

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
des Klinikums Rechts der Isar**

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)

***Überprüfung des SPECT/CT Verfahrens zur Erfassung einer initialen
Knocheninvasion und Planung der Resektionsgrenzen oraler
Plattenepithelkarzinome im Vergleich mit anderen bildgebenden
Verfahren***

Anat G. Chlebowski

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. – Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv. - Doz. Dr. A. Kolk

2. Univ. – Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 28.08.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014 angenommen.

Meinen Eltern

Inhalt

Abkürzungen.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1. Das Plattenepithelkarzinom.....	6
1.1.1. Erstdiagnose.....	7
1.1.2. Staging.....	8
1.1.3 Therapie.....	8
1.1.4. Prognose.....	9
1.2. Herkömmliche Verfahren zum Staging eines PEKA.....	10
1.2.1. Klinische Untersuchung.....	10
1.2.2. Konventionelles Röntgen.....	10
1.2.3. CT.....	10
1.2.4. MRT.....	11
1.3. Nuklearmedizinische Verfahren.....	12
1.3.1. Szintigraphie.....	12
1.3.2. Skelettszintigraphie.....	12
1.3.3. Die SPECT Untersuchung.....	13
1.4. Hybridverfahren.....	13
1.5. Das SPECT/CT.....	15
1.5.1. Geschichte.....	15
1.5.2. Klinische Geräte.....	16
1.5.3. Vorteile.....	16
1.5.4. Nachteile.....	17
1.5.5. Kosten.....	18
1.6. Das Problem der Bezaehlung im Tumorbereich.....	18
1.7. Fragestellung.....	19
2. Material und Methoden.....	20
2.1. Patientenkollektiv.....	20
2.1.1. Tumorlokalisation.....	21
2.1.2. Tumorstadium.....	21
2.2. Die diagnostischen Verfahren.....	22
2.2.1. OPG.....	22
2.2.2. CT.....	22

2.2.3. MRT.....	23
2.2.4. SPECT.....	24
2.2.5. SPECT/CT.....	25
2.2.6 Histologie.....	25
2.3. Datenauswertung.....	26
2.4. Statistische Auswertung.....	27
3. Ergebnisse.....	29
3.1. Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden.....	29
3.1.1 SPECT Gruppe.....	29
3.1.2. SPECT/CT Gruppe.....	30
3.1.3 Untersuchungsbeispiele.....	32
3.2. Statistische Auswertung der Ergebnisse.....	35
3.2.1. Gesamtkollektiv.....	35
3.2.2. Patienten mit Bezaehlung.....	37
3.2.3. Patienten ohne Bezaehlung.....	39
4. Diskussion.....	41
4.1. Diskussion der konventionellen Verfahren.....	41
4.2. Diskussion des SPECT.....	43
4.3. Diskussion des SPECT/CT.....	45
4.3.1. Die Vorteile des SPECT/CT über das PET/CT.....	47
4.3.2. In welcher Hinsicht beeinflusst die schwache CT Komponente die Ergebnisse bzw. die diagnostische Güte des SPECT/CT? Wäre eine leistungsstärkere CT Komponente für die hier zu klärende Fragestellung geeigneter?.....	48
4.3.3. Kann das SPECT/CT letztendlich die mangelnde Spezifität des SPECT ausgeglichen? Kann es das Problem der Bezaehlung im Tumorbereich I lösen?.....	49
5. Zusammenfassung.....	53
6. Schlussfolgerungen.....	54
Abbildungsverzeichnis.....	56
Literatur.....	57

Abkürzungen

ADC	apparent diffusion coefficient (scheinbarer Diffusionskoeffizient)
CT	Computertomographie
FoV	Field of view (Gesichtsfeld)
Hz	Hertz
k.A.	Keine Angabe
keV	kiloelectron Volt
kV	Kilovolt
mAs	Milliampersekunde
MBq	Megabecquerel
mm	Millimeter
mg	Milligramm
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomographie
OPG	Orthopantomogramm
PECA	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen Emissionstomographie
PET/CT	Positronen Emissionstomographie fusioniert mit einem CT
s	Sekunde
SPECT	Einzelphotonenemissionscomputertomografie (Single Photon Emission Computed Tomography)
SPECT/CT	Einzelphotonenemissionscomputertomografie fusioniert mit einem CT
T	Tesla
TC-99M-HDP	Technetium-99m-Methylen-Hydroxymethylene Diphosphonate
TE	Echo Time (Echozeit)
TR	Repetition Time (Wiederholungszeit)

1. Einleitung

1.1. Das Plattenepithelkarzinom

Seit 1990 ist die Zahl der jährlichen Krebsneuerkrankungen um fast 30% angestiegen (Männer: +45 %, Frauen +14 %), so dass inzwischen pro Jahr 450.000 Menschen in Deutschland neu an Krebs erkranken. Der Grund für die Zunahme liegt vor allem in der demographischen Entwicklung mit immer mehr älteren Menschen sowie auch in den Fortschritten im Bereich der Früherkennung. Jedoch könnte die Zunahme der Erkrankungsraten ebenso Ausdruck einer gewachsenen Krebsgefährdung sein, etwa durch eine vermehrte Exposition gegenüber krebsfördernden Stoffen in der Umwelt, der Nahrung oder am Arbeitsplatz und / oder ein verändertes Verhalten der Menschen. Offen bleibt die Frage, wie viele Krebskranke es in naher Zukunft geben wird, welche die Ressourcen des Gesundheitssystems beanspruchen werden (Bertz J. 2010, S. 183). Malignome der Mundhöhle sind für ca. 2% aller in Europa jährlich neu diagnostizierten bösartigen Tumore verantwortlich. Über 90% aller Karzinome der oberen Atem- und Schluckwege sind Plattenepithelkarzinome (Beil C. 2008, S. 448). Innerhalb der Mundhöhle sind die ventrolaterale Zunge, der Mundboden, die Unterlippe und das retromolare Dreieck am häufigsten betroffen (Hausamen J.-E. 2003, S. 456; Quan 2012, S. 210). Beim Mundhöhlenkarzinom unterscheidet man die endophytisch (ca. 99% der Fälle) von den exophytisch (ca.1%) wachsenden Formen. Die endophytische Form erscheint als induriertes Ulkus, die exophytische Form sieht verrukös aus, wächst langsamer und metastasiert später (Gellrich N.-C. 2004, S. 15). Die Inzidenz der Infiltration des Kiefers durch den Tumor ist vor allem von der Größe des Primärtumors und dessen Lokalisation zum Knochen abhängig. Liegt bereits eine Infiltration des Knochens vor, ist eine schlechtere Prognose für die Erkrankung zu erwarten (Schimming R. 2000, S.325).

Seit den Untersuchungen von Marchetta et al. (Marchetta FC 1964, S. 505; Marchetta FC 1971, S. 711) ist bekannt, dass Plattenepithelkarzinome nicht die Lymphgefäße des Periosts infiltrieren, sondern direkt in den Knochen eindringen. Plattenepithelkarzinome breiten sich flächig in der Mucosa und der Submucosa aus. Sobald das Karzinom die Gingiva erreicht hat ist es in der Lage mit dem Periost in Kontakt zu treten. Beim bezahnten Patienten kann der Tumor über die Zahnalveolen

in den Knochen eindringen. Beim unbezahnten Patienten erfolgt die Infiltration über den Kieferkamm und die Extraktionsalveolen. Auch eine Ausbreitung über den Mandibularkanal wird beschrieben (Pandey M. 2007, S. 2).

Es sind bis dato drei Formen der Knochenbeteiligung bekannt: Die häufigere erosive Form mit ihren charakteristischen U-förmigen Exkavationen der Kompakta mit oder ohne Beteiligung der Spongiosa, welche sich im Röntgenbild durch deutliche Radioluzenzen darstellt. Histologisch erkennt man eine bindegewebige Trennlinie der Ausbreitung und eine hohe Aktivität von Osteoklasten. Die zweite, infiltrative Form durchdringt mit fingerartigen voneinander unabhängigen Fortsätzen die Spongiosa. Bei dieser Infiltrationsform sind keine Bindegewebsräume zwischen Tumor und Spongiosa zu beobachten und die Osteoklastenaktivität ist gering. Sie stellt sich radiologisch als undefinierte inhomogene Läsion dar. Die dritte und ungewöhnlichste Form der Knocheninfiltration durch PECA ist durch eine neoplastische vaskuläre Embolisierung der Spongiosa mit intakter Kompakta charakterisiert. Auch die histologische Art der Knocheninvasion hat prognostische Signifikanz. Die infiltrativ wachsende Form ist im Vergleich zu der erosiv wachsenden Form mit einer geringeren Lebenserwartung und einer höheren Rezidivrate assoziiert. (McGregor and Gordon Macdonald 1987, S. 158; Wong J. 2000, S. 69; Brown J.S. 2002, S. 372; Genden E.M. 2008, S. 8; Vidiri A. 2010, S. 4). Die Mortalitätsraten die mit dem Plattenepithelkarzinom assoziiert sind, bleiben nach wie vor hoch (eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 33%-62%, je nach Tumorlokalisation) da dieser meist bis zu einem fortgeschrittenen Stadium undiagnostiziert bleibt (Gondos A. 2007, S. 399).

1.1.1. Erstdiagnose

Die Schleimhautläsionen werden oft vom Patienten selbst oder als Zufallsbefund vom behandelnden Zahnarzt entdeckt. Meist vergeht aber bis zur Diagnose einige Zeit da die Läsionen anfangs symptomarm sind. Insbesondere Tumoren im pharyngealen oder im supraglottischen Bereich weisen spät Symptome auf. In fortgeschrittenen Stadien sind die Leitsymptome Sensibilitätsstörungen, Schmerzen, eingeschränkte Zungenbeweglichkeit, Schwellung und Schluckbeschwerden. Nach Ergänzung der klinischen Diagnostik durch Nativ-Röntgenaufnahmen folgt eine Probeexzision oder Biopsie zur Diagnosesicherung (Gellrich N.-C. 2004, S. 17; Alho O.P. 2006, S. 784).

1.1.2. Staging

Als erste Stufe der Therapieplanung findet zunächst ein Staging statt.

Es dient der Beurteilung des Primärtumors bezüglich Lokalisation, Größe und Infiltrationsverhalten. Dies beinhaltet auch die Erkennung von befallenen Lymphknoten oder von Fernmetastasen.

Die hier gewonnenen Informationen dienen der Einschätzung der Prognose und der Festlegung eines therapeutischen Konzepts. Die wichtigste Rolle nehmen hierbei die verschiedenen bildgebenden Verfahren ein, auf die im nächsten Teil näher eingegangen wird.

Die Basisuntersuchungen sind die klinische Untersuchung, ein CT und optional ein MRT. Gegebenenfalls bringen die Patienten zusätzlich konventionelle Röntgenaufnahmen mit die bereits in der Überweiserpraxis angefertigt wurden. In manchen Fällen wird eine Szintigraphie verordnet und, seitdem die Möglichkeit besteht, ein SPECT/CT.

Die Entscheidung pro oder contra Knochenresektion bzw. über die Resektionsart beruht also nicht auf einer einzigen Untersuchung sondern erfordert eine Summe an Informationen.

1.1.3. Therapie

Allgemeine Ziele der Tumor-Therapie sind die Heilung der Erkrankung, Organkonservierung, Wiederherstellung von Form und Funktion, Reduktion der Begleiterkrankungen welche mit der invasiven Therapie assoziiert sind, sowie die Verbesserung oder Erhaltung von Lebensqualität.

Die Therapie der Wahl bei operablen Befunden ist eine chirurgische Resektion des Tumors im Gesunden.

Das Ziel dieser Therapie ist die vollständige Entfernung des Primärtumors unter Wahrung eines dreidimensionalen Sicherheitsabstandes von mindestens 1 cm.

Die wichtigste Entscheidung bei der Entfernung eines Tumors im Unterkieferbereich ist die Behandlung des Knochens. Bei einem Abstand des Karzinoms vom Kiefer > 1cm ist keine Knochenresektion erforderlich. Ein kleinerer Abstand des Tumors erfordert eine Kasten- oder Spangenresektion. Ein Abstand von 1-3-mm zwischen Tumor und Resektionsrand gilt als zu knapp. Im Englischen wird dies auch als „Closed margin“ bezeichnet. Ein Abstand von mehr als 5mm und mehr gilt als sicher, deshalb entsprechend als „Clear margin“ bezeichnet. Ein histologischer

Schnellschnitt hilft positive Resektionsränder zu vermeiden (Wolff K.-D 2012, S. 832). Hat das Karzinom das Periost ohne klinische und radiologische Anzeichen einer kortikalen oder spongiösen Infiltration erreicht, ist ebenfalls eine Spangenresektion nötig. In dieser bleibt die Kontur oder der untere Rand der Mandibula erhalten. Dies vereinfacht die spätere Rekonstruktion des Knochens erheblich (Brown J.S. 2002, S. 275; Hausamen J.-E. 2003, S. 456; Gellrich N.-C. 2004, S. 17). Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei fortgeschrittener T-Kategorie (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall erfolgen (Wolff K.-D. 2012, S. 833)

Wenn klinisch ein Karzinom am Alveolarfortsatz haftet muss geprüft werden ob bereits eine Erosion der Kortikalis vorliegt oder sogar bereits die Spongiosa infiltriert ist. Diese Diagnose ist auch für die Entscheidung zwischen einer marginalen oder einer Kontinuitätsresektion essentiell (Guerra M.F. 2003, S. 988; Hausamen J.-E. 2003, S.456).

1.1.4. Prognose

Für die spätere Lebensqualität des Patienten ist eine so minimalinvasive Therapie wie möglich von größter Bedeutung. Die Auswirkung der Tumorsektion auf das Allgemeinbefinden des Patienten und dessen Lebensqualität unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Region, in der die Resektion stattfindet. Nach, aber auch oft vor der Resektion treten Beeinträchtigungen wichtiger physiologischer Funktionen wie des Schluckaktes oder der Sprachbildung auf. Nicht zu vernachlässigen ist auch der psychologische Effekt (Rogers S. 1999, S. 191; Namaki S. 2004, S. 117). Die operative Tumorentfernung im Mund- Kiefer- und Gesichtsbereich ist häufig mit starken Beeinträchtigungen der Sprache und des Schluckaktes assoziiert. Andere Funktionen wie Geschmackssinn und Respiration werden auch durch das Fehlen bestimmter anatomischer Strukturen beeinträchtigt. Eine umfangreiche Resektion kann die Gesichtskontur verändern und dadurch die Selbstsicherheit und die Zufriedenheit mit dem eigenen Körper beim Patienten stören. Das kann für den Patienten Auswirkungen auf sein soziales oder sexuelles Verhalten haben. Heutzutage ist bereits klar, dass höhere Überlebensraten von Krebspatienten nach radikalen Resektionen bedeutungslos sind, solange den Betroffenen keine zumutbare Lebensqualität gewährleistet wird. Beachtliche Fortschritte im Erhalt der

Funktion und der Lebensqualität wurden bereits in den 90er Jahren durch die Einführung freier Transplantate zur Rekonstruktion von Hart- und Weichgewebe erzielt (Schliephake H. 1995, S. 243; Rogers S. 1999, S. 189; Sherman 2005, S. 305).

Trotzdem hat auch die Geweberekonstruktion mit mikrovaskulären Transplantaten gewisse Grenzen, so dass sich im Zeitalter der modernen Bildgebungsverfahren ein Fokus der Forschung darauf abzielt gesunde Gewebe zu erhalten und unnötig umfangreiche Resektionen zu vermeiden.

1.2. Herkömmliche Verfahren zum Staging eines PECA

1.2.1. Klinische Untersuchung

Im Rahmen der Klinischen Untersuchung ist es nicht ohne weiteres möglich eine beginnende kortikale Infiltration zu erkennen. Metastatisch befallene Lymphknoten mit einer Größe von weniger als 10mm werden bei der klinischen Untersuchung oft als normaler Lymphknotenstatus fehlinterpretiert (Wiener E. 2006, S. 113; Van Cann E. 2008, S. 536).

1.2.2. Konventionelles Röntgen

Zweidimensionale konventionelle Röntgenaufnahmen, wie z.B. das OPG und intraorale Einzelbilder, sind schnell erstellt und kostengünstig. Sie sind jedoch bei der oben genannten frühen Kortikalisinfiltration von limitierter Aussagekraft, da der Knochen um mindestens 30-50% demineralisiert sein muss, damit sich im Bild eine entsprechende Aufhellung zeigt. Es ist außerdem problematisch den interforaminalen Bereich mit einem OPG zu beurteilen, da er in dieser Art von Aufnahme von der Halswirbelsäule überlagert wird (Van Cann E. 2008, S. 536).

