



Erfassung von Systemunterschieden zwischen konventionellem  
PET/CT- und neu etabliertem, simultanem Ganzkörper-  
PET/MR-Scanner im Bereich der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Gehirnbildgebung  
bei Patienten mit Verdacht auf eine Demenzerkrankung

Stefan Christopher Hitz

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Alexander Drzezga
2. Prof. Dr. Wolfgang Weber

Die Dissertation wurde am 28.11.2018 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.08.2019 angenommen.

Meiner Familie gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Zunehmende Bedeutung der Gehirnbildgebung .....	5
1.2 Vorhandene Methoden und Möglichkeiten .....	5
1.3 Multimodalität als optimale Bildgebung .....	7
1.4 Entwicklung eines simultanen PET/MRs .....	8
1.5 Der integrierte Ganzkörper PET/MR Biograph Siemens mMR .....	9
<b>2 Ziel und Aufgabenstellung der Arbeit</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Technischer Background</b> .....	<b>12</b>
3.1 <sup>18</sup> F-FDG PET Bildgebung .....	12
3.2 Morphologische Bildgebungsverfahren .....	14
3.2.1 Computertomographie (CT) .....	14
3.2.2 Magnetresonanztomographie (MR) .....	15
3.3 Kombination von PET mit CT und MR .....	23
3.4 Technologiebedingte Unterschiede zwischen PET/MR und PET/CT .....	25
3.4.1 PET-Detektoren .....	25
3.4.2 Scannergeometrie .....	28
3.4.3 Schwächungskorrektur der Bilddaten .....	29
3.5 MR-basierte Schwächungskorrektur in der Gehirnbildgebung .....	31
<b>4 Material und Methoden</b> .....	<b>33</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	33
4.2 Untersuchungsablauf .....	34
4.2.1 Allgemeines Bildgebungsprotokoll .....	34
4.2.2 Patientenvorbereitung für die Untersuchungen .....	35
4.2.3 PET/CT-Geräteausstattung und Aufnahme .....	35
4.2.4 PET/MR-Geräteausstattung und Aufnahme .....	36
4.2.5 Rekonstruktion und Korrektur der aufgezeichneten Daten .....	37
4.3 Software zur Datenauswertung .....	38
4.3.1 AMIDE (Version 0.9.2.) .....	38
4.3.2 MATLAB (Version 7.7 / R2008b) .....	38
4.3.3 SPM (Version 5) .....	39
4.3.4 MarsBaR (Version 0.34) .....	39
4.3.5 WFU PickAtlas (Version 2.4) .....	40
4.4 Vorbereitung der Bilddaten .....	40

