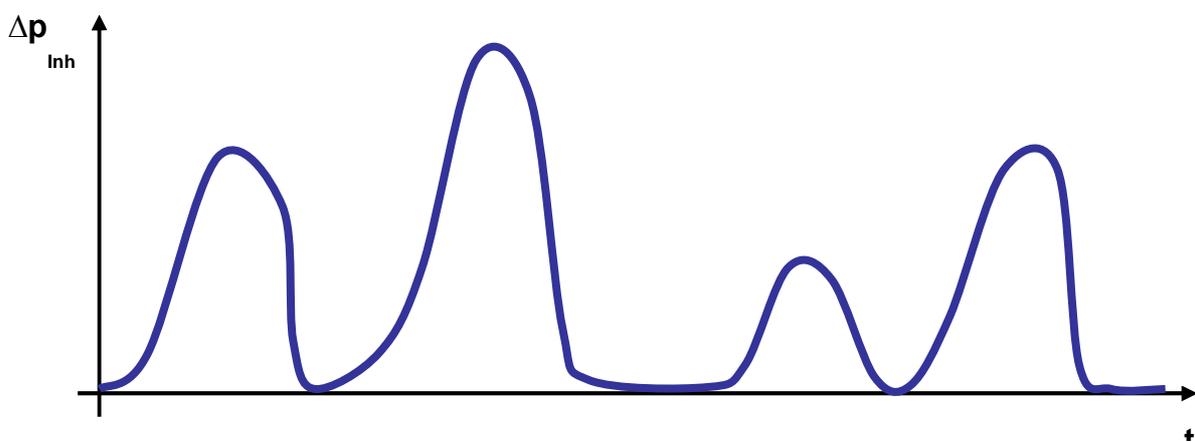


Abbildung 29: Ruheinhalation;  $\Delta p_{inh}$  = Druckgradient bei der Inhalation (blaue Kurve),  $t$  = Zeit [s]

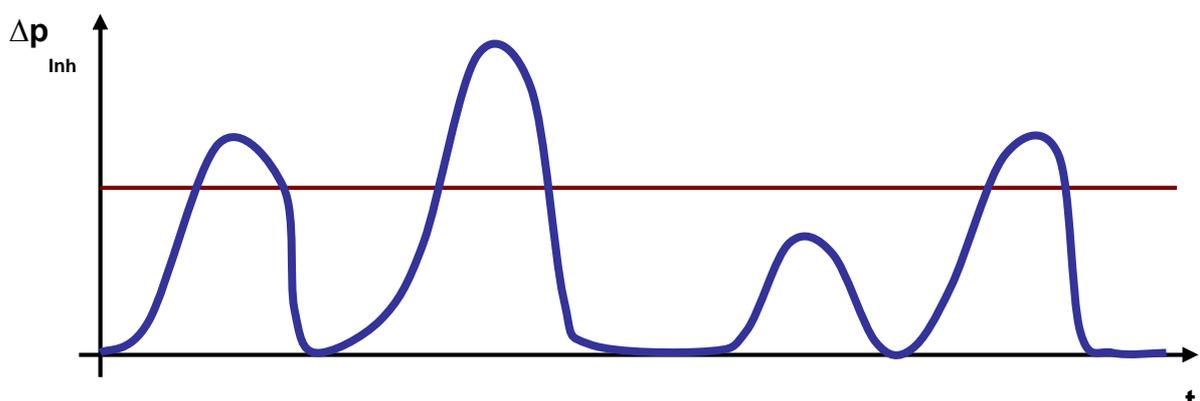
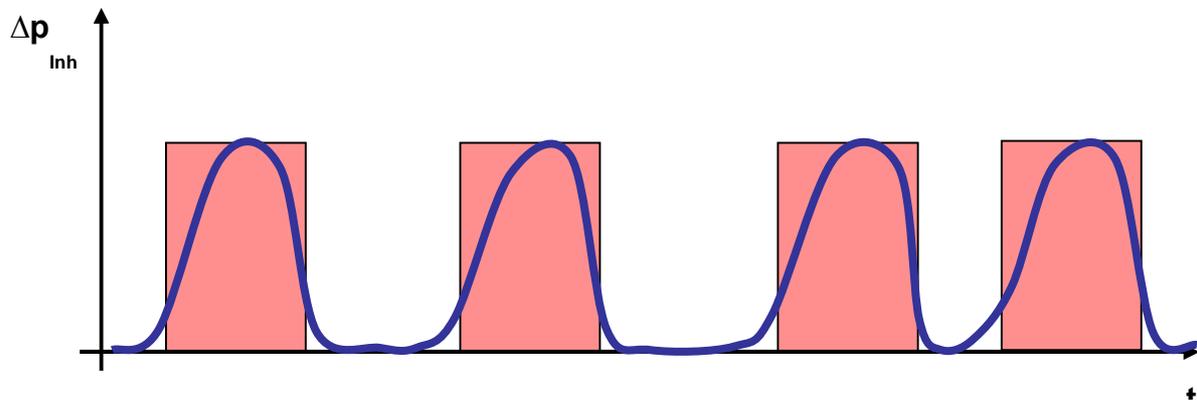


Abbildung 30: Inhalation mit VENTICIS II, Legende s.o., rote Linie = Flussrate des Verneblers [ml/s]

Abbildung 31 zeigt einige Atemzüge mit dem AKITA-System, wie sie im Idealfall ablaufen. Der Patient kann auch in diesem Fall immer dann atmen, wenn er möchte. Lediglich die Tiefe

des Atemzugs und die Dauer bleiben bei diesem Verfahren gleich. Der Patient passt sich in diesem Fall dem Gerät an. Zuvor wurde allerdings seine Atemvolumen in einer Testphase gemessen, um zu garantieren, dass der Patienten mit seinem individuellen Volumen inhalieren kann.