1.2.3. CT

Die Computertomographie gilt als weit verbreitetes Diagnoseinstrument. Vor allem wegen der guten Verfügbarkeit und der niedrigen Kosten wird sie oft durchgeführt. Die Aufnahmen verfügen über eine relativ präzise Detailwiedergabe der anatomischen Strukturen. Der Wert der Computertomographie als einziges Diagnoseverfahren ist allerdings fragwürdig. Sie hat einige Einschränkungen, unter denen die wichtigste bei der Diagnostik im Kopf- und Halsbereich die

Artefaktentstehung durch metallische Zahnrestorationen ist. In der Literatur ist eine nicht vernachlässigbare Rate falsch positiver aber vor allem falsch negativer Ergebnisse mit CT- Untersuchungen von oralem PECA dokumentiert (Van Cann E. 2008, S. 536). Falsch positive Ergebnisse können meist ein Resultat entzündlicher parodontaler oder periapikaler Veränderungen sein. Problematisch ist auch der Partialvolumeneffekt im bezahnten Bereich. Falsch negative Ergebnisse sind zum größten Teil wie auch in der konventionellen Röntgenologie, das Resultat von Überlagerungen und, wie oben erwähnt, nicht fortgeschrittener Demineralisierung. Häufig nehmen kleine Tumoren kein Kontrastmittel auf und sind somit schwer oder überhaupt nicht erkennbar. (Shaha A.R. 1991, S.25; Niederhagen B. 2000, S. 217)

1.2.4. MRT

Dieses Verfahren ist nicht ganz so kostengünstig wie das CT. Die MRT kreiert zwar weniger Artefakte durch metallische Zahnrestorationen, aber durch die längere Untersuchungsdauer bedingte Bewegungsartefakte können die Qualität der Aufnahme deutlich verschlechtern. Wie bei röntgenologischen Verfahren können auch dentogene Entzündungsreaktionen Artefakte kreieren. Auch Ödeme oder Sklerosen als Reaktion des Körpers auf den Tumor können bei diesem Verfahren als Teil des primären Tumors missinterpretiert werden. Dadurch kommt es in manchen Fällen zur Überschätzung der Tumorausdehnung. Da es sich bei einem PECA um einen Weichgewebstumor handelt, ist das MRT dem CT in der Beurteilung des Primärtumors überlegen (Brown J.S. 2001, S. 417; Bolzoni A. 2004, S. 841)

1.3. Nuklearmedizinische Verfahren

1.3.1. Szintigraphie

Der Name dieses Verfahrens leitet sich aus dem altgriechischen Wort scintilla (Funke) ab. Dabei werden Radiopharmaka in den Körper eingebracht, die sich im zu untersuchenden Zielorgan anreichern und anschließend mit einer Gammakamera von der die abgegebene Strahlung gemessen wird, sichtbar gemacht werden (Nuklearmedizinische Klinik im Klinikum Rechts der Isar 2012). Man unterscheidet zwischen Cold-Spot-Szintigraphie und Hot-Spot-Szintigraphie. Erstere dient dem Nachweis von Existenz, Lage, Form und Größe des Organs wie z.B. zur Prüfung der Gewebperfusion bei Infarkten. Letztere dient der Anreicherung im krankhaften

Gewebe. Im Gegensatz zu CT und MRT bei denen es sich um morphologische Momentaufnahmen handelt ist die Szintigraphie in der Lage, Stoffwechselveränderungen über einen definierten Zeitraum darzustellen (Schicha H. 2007, S. 85).

1.3.2. Skelettszinigraphie

Die Skelettszintigraphie verwendet radioaktive Substanzen, welche eine spezifische Affinität zum Knochen aufweisen. Diese knochensuchenden oder osteotropen Phosphatkomplexe werden injiziert und – wahrscheinlich durch einen Ionenaustausch – an kristallines Hydroxylapatit gebunden (sog. Chemieabsorption). Generell ist die Aufnahme des Tracers von der lokalen Durchblutung, osteoblastischer Aktivität und der Stoffwechseleffizienz abhängig (Gnanasegaran G. 2009, S. 381). Das Ausmaß des Ionenaustausches hängt offensichtlich von der Ausdehnung an der Kristalloberfläche ab: an neu gebildetem - aus vielen kleinen Kristallen mit großer Oberfläche bestehendem - Knochen lagert sich mehr Radioaktivität an als an älterem Knochen mit größeren Kristallen. Die emittierte Gammastrahlung wird äußerlich am Patienten gemessen und bildlich dargestellt (Freyschmidt J. 2010, S. 25). In der Regel werden heute folgende ^{99m}Tc-markierte Phosphonate eingesetzt: Methylendiphosphonat (MDP), Hydroxymethylendiphosphonat (HDP) Dicarboxydi-phosphonat (DPD). Eine toxische Wirkung dieser Substanzen, eine Auswirkung auf den Kalzium- und Phosphatspiegel oder die alkalische Phosphatase (AP) wurden nicht festgestellt (Lemm T. 2002, S.2). Die Tatsache, dass innerhalb der ersten 15 bis 20 Minuten nach Injektion des Tracers die Biokinetik vorwiegend durch die Durchblutung bestimmt wird, kann man zum Studium der Durchblutung bestimmter Skelettabschnitte nutzen (sog. Dynamische Szintigraphie). Eine hohe Sensitivität bei der Detektion einer minimalen Knochenbeteiligung des tumorösen Geschehens hat die Skelettszintigraphie mit Technetium-99m-Methylen-Diphosphonat (^{99m}Tc-MDP). Wegen der niedrigen Rate falsch negativer Ergebnisse erscheint diese Methode das Mittel der Wahl, eine Beteiligung des Knochens bei einem PECA auszuschließen. Allerdings ist bei der klassischen Skelettszintigraphie die präzise Wiedergabe anatomischer Strukturen nicht gegeben. Die Skelettszintigraphie produziert aber auch falsch positive Ergebnisse durch dentogene entzündliche Prozesse in der Umgebung, die schwer vom Tumorgeschehen zu unterscheiden sind. Man könnte die Szintigraphie deshalb

als hochsensitive aber unspezifische Methode bezeichnen. Besonders bei bezahnten Patienten mit PECA ist häufig ein schlechter Gebisszustand anzutreffen. Eine genaue anatomische Lokalisation der Läsion ist bei dieser Methode auch nicht gegeben. Die Befundung von Skelettaufnahmen sollte immer nur synoptisch im direkten Vergleich zwischen Szintigraphie und konventioneller Radiographie erfolgen. Dies spielt besonders bei komplexen anatomischen Strukturen wie bei der Schädelbasis eine große Rolle. Auch im anterioren Mundboden kann eine alleinige Periostbeteiligung oder- reaktion zu einem falsch positiven szintigraphischen Ergebnis führen. (Gilbert S 1986; Zupi A. 1996; Yamamoto Y. 2002, S. 1467; Van Cann E. 2008).

1.3.3. Die SPECT Untersuchung

Die Untersuchung mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)-Technik ist vergleichbar mit der Technik bei der CT- oder MRT-Untersuchung. Die Aktivitätsverteilung im Körper nach Akquisition wird durch eine schrittweise 360° um den Patienten rotierende Gammakamera mit 2-4 Messköpfen in Form von Schnittbildern in beliebigen Schnittebenen dargestellt (Schicha H. 2007, S. 84).

Dabei zeigen die unterschiedlichen Tumorentitäten ein von der Morphologie abhängiges Speicherverhalten. So sind z.B. Tumoren mit einer guten Perfusion und Knochenbildung durch eine starke Einlagerung des Radionuklids in allen Phasen der Szintigraphie gekennzeichnet, während Tumoren mit geringer Perfusion und verknöcherter Matrix vor allem in der Spätphase des Szintigramms speichern (Lemm T. 2002, S.5). Durch die Einführung der SPECT wurde die räumliche Auflösung der Szintigraphie deutlich verbessert, so dass insbesondere komplizierte anatomische Strukturen besser beurteilt werden können. Tiefer gelegene Herde sind besser erkennbar. Das Auflösungsvermögen zum Nachweis von Speicherdefekten und Aktivitätsanreicherungen ist außerdem verbessert. Durch die Schnittbilddarstellung ist ein unmittelbarer Vergleich mit anderen Schnittbildverfahren wie CT und MRT erleichtert. Gerade die Mandibula ist in ihrer komplizierten dreidimensionalen Ausdehnung nur schwer zu beurteilen und dentogene Prozesse verursachen stark radionuklidspeichernde Herde, die ohne Kenntnis der Lage eines Malignoms schnell fehlgedeutet werden können. Die Mandibula lässt sich nun axial darstellen und die Zuordnung von „hot spots“ zu bestimmten Mandibularegionen ist qualitativ und quantitativ sicher möglich. Von Nachteil ist die längere Akquisitionsdauer einer

SPECT gegenüber der planaren Szintigraphie (15-20 min. vs. 40-60min) (Jungenhüsing M. 1997; Schicha H. 2007, S. 78). Trotz der bereits in verschiedenen Untersuchungen gezeigten Sensitivität der SPECT-Technik von 100% ist die Spezifität unzureichend und es ist nach wie vor problematisch, Parodontalerkrankungen, periostale Mitreaktionen bzw. Infiltrate, Osteomyelitiden und Osteoradionekrosen von einer Knocheninfiltration durch ein Plattenepithelkarzinom abzugrenzen. Diese sind für den Großteil der falsch positiven Ergebnisse verantwortlich (Zieron J. O. 2001, S. 979; Lemm T. 2002, S. 35; Yamamoto Y. 2002, S. 1467). Trotz dieser Aussagen hat die SPECT-Untersuchung einen wichtigen Stellenwert in der Tumordiagnostik, da man bei einem negativen Befund des SPECT eine Invasion mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen kann (Van Cann E. 2006, S. 413).

1.4. Hybridverfahren

Unter dem Begriff Hybridtechnik bezeichnet man in der Diagnostik die feste Installation zweier diagnostischen Systemen zu einem.

Nuklearmedizinische Verfahren sind die leistungsfähigsten Methoden der molekularen Bildgebung. Ihr Potenzial zur Strukturdarstellung ist hingegen eingeschränkt. Dieses ist nicht nur eine Folge der im Vergleich zur CT, MRT schlechteren Auflösung der PET und der SPECT, sondern auch tracer-immanent: Je spezifischer mit einem Radiopharmakon ein Krankheitsprozess dargestellt werden kann, umso weniger wird die verwendete Substanz vom Nachbargewebe aufgenommen, so dass letzteres auf den nuklearmedizinischen Bildern nicht oder kaum zur Darstellung kommt. Der Gedanke, nuklearmedizinische Bilder mit radiologischen zu kombinieren, liegt also nahe. Entsprechend gibt es seit Jahrzehnten Bemühungen auf Softwareseite, diese Korrelation herzustellen. Der eindrucksvolle Siegeszug der PET/CT innerhalb des letzten Jahrzehnts beweist den Vorteil der hardware-basierten Registrierung: so werden derzeit reine PET-Kameras auf dem Markt kaum noch angeboten. Die Entwicklung der SPECT/CT verlief im Vergleich langsamer. Dennoch hat auch diese Hybridbildgebung ihren Platz erobern können, derzeit ist weltweit etwa jedes zweite verkaufte SPECT-Gerät ein SPECT/CT (Kuwert 2011, S. 7). Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, dass ein Umpositionieren des Patienten entfällt; beide Bildkomponenten werden also in gleicher oder nahezu gleicher Körperhaltung aufgenommen. Zusammen mit der

Information über die Tischbewegung zwischen den beiden Modalitäten kann dies zu einer exakten Registrierung (Hardware-Registrierung) und damit einer hochwertigen Zuordnung von Funktions- (nuklearmedizinisches) auf anatomisches (CT) Bild genutzt werden. Diese ist in der Regel der retrospektiven Fusion / Registrierung überlegen. Weitere Vorteile entstehen für Patienten und Mediziner durch die zeitlich nahtlose Akquisition von anatomischen und funktionellen Bilddaten. So erhöhen Fusionsverfahren den Patientenkomfort, indem logistische Zeitverluste minimiert werden. Für den Mediziner ist die sofortige Verfügbarkeit komplementärer Bildinformationen von Nutzen für die Qualität der Diagnose. Ein zusätzlicher Vorteil für den Patienten ist, dass durch die Kombination von zwei Aufnahmen die Anzahl der nötigen diagnostischen Verfahren reduziert wird (Römer W. 2011, S. 22).

1.5. Das SPECT/CT

Ein SPECT/CT ist eine Kombination von den beiden in dem Namen vorkommenden zuvor beschriebenen Geräten in einer Gantry. Hierbei sind z. B. die Gammakameras in Reihe mit dem CT installiert. Die Addition des CT zum SPECT erhöht die Sicherheit bezüglich der genauen anatomischen Lokalisation und kann auch die Sensitivität und Spezifität der szinigraphischen Befunde erhöhen. Dies erspart die manuelle Überlagerung der funktionellen und anatomischen Bilder über anatomische Fixpunkte oder mit Hilfe von speziellen Softwares. SPECT/CT hat bereits eine Verbreitung in bestimmten klinischen Gebieten erfahren, wie z.B. bei der Erkennung von krankheitstypischen pathologischen Stoffwechseländerungen. Bei ischämischen Erkrankungen, wie z.B. der koronaren Herzkrankheit oder bei Stoffwechselaktiven Erkrankungen, wie z.B. Tumorgeschehen, sind sowohl eine funktionelle Sensitivität, die das SPECT System mit sich bringt, als auch präzise anatomische Informationen des diagnostischen Mehrschicht-CT für eine erfolgreiche therapeutische Intervention entscheidend (Hicks R.J. 2007, S. 9; Buck A.K. 2008, S. 1305; Mariani G. 2008, S. 5; Delbeke D. 2009, S. 659; Ritt P. 2011, S. 9; Bhargava P 2012, S. 221).

1.5.1. Geschichte

Das erste kommerziell erhältliche System war 1999 das GE Hawkeye (GE Healthcare, Haifa, Israel), in dem eine Röntgenröhre mit niedriger Ausgangsleistung mit einer gewöhnlichen SPECT-Kamera kombiniert wurde. Hierbei wurden sowohl

die Emission als auch die Transmissionsmessungen mit demselben Detektor durchgeführt. Erste Prototypen existierten jedoch schon einige Jahre zuvor: In den frühen 90er-Jahren wurde von Hasegawa et al. ein SPECT-System in Reihe mit einem klinischen CT montiert. In den darauf folgenden Jahren wurden in zunehmendem Maße CTs mit Mehrzeilendetektoren in SPECT / CTs verbaut, so dass heutzutage häufig die volle diagnostische Leistungsfähigkeit zur Verfügung steht (Ritt P. 2011, S. 13). Spezielle Registrierungssoftware ermöglicht eine schnelle Rekonstruktion jedes Aufnahmepaares zu einem kombinierten Bild.

1.5.2. Klinische Geräte

Die meisten Hersteller bieten heutzutage kombinierte Geräte an, die beide Aufnahmen in einem erstellen. Es existieren zwei Konzepte für SPECT/CT-Geräte, die zurzeit im Handel sind. Ältere Versionen kombinieren eine Dualkopf Gammakamera mit einer low-dose/low-definition CT-Einheit (Hawkee von GE Healthcare). Neuere Versionen kombinieren eine Multikopf Gammakamera mit einem Multidetektorsystem (Symbia von Siemens Healthcare, Precedence von Philips Medical Systems). Größe und nötige Schutzvorrichtungen unterscheiden sich ebenfalls bei den verschiedenen Typen von SPECT/CT. Die letzten 2 erwähnten Geräte haben einen höheren Kontrast in der räumlichen Auflösung, aber dafür 4-5 mal soviel Strahlung wie der Hawkee (Delbeke D. 2009, S. 27).

1.5.3. Vorteile

Durch eine genaue Messung, wie die Signalschwächung räumlich verteilt ist, kann man diese korrigieren. Für eine Korrektur wird üblicherweise zuerst versucht, eine Schwächungskarte (lineare Schwächungskoeffizienten) des untersuchten Objektes für die Gammastrahlung des verwendeten Tracers zu erstellen. Die Schwächungskarten fließen bei der iterativen Bildrekonstruktion direkt in die Rekonstruktion ein. Die Schwächungskarten können auf verschiedene Art und Weise gewonnen werden: Über die Konturen des Objektes und den Schwächungskoeffizienten der Materie (z.B. Wasser). Das Objekt kann als homogen in Bezug auf Schwächungskoeffizienten angenommen werden (sog. Chang-Korrektur). Oder es können zusätzlich Transmissionscans des Objekts mithilfe des CT gewonnen werden. Es erfolgt anschließend eine Umrechnung auf die Energie der Gammastrahlung des verwendeten Tracers (Delbeke D. 2009, S. 24; Ritt P. 2011, S.

14).

Neben der Schwächungskorrektur wird häufig eine Streukorrektur angewandt. Streustrahlung kann als räumlich ungleich verteiltes Rauschen im Bild verstanden werden. Sie entsteht, wenn ein emittiertes Gammaquant von Atomen in der umgebenden Materie gestreut wird. Dabei ändert es in der Regel seine Richtung. Beim Streuvorgang verlieren die Gammaquanten meist Energie, sie werden also, im Vergleich zum Photopeak, aus dem sie stammen, bei niedrigeren Energien detektiert. Das Gerät ist in der Lage, das „Streifenfenster“ unterhalb des Photopeaks zu berechnen und dadurch für jedes Pixel den Streuanteil festzustellen. Dieser Streuanteil kann nun in der Bildrekonstruktion berücksichtigt werden. Neben diesem Ansatz existiert eine Vielzahl anderer Methoden zum Abschätzen und zur Korrektur der Streustrahlung, um die Bildqualität und die Quantifizierungsgenauigkeit des SPECT/CT zu verbessern (Delbeke D. 2009, S. 24; Ritt P. 2011, S. 14).

Auch in Abwesenheit von Artefakten erhöht die Kopplung der beiden Techniken die diagnostische Sicherheit. Die Spezifität ist wesentlich höher mit SPECT/CT als mit SPECT allein. Darüber hinaus kann SPECT/CT auch Läsionen identifizieren, die durch Szintigraphie allein nicht als osteolytische Brennpunkte erscheinen, wodurch SPECT/CT etwas sensitiver ist als SPECT alleine (Papathanassiou D 2009, S. 478).

1.5.4. Nachteile

Es ist zu betonen, dass bei der CT-basierten Schwächungskorrektur auf eine korrekte Registrierung von SPECT- und CT-Bildern geachtet werden muss. Bei Hybridgeräten ist dies in der Regel gegeben: Sollten jedoch zwischen den Akquisitionen Patientenbewegungen aufgetreten sein, kann die Schwächungskorrektur eine Fehlerquelle darstellen und zur falschen Interpretation der SPECT-Bilder beitragen. Hier muss ggf. manuell nachregistriert werden (Ritt P. 2011, S. 15).

Ein herkömmliches CT oder ein herkömmliches SPECT haben eine niedrigere Strahlungs-dosis und geringere Kosten, außerdem sind sie schneller verfügbar. Dies sind auch Faktoren, die den Vorzügen des SPECT/CT gegenübergestellt werden sollten.

Bei einer späteren Fusion zweier unabhängiger Untersuchungen kann die Indikation individuell gestellt werden. Man sollte also bei dem Vorliegen eines aktuellen kontrastverstärkten CT's die Anfertigung einer herkömmlichen SPECT-Aufnahme

abwägen. Diese kann nachträglich mit dem CT überlagert werden (Schicha H. 2007, S. 119; Bybel B. 2010; Ritt P. 2011, S. 13).