4.4.1	Rekonfiguration der Bildmatrix.....	40
4.4.2	Generierung eines einheitlichen Bilddatensatzes mittels AMIDE .....	40
4.4.3	Vorverarbeitung der NIfTI-Dateien in SPM .....	40
4.5	Statistische Analyse der Bilddaten.....	43
4.5.1	Voxelbasierter statistischer Gruppenvergleich mittels SPM .....	44
4.5.2	ROI-basierte, semiquantitative Analyse.....	45
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>47</b>
5.1	Patientenkollektiv .....	47
5.2	Auswertung der statistischen Analysen .....	49
5.2.1	Voxelbasierter Gruppenvergleich mittels SPM .....	49
5.2.2	ROI-basierte, semiquantitative Analyse.....	54
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>58</b>
6.1	Bewertung der beobachteten Ergebnisse .....	58
6.2	Gründe für die beobachteten Diskrepanzen .....	58
6.2.1	Mögliche Auswirkungen der Schwächungskorrektur .....	58
6.2.2	Nicht durch die Schwächungskorrektur bedingte Effekte .....	63
6.3	Einflüsse auf die Gehirnbildgebung in der klinischen Routine .....	64
6.4	Einschränkungen in der Aussagefähigkeit .....	65
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>66</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
	<b>Publikation.....</b>	<b>81</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>82</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>83</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3DSSP	3-dimensional stereotactical surface projection (dreidimensionale stereotaktische Oberflächenprojektion)
AC	Attenuation corrected (schwächungskorrigiert)
AD	Alzheimer-Demenz
AAL	Automated Anatomical Labeling (automatisierte anatomische Kennzeichnung)
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
APD	Avalanche-Photodiode
ASL	Arterial spin labeling (Arterielle Spinmarkierung)
BGO	Bismutgermanat
BP	Bettposition
CAC	Calculated attenuation correction (kalkulierte Schwächungskorrektur)
CT	Computertomographie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DLB	Dementia with Lewy bodies (Lewy-Körperchen-Demenz)
DTI-MRI	Diffusion tensor MR-imaging (Diffusions-Tensor gewichtete MR Bildgebung)
DUTE	Dual-echo Ultrashort Echo Time
FDG	Fluorodesoxyglucose
FDR	False Discovery Rate
FOV	Field of view (Messfeld)
FTLD	Frontotemporale Lobärdegeneration
FWHM	Full width at half maximum (Halbwertsbreite)
GSO	Gadoliniumorthosilicat
GLM	General Linear Model (Generalisiertes Lineares Modell)
GLUT	Glukosetransportprotein
HE	Hounsfield-Einheiten
HF	Hochfrequenz
ICBM	International Consortium of Brain Mapping
kcps	Kilo counts per second (Zählimpulse pro Sekunde)
keV	Kiloelektronenvolt
LKB	Leichte kognitive Beeinträchtigung
LSO	Lutetium oxyorthosilicate
LYSO	Lutetiumyttriumoxoorthosilicat

MANCOVA	Multivariate analysis of covariance (multivariate Kovarianzanalyse)
MANOVA	Multivariate analysis of variance (multivariate Varianzanalyse)
mAs	Miliamperesekunde
MBq	Megabecquerel
MHz	Megahertz
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanztomographie
mT/m	Militesla pro Meter
NAC	Non-attenuation corrected (nicht-schwächungskorrigiert)
NifTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
PD	Parkinson-Demenz
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PiB	Pittsburgh Compound B
PMT	Photomultiplier tube (Photoelektronenvervielfacher)
PW-MRI	Perfusion weighted MR-imaging (perfusionsgewichtete MR-Bildgebung)
ROI	Region of interest (Bereich von Interesse)
SPM	Statistic Parametric Mapping
SPECT	Singe photon emissions computed tomography (Einzelphotonen Emissions-Computertomographie)
SUV	Standardized Uptake Value
T	Tesla
TE	Echo time (Echozeit)
TI	Inversion time (Inversionszeit)
T/m/s	Tesla pro Meter pro Sekunde
TR	Repetition time (Repetitionszeit)
VAD	Vaskuläre Demenz

# 1 Einleitung

## 1.1 Zunehmende Bedeutung der Gehirnabbildung

In unserer Gesellschaft hat sich über die letzten Jahrzehnte ein demographischer Wandel vollzogen. Medizinischer Fortschritt und die damit verbundenen verbesserten Behandlungsmöglichkeiten vieler Krankheiten haben mit zu einer kontinuierlichen Steigerung der Lebenserwartung geführt (Christensen et al. 1996). Aufgrund dieser Entwicklung werden in Zukunft altersbedingte Erkrankungen eine zunehmende Rolle im Krankenhausalltag und unserem Gesundheitssystem spielen. Da insbesondere das Risiko an einer Form der Demenz zu erkranken mit zunehmendem Alter assoziiert ist, stellt die Verbesserung von Diagnostik und Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, unter denen häufig dementielle Formen zu finden sind, eine wichtige Herausforderung dar. Was neue kausale Therapieansätze betrifft, wird davon ausgegangen, dass die frühzeitige Diagnose und darauf folgende unmittelbare Behandlung einer beginnenden Demenz insofern sehr relevant wäre, da in späteren Stadien Nervenzellen bereits irreversibel geschädigt sind (DeKosky et al. 2003, Leifer 2003). Des Weiteren wird es aufgrund unterschiedlicher moderner Therapieansätze und Verlaufsprognosen immer wichtiger diagnostisch zwischen den verschiedenen Demenzformen differenzieren zu können. So kann es sich im frühen Stadium einer Demenz z.B. sowohl um eine Alzheimer Demenz (AD) als auch um eine Frontotemporale (FTLD), Lewy-Körperchen (DLB), Parkinson (PD) oder Vaskuläre (VAD) Demenz handeln. Zusätzlich können verschiedene nicht-neurodegenerative Erkrankungen einer kognitiven Symptomatik zugrunde liegen.