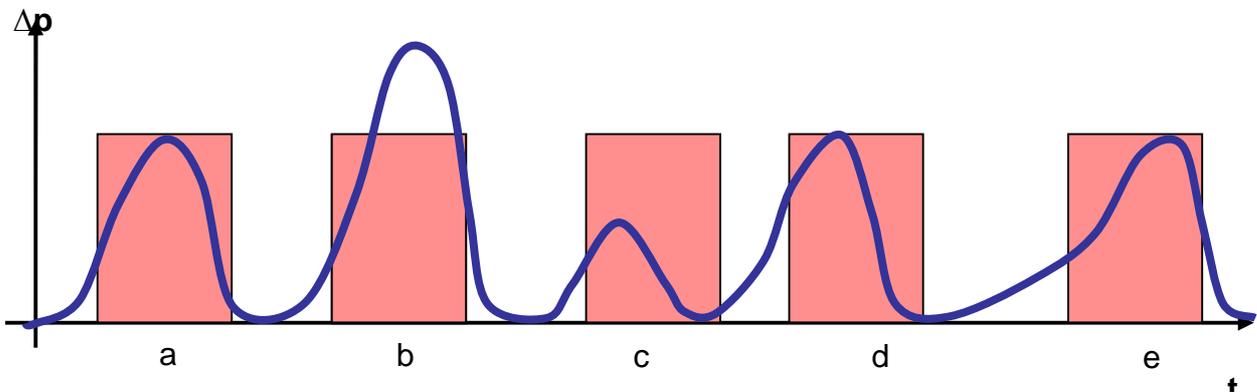


*Abbildung 31: Inhalation mit AKITA, so wie es durch das Gerät vorgegeben ist. Angepasste Inhalation mit gleich bleibender Inhalationsdauer und -tiefe*

Beim AKITA war die Flussrate der Inhalation fest vorgegeben mit 200 ml/s. Theoretisch wäre es möglich, die Flussrate zu verändern, das war aber bei dem System, das uns zur Verfügung stand, nicht möglich. Zu Beginn der Untersuchung wurde dem Patienten Zeit gegeben, sich mit dem Gerät vertraut zu machen. In dieser Zeit wurde die Atemzugdauer und damit das Atemzugvolumen gemessen. Dadurch wird versucht, das Gerät an die Inhalationsgewohnheiten des Patienten zu adaptieren. Diese Anpassung ist aber nur eingeschränkt möglich: Das Gerät vernebelt, sobald der Atemzug getriggert ist, immer den gleichen, voreingestellte Atemzug. Der Patient kann somit nicht mehr wie gewohnt tiefer, länger oder kürzer inhalieren. Er muss sich dem vom Gerät vorgegebenen Atemzug anpassen. Dies ist insbesondere für Patienten mit Atemwegserkrankungen schwer, da sie häufig unter Atemnot leiden und von Atemzug zu Atemzug unterschiedlich tief inhalieren möchten.

Abb. 32 zeigt, dass die individuelle Atmung eines Patienten mit dem vorgegebenen Atemschema des AKITA-Systems problematisch sein kann. Möchte er länger und tiefer inhalieren, steht trotzdem nur das vorgegebene Volumen zur Verfügung. Der Patient empfindet Atemnot, wenn er tiefer inhalieren möchte, und versucht, dies durch vermehrte Kraftanstrengung bei der Inhalation auszugleichen. Inhaliert er hingegen flach und kurz, so wird ihm das vorgegebene Volumen mit dem radioaktiven Aerosol trotzdem zugeführt. Diese Inkongruenz zwischen fixem Angebot durch das Gerät und individuell unterschiedlicher Nachfrage durch den Patienten kann auf zwei unterschiedliche Weisen behoben werden.

Entweder gibt der Patient das Mundstück teilweise frei und Aktivität entweicht in den Raum



oder die radioaktive Luft wird im Magen deponiert. Beides haben wir wiederholt beobachtet.

Abbildung 32: Inhalationsprobleme beim AKITA (Erklärung s. Text)

Abbildung 32 stellt verschiedene Probleme der Inhalation dar. Nach einer „passenden“ Inhalation (a) möchte der Patient einen tiefen Atemzug tätigen (b). Dies ist aber nicht möglich, weil das Gerät die Atemzugtiefe begrenzt. Es folgt eine verkürzte Atmung (c). Auch hier bekommt der Patient Probleme, weil das Gerät dem „Wunsch“ des Patienten nicht folgt und über den vorgegebenen Zeitraum Atemluft nachschiebt. Nach dieser, aus Sicht des Patienten verkürzten Atmung möchte der Patient fast ohne Pause erneut atmen (d). Das Gerät hat aber eine fest eingestellte minimale Atempause. Erst wenn dieser Zeitraum verstrichen ist, erlaubt das Gerät eine erneute Atmung. Inzwischen hat der Patient aber einen erheblichen Unterdruck aufgebaut, und subjektiv stellt sich bei dem Patienten das Gefühl der Atemnot ein, weil er (noch) nicht einatmen kann. Zum Zeitpunkt (e) möchte der Patient langsam einatmen. Der Unterdruck, der das Gerät triggern muss, um einen Atemzug auszulösen, wird nur stark verzögert aufgebaut. Wieder empfindet der Patient Atemnot, bis das Gerät (endlich) eine Atmung erlaubt. All diese Probleme kosten den Patienten Kraft und verursachen Atemnot. Die Atemnot, die zumeist vorher besteht, wird verschlimmert und der Patient bekommt Angst. In diesem Fall wird der Patient kein Vertrauen zum Gerät aufbauen, die Inhalation wird erschwert.

### 5.3. Akzeptanz von AKITA durch den Patienten

Dadurch, dass das AKITA-System vom Patienten eine sehr gute Mitarbeit erfordert, waren die Übungszeiten mit dem AKITA-System zumeist länger. Die Patienten mussten sich zum einen daran gewöhnen, dass sie über ein Mundstück atmen mussten, zusätzlich mussten sie aber ihre individuelle Atmung dem System angleichen. Der Atemzug musste eine bestimmte Zeit andauern. Hierbei entstanden für die meisten Patienten die Probleme. Nach einigen Atemzügen konnten einige Patienten die Zeit des Einatmens nicht mehr durchhalten. Sie atmeten dann bereits aus, wenn der Atemzug durch das System noch vernebelt wurde.