Strahlenbelastung durch diagnostische Verfahren ist ein wichtiges Thema für viele Ärzte und Patienten. Aus diesem Grund muss die Indikation für ein SPECT/CT strenger gestellt werden als bei einer einzelnen SPECT- oder CT-Untersuchung (Bybel B. 2010; Ritt P. 2011, S. 13). Unter dem Aspekt der Verringerung von Strahlenexposition wurde das sogenannte SPECT-geführte CT („SPECT-guided CT“) etabliert. Anstelle einer CT-Untersuchung, die automatisch das gesamte Gesichtsfeld der SPECT-Untersuchung abdeckt, wird hier das Gesichtsfeld der CT in kranio-kaudaler Ausdehnung entsprechend dem unklaren stoffwechselaktiven Herd im planaren Ganzkörperszintigramm bzw. in der SPECT-Untersuchung angepasst. Auf diesem Weg kann eine deutliche Reduktion der zusätzlichen Strahlenexposition erreicht werden (Römer W. 2011, S. 26).

1.5.5. Kosten

Die Anschaffungskosten für ein SPECT/CT-Gerät variieren. Ca. 200.000 bis 300.000 Euro sind zu investieren. Eine SPECT/CT kostet laut der aktuellen GOÄ zwischen 310 und 320 Euro (Nuklearmedizinische Klinik im Klinikum Rechts der Isar 2012).

1.6. Das Problem der Bezahnung im Tumorbereich

In vorhergegangenen Studien, die sich mit der Bildgebung zur Erfassung einer Knocheninfiltration von PECA befassten und bei denen dokumentiert wurde, ob die Patienten im Tumorbereich bezahnt oder unbezahnt waren, war der Großteil der falsch-positiven Ergebnisse bei Tumoren immer im bezahnten Bereich. Bei der klassischen Szintigraphie oder bei SPECT wird diese mangelhafte Spezifität mit der Unfähigkeit eines Radionuclids begründet, zwischen verschiedenen Prozessen zu unterscheiden. Frakturen, Osteomyelitis, Osteoradionekrose, Parodontalerkrankungen und Neoplasmen im Kiefer, welche auch entzündliche Prozesse verursachen, ziehen alle eine Traceraufnahme im betroffenen Gebiet mit sich und stellen sich in der Bildgebung gleich oder ähnlich dar. Bei Tumoren, die im unbezahnten Gebiet lokalisiert sind, ist die Spezifität, die man mit einem SPECT erzielen kann, signifikant höher (Brown J.S. 2001, S. 414; Goerres GW 2005, S. 287; Van Cann E. 2006, S. 413).

1.7. Fragestellung

Diese Studie wurde mit dem Ziel einer internen Qualitätssicherung im Hause durchgeführt.

Die Fragestellung bestand darin, welchen Gewinn und welche Nachteile SPECT/CT Aufnahmen dem Patienten für die Diagnostik möglichen Infiltrationen und Arrosionen des Kieferknochens durch Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle bringen. Kann mit Hilfe des SPECT/CT eine Tumorausdehnung in Kopf- Hals Bereich besser eingeschätzt werden und dem Patienten dadurch eine unnötig große Resektion erspart werden? Zum Vergleich wurde die diagnostische Wertigkeit der konventionellen SPECT-Aufnahmen und Computertomographie + MRT herangezogen.

Außerdem wurde untersucht, ob die unzureichende Spezifität des SPECT durch die Kombination dieses Verfahrens mit der Computertomographie verbessert werden kann. In Anlehnung daran, dass die meisten falsch positiven Ergebnisse der SPECT-Untersuchung auf dentogene Entzündungen zurückzuführen sind, wurden die Patienten in eine bezahnte und eine unbezahnte Gruppe aufgeteilt.

Vergleichskriterium für alle Untersuchungstechniken war die endgültige histologische Auswertung des Operationspräparates. Im Rahmen der kritischen Analyse sollten auch der zeitliche und finanzielle Mehraufwand der dargestellten Untersuchungen Berücksichtigung finden.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Die in dieser Studie verwendeten Daten stammen von 50 an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München behandelten Patienten mit oralen, knochenangrenzenden Plattenepithelkarzinomen. Patienten mit einer Vorgeschichte von chirurgischen Eingriffen am Kieferknochen Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich, Osteoradionekrose, oder Osteomyelitis wurden aus der Studie ausgeschlossen, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Eine Einverständniserklärung wurde von allen Patienten nach sorgfältiger Aufklärung eingeholt.

Alle radiologischen, nuklearmedizinischen und histologischen Untersuchungen der 43 Männer und 7 Frauen wurden von März 2003 bis Oktober 2010 durchgeführt. Der Altersdurchschnitt der Patienten zum Operationszeitpunkt lag bei ca. 61 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 44 und der älteste 86 Jahre alt.

Das Patientenkollektiv bestand aus einer Gruppe, die 30 Fälle umfasste, bei welchen präoperativ ein SPECT-CT durchgeführt wurde. Die zweite Gruppe umfasste 20 retrospektive Patientenfälle, bei denen präoperativ ein SPECT durchgeführt wurde.

SPECT und SPECT/CT wurden in der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar angefertigt.

Die Patienten beider Gruppen wurden in die Untergruppen „bezahnt“ und „unbezahnt“ aufgeteilt. Falls ein Tumor sich in einem vollbezahnten oder einem teilbezahnten Gebiss in die Nähe der Gingiva eines bezahnten Segmentes (im Seitenzahnbereich im selben Quadranten, im Frontzahnbereich im selben Sextanten) befand, wurde der Fall als „bezahnt“ klassifiziert. Alle Aufnahmen wurden retrospektiv ausgewertet.

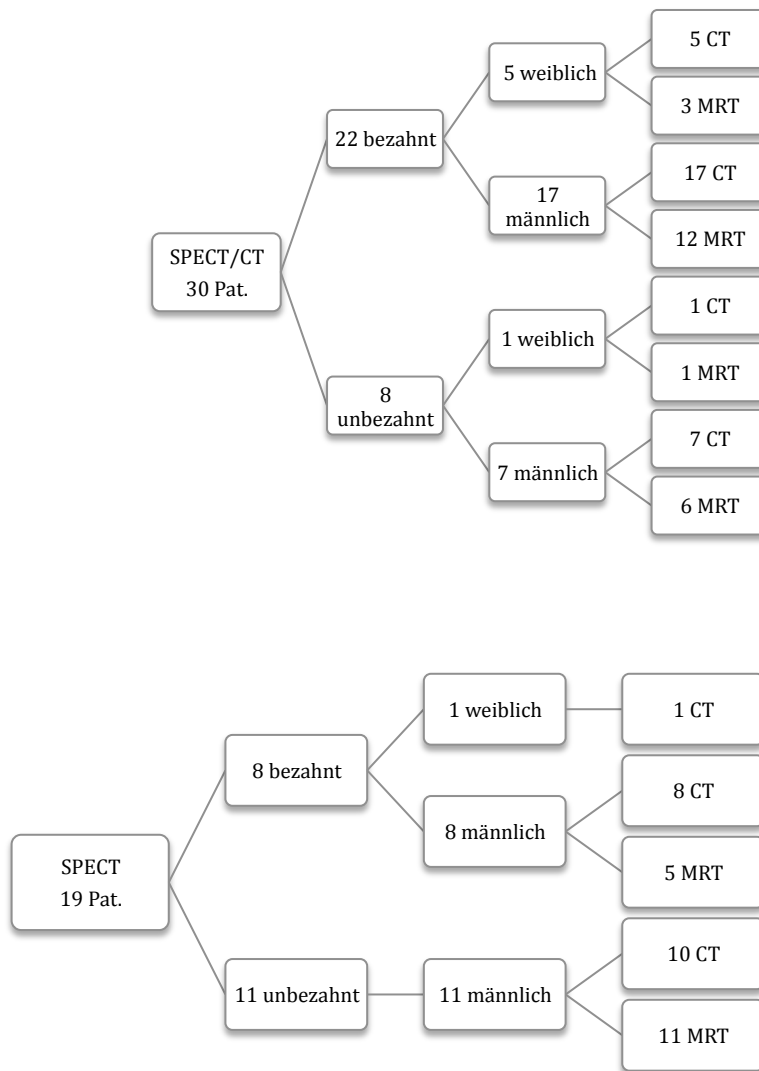


Abbildung 1
Patientenverteilung

2.1.1. Tumorlokalisation

Alle Patienten waren an einem primären Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle oder des Oropharynx erkrankt. Die Ursprungslokalisationen der 52 Primärtumoren (2 Patienten hatten zwei Tumorherde) waren:

Alveolarkamm, Mundboden, Zunge, Harter Gaumen und die Wangenschleimhaut.

2.1.2. Tumorstadium

Die Operationspräparate wurden alle vom Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München histopathologisch untersucht. Die Ergebnisse wurden nach der Klassifikation der Union International Contre Cancer eingeteilt (Sobin L.H. 2009, S. 23-29).

	Gesamtkollektiv		SPECT/CT		SPECT	
	n = Anzahl der Fälle	%	n = Anzahl der Fälle	%	n = Anzahl der Fälle	%
Tumorgroße						
pTis	n = 1	2 %	n = 1	3 %	n = 0	0 %
pT1	n = 11	22 %	n = 3	10 %	n = 8	40 %
pT2	n = 15	30 %	n = 12	40 %	n = 3	15 %
pT3	n = 2	4 %	n = 2	7 %	n = 0	0 %
pT4	n = 21	42 %	n = 12	40 %	n = 9	45 %
Lokalisation						
Alveolarkamm	n = 27	54 %	n = 10	33 %	n = 4	20 %
Mundboden	n = 13	26 %	n = 16	54 %	n = 10	50 %
Zunge	n = 5	10 %	n = 4	13 %	n = 1	5 %
Harter Gaumen	n = 4	8 %	n = 0	0 %	n = 4	20 %
Wangenmucosa	n = 1	2 %	n = 0	0 %	n = 1	5 %
Geschlecht						
männlich	43	86 %	24	80 %	19	95 %
weiblich	7	14 %	6	20 %	1	5 %
Alter						
Mittelwert	61		60		64	
Spektrum	44 - 86		44 - 81		47 - 86	
Zahnstatus						
unbezahnt	n = 19	38 %	n = 8	27 %	n = 11	55 %
bezahnt	n = 31	62 %	n = 22	73 %	n = 9	45 %

Tabelle 1

Patientenkollektiv mit Tumorstatus

2.2. Die diagnostischen Verfahren

2.2.1. OPG

Zu den OPG-Aufnahmen kann nicht verallgemeinernd gesagt werden mit welchem Gerät, welcher Röhrenspannung und welcher Belichtungszeit sie angefertigt wurden. Ein großer Teil der OPGs wurden bei den Hauszahnärzten der Patienten an einem standardisierten Gerät angefertigt, ein anderer Teil wurde im Klinikum rechts der Isar erstellt. Es war somit nicht immer möglich, die genauen Aufnahmeparameter nachzuvollziehen.

2.2.2. CT

Alle CT-Aufnahmen erfolgten im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar.

Die Computertomographie der SPECT-Gruppe wurde mit einem 16-Zeiler Multi-Detektor CT-Gerät (Sensation 16, Siemens Medical Solutions) durchgeführt. Die Aufnahmeparameter waren eine Röhrenspannung von 120kV, ein effektiver Röhrenstrom 150mAs, 0,75mm Zeilenabstand, ein Tischvorschub von 12 mm pro Umdrehung und eine Umdrehungszeit von 0,5 s. Die Rekonstruktion der Bilddaten erfolgte mittels B30S und H70h Kernel pro Schichtdicke bei einer Einstellung von 1mm pro 0.75 Rekonstruktionsinkrement. Der Bildkontrast wurde durch eine parentale Gabe von 100ml nicht-ionischem Kontrastmittel mit 300 mg/ml Iodkonzentration (Ultravist 300 Schering AG, Berlin) bei einer Zufuhr von 3ml/s und Startverzögerung von 80s verstärkt.

Die Gesamtheit der CT-Aufnahmen der SPECT/CT-Gruppe wurde mit einem State-Of-The-Art 64-Zeilen-MDCT-Scanner (Somatom Sensation, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Bilder wurden in der arteriellen und der portalvenösen Phase (: 35 s und 70 s, 120 kV, automatisierte Dosismodulation, Schichtdicke 0,6 mm, Abstand von 1,3 Verzögerung) erstellt. Alle Patienten erhielten 120 ml eines nicht-ionischen, isoosmolaren Kontrastmittels (Imeron 300, Altana Pharma, Konstanz, Deutschland) bei 3 ml / s, gefolgt von 30 ml einer normalen Kochsalzlösung „chasing Bolus“. Die Axialschichten wurden mit einer Schichtdicke von 3 und 1,5 mm pro Inkrement rekonstruiert.

2.2.3. MRT

Alle MRT-Aufnahmen erfolgten im Institut für diagnostische Radiologie der technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar.

Die MR-Untersuchungen der retrospektiven SPECT-Gruppe wurden an einem 1,5 Tesla-Kernspintomographen der Firma Philips (Philips Gyroscan ACS- NT) durchgeführt. Diese war mit einem „Master“ Messsystem ausgestattet, eine kombinierte Empfangsspule für Kopf-und Hals, um eine homogenere Bilderfassung zu gewährleisten. Das Field of View (FOV) betrug 220 mm, der Turbo-Faktor 3 und die Schichtdicke 5 mm. Die Messzeit lag bei 4-5 Minuten pro Sequenz. Die Matrix verfügte wenigstens über 256 x 256 Pixel, die Schichtdicke lag zwischen 2,5 und 4 mm. Es wurde ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll verwendet.

Begonnen wurde die Untersuchung mit einer „short tau inversion recovery“ (STIR)

T2-gewichteten Sequenz in einer koronalen und axialen Ausrichtung. TR: 2900-5350 ms; TE: 90 ms. Darauf folgte eine T1-gewichtete Sequenz, „fast spin echo“(FSE) in axialer Ausrichtung, die nativ sowie nach einer Bolusinjektion von 0,1 mMol/kg Körpergewicht Gd-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin) in axialer Ausrichtung erfolgte. Schließlich erfolgte eine T1 gewichtete TSE „fat sat“ (Fett Signal unterdrückte) Sequenz in axialer Ausrichtung. TR: 575-600 ms; TE 14-29 ms.

Alle MR-Untersuchungen der SPECT/CT-Gruppe wurden mit einer 1,5-T-MR-Einheit (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) ebenso unter Verwendung einer kombinierten Kopf- und Hals Spule aufgenommen. Das Sequenzprotokoll war dem Protokoll des retrospektiven Kollektivs ähnlich. Axial T2-gewichtete Fast-Spin-Echo-Bilder (TR / TE 5000/93 ms) mit einer Schichtdicke von 5 mm, einem Sichtfeld (FoV) von 23-30 cm und einer Akquisitionsmatrix von 512 x 512 wurden erstellt. Schließlich erfolgte die Bildgebung unter Verwendung einer Mehrschicht-, Single-Shot-, Spin-Echo-und Echo-Planar-Bildgebung (EPI SS-) Sequenz in der Querebene. Die technischen Parameter waren wie folgt: TR 2900 ms, TE 89 ms, Echo Zuglänge 192, Echo-Abstand 0,9 ms, Empfängerbandbreite 1240 Hz / Pixel, spektrale Fettsättigung FoV 23-30 cm, Matrix 144 × 192 und Schichtdicke 5 mm. Durch Anlegen von Paaren bewegungskompensierter Sondierungsgradienten vor und nach dem 180°-Hochfrequenz-Impuls der Spin-Echo-Sequenz T2w in drei orthogonalen Richtungen (X, Y und Z) wurde die Diffusions-Gewichtung erreicht. Von 0, 500 und 1000 s/mm²: Diffusions-gewichtete Aufnahmen wurden bei b-Werten (Diffusion Faktor b) erhalten. ADC Karten wurden automatisch für alle Diffusions-gewichteten Bilder rekonstruiert.

2.2.4. SPECT

Alle SPECTs in dieser Studie wurden in der Nuklearmedizinischen Klinik der technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, erstellt. Die SPECT-Untersuchung wurde drei bis vier Stunden nach intravenöser Injektion von Tc-99m-HDP (Mallinckrodt, Technescan, Netherlands) in einer Dosierung von 11-13 MBq/kg Körpergewicht an einer Zwei-Kopf-Gamma-Kamera (SKYlight/Forte, medical Philips, Netherlands) durchgeführt. Diese war mit low-energy high-resolution (LEHR Kollimator) parallel-Loch Kollimatoren ausgestattet. Die Akquisition der Aufnahmen erfolgte in einem Step-and-Shoot-Modus mit einem Photopeak von 140keV und

einem 15% Fenster. Die Bildmatrix betrug 128 x 128 mit 30 s pro Aufnahme. Der Bereich pro Gamma-Kamera-Kopf lag bei 180° und 10 s Aufnahmezeit pro Grad.

2.2.5. SPECT/CT

Die Gesamtheit der SPECT/CT-Aufnahmen in dieser Studie wurde in der Nuklearmedizinischen Klinik der technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, erstellt. Diese wurden 2 Stunden nach der Injektion von Tc-99m-HDP (Mallinckrodt, Technescan, Netherlands) in einer Dosierung von 11-13 MBq / kg Körpergewicht durchgeführt. Als Aufnahmeggerät diente das Symbia T6 (Siemens Medical Solutions, Erlangen). Die Akquisition der Aufnahmen erfolgte in einem continuous-Shoot-Modus mit 3x40 Aufnahmen. Der Winkelbereich der Bewegungen war 2° mit einer 7-Sekunden-Aufnahme pro Bewegung und 90 Bewegungen insgesamt. Der Bereich pro Gamma-Kamera-Kopf lag bei 180°. Die Bildmatrix war 128 x128. Die Bilder durch einen iterativen Algorithmus rekonstruiert (Tiefpass Filter mit einer Grenzfrequenz von 0,43 Nyquist, vierten Grades). Die CT-Daten wurden mit einem low-dose CT in Schichten von 1,25mm und 3 mm Dicke mit einem Weichteilfenster und einem Knochenfenster aufgenommen. Die Stromstärke war 15 mAs und die Röhrenspannung 130 kV. Aus der SPECT/CT-Untersuchung wurden in der Querebene 10 mm dicke Abschnitte rekonstruiert. Die CT-Daten wurden auch für die Korrektur der Schwächung der SPECT-Daten verwendet. Alle Bilder wurden mit einer Spezialsoftware (Syngo, Siemens Medical Solutions, Erlangen) betrachtet. Diese zeigte die fusionierten Daten mit einem verknüpften Cursor. Die Abschnitte konnten auch jeweils als SPECT oder CT betrachtet werden. Alle Bilder wurden in zusammenhängenden Quer-, koronalen und sagittalen Abschnitten angezeigt.