Auch um den Behandlungserfolg messen zu können bedarf es hochentwickelter Technologie, da der klinische Verlauf die Entwicklung der Erkrankung nicht genau genug widerspiegeln kann. Aufgrund der relativ unzuverlässigen klinischen Evaluation im Bereich neuropsychiatrischer Erkrankungen und der eingeschränkten Möglichkeiten histopathologische Analysen von Gehirngewebe *in vivo* vorzunehmen, spielt gerade in Bereich neurodegenerativer Erkrankungen die Bildgebung vor allem in Kombination mit dem Einsatz von Biomarkern eine wichtige Rolle (Shaw et al. 2007, McKhann et al. 2011).

## 1.2 Vorhandene Methoden und Möglichkeiten

In den offiziellen Leitlinien der NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association), die 2011 überarbeitet und angepasst wurden, wird die Durchführung struktureller Bildgebung in Form eines Schädel CTs oder MRTs zur Demenzdiagnostik empfohlen, unter anderem auch um nicht neurodegenerative Ursachen für eine kognitive Beeinträchtigung wie z.B. Raumforderungen, Gefäßanomalien, Hydrozephalus oder Entzündungen auszuschließen

(McKhann et al. 1984, Dubois et al. 2007, McKhann et al. 2011). Des Weiteren lassen sich mit Hilfe von struktureller Bildgebung Atrophiemuster erkennen. Aufgrund des wesentlich besseren Weichteilkontrastes ist hierbei das MR dem CT deutlich überlegen. Für die frühe und zuverlässige Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen stellt die strukturelle Bildgebung alleine jedoch keine optimale Methode dar, da strukturelle Veränderungen wie die Atrophie von Gehirngewebe ein relativ spätes Ereignis im Verlauf der Neurodegeneration sind und sich Atrophiemuster zwischen den neurodegenerativen Erkrankungen überschneiden können (Villemagne et al. 2005, Drzezga 2009).

Die Magnetresonanztomographie bietet darüber hinaus verschiedene funktionelle Bildgebungsverfahren wie Arterielle Spinmarkierung (ASL), Spektroskopie, perfusionsgewichtete Bildgebung (Perfusion weighted MR-imaging = PW-MRI) und Diffusions-Tensor-Bildgebung (Diffusion tensor MR-imaging = DTI-MRI), mit deren Hilfe Einblicke in unterschiedliche Aspekte der Gehirnfunktion möglich sind. Für die individuelle Diagnose einer Demenz ist der klinische Nutzen dieser Verfahren jedoch noch nicht bewiesen.