Eine weitere Hürde bildete für die Patienten die Unterdruckbildung. Um einen Atemzug zu vernebeln, benötigt das AKITA-System einen Unterdruck von 1 mbar, um die Verneblung zu initialisieren. Die Patienten bildeten diesen Unterdruck aber oft dauerhaft, weil sie den Eindruck hatten, nicht genügend Luft zu bekommen. Das bedeutet, dass die Atmung wesentlich erschwert war und somit viel mehr Kraft kostete. Die Patienten ermüdeten schnell oder benötigten eine Pause, in der sie ohne das System einige Atemzüge tun konnten.

Es zeigte sich bei nahezu allen Patienten, dass es ein Problem war, den Mund um das Mundstück geschlossen zu halten. Das glatte Mundstück gab den Patienten keinen Halt, und somit mussten sie zusätzlich Kraft aufwenden, dass sie das Mundstück im Mund halten konnten und möglichst auch noch den Mund geschlossen ließen (siehe Abb. 33). Den Mund um das Mundstück geschlossen zu lassen, war für einige Patienten nicht möglich. Dieses Problem wurde auch dadurch evident, dass bei einigen Patienten eine Art „Mundwinkelflattern“ beobachtet wurde. Die Patienten benötigten also Kraft sowohl dafür, dass sie (1) zur Triggerung eines Atemzuges einen Unterdruck aufbauen mussten, als auch dafür, (2) das Mundstück im Mund zu halten und (3) den Mund geschlossen zu lassen.

## **5.4 Verbesserungsmöglichkeiten von AKITA**

Bereits Schümichen stellte fest, dass Patienten im schlechten Allgemeinzustand kaum in der Lage sind, größere Volumina durch ein Ventilsystem zu inhalieren [33]. Eine zusätzliche Schwierigkeit ist es dann, auch noch den Anweisungen einer flussregulierten Inhalation zu folgen. Um nun trotzdem dem Patienten zu ermöglichen, ohne langes Training mit dem AKITA-System für die Inhalationsszintigraphie atmen zu könne, werden im Folgenden einige Anregungen zur Anpassungen gemacht.

Man könnte dem Patienten einen dauerhaften „Untergrund-“ Sauerstoffzufluss ermöglichen,

damit er die Inhalation über den gesamten Zeitverlauf toleriert und nicht das Gefühl hat, nicht genug Luft zu bekommen. Diese Zwischenatmung könnte erfolgen, wenn der Patient nur einen geringen Unterdruck am Mundstück aufbaut, flach atmet, und somit keinen Atemzug über den Vernebler triggert. Damit atmet der Patient reinen Sauerstoff und kann Kraft sammeln, bis er im nächsten oder übernächsten Atemzug wieder gezielt tiefer einatmet und somit den nötigen Unterdruck aufbaut, um eine Verneblung auszulösen.

Da ein Problem auch darin bestand, dass die meisten Patienten nur mit dem kleinst-möglichen Volumen inhalierten, könnte diese Technik von Vorteil sein. Denn wenn nicht jeder Atemzug vernebelt würde, könnte der vernebelte Atemzug wahrscheinlich mit einem größeren Volumen getätigt werden, womit die gewünschte periphere Deposition erzielt würde.

Eine weitere Verbesserung für den ungeübten Patienten könnte darin bestehen, dass das kurze Atemanhalten nach der Inhalation des vernebelten Atemzuges weggelassen wird und somit das Gerät schneller für den neuen Atemzug bereit ist. Dies dürfte sehr leicht über die Steuereinheit der SmartCard realisierbar sein.

Diese Verbesserungen könnten bewirken, dass die Einatemzeit (pro Atemzug) von den Patienten durchgehalten werden könnte, was in dieser Studie einige Patienten selbst mit dem kleinsten Volumen nicht konnten. Sie atmeten bereits wieder aus, wenn die Einatemzeit noch nicht beendet war. Die erneute Inspiration erfolgt dann zumeist in einer Art Refraktärzeit, in der das Gerät noch nicht wieder bereit war, einen Atemzug zu triggern. Selbst durch längere Übungszeiten konnte hier kaum Abhilfe geschaffen werden. Die gesamte Inhalationszeit würde sich eventuell etwas verlängern, da nicht jeder Atemzug vernebelt würde. Wenn dadurch aber die Vorteile und Möglichkeiten des Gerätes ausgeschöpft werden könnten, wäre diese längere Inhalationszeit akzeptabel.

Die vergleichsweise höhere Raumluftkontamination kann sehr leicht verringert werden. Das AKITA-System hat bisher lediglich ein glattes Mundstück für die Inhalation zur Verfügung (siehe Abb. 33). Es ist anzunehmen, dass diese auffällig höhere Aktivität hieraus resultiert. Bei dem VENTICIS II haben die Patienten eine Art „Beißkante“, mit der es wesentlich leichter ist, das Mundstück im Mund zu halten, da es mit den Zähnen fixiert werden kann. Die breite „Schürze“, die vor den Zähnen hinter den Lippen zum Liegen kommt, ist ebenfalls ein Vorteil. Sie ermöglicht es leichter, eine geschlossene Kammer um das Mundstück herum aufzubauen. Den Patienten fiel es mit dem glatten Mundstück des AKITA-Systems deutlich schwerer, den Mund um das Mundstück geschlossen zu lassen. Das bereits oben erwähnte Flattern der Mundwinkel wurde nur bei diesem Mundstück beobachtet. Hierbei ist

wahrscheinlich kontaminierte Luft entwichen. Einleuchtend erscheint es auch, dass die Unterdruckbildung durch dieses „Leck“ erschwert wird.