2.2.6. Histologie

Alle histologischen Untersuchungen wurden im Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München durchgeführt.

Nach Entfernung des Tumors wurden die Proben in Formalin fixiert, mit 7,5% Ameisensäure entkalkt, in Paraffin eingebettet und anschließend in 4 mm dicke Schnitte geschnitten. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt und in horizontaler Schnitfführung zur Beurteilung des Resektionrandes auf kortikale oder medulläre Invasion hin untersucht.

2.3. Datenauswertung

Sämtliche CT- und MRT-Bilder wurden retrospektiv von einem Radiologen und zwei Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen im Konsensus analysiert und beurteilt. Alle SPECT-Aufnahmen wurden auch retrospektiv von einem Nuklearmediziner (und ebenfalls von den selben zwei Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen) im Konsensus beurteilt. Die OPG-Aufnahmen wurden von zwei Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen und einer Zahnärztin retrospektiv beurteilt. Alle konventionellen, nuklearmedizinischen und fusionierten Aufnahmen wurden ohne Vorkenntnisse des pathologischen Befundes befundet und beurteilt. Die Ergebnisse wurden in einen dafür vorgegebenen, für alle Patienten identischen Auswertungsbogen eingetragen. Die Beurteilung aller Bilder erfolgte auf einer Skala von 1 bis 5, wobei 1 für eine sichere Infiltration des Knochens stand und 5 für eine sicher auszuschließende Infiltration (siehe Tabelle). Alle Aufnahmen, die mit 3 bewertet worden waren, wurden zu einem separaten Termin noch einmal betrachtet und von den jeweiligen Spezialisten den Werten 1 und 2 oder 4 und 5 zugeordnet.

1	2	3	4	5
Mit größter Sicherheit Knocheninfiltration	Knocheninfiltration zu vermuten	fraglich	Keine Knocheninfiltration zu vermuten	Mit größter Sicherheit keine Knocheninfiltration

Tabelle 2
Bewertungsskala

Als Kriterien bei der Beurteilung der Knocheninfiltration wurden ein verdrängendes Wachstum, eine Obliteration der Fett-Strukturen, eine Infiltration der umgebenden Muskulatur, eine Infiltration und Zerstörung von Knochen und die Aufnahme von Kontrastmittel bzw. eine Inhomogenität nach Kontrastmittelgabe gewertet. Bei den MRT-Untersuchungen wurde zudem besonders auf eine schwache Signalintensität in T1 gewichteten Aufnahmen und eine hohe Signalintensität bei T2 gewichteten Aufnahmen geachtet. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert in eine Excel-Tabelle übertragen und mit den abschließenden pathologischen Ergebnissen verglichen (siehe Beispiele im Ergebnisteil).

2.4. Statistische Auswertung

Die Auswertung der verfahrensbasierten Beurteilung bzgl. der Knocheninvasion erfolgte stratifiziert nach dem Bezahnungsstatus (bezahnt ja / nein) des Patienten, sowie für das Gesamtkollektiv. Für die Beurteilung wurde die oben beschriebene 5-Punkteskala zugrunde gelegt. Zur Ermittlung der diagnostischen Kenngrößen wurden die Punkte 4 und 5 als negativer Beurteilerbefund (Knocheninvasion) zusammengefasst. Die Punkte 1 und 2 wurden als positiver Beurteilerbefund (Keine Knocheninvasion) zusammengefasst.

Alle Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben, wie z.B. Extremwerte und unplausible bzw. unmögliche Werte, überprüft. Hauptgegenstand der statistischen Auswertung war die Ermittlung der Sensitivitäten, Spezifitäten sowie prädiktiven Werte der zu vergleichenden bildgebenden Verfahren. Miteinander verglichen wurden CT, MRT und OPG jeweils mit SPECT oder SPECT/CT in Referenz zum histologischen Goldstandard. Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Gruppen von Patienten unterteilt: Eine Gruppe die im Tumorbereich bezahnt war und eine Gruppe die im Tumorbereich unbezahnt war.

Die statistische Datenanalyse wurde mit Hilfe der Software Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation) und dem statistischen Programmpaket „R“ Version 2.11.1 (R Development Core Team 2010) vorgenommen. Die Auswertungen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Um die von der Anzahl auswertbarer Fälle abhängige stochastische Unsicherheit der ermittelten Sensitivitäten, Spezifitäten und prädiktiven Werte zu berücksichtigen, wurden exakte 95% Konfidenzintervalle für alle diagnostischen Kenngrößen berechnet und in Form von Fehlerbalkendiagrammen dargestellt. Ergibt sich für die untere Grenze eines derartigen Konfidenzintervalls ein Wert größer 0,5, kann zu einem lokalen Signifikanzniveau von 5%, eine zugrunde liegende diagnostische Performance deklariert werden, welche die Vorhersagegüte einer zufallsbasierten Entscheidung (z.B. Münzwurf für die Einteilung Knocheninfiltration vorhanden ja/nein) übertrifft.

Aufgrund der Vielzahl vorgenommener Auswertungen bzgl. der diagnostischen Wertigkeit (fünf bildgebende Verfahren, Subgruppenanalysen Bezahnung ja/nein, Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten), muss von einer globalen Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art von >5% ausgegangen werden.

In Anbetracht der limitierten Fallzahl würde jedoch eine ganzheitliche, für alle vorgenommenen Untersuchungen global ausgerichtete Adjustierung des Signifikanzniveaus zu stark konservativen Ergebnissen führen (sehr breite, nicht-informative Konfidenzintervalle), so dass im Sinne einer allgemein explorativen Datenanalyse hiervon abgesehen wurde.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden

3.1.1. SPECT Gruppe

Das SPECT-Kollektiv hatte 11 positive und 9 negative histologische Ergebnisse.

Auch unter den SPECT-Ergebnissen waren keine falsch positiven oder falsch negativen vorhanden. In 6 Fällen gab es eine Diskrepanz von einem Punkt. In 4 dieser Fälle waren die Ergebnisse des SPECT um einen Punkt positiver als die Histologie.

Falsch negativ in dieser Gruppe waren 2 der 17 OPGs, eines der 17 MRTs und auch eine der 19 CT-Aufnahmen. Die falschen Ergebnisse verteilten sich gleichmäßig auf bezahnte und unbezahnte Patienten.

	SPECT	CT	MRT	OPG	HISTO				
	B	E	Z	A	H	N	T		
WK11B	2	5	/	5	1				
MR21B	4	5	/	4	5				
SJ31B	5	5	/	5	5				
BW41B	1	1	1	4	1				
BG51B	1	1	1	2	1				
SB61B	1	1	1	1	1				
SG71B	5	5	5	5	5				
RA81B	1	1	1	/	1				
SM91B	4	5	5	5	5				
	U	N	B	E	Z	A	H	N	T
BG101U	1	1	2	1	1				
EG111U	1	1	1	1	1				
ER121U	1	1	1	1	1				
EM131U	1	1	1	1	1				
BJ141U	5	5	5	5	5				
HHP151U	1	/	5	2	1				
QG161U	4	5	5	5	5				
SR171U	5	5	5	5	5				
BF181U	2	1	2	/	1				
SR191U	4	5	5	/	5				
WW201U	5	5	5	4	5				

Tabelle 3

SPECT Gruppe (n=20)

3.1.2. SPECT/CT Gruppe

In dem Patientenkollektiv, bei dem SPECT/CTs angefertigt wurden, stellten sich in der postoperativen histologischen Untersuchung 17 Fälle als positiv für Knocheninfiltration heraus. 13 Fälle waren negativ für Knocheninfiltration. Es gab keine signifikanten Diskrepanzen zwischen den Befunden des SPECT/CT und den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen, also keine falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnisse. In insgesamt 6 Fällen gab es einen Unterschied von einem Punkt (Werte von 1 und 2, oder von 4 und 5- siehe Bewertungsskala). Dabei war in 5 der Fälle der SPECT/CT-Befund um einen Punkt positiver als die Histologie. In dieser Gruppe wichen die Befunde von 7 der 23 vorhandenen OPGs signifikant von den histologischen Ergebnissen ab. Alle 22 MRT-Befunde in dieser Gruppe zeigten keine signifikanten Abweichungen von den histologischen Ergebnissen. Unter den 30 CTs gab es 2 falsch negative.

	SPECT/CT	CT	MRT	OPG	HISTO
B E Z A H N T					
BE12B	1	1	1	1	1
CS22B	2	1	2	2	2
GM32B	1	5	/	1	1
JJ42B	1	1	/	5	1
KA52B	1	1	/	5	1
ÖE62B	1	5	/	5	2
WJ72B	1	1	2	1	1
OW92B	4	5	5	1	5
STL102B	1	1	1	1	1
SA112B	5	5	5	5	5
CK122B	2	2	1	/	1
DH132B	4	5	/	5	5
EJ142B	1	1	/	1	1
FH152B	1	1	1	2	1
TC162B	4	5	5	4	5
KM172B	1	1	/	/	1
SS182B	5	4	4	5	5
GU192B	1	1	1	1	1
KJ202B	5	5	5	5	5
SF212B	5	4	4	2	5
SH222B	1	1	1	1	1
SD232B	5	4	5	/	5
U N B E Z A H N T					
LG242U	1	2	1	1	1
SG252U	5	5	5	1	5
EM262U	1	2	1	/	1
RW272U	4	5	5	/	5
VJ282U	5	4	5	/	5
KA292U	1	1	1	4	1
FJ302U	5	5	5	5	5
BW312U	5	5	/	/	5

Tabelle 4
SPECT/CT Gruppe (n=30)

3.1.3. Untersuchungsbeispiele

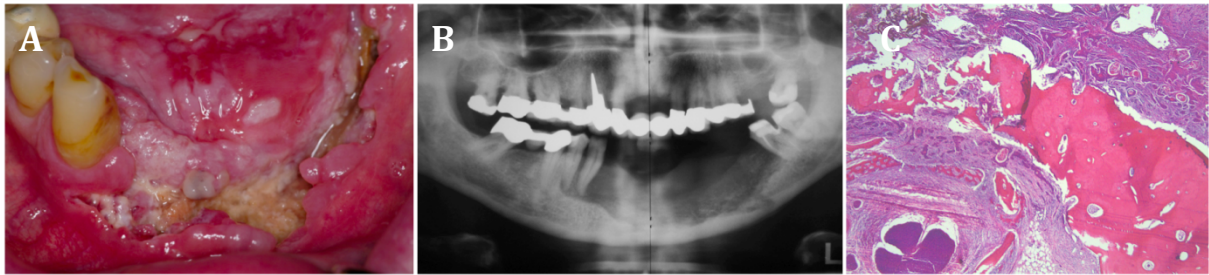


Abbildung 2

PECA des vorderen Mundbodens

A: Klinisches Bild, B: OPG, C: Histologie

Abbildung 2 A zeigt klinisch ein PECA des vorderen Mundbodens mit schwerer Zerstörung des Knochens.

Abbildung 2 B zeigt das entsprechende OPG des Patienten, in dem eine fortgeschrittene Infiltration und Zerstörung der Mandibula erkennbar sind.

Abbildung 2 C zeigt die histologische Auswertung des resezierten Knochens im Horizontalschnitt. Der gepunktete Bereich zeigt die Grenze zwischen betroffenem und unbetreffendem Knochen (Färbung mit Hemalaun Eosin, 40-fache Vergrößerung).

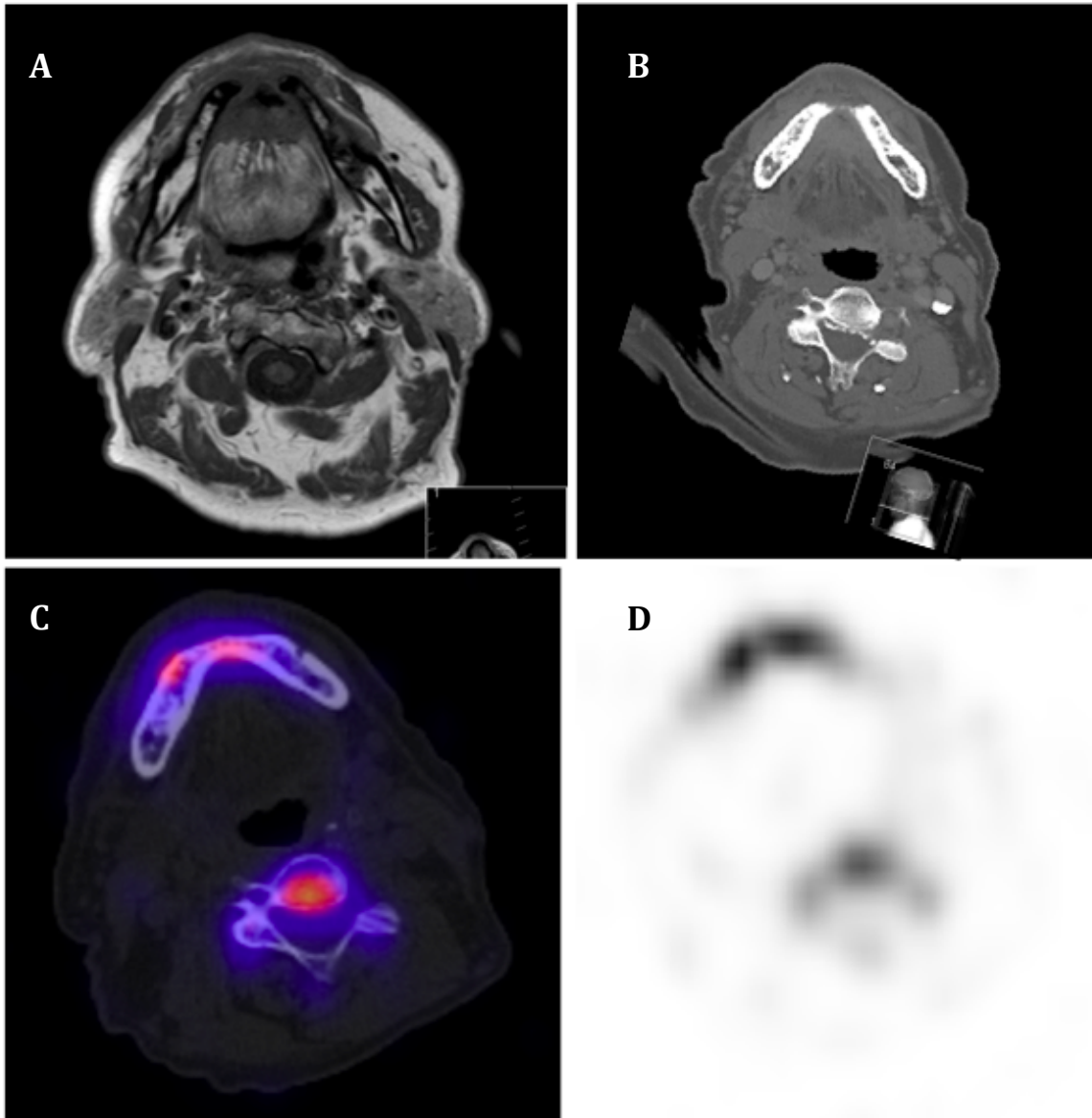


Abbildung 3

PECA am Mundboden klinisch mit Knochenkontakt

A: natives_MRT, B: CT, C: SPECT/CT, D: planare Spektrometrie

Abbildung 3 zeigt einen 65-jährigen Patienten mit einem PECA im Mundbodenbereich das klinisch Knochenkontakt aufwies.

Das nativ-MRT (3 A) stellt das gesamte Ödem wie eine Veränderung des Knochenmarks dar. Das CT (3 B) demonstriert die Invasivität des Tumors mit der Zerstörung von Kortex und Knochenmark. Das SPECT/CT (3 C) definiert die Ausdehnung des Tumors im Knochen präziser. Die planare Spektrometrie (3 D) zeigt einen Bereich von Indikatoraufnahme in der Mitte der vorderen Mandibula, der auf eine großflächige Tumorerinfiltration hinweist.

Alle Befunde in den verschiedenen Bildmodalitäten wurden mit dem Wert 1 kategorisiert (mit großer Sicherheit Knocheninfiltration).