In diesem Zusammenhang stellen molekulare Bildgebungsverfahren wie die  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET) eine bessere Methode dar (Silverman et al. 1999). Der Wert der FDG-PET in der klinischen Diagnostik ist umfassend dokumentiert. Das Verfahren erlaubt die Erkennung von neuronalen Funktionsstörungen in einem frühen Stadium der Neurodegeneration. In zahlreichen Studien hat sich die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET sowohl als zuverlässiges diagnostisches Verfahren für Demenzerkrankungen (Herholz 1995, Hoffman et al. 2000, Silverman et al. 2000) als auch als Instrument mit hohem positiven Vorhersagewert in Bezug auf die Entwicklung der kognitiven Leistung bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (LKB) herausgestellt (Silverman et al. 2003). Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass für die Vorhersage der Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung bei Patienten mit LKB die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET im Vergleich zur strukturellen MR-Bildgebung besser abschneidet (Yuan et al. 2009). Auch in der Differenzialdiagnostik hat sich die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Bildgebung als wertvolle Methode bewährt, da mit ihr die Erkennung von krankheitsspezifischen Hypometabolismustern und folglich auch eine relativ zuverlässige Einteilung in die unterschiedlichen dementiellen Erkrankungen (Alzheimer- (AD), Lewy-Körperchen-Demenz (DLB), Frontotemporallappendegeneration (FTLD) und Subtypen der FTLD) möglich ist (Minoshima et al. 2001, Herholz et al. 2002, Foster et al. 2007, Mosconi et al. 2008).

In den letzten Jahren sind neue PET-Biomarker eingeführt worden, welche die Erkennung von Beta-Amyloid Ansammlungen – die Amyloid Plaques – im Gehirn ermöglichen. Der am besten etablierte Tracer ist das  $^{11}\text{C}$  markierte PiB (Pittsburgh Compound B). Aber auch eine Anzahl an  $^{18}\text{F}$  markierten Verbindungen, wie z.B.  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir, sind entwickelt worden, von denen einige schon zugelassen sind (Van Laere K 2009, Villemagne et al. 2011, Joshi et al. 2012).



Allerdings ist die Amyloid-Bildgebung wegen dem hohen Anteil an Amyloid-positiven gesunden Menschen höheren Lebensalters (circa 10-30%) hinsichtlich der Prognose einer in kürzerer Zeit bevorstehenden manifesten Demenz weniger spezifisch (Troncoso et al. 1996, Mintun et al. 2006, Pike et al. 2007, Aizenstein et al. 2008). Es wird heute davon ausgegangen, dass Jahrzehnte zwischen dem Auftreten erster Amyloid-Ablagerungen und dem Beginn der Demenzsymptomatik liegen (Hardy et al. 1992, Drzezga et al. 2014). Ein weiterer Nachteil ist die eingeschränkte Möglichkeit gewisse Demenzformen wie die Alzheimerdemenz, Lewy-Körperchen-Demenz oder vaskuläre Demenz, bei denen sich die zugrunde liegenden Pathologien überschneiden, zu unterscheiden (Gomperts et al. 2008, Lee et al. 2011, Kantarci et al. 2012, Donaghy et al. 2015). Da die Amyloid-Bildgebung in späteren Stadien der Demenz relativ geringe Veränderungen im Niveau der detektieren Auffälligkeiten aufweist, korreliert sie dann, im Gegensatz zur  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET Bildgebung, nicht mehr mit dem Progress der Erkrankung.

Auch für ein Therapiemonitoring ist sie daher nicht gut geeignet, vielleicht mit Ausnahme neuer, antikörper-basierter Immuntherapien gegen Amyloid (Silverman et al. 2001, Engler et al. 2006, Fouquet et al. 2009, Sevigny et al. 2016).