*Abbildung 33: Verwendete Mundstücke; links im Bild das Mundstück des AKITA-Systems und rechts des VENTICIS-Systems.*

Zwei Patienten regten dies auch als Verbesserung direkt an. Ihnen fehlte eine Art „Beißkante“, um das Mundstück fixieren zu können. Die Abbildung der Mundstücke (Abb. 33) zeigt ganz klar die unterschiedliche Bauweise mit ihren Vor- und Nachteilen. Einige Patienten gaben an, dass sie Schwierigkeiten hätten, dem Druck, den das AKITA-Gerät aufbaut, stand zu halten. Auch fiel es den Patienten schwer, den Mund um das Mundstück geschlossen zu halten. Die „Lippenschürze“ wäre in diesen Fällen bestimmt hilfreich gewesen, da sie einen Widerhalt geboten und somit den Patienten passiv unterstützt hätte.

Die Herausnahme des Mundstückes zur Unterbrechung der Inhalation sollte zu keiner Erhöhung der Raumluftaktivität führen, da in der Expiration kein Aerosol gebildet wird. Es ist also nicht nötig, manuell die Verneblung zu unterbrechen, wie es beim VENTICIS II der Fall ist. Die nötige Mitarbeit wurde von den Patienten hierbei gut gelöst.

Die Unterdruckbildung ist ein weiterer Punkt, an dem es verschiedene Möglichkeiten gibt, auszuprobieren, inwieweit man hier dem Patienten entgegen kommen kann, ohne dass es zu „Fehlverneblungen“ kommt. Bisher wird ein Unterdruck von 1 mbar benötigt, um eine Verneblung auszulösen. Wenn dieser Schwellenwert gesenkt würde, könnte dieses Problem gelöst oder zumindest deutlich reduziert werden.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die szintigraphische Untersuchung der Lungenbelüftung ist ein seit Jahrzehnten etabliertes Verfahren zur Untersuchung der Atemwege bei obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen und zur Diagnose und Differentialdiagnose einer Lungenembolie (LE) in Ergänzung zur Perfusionsszintigraphie. Diese Untersuchung wird meist als Inhalationsszintigraphie mit radioaktiv markierten Aerosolen durchgeführt.

In der Abklärung einer LE wird heute überwiegend das Spiral-CT eingesetzt, das jederzeit in der Notfall-Diagnostik zur Verfügung steht und eine Embolie großer und mittlerer Pulmonalarterien mit sehr hoher Treffsicherheit nachweist. Dagegen ist die szintigraphische LE-Diagnostik sensitiver bei kleinen, subsegmentalen Embolien. Ein weiterer Vorteil der Szintigraphie ist der Verzicht auf eine Kontrastmittelapplikation, die bei multimorbiden Patienten mit vorgeschädigten Nieren problematisch sein kann. Ein Nachteil der Inhalationsszintigraphie liegt darin, dass eine hinreichende Compliance des Patienten erforderlich ist, weil die Güte der Inhalationsszintigraphie sehr von der Mitarbeit des Patienten abhängt.

In dieser Arbeit wurde ein neues Inhalationssystem, AKITA, mit flussregulierter Aerosolzufuhr mit einem Standardsystem, VENTICIS II, verglichen. Ein solcher Vergleich wurde bisher immer nur qualitativ visuell vorgenommen. Da ein solcher Vergleich stark untersucher-abhängig ist, haben wir versucht, mit quantifizierenden Auswerteverfahren eine objektivierbare Beurteilung zu ermöglichen. Wir konnten zeigen, dass mit diesen Verfahren und den dabei erhaltenen Messgrößen eine sehr gute Übereinstimmung zur visuellen Bewertung erzielt werden kann. Auf der Grundlage beider Bewertungen, visuell-qualitativ und parametrisiert-quantitativ, wurden beide Systeme bewertet und miteinander verglichen. Vergleichskriterien waren die Gesamthöhe der Aktivitätsdeposition und die Homogenität der Deposition mit möglichst guter Darstellung der Peripherie und möglichst geringer, weil störender, zentraler Deposition.

Der Vergleich beider Systeme zeigte, dass mit dem AKITA-System keine konstant (guten) Ergebnisse erhalten wurden. Teilweise waren sie zwar gleich gut oder in der Peripherie sogar besser als mit VENTICIS II, aber wiederholt fand sich eine außerordentlich starke zentrale Deposition ohne ausreichende Darstellung der Peripherie, die in diesem Ausmaß mit VENTICIS II nicht beobachtet wurde. **Somit ergab der Einsatz des AKITA-Systems in unserer Untersuchung keinen Vorteil gegenüber dem herkömmlichen Vernebler.**

Dieses Ergebnis war überraschend, weil das AKITA-System zunehmend in der Applikation von Medikamenten erfolgreich eingesetzt wird. Hierbei können die Patienten aber ohne Zeitdruck mit dem Gerät arbeiten und sich an die funktionellen Besonderheiten gewöhnen und ihre Atmung anpassen. In der Routinediagnostik der LE kann aber ein Patient nicht beliebig lange mit dem Gerät trainieren. Kann er sich schnell an das Gerät gewöhnen, werden mindestens gleich gute, meist sogar bessere Ergebnisse erzielt, als mit VENTICIS II, reicht die Trainingszeit nicht aus, werden die Ergebnisse schlechter und letztlich unbefriedigend. Wir haben dargelegt, dass geringe Modifikationen der Hardware und der Software-Steuerung von AKITA diese Probleme vermeiden oder deutlich reduzieren könnten; im Rahmen unserer Untersuchung war eine solche Modifikation aber aus technischen und statistischen Gründen, um die Studie nicht zu verfälschen, nicht möglich.

Die von uns vorgeschlagenen Modifikationen erscheinen einfach, so dass das AKITA-System das Potential bietet, die Treffsicherheit der Inhalationsszintigraphie im Standardeinsatz, in der LE-Diagnostik, deutlich zu verbessern.

Ein anderer interessanter Aspekt ist die Frage, ob mit der flussregulierten Inhalation neue Einsatzmöglichkeiten für die Inhalationsszintigraphie gefunden werden können.