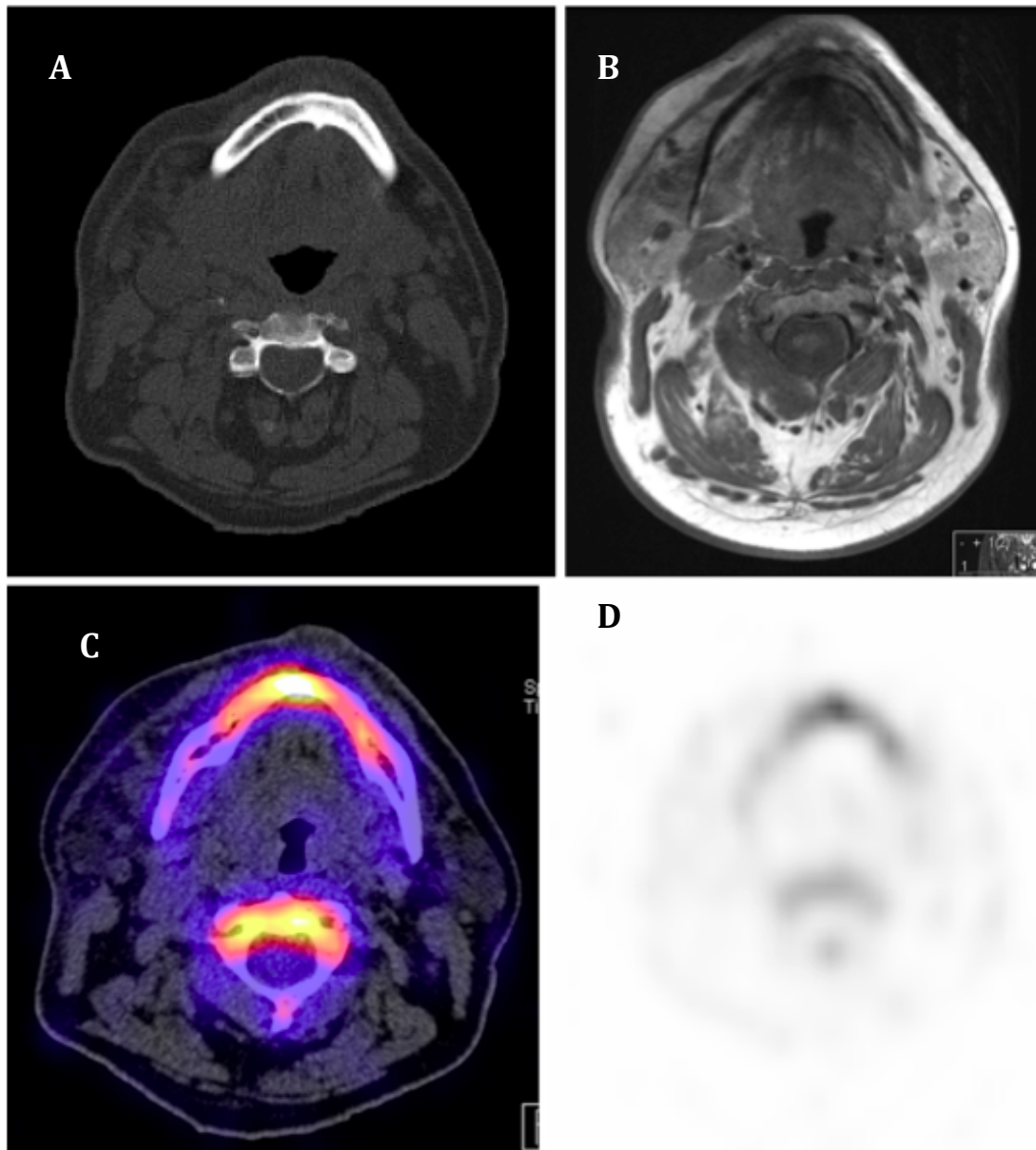


Abbildung 4

PECA am anterioren Mundboden, leicht am Knochen anhaftend
 A: CT, B: natives_MRT, C: SPECT/CT, D: planare Spektrometrie

Abbildung 4 zeigt einen 56-jährigen Patienten mit einem PECA am anterioren Mundboden welches klinisch an einer kleinen Stelle Knochenkontakt hatte.

CT und MRT (4 A und 4 B) demonstrieren die Anhaftungsstelle des Tumors am Knochen mit leichten Anzeichen einer Knochenveränderung. Die planare Spektrometrie und das SPECT/CT (4 D und 4 C) schließen jegliche Tumorassoziierte Knochenzerstörung der Mandibula aus. Vor allem im SPECT/CT kann man die Ausdehnung der Invasion topographisch genau erkennen.

Die Befunde der Bildmodalitäten CT und MRT wurden mit dem Wert 4 kategorisiert (Keine Knocheninfiltration zu vermuten). Das SPECT/CT erzielte – genau wie auch

die Histologie – den Wert 5 (mit größter Sicherheit keine Knocheninfiltration) und war damit spezifischer als die anderen bildgebenden Verfahren.

3.2. Statistische Auswertung der Ergebnisse

3.2.1. Gesamtkollektiv

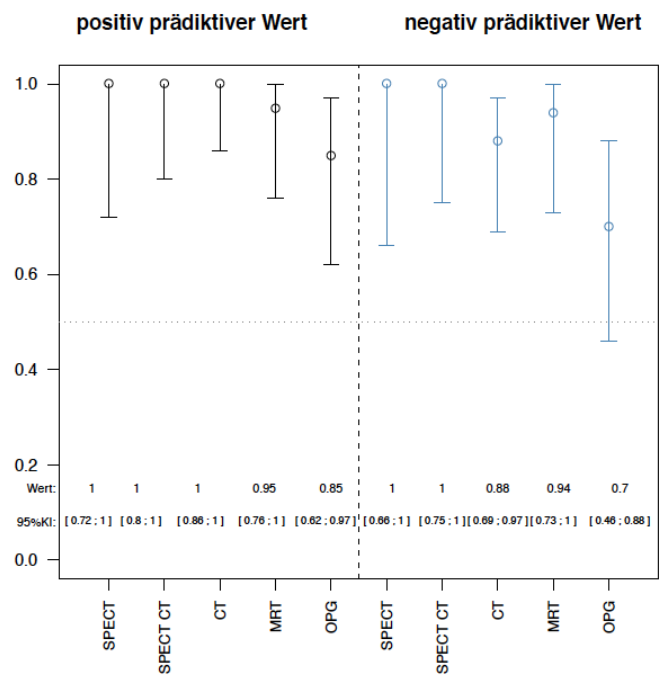
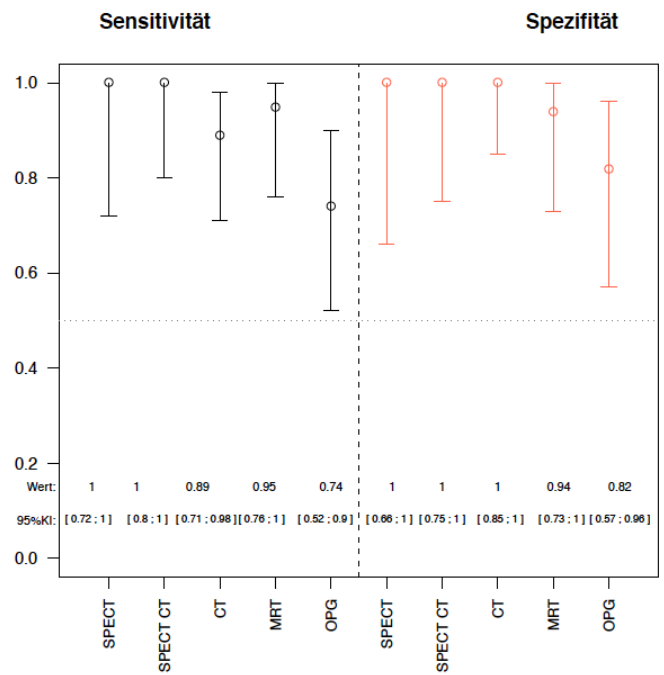
Die Methoden SPECT und SPECT/CT weisen beide eine Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiven und negativ prädiktiven Wert von 100% auf. Die Konfidenzintervalle des SPECT/CT sind dabei jeweils ca. 10 Prozentpunkte schmaler als die des SPECT (Graphik 1).

Der positiv prädiktive Wert und die Spezifität des CT lagen auch bei 100%.

Sensitivität und negativ prädiktiver Wert lagen bei jeweils 89% und 88%.

Für das MRT betragen Sensitivität und Spezifität jeweils 95% und 94%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 95% und der negativ prädiktive Wert bei 94%.

Das OPG erzielte eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 82%. Positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert betragen jeweils 85% und 70%.



Graphik 1
Gesamtkollektiv

3.2.2. Patienten mit Bezahnung

Bei bezahnten Patienten zeigten sich für die Methoden SPECT, SPECT/CT und MRT Sensitivitäten von jeweils 100%, allerdings konnte wegen der breiten Konfidenzintervalle zumindest für das Verfahren SPECT der kritische Wert von 50% nicht ausgeschlossen werden. Mit einer Sensitivität von 84% zeigte die CT allein noch eine statistische signifikante diagnostische Güte (untere Konfidenzintervallschranke 60%). Am niedrigsten fiel die Sensitivität des OPGs mit 69% (untere KI-Gr.: 41%) aus. SPECT/CT und MRT waren mit einer unteren Konfidenzintervallschranke jeweils 77% und 74% am sensitivsten.

Die Spezifität von 100% bei SPECT hat leider keine diagnostische Aussagekraft, da sich dieser Wert mit einer unteren Konfidenzintervallschranke von 40% in einem zu breiten Konfidenzintervall befindet.

Auch der Wert des OPG (82%) befand sich in einem breiten Konfidenzintervall und der kritische 50% Wert konnte knapp nicht ausgeschlossen werden.

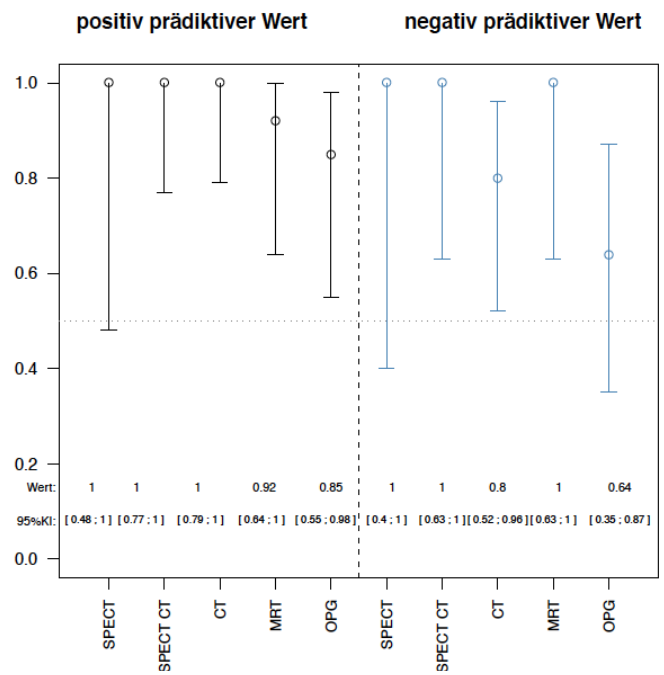
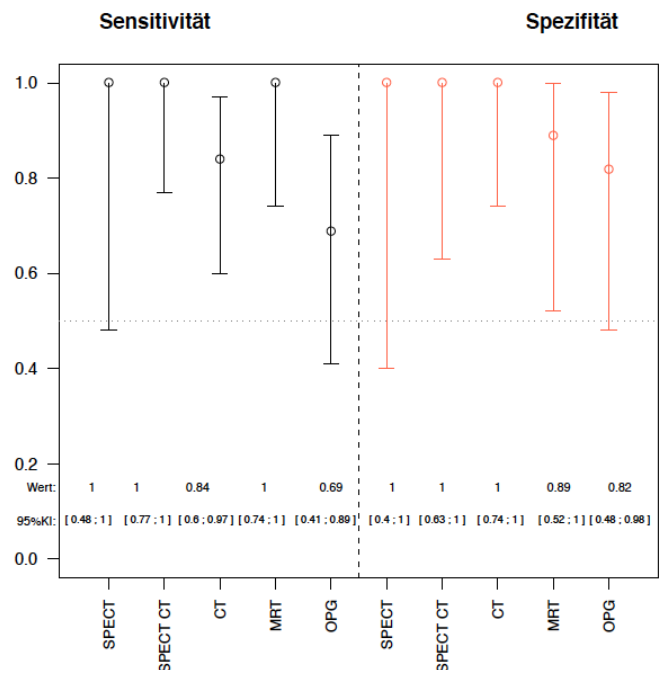
Das MRT schnitt bei der Spezifität mit 84% etwas schlechter ab und konnte den kritischen Wert 50% mit einem relativ breiten Konfidenzintervall gerade noch ausschließen. Das engste Konfidenzintervall hatte die Spezifität des CT mit einer unteren KI Grenze von 74%.

Der positiv prädiktive Wert bei SPECT, SPECT/CT und CT in der Gruppe der Bezahnten betrug 100%, der des MRT und des OPG jeweils 92% und 85%.

Die negativ prädiktiven Werte von SPECT und SPECT/CT betragen ebenfalls 100% und auch das MRT erreichte in der Gruppe der Bezahnten 100%. Allerdings konnte bei dem SPECT-Verfahren auch für diese beiden Ergebnisse der kritische 50% Wert nicht ausgeschlossen werden (KI 48% und 40%).

Das OPG lag bei einem negativ prädiktivem Wert von 64% und einer unteren KI Grenze von 35%.

Die besonders breiten Konfidenzintervalle in dieser Gruppe sind auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen.



Graphik 2
Patienten mit Bezaehlung

3.2.3. Patienten ohne Bezahnung

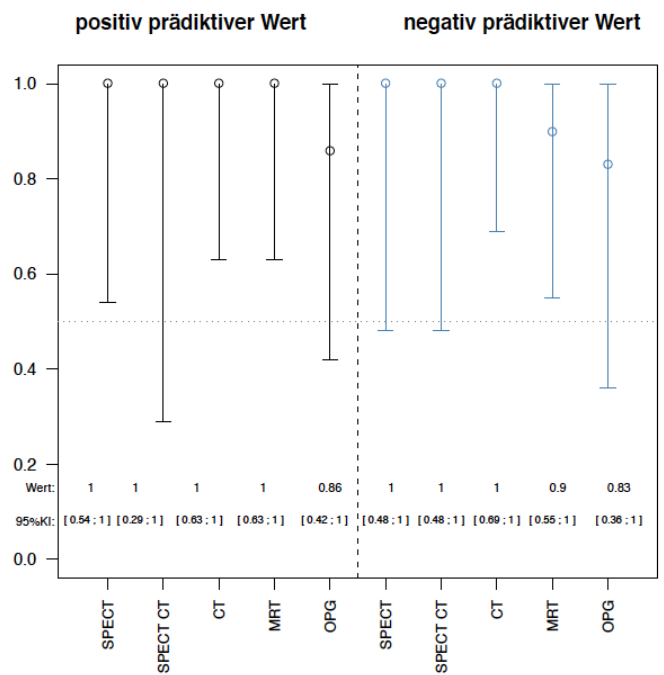
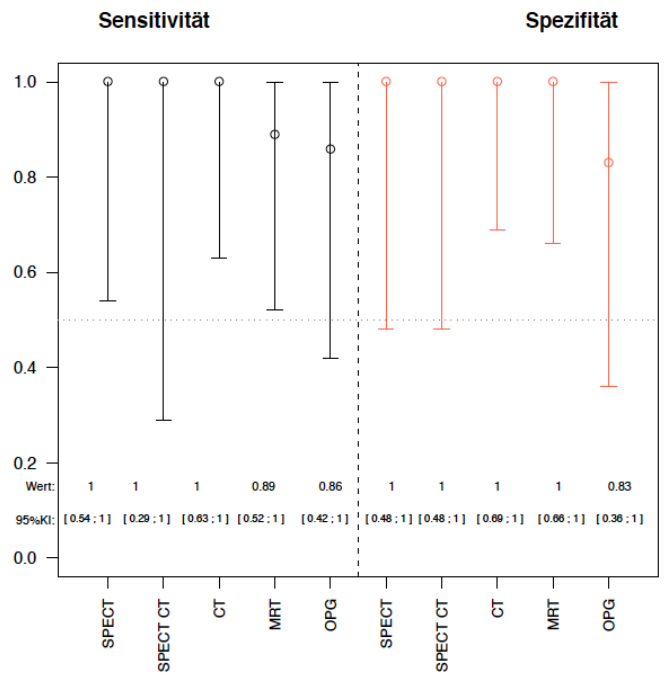
In der Gruppe der Patienten ohne Bezahnung gab es leider nur 8 Fälle mit SPECT/CT, somit fiel das Konfidenzintervall der Ergebnisse von SPECT/CT entsprechend breit aus. Das Untersuchungsverfahren erreichte sowohl bei Sensitivität und Spezifität als auch beim positiv prädiktiven oder negativ prädiktiven Wert ein Ergebnis von 100%. Allerdings hat keines dieser Ergebnisse eine statistisch relevante, diagnostische Aussagekraft, da der kritische Wert von 50% nicht ausgeschlossen werden konnte.

Auch bei SPECT war das KI extrem breit. Nur bei der Sensitivität (mit einer unteren KI Grenze von 54%) konnte der kritische Wert von 50% gerade noch ausgeschlossen werden.

In der Gruppe der Unbezahnten lagen insgesamt nur 4 OPG-Aufnahmen vor. Aus diesem Grund kann man davon absehen, näher auf diese Ergebnisse einzugehen.

Bei Patienten ohne Bezahnung war auffällig, dass für die Methoden SPECT, SPECT/CT und CT alle Werte (Sensitivität, Spezifität, positiv oder negativ prädiktiver Wert) 100% betrugten. Dies bestätigt unsere Hypothese, dass alle bildgebenden Verfahren durch eine Bezahnung im untersuchten Gebiet kompromittiert sind. Näheres dazu wird im Diskussionsteil erwähnt.

Das MRT erzielte auch eine Spezifität und einen positiv prädiktiven Wert von jeweils 100%. Die Sensitivität und der negativ prädiktive Wert vom MRT betrugten jeweils 89% und 90%. In der Gruppe der Patienten ohne Bezahnung war das MRT die einzige Methode, deren Ergebnisse alle eine statistisch relevante diagnostische Aussagekraft hatten.