### 1.3 Multimodalität als optimale Bildgebung

Aus genannten Gründen stellen die MR und die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET optimale, komplementäre Verfahren zur Abklärung von Demenzerkrankungen dar. Eine multimodale Bildgebung, welche metabolische und molekulare Informationen zu pathologischen Veränderungen aus der PET mit der strukturellen, hochauflösenden Darstellung der MR kombiniert, würde daher aktuell die bestmögliche Beurteilung bei Fragestellungen bezüglich dementieller Erkrankungen ermöglichen. Während simultane Aufnahmen von PET- und CT-Bildern in integrierten PET/CT-Systemen schon länger verfügbar waren, konnte eine Kombination von PET und MRT bisher nur durch sequentielle PET- und MR-Aufnahmen mit anschließender Coregistrierung der Bildinformationen verfolgt werden (Andersson et al. 1995). Eine möglichst ähnliche Patientenposition im Aufnahmebereich der betreffenden PET- und MR-Scanner ist eine wichtige Voraussetzung für dieses Vorgehen, da eine automatische softwareseitige Coregistrierung andernfalls fehlschlagen kann. Auf diese Weise war es zwar möglich beide Modalitäten zu verbinden, Nachteile wie die längere Untersuchungsdauer aufgrund zweier zeitlich versetzter Aufnahmen oder Ungenauigkeiten und Fehler bei der Coregistrierung mussten jedoch in Kauf genommen werden. Grundsätzlich könnte eine Befundung der beiden Datensätze auch getrennt erfolgen. Eine simultane Erfassung von PET- und MR-Daten in einem integrierten PET/MR-Gerät würde aber zum einen eine bestmögliche Coregistrierung und Atrophiekorrektur der PET-Daten ermöglichen, zum anderen bietet die simultane Akquisition das Potential die gerade bei Demenzpatienten häufig notwendige Bewegungskorrekturen zu vereinfachen (Knopman et al. 2001). Eine Optimierung der Untersuchungsabläufe und ein

gesteigerter Komfort der Patienten wären weitere Vorteile, da sie nur noch für eine anstatt mehrfache Untersuchungen eingeplant und zur Verfügung stehen müssten. Gerade für den Bereich der Neurobildgebung ist eine systemintegrierte Kombination von PET und MRT somit von Interesse.

## 1.4 Entwicklung eines simultanen PET/MRs

In Analogie zur Entwicklung integrierter PET/CT Scanner wurden bereits vor Jahren erste Anstrengungen unternommen, die ersten simultanen PET/MR-Scanner zu entwickeln. Die bis vor einiger Zeit in alleinigen PET- und kombinierten PET/CT-Systemen überwiegend verwendeten, konventionellen PET-Detektoren basieren auf sog. Photomultipliern („photomultiplier tubes“ = PMTs). Diese Technologie ist aber selbst im Millitesla-Bereich äußerst sensitiv gegenüber Magnetfeldern. In Anwesenheit der starken Magnetfelder eines MR-Tomographen wäre daher eine korrekte PET-Aufnahme mit diesen Detektoren nicht möglich (Pichler et al. 2008, Jeon et al. 2013). Ansätze, mit Hilfe von langen Lichtleitern das PET-Signal zu PMTs außerhalb des Magnetfeldes zu bringen, waren mit gewissen Einschränkungen verbunden und konnten sich letztendlich nicht durchsetzen (Shao et al. 1997, Marsden et al. 2002, Raylman et al. 2006).

In den letzten Jahren wurden vermehrt Anstrengungen unternommen die Detektortechnologie basierend auf den sog. Avalanche-Photodioden (APD) als Alternative zu den PMTs weiterzuentwickeln, nachdem sie sich als zuverlässiges Verfahren und neue Möglichkeit der Integration von PET und MR in ein einzelnes System bewiesen hat (Ziegler et al. 2001, Dokhale et al. 2004, Pichler et al. 2004, Pichler et al. 2006, Judenhofer et al. 2007).

Die Forschungsgruppe des Departments of Biomedical Engineering der Universität California in Davis, California, führte im Jahr 2005 in Kooperation mit dem Radiologischen Department der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und Siemens Preclinical Solutions, Knoxville, Tennessee, den ersten simultanen PET/MR-Scan überhaupt durch. Dafür wurde in die Gantry eines 7-T Kleintier MR-Systems ein PET-Detektorring bestückt mit APDs installiert und die Ergebnisse der Untersuchungen von Pichler et al. veröffentlicht (Pichler et al. 2006).