In einigen Studien wurde gezeigt, dass die Inhalationsszintigraphie sensitiver für die Früherkennung obstruktiver Lungenerkrankung ist als die Lungenfunktionsdiagnostik [4, 15, 37]. Da sich daraus aber bisher keine Vorteile für den Patienten ergeben, wird die Strahlenexposition vermieden und die Lungenfunktionsdiagnostik ist hier der Gold-Standard. In dem Moment, wo eine frühzeitige Therapie ein besseres Outcome für den Patienten bringen würde, hätte die Inhalationsszintigraphie einen neuen Stellenwert.

Fraglich ist weiterhin, ob es eine Anwendung für die Untersuchung spezifischer Abschnitte der Lunge gibt. Lungenfunktionsuntersuchungen liefern meist nur Aussagen über integrale, globale Werte der Lungenfunktion oder lassen die dominierende Komponente einer Erkrankung erkennen. Dagegen erlaubt die Inhalationsszintigraphie eine regionale Zuordnung einer Störung [5, 6, 36]. Das AKITA-System bietet prinzipiell die Möglichkeit, ein Aerosol gezielt in verschiedenen Abschnitten der Luftwege, mehr zentral oder mehr peripher, zu deponieren. Möglicherweise kann diese Eigenschaft diagnostisch und therapeutisch sinnvoll ausgenutzt werden.

Somit erlaubt diese Studie folgende Aussagen: Das AKITA-System ist so, wie es angeboten wird, für die nuklearmedizinische Routine (noch) nicht geeignet. Die fluss-regulierte Inhalation mit diesem System hat aber das Potential, die Treffsicherheit der

Inhalationsszintigraphie deutlich zu verbessern. Darüber hinaus eröffnet dieses System neuartige diagnostische Möglichkeiten mit interessanten therapeutischen Optionen.

## Summary

Scintigraphic methods are well established in the examination of the ventilation of the lungs to investigate obstructive and restrictive diseases of the lungs and to diagnose possible lung embolism (LE) in combination with perfusion scintigraphy. These investigations are usually performed as so called “inhalation scintigraphy”, using radioactive aerosols.

Spiral CT is the standard procedure in the diagnosis of possible LE, because it is readily available, especially in emergencies, and detects embolism of large and medium pulmonary arteries with very high accuracy. However, scintigraphic LE diagnostics provides better results in small, subsegmental embolism. Another advantage of scintigraphy is the fact that no contrast media have to be applied which could be dangerous in multi morbid patients with pre-existing reduced renal function. On the other hand, quality of inhalation scintigraphy depends highly on good compliance of the patient. Therefore, results of scintigraphy can be degraded in non-compliant patients.

In this study we compared a new inhalation system, AKITA with flow-regulated aerosol administration, with the standard system VENTICIS II. Up to now, such a comparison was performed only qualitatively. Because such a comparison is highly investigator-dependant, we established new quantifying procedures in order to get objective results. We were able to demonstrate a good agreement of our quantitative data with the qualitatively visual results. Consequently, the new AKITA and the standard VENTICIS II were compared as well visually as parameterized quantitatively. The most important criteria were the total amount of the deposition of activity, the homogeneity of the deposition, especially peripherally, and the amount of central deposition which should be as low as possible.

That comparison made clear that AKITA rendered no constant good results. In some patients the results were as good or even better, especially in the periphery, than VENTICIS. However, very often a high central deposition was found without sufficient peripheral activity, which was not seen using VENTICIS, at least not in such a high amount. According to our results, using AKITA was not advantageous in comparison to VENTICIS.

That result was unexpected because AKITA is routinely used in application of drugs. However, patients using AKITA have time to become acquainted to the device, accept the

functional specialities and can adapt their own breathing to the new system. Applying AKITA in the routinely diagnostic nuclear medicine procedure, the patient has only limited time to work with the system and learn and accept its special features. If the patient needs not much time to handle the system adequately, scintigraphic results will be as good as or even better than using VENTICIS. But when the time needed is not sufficient, results degrade and become poor. We demonstrated that only small modifications of hard- and software could result in certainly increased performance; with respect to our investigation we could not change (and improve) AKITA both owing to technical and statistical reasons, because otherwise the results of the study would have been distorted.

The modifications proposed by us can easily be performed. Therefore, AKITA has the potential to certainly improve accuracy of inhalation scintigraphy in the standard procedure, the diagnosis of LE.

In addition, the question arises if low-regulated inhalation results in new applications of inhalation scintigraphy.

Some studies have shown inhalation scintigraphy to be more sensitive in the early detection of obstructive lung diseases than usual functional diagnostics of the lungs [4, 15, and 37]. Since up to now, scintigraphy showed no benefit for the patients, functional diagnostics are the gold standard, especially because it has no radiation burden. But as soon as early therapy results in better outcome of the patients, inhalation scintigraphy would be of new and great interest.

Another question is if the investigation of specific structures and parts of the lung will have diagnostic and therapeutic implications. Functional investigations give only integral, global data without insight into pathophysiological implications, showing the most important components of some special diseases. However, inhalation scintigraphy can demonstrate the local origin of some pathology [5, 6, and 36]. Principally, AKITA allows for dedicated deposition of the aerosol, either centrally or peripherally pronounced. It seems likely that this property could be used both diagnostically and therapeutically.