Graphik 3
Patienten ohne Bezaehlung

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Wertigkeit von konventionellen Verfahren

In der Literatur sind kontroverse Bewertungen der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten zu finden. In der radiologischen Diagnostik zeigen verschiedene Untersuchungsmodalitäten unterschiedliche Genauigkeiten und bieten je nach Fragestellung nur eine bedingte Aussagemöglichkeit. So muss laut Brown et al (Brown J.S. 1994, S. 355) bei der Abschätzung der realen Tumorgröße - je nach angewandtem radiologischem Verfahren - mit bis zu 13 mm Unterschätzung und 19 mm Überschätzung gerechnet werden. Verallgemeinert kann man in Anbetracht der aktuellen Veröffentlichungen die Aussage machen, dass bei den konventionellen Verfahren das MRT dazu neigt, die Läsionsausdehnung zu überschätzen und das CT dazu neigt, diese zu unterschätzen. Auch die Eindringtiefe eines Malignoms in die Mandibula kann mithilfe des CT nur unsicher bestimmt werden und gilt in der Literatur oft als unterschätzt. Eine höhere Genauigkeit erzielt man bei der Untersuchung von Tumoren im unbezahnten Bereich. Bei einer Knochenarrosion bzw. minimalen Knocheninfiltration sind diese Verfahren allerdings meistens, unabhängig von der Bezahnung, von zu ungenauer Aussagekraft (Müller H. 1990, S. 80; Brown J.S. 1994, S. 354; Zupi A. 1996, S. 282; Ord R.A. 1997, S. 445; van den Brekel M. 1998, S. 1556)

		Vidiri 2010	Van Cann 2008	Wiener 2006	Dammam 2005	Brown 2001	Van den Brekel 1998	Zupi 1996	Tsue 1995
Sensitivität in %	CT	79	58,1	71,4	61	75	64	91	100
	MRT	93	62,8	100	92	85	94	39	97
Spezifität in %	CT	82	100	95,5	100	88	89	96	86
	MRT	82	95,7	93,3	63	86	73	96	50

Tabelle 5
Literaturübersicht zu konventionellen Verfahren

Bei dem in dieser Studie untersuchten Kollektiv waren die Ergebnisse ähnlich: Das MRT war im Gesamtkollektiv 6 Prozentpunkte sensitiver als das CT (95% vs. 89%). Das CT war 6 Prozentpunkte spezifischer als das MRT (100% vs. 94%). Das MRT hatte insgesamt 2 falsch positive Ergebnisse und ein falsch negatives Ergebnis. Das CT hatte insgesamt 3 falsch negative Ergebnisse und ein falsch positives Ergebnis. Die kleinen Fallzahlen könnten der Grund sein, weshalb wider Erwarten die falschen Ergebnisse zwischen dem bezahnten und unbezahnten Kollektiv gleichmäßig verteilt waren und nicht hauptsächlich im bezahnten Kollektiv vorkamen.

Da die CT- und MRT-Aufnahmen der SPECT/CT-Gruppe zu einem späteren Zeitpunkt (2006-2010), also mit moderneren Geräten angefertigt wurden, könnte man auch erwarten, bei diesen Bildern genauere – mit der Histologie übereinstimmende - Ergebnisse zu erzielen. In der SPECT-Gruppe erzielten eines der 17 MRTs und auch eine der 19 CT Aufnahmen ein falsch negatives Ergebnis. In der SPECT/CT-Gruppe, bei der modernere MRT- und CT-Geräte zum Einsatz kamen zeigten alle 22 MRT-Befunde keine signifikanten Abweichungen von den histologischen Ergebnissen. Unter den 30 CTs gab es 2 falsch negative. In beiden Gruppen kam es also zu genau 2 falsch negativen Ergebnissen bei den konventionellen Verfahren. Es ist nicht möglich, aus diesen Ergebnissen zu schließen, dass durch die moderneren CT- oder MRT-Geräte eine genauere Einschätzung der Tumorgröße und dessen Lokalisation möglich ist. Die Ergebnisse schließen so eine Aussage aber auch nicht aus, da es problematisch ist, durch den Vergleich von 17 und 22 MRT-Aufnahmen und den Vergleich von 19 und 30 CT-Aufnahmen ein signifikantes Ergebnis zu erzielen.

Das OPG wird in keiner Studie als Therapie entscheidende Diagnostik erwähnt, da es zu viele projektionsbedingte Ungenauigkeiten enthält, wie zum Beispiel die Überlagerung der Halswirbelsäule mit dem Frontzahnbereich. So kann unter anderem die Invasion der Mandibula durch einen Tumor im anterioren Mundboden mittels OPG nur bei ausgedehnten Befunden erfasst werden. Mit seiner zweidimensionalen Darstellung der Kiefer ist es für die dreidimensionale Einschätzung der Tumorausdehnung ungeeignet. Außerdem ist das Untersuchungsprotokoll für das OPG in dieser Studie nicht standardisiert da die Mehrzahl der Aufnahmen bereits von den Überweisern in unterschiedlichen Praxen und an unterschiedlichen Geräten angefertigt wurden. In Betracht der im Ergebnisteil erwähnten Zahlen war bei den an dieser Studie teilnehmenden Patienten das OPG

keine hilfreiche diagnostische Maßnahme.

4.2. Diskussion der Wertigkeit des SPECT

Die SPECT-Untersuchung zeigt mit der heutigen Methodik zwar durchgängig eine Sensitivität von 100%, jedoch ist die Spezifität dieser Untersuchungsmethode noch nicht ausreichend (Jungenhülsing M. 1997, S. 702; Leitha T. 1998, S. 1188; Lewis-Jones H.G. 2000, S. 488; Imola MJ 2001, S. 373; Schimming R. 2001, S. 335; Yamamoto Y. 2002, S. 1464; Van Cann E. 2006, S. 409; Van Cann E. 2008, S. 535). Häufig führen lokale inflammatorische Reaktionen im Kieferknochen wie z.B. bei einer chronischen Entzündung einer Zahnwurzel zu einer Mehranreicherung des Nuklids (Schimming R. 2000, S. 328). Durch die großen Zahlen der falsch positiven Ergebnisse bei Patienten mit Bezahnung im Tumorbereich sollte man SPECT aber nicht als bildgebendes Verfahren zur Tumordiagnostik im Mund- und Kieferbereich disqualifizieren. Durch ein negatives SPECT kann man sicher davon ausgehen, dass keine Tumorinvasion vorliegt. Damit ist SPECT die zuverlässigste Methode, um eine Tumorinvasion auszuschließen (Van Cann E. 2006, S 413).

Bei der hier durchgeführten Untersuchung zeigte die SPECT-Methode erwartungsgemäß keine falsch negativen Ergebnisse. Dies bestätigt also die Aussage der Gruppe um Van Cann (Van Cann E. 2006, S 413; , Van Cann E. 2008; S. 535). Aber auch falsch positive Ergebnisse kamen in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht vor. Sensitivität und Spezifität lagen also beide bei 100%.

Leider war in dieser Gruppe aber die Anzahl der bezahnten Fälle so gering, dass kein Ergebnis von genügender statistischer Wertigkeit erzielt werden konnte, sprich in der SPECT Gruppe war es nicht möglich, die Ergebnisse der bezahnten und der unbezahnten Fälle zu vergleichen. Es ist also leider nicht möglich, bei dieser Gruppe die Hypothese zu bestätigen, welche besagt, dass SPECT bei Läsionen im bezahnten Bereich ungenauer sei als bei Läsionen im unbezahnten Bereich.

	Van Cann 2008	Van Cann 2006	Yamamoto 2002	Schirning 2001	Imola 2001	Lewis-Jones 2000	Leitha 1998	Jüngenhüsing 1997
Sensitivität in %	100	100	100	100	95	100	90,3	91
Spezifität in %	56,5	k.A.	88,5	91,6	72,2	86	78,4	100
Genauigkeit in %	k.A.	k.A.	92,3	95,4	87	86,8	86,9	97

Tabelle 6
Literaturübersicht zu SPECT-Studien

4.3. Diskussion der Wertigkeit des SPECT/CT

Aus dem vorhergegangenen Diskussionsteil geht hervor, dass in der aktuellen Literatur zur Untersuchung der Knocheninfiltration bei oralem PECA die SPECT-Untersuchung bislang die sensitivste Untersuchung war. Die spezifischste Untersuchung in den meisten Studien war die CT (Brown J.S. 2001, S.414; Yamamoto Y. 2002, S. 1468; Van Cann E. 2008, S. 538).

Die Kombination von CT mit SPECT Aufnahmen sollte also eigentlich also maximale Spezifität und Sensitivität beinhalten und somit Ergebnisse liefern die der abschließenden histologischen Untersuchung am nächsten kommen.

Zahlreiche Veröffentlichungen loben die Sensitivität der Knochenszintigraphie in der Diagnostik des tumorösen Knochenbefalls. Da allerdings auch benigne Läsionen ^{99m}Tc markierte Bisphosphonate akkumulieren, sind die Tracer, die routinemäßig bei SPECT und PET für die Diagnostik von Knochenmalignitäten verwendet werden, nicht tumorspezifisch und können benigne Läsionen als falsch positive Ergebnisse darstellen. Aus diesem Grund ist der Abgleich mit CT immer nötig. Benigne Läsionen können meistens mittels der zusätzlichen Information über Lokalisation und Morphologie durch die Darstellung im CT erkannt werden. Das CT ist in der Lage, kleine Bereiche mit kortikaler Destruktion zu erkennen. Auch kleine Weichgewebsabszesse oder Empyeme in benachbartem Weichgewebe kann das CT lokalisieren (Schillaci O. 2004, S. 710; Even-Sapir E. 2005, S. 1362; Römer W. 2006,

S. 1102; Hicks R.J. 2007; Buck A.K. 2008, S. 1311; Dore F. 2009, S. 34; Bhargava P 2012, S. 229). Die Abwesenheit von Auffälligkeiten im CT an Orten mit einer erhöhten Radionuklidaufnahme kann auf ein tumoröses Geschehen hindeuten da die Mehraufnahme von Tracern zeitlich vor der Anomalie im CT auftritt. Andere Abnormalitäten, welche in der Szintigraphie nicht erkannt werden können, kann die CT-Komponente darstellen (drohende Kompression des Rückenmarks, Frakturen und mehr). Die Notwendigkeit einer MRT kann schneller erkannt werden, beispielsweise wenn der Verdacht auf eine Rückenmarksläsion besteht. Bei der Notwendigkeit einer Biopsie dient SPECT/CT als Führungsinstrument (Horger M. 2004, S. 661; Papathanassiou D 2009, S. 478).

Die Medline gelisteten Studien zu diesem Thema (Suchkriterien SPECT/CT, SPECT-CT, oral SCC, bone) zur Untersuchung des Knochens mit SPECT/CT beziehen sich bisher allerdings fast ausschließlich auf andere Tumorarten und vor allem auf Knochenmetastasen (Römer W. 2006, S. 1102; Utsunomiya D. 2006, S. 247; Strobel K. 2007, S. 467; Zhao Z. 2010, S. 147). Der Grund dafür ist, wie oben genannt, die Spezifität des Tracers für Geschehen im Knochen. Auch infiltrierte Wächterlymphknoten wurden bereits in mehreren Veröffentlichungen mittels SPECT/CT untersucht (Even-Sapir E. 2005 ,S. 1356; Buck A.K. 2008 ,S. 1301; Alkureishi L. 2009, S. 1915; Bockisch 2009 , S.276; Haerle 2009 , S. 3118; Buck A. K. 2011, S. 276).

Veröffentlichte Arbeiten, welche die Abklärung verschiedener Metastasen im Knochen untersuchten, zeigten dass durch die SPECT/CT die Zahl unklarer Knochenstoffwechseleränderungen auf unter 10 % reduziert werden kann. Dabei fällt allerdings eine große Variationsbreite bei den Untersuchungsprotokollen (Röhrenstromstärke, axiales Gesichtsfeld im CT etc) auf. (Römer W. 2011).

	Heljar 2010	Ndlovu 2010	Zhao 2010	Strobel 2007	Römer 2006	Utsunomiya 2006	Goerres 2005	Horger 2004
Patienten- Zahl	40	42	125	37	44	45	34	47
Läsionen- zahl	50	189	141	42	52	82	k.A.	104
Tumorart	Knochen- metastasen	Knochen- metastasen	Knochen- metastasen	Knochen- metastasen	Knochen- metastasen	Knochen- metastasen	PECA+ Riesen- zellepulis	Knochen- metastasen
Unklare Befunde nach SPECT/CT	8%	14%	4%	0%	8%	k.A.	11%	15%

Tabelle 7

Literaturübersicht zu SPECT/CT - Studien

Da bei Knochenmetastasen Tumorzellen hämatogen in das Knochenmark gelangen – die Metastasen also im Inneren des Knochens entstehen und eine Knocheninfiltration von außen aus der Kompakta oder aus Öffnungen der Kompakta (Parodontalspalt, foraminae etc.) entstehen – ist es schwer, diese miteinander zu vergleichen (Morgan-Parkes J.H. 1995, S. 1076; Liotta L.A. 2000). Zwar stellen sich Knochenmetastasen mit osteolytischem Wachstum manchmal radiologisch so ähnlich dar wie eine Knocheninfiltration, aber sie können auch ohne Osteoblastenreaktion bleiben. Somit können sie sich auch als „kalte“ Läsion darstellen, welche auf dem Scan schwer identifizierbar ist (Gnanasegaran G. 2009, S. 387). Beim Mandibula - nahen oralen Plattenepithelkarzinom stellen allerdings genau die anfängliche Infiltration der Kompakta und die Arrosion des Knochens die wichtigen Fragestellungen dar welche das Resektionsprotokoll stark beeinflussen. Von der Bildgebung mit Hybridgeräten erhofft man sich eine Hilfe bei diesen Fragestellungen, da sie sich bei der Diagnostik von Knochenmetastasen bewährt hat. Die bislang veröffentlichten Studien beschränken sich auf manuelle Überlagerungen von SPECT und CT oder sind von der Methodik her nicht geeignet, um den Einsatz von SPECT/CT für die oben genannte Fragestellung zu beurteilen. So verglichen Goerres et al. in einer prospektiven Studie von 2005 die Genauigkeit

von CT, PET/CT und SPECT/CT. Die Ergebnisse kamen auf eine viel schlechtere Qualität der Daten von SPECT/CT im Vergleich zur CT allein. Allerdings verwendeten sie ein völlig anderes, älteres SPECT/CT-Gerät. Das Studienprotokoll schloss Patienten mit vorangegangener Strahlentherapie oder einer Tumoroperation an der untersuchten Stelle nicht aus, bei denen eventuelle Narben, zelluläre oder vaskuläre Knochenveränderungen oder Heilungsvorgänge den Knochenstoffwechsel beeinflussen könnten. Es wurden auch keine Rezidivfälle aus dieser Studie ausgeschlossen. Die Autoren selbst weisen darauf hin dass man bei Ausschluss solcher Fälle SPECT/CT bessere Ergebnisse erzielen würde (Goerres GW 2005, S. 287).

Loeffelbein et al. (Loeffelbein D.J. 2007, S. 33) versuchten, die manuelle Bildfusion von CT und SPECT hinsichtlich des diagnostischen Zugewinns beim Staging von Kopf-Hals-Tumoren zu bewerten. Bei 5 von 39 Patienten wurde durch die Bildfusion eine exaktere und präzisere anatomische Beschreibung der Tumorausdehnung als durch die Simultanbefundung möglich. Leider bezieht sich diese Studie aber nicht auf die Kombination beider Methoden durch ein Hybridgerät und klärt somit auch nicht die Frage, ob der Einsatz eines solchen Geräts Vorteile bringt.

Das SPECT/CT in dieser Studie erzielte eine Sensitivität von 100%. Auch die Spezifität betrug 100%. Dies könnte tatsächlich an der besseren Darstellung des Tumors durch die Fusion von SPECT und CT liegen. Andererseits könnte es auch mit der geringen Fallzahl (30 Patienten) zu tun haben. Dies könnte der Grund sein, dass auch beim klassischen SPECT (mit 20 Fällen) eine Spezifität von 100% vorlag – eine Methode, die in der bisherigen Literatur keine perfekte Spezifität erzielte (Leitha T. 1998, S. 1168; Lewis-Jones H.G. 2000, S. 491; Imola MJ 2001, S. 377; Yamamoto Y. 2002, S. 1464; Van Cann E. 2008, S. 538).

4.3.1 Die Vorteile des SPECT/CT über das PET/CT

Die Vorteile bzw. Nachteile der nuklearmedizinischen Methoden richten sich sehr stark nach der Fragestellung und der Verfügbarkeit von Tracer und Gerät.

Die PET hat aufgrund ihrer Geräteeigenschaft eine höhere Empfindlichkeit als die SPECT; aber für die PET kommt an einem Standort ohne eigene Tracerherstellung (Zyklotron) eigentlich nur F18 zumeist in Form von Zucker (FDG) in Frage. Die bei der SPECT verwendeten Nuklide zeichnen sich zumeist durch eine längere

Halbwertszeit aus. Dadurch sind Transport, Lagerung und Nutzungsdauer einfach und dieses Verfahren somit kostengünstiger als die PET.

In der unten gezeigten Graphik werden SPECT und PET Aufnahmen (die letzte) mit verschiedenen Tracern verglichen. Man erkennt sehr deutlich, dass je nach Fragestellung unterschiedliche Tracer besser oder schlechter geeignet sind. Wie man deutlich erkennt, stellt sich das Skelett am deutlichsten mit den Tracern Tc-99m-DPD und Tc-99m-Antibody dar. Aus diesen Grunde ist für die Fragestellung der Knocheninfiltration das SPECT/CT, oder genauer gesagt die bei dieser Methode verwendeten Tracer, das akkuratere Mittel (Nuklearmedizinische Klinik im Klinikum Rechts der Isar 2011; Siemens Healthcare GER H IM BM MI 2012).