## 1.5 Der integrierte Ganzkörper PET/MR Biograph Siemens mMR

Mit Hinsicht auf das große Potential kombinierter PET- und MR-Messungen im Gehirn wurden integrierte PET/MR-Prototypen für Studien in der Gehirnbildgebung entwickelt (Schlemmer et al. 2007, Schmand et al. 2007, Schlemmer et al. 2008, Herzog et al. 2011, Catana et al. 2012, Schwenger et al. 2012). Die ersten kommerziell verfügbaren PET/MR-Modelle wurden dann für die Darstellung des gesamten Körpers konzipiert. 2010 kam mit dem „Siemens Biograph mMR“ der erste vollintegrierte Ganzkörper PET/MR-Scanner auf den Markt und wurde, finanziert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), im November 2010 in der Klinik für Nuklearmedizin der Technischen Universität München installiert. In Zusammenarbeit mit der Ludwig-Maximilians-Universität wird das Gerät von den Abteilungen für Nuklearmedizin und Radiologie betrieben und genutzt. Neben onkologischen Anwendungsbereichen ist der Scanner unter anderem für klinische Gehirnbildgebungsstudien vorgesehen und diente zusammen mit dem etablierten PET/CT „Siemens Biograph Sensation 64“ als technische Plattform unserer Arbeit.



**Abbildung 1:** PET/MR Siemens Biograph mMR (links), PET/CT Siemens Biograph Sensation 64 (rechts).  
© Siemens Healthcare GmbH

## 2 Ziel und Aufgabenstellung der Arbeit

Einige Studien haben sich bereits mit der technischen Performance des integrierten PET/MR-Scanners „Siemens Biograph mMR“ beschäftigt. Im Allgemeinen hat sich gezeigt, dass die Leistung des Ganzkörper-PET/MR unter Verwendung der segmentierten Dixon-MR-Schwächungskorrekturmethode mit der eines konventionellem PET/CT-Scanners (Siemens Biograph Sensation 64) vergleichbar ist (Delso et al. 2011, Eiber et al. 2011, Drzezga et al. 2012). Drzezga et al. haben die klinische Performance des PET/MR mit der des konventionellen PET/CT bei Patienten mit unterschiedlichen onkologischen Erkrankungen verglichen. Die PET-Daten, die auf dem integrierten Ganzkörper-PET/MR-Scanner erhoben und mittels Dixon-MR-basierter Schwächungskarten korrigiert wurden, wurden systematisch mit auf einem konventionellen PET/CT-Scanner akquirierten PET-Daten derselben Patienten verglichen. Die Studie zeigte, dass simultane PET/MR-Aufnahmen eine zum PET/CT vergleichbare Bildqualität liefern und die zuverlässige Erkennung von malignitätsverdächtigen Befunden erlauben (Drzezga et al. 2012). Diese Ergebnisse waren vielversprechend, ließen aber nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die Performance im Bereich der Gehirnbildgebung zu, da die erwähnte Studie keine systematische Erfassung intrakranieller Herde beinhaltete. Die Beurteilung neurodegenerativer Erkrankungen unter der Verwendung einer PET-Bildgebung basiert nicht auf der Erkennung einzelner Läsionen, sondern viel mehr auf der Erfassung von typischen Mustern mit reduzierter Traceraufnahme, die je nach Lokalisation und Ausbreitung für verschiedene Erkrankungen charakteristisch sind.

Des Weiteren dürfte bei Aufnahmen des ganzen Körpers die Schwächung durch den Knochen verhältnismäßig wenig zur gesamten Schwächung des Tracersignals beitragen.

Beim Blick auf das von Knochen umgebene Gehirn zeigt sich dagegen eine andere Konstellation. Die Knochenverteilung des Schädels zeigt regionale und interindividuelle Abweichungen, z.B. mit dickerem Knochen an der Schädelbasis und vergleichsweise Dünnerem in den kranialeren Anteilen. Da bei der Dixon-MR-basierten Schwächungskorrektur gerade der spezifische Einfluss des Knochens an der Photon-Schwächung ignoriert wird, könnte diese Korrekturmethode insbesondere in der PET/MR-Gehirnbildgebung fehleranfällig sein (Martinez-Moller et al. 2009). Des Weiteren könnten auch die Unterschiede in der Scannerkonstruktion zwischen PET/MR und PET/CT, wie die verschiedenen PET-Detektortechnologien oder die andersartige Scannergeometrie, Einfluss auf die Bildqualität im Bereich der Gehirnbildgebung haben und infolgedessen die diagnostische Genauigkeit beeinträchtigen.