Finally, the results of our study are: at present, the AKITA system is not suitable for the routine diagnostic work in nuclear medicine. However, flow-regulated inhalation (using AKITA) has the potential to increase substantially the accuracy of inhalation scintigraphy. In addition, new diagnostic procedures with interesting therapeutic options seem to be possible.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1) [http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/lunge\\_szin.php](http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/lunge_szin.php), Abruf am 29.06.07 und AWMF-Leitlinien-Register Nr. 031/005 mit Verweis auf: Nuklearmedizin 38. Jg. Heft 6a/99: 233-236
- 2) Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). C.Vogelmeier et al.. Pneumologie 2007; 61: e1-e40
- 3) Strahlenschutzverordnung von 2001 auf der Seite des Bundesministeriums der Justiz. Link zum Abschnitt 6 mit §54 und §56. [http://bundesrecht.juris.de/strlschv\\_2001/index.html](http://bundesrecht.juris.de/strlschv_2001/index.html); Abruf am 10.12.2007
- 4) J.E. Agnew, D. Pavia, S.W. Clarke. Airways penetration of inhaled radioaerosol: an index to small airways function?. European Journal of Respiratory Disease 1981; 62: 239-255
- 5) P.O. Alderson, H. Lee, W.R. Summer, A. Motezedi, H.N. Wagner jr.. Comparison of Xe-133 Washout and Single-Breath Imaging for the Detection of Ventilation Abnormalities. Journal of Nuclear Medicine 1979; 20: 917-922
- 6) P.O. Alderson, B.R. Line. Scintigraphic Evaluation of Regional Pulmonary Ventilation. Seminars in Nuclear Medicine 1980; 10: 218-242
- 7) H.O. Anger. Gamma-ray and positron scintillation camera. Nucleonics 1963; 21: 56-65
- 8) W.C. Ball jr, P.B. Stewart, L.G.S. Newsham, D.V. Bates. Regional Pulmonary Function Studied With Xenon-133. Journal of Clinical Investigation 1962; 41: 519-531
- 9) D. Biello, A.G. Mattar, R.C. McKnight, B.A. Siegel; Ventilation-Perfusion Studies in Suspected Pulmonary Embolism; American Journal of Roentgenology; 1979; 133: 1033-1037
- 10) P. Brand, M. Maas Enriquez, T. Meyer, G. Scheuch, N. Weber; Neue Strategien zur kontrollierten Inhalation von  $\alpha$ 1-Antitrypsin. Pneumologie; 2003; 57: 153-158
- 11) P. Brand, T. Meyer, S. Häussermann et al.. Optimum Peripheral Drug Deposition in Patients with Cystic Fibrosis. Journal of Aerosol Medicine 2005; 18: 45-54
- 12) P. Brand, H. Beckmann, M. Maas Enriquez et al.. Peripheral deposition of  $\alpha$ 1-protease inhibitor using commercial inhalation devices. European Respiratory Journal 2003; 22: 263-267
- 13) P. Brand, I. Friemel, T. Meyer, H. Schulz, J. Heyder, K. Häußinger. Total Deposition of Therapeutic Particles During Spontaneous and Controlled Inhalations. Journal of Pharmaceutical Sciences 2000; 89: 724-731
- 14) H. Creutzig. Das „normale“ Ventilations-Perfusions-Szintigramm bei Patienten ohne Verdacht auf eine Lungenembolie. Der Nuklearmediziner 1983; 6: 387-394
- 15) M.B. Dolovich, J. Sanchis, C. Rossmann, M.T. Newhouse; Aerosol penetrance: a sensitive index of peripheral airways obstruction; Journal of Applied Physiology; 1976; 40: 468-471
- 16) U. Feine und P. Hilpert. Pneumologie. Aus D. Emrich (Hrsg.);

- Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik; Georg Thieme Verlag 1971; 214-234
- 17) C. S. Garrard, T. R. Gerrity, J. F. Schreiner, D.B. Yeates; The Characterization of Radioaerosol Deposition in the Healthy Lung by Histogram Distribution Analysis; Chest 1981; 80 Supplement: 840-842
  - 18) J. Gebhart, J. Heyder, W. Stahlhofen. Deposition von Aerosolteilchen im menschlichen Atemtrakt bei therapeutischer Applikation von Aerosolen. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 1978; 4: 384-386
  - 19) P. Haidl, G. Rickert, U.H. Cegla, D. Köhler. Einfluss eines oszillierenden Physiotherapiegerätes (RC-Cornet®) auf die regionale Verteilung der pulmonalen Aerosoldeposition bei Patienten mit COPD. Pneumologie 2002; 56: 498-502
  - 20) J. Heyder; Mechanisms of Aerosol Particle Deposition; Chest 1981; 80 Supplement: 820- 823
  - 21) H. Itoh, Y. Ishii, H. Maeda, G. Todo, K. Torizuka, G. C. Smaldone. Clinical Observation of Aerosol Deposition in Patients with Airways Obstruction. Chest 1981; 80 Supplement: 837-839
  - 22) H.W. Knipping, W. Bolt, H. Ventrath et al.. Eine neue Methode zur Prüfung der Herz- und Lungenfunktion. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1955; 80: 1146-1147
  - 23) D. Köhler, M. Dolovich, G. Coates, M. Newhouse, H. Matthys. Können radioaktive Aerosole die radioaktiven Edelgase bei der Ventilations-Szintigraphie der Lunge ersetzen? Atemwegs- und Lungenkrankheiten 1983; 9: 265-270
  - 24) H. Lichte, M. Newhouse. Lungenszintigraphie mit markierten Aerosolen. Der Nuklearmediziner 1983; 6: 439-443
  - 25) M.K. Loken, H.D. Westgate. Using Xenon-133 and a scintillation camera to evaluate pulmonary function. Journal of Nuclear Medicine 1968; 9: 45-50
  - 26) D.M. Mannino, E.S. Ford, S.C. Redd. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: Data from the third national health and nutrition examination. American Journal of Medicine 2003; 114: 758-762
  - 27) H. Matthys. Diagnostische Anwendung radioaktiver Aerosole in der Pneumologie. Nuklearmedizin 1986; 25: 142-146
  - 28) Funktionsdiagnostik mit radioaktiven Aerosolen und Partikeln. H. Matthys und D. Köhler. Aus H. Matthys und D. Nolte (Hrsg.). Pneumologische Diagnostik. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle 1980: 58-75
  - 29) B. McNeil. A Diagnostic Strategy Using Ventilation-Perfusion Studies in Patients Suspect for Pulmonary Embolism. Journal of Nuclear Medicine 1976; 17: 613-616
  - 30) R.D. Neumann, H.D. Sostmann, A. Gottschalk. Current Status of Ventilation-Perfusion Imaging. Seminars in Nuclear Medicine 1980; 10: 198-217
  - 31) N.D. Poe, E.K. Dore, A. Greenberg, G.V. Taplin, R.L. Yanda. Significance Of Early And Delayed Inhalation Lung Scan Examinations. Journal of Nuclear Medicine 1968; 9: 341-342
  - 32) G. Scheuch, B. Müllinger, P. Brand et al.. Optimizing Aerosol Lung Deposition in Cystic Fibrosis Patients. In: Monduzzi (Ed.): 25<sup>th</sup> European Cystic Fibrosis Conference. Medimond 2002 (C622C0286), 169-172
  - 33) C. Schümichen. Aerosol-Inhalation – Grundlage und klinische Indikation. Der