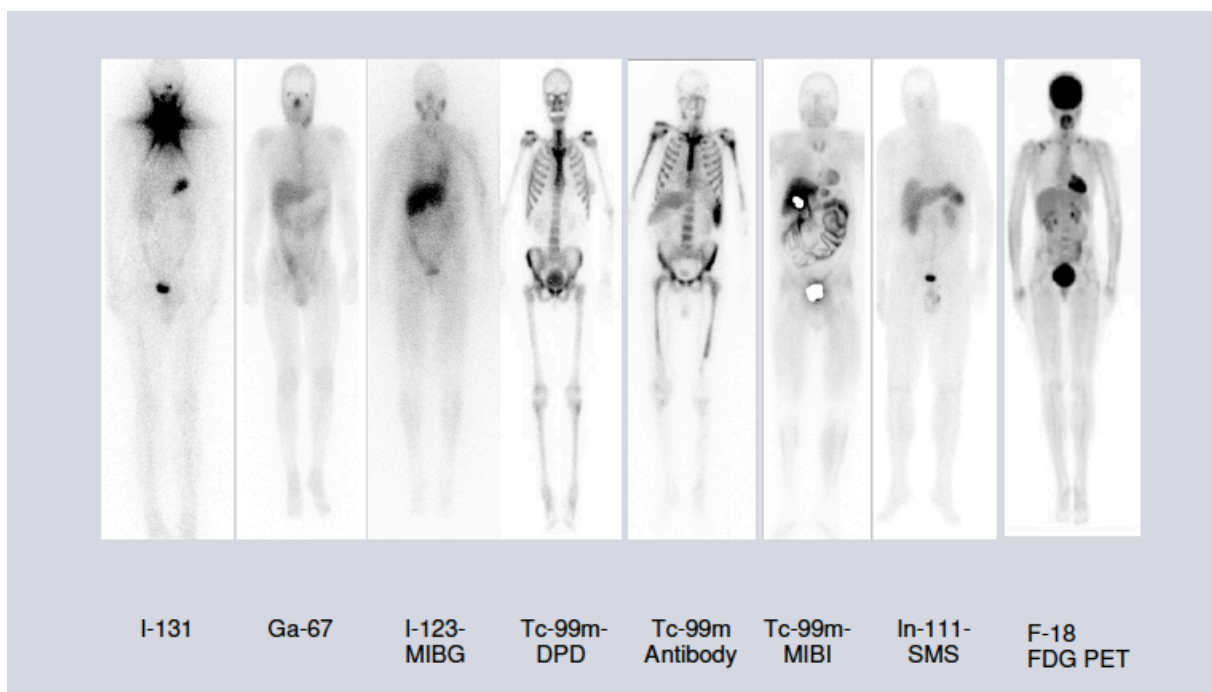


Abbildung 5

Verschiedene Tracer- unterschiedliche Bilder (Siemens Healthcare GER H IM BM MI 2012).

4.3.2. In welcher Hinsicht beeinflusst die schwache CT Komponente die Ergebnisse bzw. die diagnostische Güte des SPECT/CT? Wäre eine leistungsstärkere CT Komponente für die hier zu klärende Fragestellung geeigneter?

Während PET/CT-Geräte in der Regel Spiral-CT-Einheiten besitzen, ist die entsprechende Ausstattung der SPECT / CT-Geräte heterogener. So wird ein großer Teil von SPECT/CT-Geräten mit CT-Komponenten eingeschränkter diagnostischer Güte verkauft. Hierbei handelt es sich beispielsweise um Niedrigdosis-CTs oder Spiral-CTs geringer Zeilenzahl (Kuwert 2011, S. 7). Viele der installierten SPECT/CT-Systeme beinhalten einen „nonstandart“ CT-Scanner, welcher nicht die Leistungskapazität eines modernen eigenständigen CT-Gerätes hat. Die Darstellungs- und Rekonstruktionsparameter dieser Geräte sind begrenzter und sie produzieren in der Regel dickere Aufnahmeschichten, deren Akquisition länger dauert als bei der Benutzung eines modernen Multischicht- CT Scanners. Dies kann zu mehr der typischen Artefakte für CT führen (Bewegungsartefakte, Partialvolumenartefakte etc.). Dickere CT-Schichten passen eventuell besser in die schlechte Resolution des SPECT-Scans, aber der Gesamtfehler im schwächungskorrigierten SPECT/CT ist eine Kombination dieser Fehler (Gnanasegaran G. 2009, S. 392). Häufig sind hierfür Kostengründe ausschlaggebend. Weiterhin ist dieser Trend möglicherweise auch durch die Absicht bedingt, die SPECT/CT-Hybride in rein nuklearmedizinischer Hand zu behalten (Kuwert 2011, S. 7). In Deutschland bedienen das Gerät medizinisch-technische Assistentinnen, die eine 3-jährige Ausbildung machen. Die Befundung führen ausschließlich Nuklearmediziner durch; eine Zusatzausbildung wegen/zur der Interpretation der radiologischen Komponente ist nicht nötig. Ein Radiologe darf nicht mit offenen Radionukliden umgehen; daher darf er offiziell eine SPECT/CT nicht alleine durchführen und befunden (Nuklearmedizinische Klinik im Klinikum Rechts der Isar 2012). Neben diesen medizinsoziologischen Gründen gibt es allerdings auch sachliche Argumente: Häufig ist nämlich die mit den „kleineren“ CTs erzielbare Bildgüte ausreichend, um den nuklearmedizinischen Befund korrekt interpretieren zu können, beispielsweise, wenn sich die Mehranreicherung in einer Knochenszintigrafie auf einen Osteophyten bezieht und damit benignen Natur ist. Auch die geringere Strahlenexposition des Patienten ist ein Argument für den Einsatz der CT in Niedrigdosistechnik, was im Hinblick auf die Häufigkeit

strahlenmedizinischer Maßnahmen in den westlichen Industrienationen nicht vernachlässigt werden darf (Kuwert 2011, S. 7).

4.3.3 Kann das SPECT/CT letztendlich die mangelnde Spezifität des SPECT ausgeglichen? Kann es das Problem der Bezahnung im Tumorbereich lösen?

Obwohl die Überlagerung von SPECT und CT die Schwächen des SPECT deutlich ausgleicht, gibt es immer noch Grenzsituationen, in denen in einem kleinen anatomischen Bereich eine Differenzierung zwischen tumorbedingter Knocheninfiltration und entzündlichen Prozessen schwer ist. Auch im Kieferknochen liegen Strukturen derart nah beieinander dass es manchmal schwer ist die metabolische Veränderung zuzuordnen (Linke R. 2011, S. 43).

Jedes stark schwächende Metall verursacht Rekonstruktionsprobleme im CT. Bei bezahnten Patienten kommen in den meisten Fällen auch metallische Füllungen, Kronen oder auch Zahnimplantate vor. Die Artefaktausprägung richtet sich in der Regel nach der Menge und der Lage des Metalls. Solche Bereiche sind mit mehr Verzerrungen und „Streak“-Artefakten und einer schlechten Schwächungsmessung assoziiert. Spezielle Software-Korrekturen können dieses Vorkommen solcher Artefakte in der CT-Komponente reduzieren, aber trotzdem wird diese den Schwächungskoeffizienten, welcher für die Schwächungskorrektur in der Hybridaufnahme benötigt wird, nicht korrekt vorlegen können (Gnanasegaran G. 2009, S. 391).

Mit den heute zur Verfügung stehenden Markern ist es immer noch nicht möglich, präzise zwischen Stoffwechseleränderungen verschiedener Genese zu unterscheiden. Die Gruppe um Jungenhülsing versuchte zu überprüfen, ob anhand einer Quantifizierung der Radionuklid-speicherung Rückschlüsse über die Ursache der Knochenstoffwechseleränderung im SPECT möglich sind. Es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen Radionuklidmehrbelegung durch Tumorinvasion und Radionuklidmehrbelegung durch dentogen entzündliche Prozesse. Das bedeutet, dass bei der Beurteilung der SPECT immer die Klinik mit einzubeziehen ist (Jungenhülsing M. 1997, S. 706).

Chan hält eine Differenzierung zwischen „hot spots“ durch Tumorinfiltration und „hot spots“ durch dentogene, ostitische Veränderung für möglich (Chan K.W. 1996, S. 42). Er führt allerdings eine Semiquantifizierung anhand der Nuklidbelegung der Halswirbelsäule durch. Diese Region ist aber als Bezugsgröße ungeeignet, da sich

hier sehr oft aufgrund degenerativ-entzündlicher Veränderungen stark inhomogene Nuklidverteilungsmuster finden (Jungenhülsing M. 1997, S. 708). Dieser Punkt bestätigt die initiale Hypothese dieser Studie, dass unbezahnte Patienten von der Aussage des SPECT/CT mehr als Bezahnte profitieren. Bei CT-Untersuchungen können falsch positive Ergebnisse ein Resultat von Unregelmäßigkeiten in der inneren Kortexstruktur des Knochens oder der Zahnalveolen sein. Außerdem sind auch die Folgen parodontaler oder periapicaler Entzündungen schwer von einem Tumorgeschehen zu unterscheiden. Beim MRT bestehen ähnliche Problematiken. Parodontale oder periapikale Geschehnisse lassen sich nicht oder kaum von Entzündungen, Ödemen oder Sklerosen in Reaktion auf den Tumor unterscheiden. Die Szintigraphie kann zwar mit relativer Sicherheit eine Knocheninvasion ausschließen, kann aber nicht zuverlässig zwischen Tumorinvasion, Infektionen, Trauma und Weichgewebsreaktionen unterscheiden, da auch in diesen Fällen der Metabolismus ähnliche Veränderungen erfährt (Shaha A.R. 1991, S. 398; Brown J.S. 1994, S. 351; Van Cann. E 2009, S. 280; Vidiri A. 2010, S. 8)

Eine andere Möglichkeit, eine bessere Spezifität zu erzielen, besteht in der Verwendung von radioaktiv markierter autologer Leukozyten (WBC). Diese Methode wird immer noch als Goldstandard in der szintigraphischen Lokalisation von Bereichen mit Infektionen angesehen. Eine vielleicht praktische Herangehensweise ist die Verwendung von ^{99m}Tc markierten, monoklonalen anti-Granulozyt Antikörpern, welche gegen das CD66 Antigen gerichtet sind. Dieses wird auf Granulozyten und Makrophagen exprimiert. ^{99m}Tc -markiertes Ciprofloxacin wurde auch vorgeschlagen, um Infektionen durch die Akkumulation des Radiotracers in lebenden Bakterien zu erkennen (Buck A.K. 2008, S. 1311).

Aus diesen Fakten lässt sich schließen, dass diese Art von Bildgebung bei Patienten ohne Zahnung im befallenen Bereich spezifischer und genauer ist, da man dentogene Entzündungsprozesse mit hoher Sicherheit ausschließen kann und die Zähne bzw. deren Rekonstruktionen eine zusätzliche Quelle für Artefakte darstellen. Das Vorkommen einer Zahnung im tumorbefallenen Bereich hatte in dem hier untersuchten Kollektiv keinen Einfluss auf die Spezifität der jeweiligen SPECT/CT-Aufnahmen, aber auch nicht der SPECT-Aufnahmen. Beide Verfahren erreichten eine Spezifität von 100%. Vermutlich liegen diese Ergebnisse unter anderem an der geringen Fallzahl. Im Kollektiv der Patienten, die sich einem SPECT/CT unterzogen, gab es zum Beispiel nur 8 unbezahnte Fälle. Wie bereits im Abschnitt Material und

Methoden erwähnt, lag der Altersdurchschnitt der operierten Patienten bei 61. Eine Zahnlosigkeit in dieser Altersgruppe kommt in der Population tendenziell seltener vor (Micheelis W. 2006). Darüber hinaus werden Patienten mit PECA der Mundhöhle in immer jüngeren Lebensjahren erstdiagnostiziert.

Die Erwartung dass die Kombination des SPECT mit CT die mangelnde Spezifität der alleinigen SPECT-Untersuchung des PECA im Kopf- und Halsbereich vollständig ausgleicht wurde nicht erfüllt. Es bedarf weiterer Studien zu dieser Problematik mit Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs. Knochenmetastasen wurden bereits mit hoher Treffsicherheit mittels SPECT/CT untersucht. Somit besteht die Hoffnung mit diesem Verfahren ebenso spezifisch frühe Phasen der Knocheninvasion oraler PECAs im Mund- Kiefer und Gesichtsbereich zu erkennen. Die Entwicklung moderner Tracer zur Markierung biologisch aussagefähiger Prozesse wie Zellwachstum, Hypoxie, Angiogenese und Apoptose werden zu diesem Prozess beitragen. Dies wird sich ähnlich wie beim PET/CT auf die klinischen Bereiche und im Kosten-Nutzen-Verhältnis widerspiegeln.

5. Zusammenfassung

Eine genauere anatomische Lokalisation und Abschätzung der Größe eines Tumors hat direkte Auswirkungen auf die Therapieform und Operationsplanung und somit auch auf die Prognose.

Je nach Größe eines Tumors ist es unterschiedlich schwer, diesen mit den oben genannten bildgebenden Verfahren genau abzugrenzen und zu lokalisieren. Ausgedehnte Läsionen sind deutlicher als kleine Läsionen von den regulären anatomischen Strukturen oder von typischen Artefakten in der Umgebung unterscheidbar. Die Früherkennung von Krebserkrankungen ermöglicht eine Behandlung zu einem Zeitpunkt, zu dem die Tumoren eine relativ geringe anatomische Ausdehnung haben. Dies erfordert einen weniger invasiven Eingriff bei der Entfernung des Tumors. Die Konsequenzen sind in alle Richtungen positiv. Die Prognose und Überlebenschancen des Patienten werden besser, die Morbidität geringer. Auch die Behandlungskosten, die zur heutigen Zeit immer mehr in den Vordergrund rücken sinken. Aber auch bei großen Tumoren ist eine präzise Abgrenzung der Tumorränder wichtig, um sich zwischen operativer Therapie oder der Alternative einer primären Bestrahlung zu entscheiden. Die Einschätzung der Operabilität und damit die Festlegung von Resektionsgrenzen, bzw. der Art der knöchernen Resektion, basieren auf den präoperativen Befunden.

Sowohl klinische Untersuchung als auch OPG, CT oder MRT (und SPECT-Diagnostik) sind im Einzelfall nicht in der Lage eine verlässliche Aussage über eine eventuelle Knocheninfiltration zu geben. In Grenzsituationen, in denen eine Differenzierung zwischen tumorbedingter Knocheninfiltration und entzündlichen Prozessen notwendig ist, hilft die Bildfusion von SPECT und CT in gewissem Maße. Dank dem Zugewinn topographischer Informationen von der CT wird es möglich, das metabolische Geschehen (dargestellt durch SPECT) genau zu lokalisieren und evtl. klinischen Befunden zuzuordnen. Es ist davon auszugehen, dass diese Art der Bildgebung bei Patienten ohne Bezahnung im befallenen Bereich spezifischer und genauer ist, da man dentogene Entzündungsprozesse und Verfälschungen durch metallische Artefakte mit hoher Sicherheit ausschließen kann. Diese Aussage basiert auf Daten aus vorhergegangenen themenverwandten Studien. In dem hier untersuchten Kollektiv von 50 Patienten konnte dies allerdings nicht bestätigt werden. Sowohl die SPECT Untersuchung bei 20 Patienten als auch die SPECT/CT

Untersuchung bei 30 Patienten erreichten hier eine Spezifität von 100%. Es zeigt sich also kein Zugewinn an Spezifität durch die Kombination von SPECT und CT. Auch durch die Aufteilung des Patientenkollektivs in eine bezahnte und eine unbezahnte Gruppe ließ sich die Hypothese und die Erkenntnis anderer Veröffentlichungen nicht bestätigen, dass die Spezifität im unbezählten Bereich höher sei. Diese Ergebnisse lassen sich durch die wahrscheinlich relativ geringen Fallzahlen erklären. Nach diesem Studienergebnis bleibt auch das SPECT/CT wenigen Ausnahmeindikationen wie unklare Kontrastmittelanreicherungen im MRT bei unauffälliger Klinik vorbehalten.

6. Schlussfolgerungen

Die Fusion verschiedenartiger Bildgebungstechniken vereint die Vorteile der verschiedenen Komponenten - hier des SPECT und des CT. Viele Autoren sind der Meinung, dass diese Form der Bildfusion der Medizin einen größeren Fortschritt beschert als die Summe seiner Teile. Leider kann aber auch dies nicht die Schwächen der einzelnen Verfahren vollständig eliminieren. Die Anfertigung eines CT und eines SPECT in einer Prozedur spart zwar Zeit, die aber nicht immer im Verhältnis zu den entstehenden Kosten und der möglichen Verschlechterung der Qualität der CT- Komponente steht.

Die SPECT/CT Untersuchung ist nicht als fester Bestandteil der Standarddiagnostik vor einer Tumorresektion im Kopf und Halsbereich aufzunehmen. Wie aus den hier vorgestellten Daten ersichtlich, sollte sie als sinnvolle Ergänzung in ausgesuchten Fällen zum Einsatz kommen:

- In Fällen, bei denen ein auf Knocheninfiltration fraglich positives MRT oder CT vorliegt, aber klinisch kein Kontakt zwischen Tumor und Knochen erkennbar ist.
- In Fällen, bei denen ein auf Knocheninfiltration negatives MRT oder CT vorliegt, aber klinisch ein kleiner Kontakt zwischen Tumor und Knochen erkennbar ist.
- In Fällen von Störungen der Bildgebung mit CT und MRT aufgrund von Artefakten.
- Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, welche das Kontrastmittel von CT und MRT nicht einnehmen können.
- In Grenzfällen, bei denen die anatomische Lokalisation des Tumors, die Unterscheidung zwischen Arrosion und Infiltration oder die Unterscheidung zwischen einem reinen Weichgewebstumor und einer Arrosion, um über die Resektionstechnik des Tumors zu entscheiden, nicht möglich sind.

Der Nutzen von SPECT/CT bei der Untersuchung von unsicheren Knocheninfiltrationen anderer Körperbereiche in zurückliegenden Studien hat sich als positiv erwiesen. Da allerdings retrospektive Daten zur Untersuchung des Kieferbereiches nicht valide genug sind ruft dies zu weiteren prospektiven Studien zu dem hier untersuchten Thema auf.