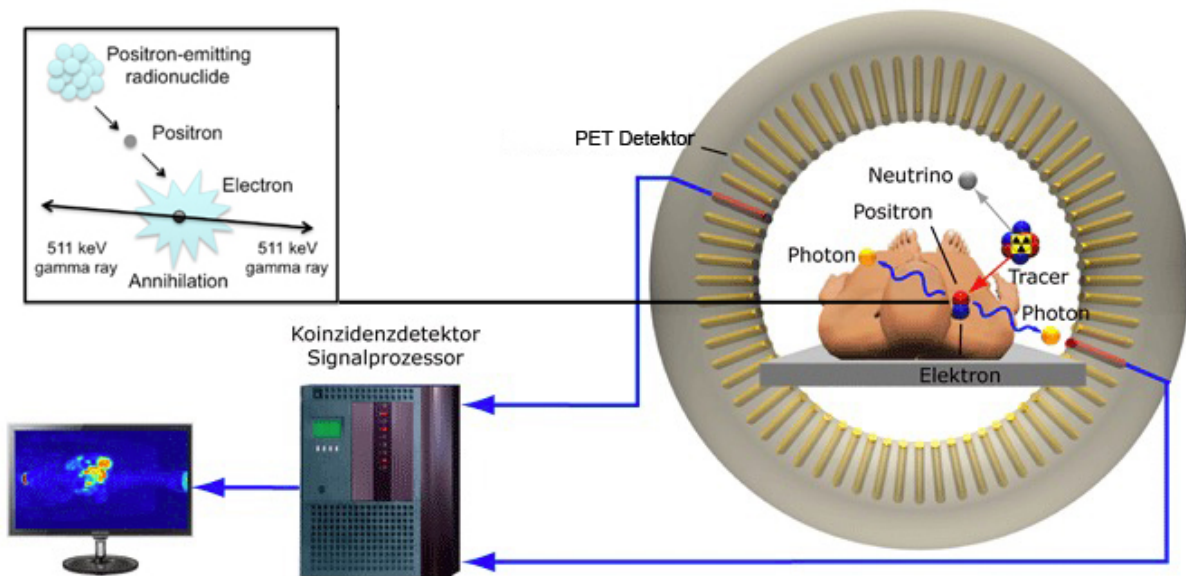
Das alles führt zu der Frage, welche Resultate der integrierte Ganzkörper-PET/MR-Tomograph „Siemens Biograph mMR“ unter Verwendung der Dixon-MR-basierten Schwächungskorrektur speziell im Bereich der Gehirnbildgebung liefern kann.

Zu diesem Zweck wurden in dieser Arbeit Patienten, die aufgrund von kognitiven Beeinträchtigungen für eine PET-Bildgebung überwiesen wurden, nacheinander sowohl in einem konventionellen PET/CT als auch in dem integrierten PET/MR-System untersucht und die akquirierten  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Daten systematisch miteinander verglichen.

Dabei wurde vor allem der Schwerpunkt auf die Fragestellung gelegt, ob der Siemens Biograph mMR trotz der oben erwähnten unterschiedlichen Detektortechnologie und Schwächungskorrekturmethode PET-Daten des Gehirns liefern kann, die mit den PET-Daten eines konventionellen PET/CT-Geräts in Sachen Bildqualität und Tracersignalverteilung vergleichbar sind.