Nuklearmediziner 1983; 6: 423-438

- 34) C. Schümichen. Erzeugung von Radioaerosolen. Nuklearmedizin; 1986; 25: 147-152
- 35) C. Schümichen. Lungendiagnostik. Der Nuklearmediziner 1987; 10: 15-22
- 36) R.H. Secker-Walker. Pulmonary Physiology, Pathology, and Ventilation-Perfusion Studies. Journal of Nuclear Medicine 1978; 19: 961-968
- 37) M.D. Short, D.J. Dowsett, P.J.D. Heaf, D. Pavia, M.L. Thomson. A comparison between Monodisperse Tc-99m-Labeled-Aerosol Particles and Kr-81m for the Assessment of Lung Function. The Journal of Nuclear Medicine 1979; 20: 194-200
- 38) U. Staub, P. Groth, S. Dunkelmann, S. Walther, C. Schümichen. Flussregulierte Inhalation von Tc99m-Nanokolloid zur Optimierung der Aerosol-Ventilations-szintigraphie der Lunge. Nuklearmedizin (Kongressausgabe) 2005; 44: A86
- 39) G.V. Taplin, D.E. Johnson, E.K. Dore, H.S. Kaplan. Lung Photoscans with macroaggregates of human serum radioalbumin. Experimental Basis and Initial Clinical Trials. Health Physics 1964; 10: 1219-1227
- 40) G.V. Taplin, N.D. Poe. A Dual Lung Scanning Technique for Evaluation of Pulmonary Function. Radiology 1965; 85: 365-368
- 41) M.M.C. Tiel-van Buul, J.F. Verzijlbergen. Ventilation-Perfusion Lung Scintigraphy. Imaging Decision; 2004; 8: 3-14
- 42) E. van de Flierdt. Nuklearmedizinische Untersuchungen zur Lungenbelüftung und zur mukoziliären Clearance. Habilitationsschrift Technische Universität München 1991
- 43) H.N. Wagner, D.C. Sabiston, J.G. McAfee, D.E. Tow, H.S. Stern. Diagnosis of Massive Pulmonary Embolism in Man By Radioisotope Scanning. New England Journal of Medicine 1964; 271: 377-384
- 44) W. Waters. Ventilation-Perfusion Scintigraphy. Nuklearmedizin 1987; 26: 111-119
- 45) J.B. West. Radioactive Methods. Aus J.B. West (Hrsg.) Regional Differences In The Lung. Academic Press 1977; 33-84
- 46) J.B. West, C.T. Dollery. Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive CO<sup>2</sup>. Journal of Applied Physiology 1960; 15: 405-410

## 8 **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Depositionsverhalten von Aerosolteilchen als Funktion des aerodynamischen Durchmessers [ Gebhardt et al., 18].</i>	10
<i>Abbildung 2: Aktivitätsverteilung während der Ventilation mit Xe-127 bei gesunden Probanden und Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (Alderson et al., [6]).</i>	11
<i>Abbildung 3: Depositionsmechanismen von Aerosolpartikeln (aus Schümichen [33])</i>	13
<i>Abbildung 4: Beziehung zwischen Penetrationsindex und FEV1, Vergleich von COPD-Patienten und Gesunden [ Agnew et al., 4].</i>	14
<i>Abbildung 5: Abhängigkeit der Deposition von der Flussgeschwindigkeit bei Gesunden und Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung [13]</i>	16
<i>Abbildung 6: Ausschnitt aus einem Original-Datensatz von 120 Projektionen. Dargestellt ist jedes dritte Szintigramm, wie die obenstehenden Bildnummern angeben, beginnend mit der anterioren Sicht. (Bild 1) (Pat. D.B.)</i>	26
<i>Abbildung 7: Transversale Tomogramme. Die gesamte Lunge erstreckt sich über die Schichten # 100 kranial bis # 25 kaudal. (Pat. D.B.)</i>	26
<i>Abbildung 8: Frontale Tomogramme. Die gesamte Lunge erstreckt sich über die Schichten # 95 ventral bis # 35 dorsal. Dargestellt sind jedes zweite bzw. dritte Tomogramm (Pat. D.B.)</i>	27
<i>Abbildung 9: Hohe Deposition im Bereich des Magens, Unterteilung des Projektionsbildes in einen Oropharynxbereich, einen Lungenabschnitt und einen abdominalen Teil (Pat. S.E.).</i>	29
<i>Abbildung 10: Abgrenzung der Deposition im Bereich des Oropharynx und des Gastrointestinaltraktes (Pat. H.E.).</i>	29
<i>Abbildung 11: Isokonturbildung mit einem Grenzwert von 10%; obere Zeile Summationsbilder, untere Zeile einzelne Projektionen (Pat. S.A.).</i>	30
<i>Abbildung 12: Isokonturbildung mit einem Grenzwert von 7%; obere Zeile: Summationsbilder; untere Zeile: einzelne Projektionen (Pat. S.E.).</i>	32
<i>Abbildung 13: Isokonturbildung mit einem Grenzwert von 3% ohne Glättung der Isokontur; obere Zeile Summationsbilder, untere Zeile einzelne Projektionen (Pat. S.C.).</i>	32
<i>Abbildung 14: Isokonturbildung mit einem Grenzwert von 3% mit 10-facher Dreipunktglättung (Pat. S.E. AKITA-Gruppe).</i>	33
<i>Abbildung 15: Links transversales Schnittbild mit eingezeichneten Grenzen der Quader (Rechtecke), in der Mitte frontales Schnittbild und rechts sagittales Schnittbild. Die inneren Rechtecke haben eine 65%ige Kantenlänge im Vergleich zu den äußeren. Eine Anreicherung im Magen ist im sagittalen Tomogrammen zu erkennen. Durch entsprechende Begrenzung des äußeren Quaders wurde die Aktivität im Magen weitgehend ausgeklammert (Pat. S.A.).</i>	34
<i>Abbildung 16: 5-Voxel-Randsaum: oben: Summationsbilder: der äußere Quader entspricht der äußeren Grenze. Im transversalen Bild ist medial eine Ellipse eingezeichnet, die beide Lungenflügel einbezieht, im frontalen und sagittalen Bild ist der Schnitt des Zylinders im Querdurchmesser in x- und y-Richtung dargestellt. In der unteren Bildreihe sind die Randbereiche in ausgewählten transversalen, frontalen und sagittalen Tomogrammen dargestellt (Pat. S.F.).</i>	37
<i>Abbildung 17: 5-Voxel-breiter Randsaum: Serie frontaler Bilder; eindeutige zentrale Depositionen (Pat. W.M.).</i>	37
<i>Abbildung 18: Fraktale eines Patienten (P.E.) mit homogener Deposition bis in die Peripherie</i>	39
<i>Abbildung 19: Fraktale eines Patienten (W.M.), der zentral und inhomogen deponiert hat.</i>	40
<i>Abbildung 20: Patientengruppe VENTICIS II, Verlauf der Quotienten in Abhängigkeit des</i>	