Abbildungsverzeichniss

Abbildung 1: Patientenverteilung.....	22
Tabelle 1: Patientenverteilung.....	23
Tabelle 2: Bewertungsskala.....	27
Tabelle 3: SPECT Gruppe.....	30
Tabelle 4: SPECT/CT Gruppe.....	32
Abbildung 2: PECA am anterioren Mundboden.....	33
Abbildung 3: PECA am anterioren Mundboden, am Knochen anhaftend.....	34
Abbildung 4: PECA am anterioren Mundboden, leicht am Knochen anhaftend.....	35
Graphik 1: Gesamtkollektiv.....	37
Graphik 2: Patienten mit Bezahnung.....	39
Graphik 3: Patienten ohne Bezahnung.....	41
Tabelle 5: Literaturrecherche zu Patienten ohne Bezahnung.....	42
Tabelle 6: Literaturrecherche zu SPECT.....	45
Tabelle 7: Literaturrecherche zu SPECT/CT.....	47
Abbildung 5: verschiedene Tracer, unterschiedliche Bilder.....	49

Literatur

Alho O.P., T. H., Mäntyselkä P., Kantola S. (2006). "Head and neck cancer in primary care: presenting symptoms and the effect of delayed diagnosis of cancer cases." *174(6): 779 - 784.*

Alkureishi L., B. Z., Alvarez J., Ballinger J., Bilde A., Britten A., Calabrese L., Chiesa C., Chiti A., de Bree R., Gray H, Hunter K., Kovacs A., Lassmann M., Leemans C., Mamelle G., McGurk M., Mortensen J., Poli T., Shoaib T., Sloan P., Sorensen J., Stoeckli S., Thomsen J., Trifiro G., Werner J., Ross G., (2009). "Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 36(11): 1915-1936.*

Baudisch J.S. (2006). *Der Stellenwert des präoperativen Tumorstagings bei Mundhöhlenkarzinomen.* Bochum, Ruhr Universität.

Beil C., K. M. (2008). "Oral and oropharyngeal tumors." *European Journal of Radiology 66(3): 448-459.*

Bertz J., D. S., Haberland J., Kraywinkel K., Kurth B.-M., Wolf U. (2010). *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* R. K. Institut. Berlin, RKI: 1 - 183.

Bhargava P , H. G., Samarghandi A. , Delpassand E. S. (2012). "Pictorial review of SPECT/CT imaging applications in clinical nuclear medicine." *Am J Nucl Med Mol Imaging 2: 221-231.*

Bhargava P., H. G., Samarghandi A., Delpassand E. S (2012). "Pictorial review of SPECT/CT imaging applications in clinical nuclear medicine." *Am J Nucl Med Mol Imaging 2: 221-231.*

Bockisch, A. F., L. S.; Schmidt, D.; Kuwert, T. (2009). "Hybrid Imaging by SPECT/CT and PET/CT: Proven Outcomes in Cancer Imaging." *Seminars in nuclear medicine 39(4): 276-289.*

Bolzoni A., C. J., Piazza C., Peretti G., Maroldi R., Farina D., Nicolai P. (2004). "Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 130(7): 837 - 843.*

Brown J.S., G. J. F., Phelps P.D., Browne R.M. (1994). "A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma " *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery - December 1994 (Vol. 32, Issue 6, Pages 32(6): 347-359.*

Brown J.S., K. N., Dsouza J., Lowe D., Magennis P., Woolgar J. (2002). "Factors that influence the method of mandibular resection in the management of oral squamous cell carcinoma." *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 40(4): 275-284.

Brown J.S., L.-J. H. (2001). "Evidence for imaging the mandible in the management of oral squamous cell carcinoma: a review." *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 39(6): 411-418.

Brown J.S. , L. D., Kalavrezos N., D'Souza J., Magennis P., Woolgar J. (2002). "Patterns of invasion and routes of tumor entry into the mandible by oral squamous cell carcinoma." *Head Neck* 24(4): 370- 338.

Buck A. K., G., F.; Beer, A.; Herrmann, K.; Ziegler, S.; Schwaiger, M. (2011). *Preclinical and Clinical Tumor Imaging with SPECT/CT and PET/CT. Drug Delivery in Oncology*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 247-288.

Buck A.K., N. S., Ziegler S., Beer A., Krause B.J., Herrmann K., Scheidhauer K., Wester H.J. , Rummeny E-J , Schwaiger E., Drzezga A. (2008). "SPECT/CT." *Journal of Nuclear Medicine* 49(8): 1301 - 1319.

Bybel B. (2010). "Form, Function, Fusion: SPECT/CT in Nuclear Medicine." *ADVANCE for Imaging & Radiation Oncology*. from <http://imaging-radiation-oncology.advanceweb.com>.

Chan K.W., M. M. V., Mitchell R. (1996). "Bone SPECT to assess mandibular invasion by intraoral squamous-cell carcinomas." *J Nucl Med*. 37(1): 42 - 45.

Dammann F., H. M., Mueller-Berg M., Schlemmer H., Claussen C., Hoffman J., Eschmann S., Bares R. (2005). " Rational Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region: Comparative Evaluation of CT, MRI and FDG PET." *Am J Roentgenol* 184(4): 1326-1331.

Delbeke D., I. O. (2009). *Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging: a Teaching File*, Springer.

Dore F., F. L., Biasotto M., Chiandussi S., Cavalli F., Roberto Di Lenarda R., Biasotto M., (2009). "Bone Scintigraphy and SPECT/CT of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw." *Journal of Nuclear Medicine* 50(1): 30-35.

Even-Sapir E. (2005). "Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities." *J Nucl Med*. 46: 1356 – 1367.

Freyschmidt J. (2010). *Skeletterkrankungen: Klinisch-radiologische Diagnose und Differenzialdiagnose*, Springer Verlag.

Gellrich N.-C., M. W. (2004). *Empfehlung zur standardisierten Diagnostik Therapie und Nachsorge von Kopf-Hals Tumoren*, Tumorzentrum Freiburg. 1-32.

Genden E.M., V. M. A. (2008). *Head and neck cancer: an evidence-based team approach*, Thieme.

Gilbert S, T. A., Leonard G. (1986). "Mandibular involvement by oral squamous cell carcinoma." *Laryngoscope* 96(1): 96 - 101.

Gnanasegaran G., C. G., Adamson K., Fogelman I. (2009). "Patterns, variants, artifacts, and pitfalls in conventional radionuclide bone imaging and SPECT/CT." *Semin Nucl Med.* 39: 380 - 395.

Goerres GW, S. D., Schuknecht B., Eyrich G.K. (2005). "Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT." *Radiology* 237(1): 281 - 287.

Gondos A., A. V., Holleczeck B., Stegmaier C., Ziegler H., Brenner H. (2007). "Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: An up-to-date comparison by period analysis ." *International Journal of Cancer* 121(2): 395 -400.

Guerra M.F., C. F. J., Gías L.N., Pérez J.S. (2003). "Rim versus sagittal mandibulectomy for the treatment of squamous cell carcinoma: two types of mandibular preservation." *Head and Neck* 25(12): 982 - 989.

Haerle, S. H., T.; Strobel, K., Sidler, D.; Stoeckli, S. (2009). "Is There an Additional Value of SPECT/CT Over Planar Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Mapping in Oral/Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma?" *Annals of Surgical Oncology* 16(11): 3118-3124.

Hausamen J.-E., B. J., Neukam F.W., Reichart P.A., Schliephake H., Schmelzeisen R. (2003). *Tumorthherapie bei Mündhöhlenkarzinomen*. In "Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie". Berlin, Quintessenz.

Hicks R.J., B. D. S. (2007). "Hybrid imaging is the future of molecular imaging."

Horger M. , E. S. M., Pfannenbergen C., Vonthein R., Besenfelder H., Claussen C.D., Bares R. (2004). " Evaluation of combined transmission and emission tomography for classification of skeletal lesions." *Am J Roentgenol* 183: 655 – 661.

Imola M.J., G. M., Grund F., Djalilian H., Fehling S., Adams G. (2001). "Technetium 99m Single Positron Emission Computed Tomography Scanning for Assessing Mandible Invasion in Oral Cavity Cancer." *Laryngoscope* 111(3): 373 - 381.

Jungenhülsing M., S. K., Litzka N., Wagner M., Dietlein M., Ernst S., Eckel H.E., Schicha H. (1997). "99mTc-MDP-SPECT for detection of subclinical mandibular infiltration of squamous epithelial carcinoma." *HNO* 45(9): 702 - 709.

Kuwert, T. (2011). "SPECT/CT." *Nuklearmedizin* 34(01): 7,8.

Leitha T., G. C., Pruckmayer M., Rasse M., Millesi W., Lang S., Nasel C., Backfrieder W., Kainberger F. (1998). "Technetium-99m-MIBI in Primary and Recurrent Head and Neck Tumors: Contribution of Bone SPECT Image Fusion." *The Journal of nuclear medicine* 39(7): 1166 - 1171.

Lemm T. (2002). Untersuchungen zu Stellenwert und Aussagekraft der 3-D-SPECT-Rekonstruktion und der [18F]-Fluorid-PET-Untersuchung zur Diagnostik in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Freiburg, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

Lewis-Jones H.G., R. S. N., Beirne J.C., Brown J.S., Woolgar J.A (2000). "Radionuclide bone imaging for detection of mandibular invasion by squamous cell carcinoma." *The British Journal of Radiology*, 73: 488-493.

Linke R. , K. T. (2011). "Wertigkeit der SPECT/CT für die nuklearmedizinische Entzündungsdiagnostik." *Nuklearmediziner* 34(01): 35,44.

Liotta L.A., K. E. C. (2000). "Invasion and Metastases." from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20786/>.

Loeffelbein D.J., K. M. R., Mielke E., Jonas M., Hölzle F., Wolff K.-D. (2007). "Bildfusion von SPECT und CT als präzisierende Diagnostik von malignen Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich " *Oral and Maxillofacial Surgery* 11(1): 33-41.

Marchetta FC, S. K., Badillo J (1964). "Periosteal Lymphatics of the Mandible and Intraoral Carcinoma." *Am J Surg.* 108: 505-507.

Marchetta FC, S. K., Murphy J.B. (1971). "The periosteum of the mandible and intraoral carcinoma." *Am J Surg.* 122(6): 711-713.

Mariani G., F. A., Israel O., Kim E.E., Kuwert T. (2008). *Clinical Applications of SPECT/CT: New Hybrid nuclear medicine imaging system.* International Atomic Energy Agency. IAEA. Vienna.

McGregor, I. A. and D. Gordon Macdonald (1987). "Spread of squamous cell carcinoma to the nonirradiated edentulous mandible—A preliminary report." *Head & Neck Surgery* 9(3): 157-161.

Micheelis W., S. U. (2006). *Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV).* IDZ Materialreihe Band 31. Köln, Institut der Deutschen Zahnärzte.

Morgan-Parkes J.H. (1995). "Metastases: mechanisms, pathways, and cascades." *AJR Am J Roentgenol.* 164(5): 1075-1082.

Müller H., S. P. J. (1990). "Mandibular Invasion by Oral Squamous Cell Carcinoma." *J Craniomaxillofac Surg.* 18(2): 80 - 84.

Namaki S., M. M., Ohba H., Tanaka H., Koshikawa N., Shinohara M. (2004). "Masticatory efficiency before and after surgery in oral cancer patients: comparative study of glossectomy, marginal mandibulectomy and segmental mandibulectomy." *J Oral Sci* 46: 113–117.

Ndlovu, X., George, R. , Ellmann, A., Warwick, J. (2010). "Should SPECT-CT replace SPECT for the evaluation of equivocal bone scan lesions in patients with underlying malignancies?" *Nucl Med Commun.* 31(7): 659-665.

Niederhagen B., L. N., Bergé S., von Lindern J.-J., Appel T. (2000). "The value of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the head and neck " Mund Kiefer GesichtsChir 4(4): 217-221.

Nuklearmedizinische Klinik im Klinikum Rechts der Isar (2011). "PET/CT." from <http://www.nuk.med.tu-muenchen.de>.

Nuklearmedizinische Klinik im Klinikum Rechts der Isar (2012). D. m. J. Dinges.

Ord R.A., S. M., Papadimitrou J. (1997). "A comparison of segmental and marginal bony resection for oral squamous cell carcinoma involving the mandible." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 55(5): 470-477.

Pandey M., R. L., Das S., Mathews A., Chacko E., Naik B. (2007). "Patterns of mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma of the mandibular region." World Journal of Surgical Oncology 5(1): 1 - 12.

Papathanassiou D. , B.-M. C., Jouannaud C., Gagneux-Lemoussu L., Eschard J.P., Liehn J.C. (2009). "Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases." Joint Bone Spine. 76(5): 474-480.

Quan, J., Johnson N., Zhou G., Parsons P.G., Boyle G.M., Gao J. (2012). "Potential molecular targets for inhibiting bone invasion by oral squamous cell carcinoma: a review of mechanisms." Cancer and Metastasis Reviews 31(1-2): 209-219.

Ritt P. (2011). "Technik und physikalische Aspekte der SPECT / CT." Der Nuklearmediziner 34: 9-20.

Rogers S., H. L., Lowe D., Magennis P. (1999). "Quality of life 5-10 years after primary surgery for oral and oro-pharyngeal cancer." J Craniomaxillofac Surg. 27(3): 187 - 191.

Römer W. (2011). "Knochenszintigrafie und SPECT/CT zum Staging." Nuklearmediziner 34(01): 21,27.

Römer W. , Nömayr A., Uder M., Bautz W., Kuwert T. (2006). "SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients." J Nucl Med. 47: 1102 – 1106.

Schicha H., S. O. (2007). Nuklearmedizin- Basiswissen Basiswissen und Klinische Anwendung, Schattauer Verlag.

Schillaci O., D. R., Manni C., Simonetti G. (2004). "Is SPECT/CT with a hybrid camera useful to improve scintigraphic imaging interpretation?" Nuclear Medicine Communications 25: 705–710.

Schimming R. (2000). "Computer-aided 3-D^{99m}Tc-DPD-SPECT reconstruction to assess mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinoma: diagnostic improvement or not?" Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 28(6): 325-330.

Schimming R., J. F. D., Althöfer C., Schmelzeisen R. (2001). "Diagnostik fraglicher Unterkieferinfiltrationen durch Plattenepithelkarzinome 3-D-99mTc-DPD-SPECT-Rekonstruktion und [18F]-Fluorid-PET-Untersuchung: diagnostischer Vorteil oder übertriebener Aufwand?" HNO 49: 355–360.

Schliephake H., N. F. W., Schmelzeisen R., Varoga B., Schneller H. (1995). "Long-term quality of life after ablative intraoral tumour surgery ." Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 23: 243-249.

Shaha A.R. (1991). "Preoperative evaluation of the mandible in patients with carcinoma of the floor of the mouth." Head Neck Surg 13: 398 - 402.

Sherman, A. C., Hanna, E., Simonton, S. (2005). Quality of Life Outcomes in Head and Neck Cancer Squamous Cell Head and Neck Cancer. D. J. Adelstein, Humana Press: 305-321.

Siemens Healthcare GER H IM BM MI (2012). verschiedene Tracerunterschiedliche Bilder. J. Hader. 35576 Wetzlar, Deutschland

Sobin L.H., G. M. K., Wittekind Ch., (2009). TNM. Classification of Malignant Tumours. 7th ed. . New York, Wiley.

Strobel K. , Burrger C., Seifert B., Husarik D.B., Soyka J.D., Hany T.F. (2007). "Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT." Am J Roentgenol 188: W467 – W474.

Tsue T.T., M. T. M., Girod D.A., Couper D.J., Weymuller E.A. Jr. (1994). "Predictors of carcinomatous invasion of the mandible." Head and Neck 16(2): 116 - 126.

Utsunomiya D., Shiraishi S., Imuta M, Tomiguchi S., Kawanaka K., Morishita S., Awai K., Yamashita Y. (2006). "Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT." Radiology 238(264 – 271).

Van Cann E., K. R., Oyen W., Derooy J., Dewilde P., Slootweg P., Schipper M., Merkx M., Stoeling P. (2008). "Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm." International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 37(6): 535-541.

Van Cann E., O. W., Koole R., Stoelinga P. (2006). "Bone SPECT reduces the number of unnecessary mandibular resections in patients with squamous cell carcinoma." Oral Oncology 42(4): 409 - 414.

Van Cann. E, S. P., Wilde P., de Otte-Höller I., Koole, R., Stoelinga P., Merkx M. (2009). "The prediction of mandibular invasion by squamous cell carcinomas with the expression of osteoclast-related cytokines in biopsy specimens." International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 38(3): 279-284.

van den Brekel M., R. R., Smeele L., Tiwari R., Snow G., Castelijns J. (1998). "Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques." *Eur. Radiol.* 8(9): 1552-1557.

Vidiri A., G. A. P. R., Manciooco V., Covello R., Mattioni O., Guerrisi I., Di Giovanni S., Spriano G., Crecco M. (2010). "Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data." *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 29(1): 1-8.

Wahl R.L., Q. L. E., Cieslak R.D., Aisen A.M., Koeppe R.A., Meyer C.R. (1993). "Anatometabolic Tumor Imaging : Fusion of FDG PET with CT or MRI to Localize Foci of Increased Activity." *The Journal of NudearMedicine* 34(7): 1190-1197.

Wiener E., P. C., Link T.M., Neff A., Kolk A. (2006). "Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity." *European Journal of Radiology* 58: 113-118.

Wolff K.-D, F. M., Nast A. (2012). "Clinical practice guideline: The diagnosis and treatment of oral cavity cancer." *Dtsch Arztebl Int* 109(48): 829-835.

Wong J., K. S. M., Glynn R.J., Varvares M.A. (2000). "Histological Pattern of Mandibular Invasion by Oral Squamous Cell Carcinoma." *The Laryngoscope* 110(1): 65-72.

Yamamoto Y., N. Y., Satoh K., Ohbayashi Y., Iwasaki A., Miyabe K., Ohkawa M. (2002). "Dual-Isotope SPECT Using 99mTc-Hydroxymethylene Diphosphonate and 201TI-Chloride to Assess Mandibular Invasion by Intraoral Squamous Cell Carcinoma." *Journal of nucl. med.* 43(11): 1464 - 1468.

Zhao Z., Li L., Li F., Zhao L. (2010). "Single photon emission computed tomography/ spiral computed tomography fusion imaging for the diagnosis of bone metastasis in patients with known cancer " *Skeletal Radiol* 39: 147 – 153.

Zieron J. O., L. I., Remmert S., Sieg. P (2001). "Single Photon Emission Tomography: Scintigraphy in the Assessment of mandibular invasion by head and neck cancer." *Head amd neck* 979: 979 - 984.

Zupi A., C. L., Maremonti P., Longo F., Ciccarelli R., Soricelli A. (1996). "Accuracy in the diagnosis of mandibular involvement by oral cancer." *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 24(5): 281 - 284.