<i>Volumens des inneren (zentralen) Quaders (Kompartiments)</i>	46
<i>Abbildung 21: Patientengruppe AKITA, Verlauf der Quotienten in Abhängigkeit vom Volumen des inneren (zentralen) Quaders (Kompartiment)</i>	46
<i>Abbildung 22: Verhalten des Quotienten <math>Q_{IR}</math> für verschiedene Dicken des Randsaums in der Patientengruppe VENTICIS II</i>	48
<i>Abbildung 23: Verhalten des Quotienten <math>Q_{IR}</math> für verschiedene Dicken des Randsaums in der Patientengruppe AKITA</i>	48
<i>Abbildung 24: W.M., Isokonturbildung mit einem Schwellenwert von 15%</i>	58
<i>Abbildung 25 : Korrelation der gemessenen und berechneten Lungenvolumina</i>	59
<i>Abbildung 26: Fraktalen eines Patienten, der homogen bis in die Peripherie deponiert hatte (identisch Abb. 18)</i>	66
<i>Abbildung 27: Fraktalen eines Patienten, der zentral und inhomogen deponiert hatte (identisch Abb. 19)</i>	66
<i>Abbildung 28: Transversale Schnitte derselben Untersuchung (Pat. P.E.) in unterschiedlicher Kontrastierung und Farbdarstellung</i>	69
<i>Abbildung 29: Ruheinhalation; <math>\Delta p_{Inh}</math> = Druckgradient bei der Inhalation (blaue Kurve), <math>t</math> = Zeit [s]</i>	74
<i>Abbildung 30: Inhalation mit VENTICIS II, Legende s.o., rote Linie = Flussrate des Verneblers [ml/s]</i>	74
<i>Abbildung 31: Inhalation mit AKITA, so wie es durch das Gerät vorgegeben ist. Angepasste Inhalation mit gleich bleibender Inhalationsdauer und -tiefe</i>	75
<i>Abbildung 32: Inhalationsprobleme beim AKITA (Erklärung s. Text)</i>	76
<i>Abbildung 33: Verwendete Mundstücke; links im Bild das Mundstück des AKITA-Systems und rechts des VENTICIS-Systems.</i>	79

## 9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Schweregradeinteilung der COPD [2]</i>	19
<i>Tabelle 2: Klinische und anthropometrische Daten der Patienten, die mit VENTICIS II inhalierten.</i>	20
<i>Tabelle 3: Klinische und anthropometrische Daten der Patienten,, die mit AKITA inhalierten. FEV1 und VC siehe Tab. 2</i>	21
<i>Tabelle 4: Parameter der iterativen Rekonstruktion</i>	25
<i>Tabelle 5: Patientengruppe, die mit VENTICIS II inhaliert haben; Legende siehe unten (AKITA-Gruppe)</i>	42
<i>Tabelle 6: Patientengruppe, die mit AKITA inhaliert hat:</i>	43
<i>Tabelle 7: Ergebnis der Fraktalenanalyse für die VENTICIS-II-Gruppe.</i>	50
<i>Tabelle 8: Ergebnis der Fraktalenanalyse für die AKITA-Gruppe.</i>	51
<i>Tabelle 9: Punkt-Score für das Depositionsverhalten der Patientengruppe VENTICIS:</i>	52
<i>Tabelle 10: Punkte-Score für das Depositionsverhalten der Patientengruppe AKITA. (Erläuterung s. Tab. 9)</i>	52
<i>Tabelle 11: Analyse der Raumlufkontamination und der dadurch bewirkten Strahlenexposition in der VENTICIS-Gruppe. A = gemessene Aktivität (Bq), H = daraus berechnete Äquivalentdosis (<math>\mu\text{Sv}</math>)</i>	55
<i>Tabelle 12: Analyse der Raumlufkontamination und der dadurch bewirkten Strahlenexposition in der AKITA-Gruppe</i>	55

## **Danksagung**

Ich danke meinen Eltern für ihre immer währende Unterstützung und Bereitschaft, für mich dazu sein und mir zu helfen! Auch danke ich ihnen für ihre große Liebe, die sie mir immer entgegen gebracht haben. Sie haben mich sehr vieles gelehrt!

Ich danke allen Mitarbeitern der Abteilung, die meine Arbeit unterstützt haben. Insbesondere Herrn Dr. M. Puille und den MT(R)A's, die die Studie tatkräftig mit vorantrieben.

Ich danke allen beteiligten Mitarbeitern der Firma Acitvaero für ihre gute Zusammenarbeit und Unterstützung meiner Studie.

**FÜR MEINE ELTERN!**