### 3 Technischer Background

#### 3.1 <sup>18</sup>F-FDG PET Bildgebung

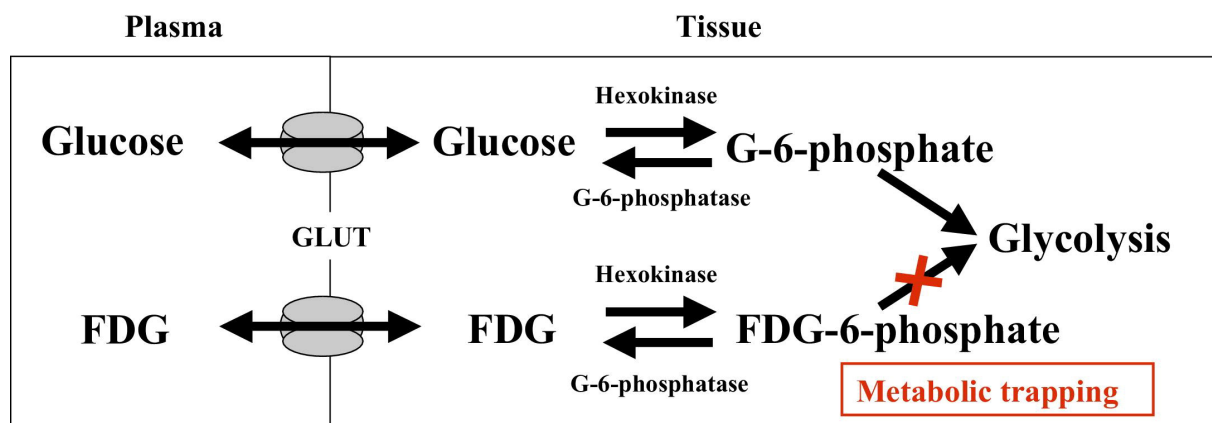


**Abbildung 2:** Schematische Darstellung einer Positronen-Emissions-Tomographie.

© InfoTip

Die Positronenemissionstomographie gehört zu den funktionellen bildgebenden Verfahren. Mit ihr ist es möglich nach der Applikation einer schwach radioaktiv markierten Substanz, einem sog. Radiopharmakon, deren Verteilung im Organismus zu visualisieren und damit biochemische und physiologische Vorgänge wiederzugeben. Für ein Radiopharmakon werden chemische Stoffe, die in das Körpergewebe aufgenommen werden wie z.B. Glukose, mit instabilen und somit radioaktiven Atomen, den sog. Radionukliden, gekoppelt. Beim Zerfall eines für die PET verwendeten Radionuklids entsteht ein Positron (sog.  $\beta^+$ -Zerfall). Dieses Positron tritt in Wechselwirkung mit einem im Körpergewebe enthaltenen Elektron, worauf es zur Vernichtung, der sog. Annihilation, beider Elementarteilchen kommt, die zur Entstehung und Abstrahlung zweier hochenergetischer Photonen (Energie von 511 keV) führt. Die Photonen werden dabei genau entgegengesetzt in einem Winkel von  $180^\circ$  ausgesandt und treffen gleichzeitig auf zwei Punkte der ringförmig um den Patienten angeordneten Detektoren des PET Geräts (Aufbau und Funktionsweise der unterschiedlichen PET-Detektoren siehe 2.4.1). Der Ort, an dem die beiden Photonen entstanden sind, muss demnach auf der Verbindungslinie zwischen den beiden registrierenden Detektoren liegen. Das gleichzeitige Einfallen zweier Photonen auf gegenüberliegende Stellen des Detektorrings wird auch als Koinzidenz bezeichnet. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung dieser Koinzidenzen werden mit Hilfe eines Computers Schnittbilder berechnet und Kenntnisse über die Verteilung des Radiopharmakons im Körper erlangt (Townsend 2004, Bailey et al. 2005).

In der klinischen Anwendung der PET ist die  $^{18}\text{F}$ -Fluor-Desoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), bestehend aus Deoxyglukose und dem radioaktiven Isotop  $^{18}\text{F}$  des Fluors, das am häufigsten verwendete Radiopharmakon. Vorteilhaft ist, dass das Nuklid  $^{18}\text{F}$  mit 109,7 min eine relativ lange physikalische Halbwertszeit aufweist und dadurch mit diesem Nuklid markierte Tracer auch von einer zentralen Produktionsstätte (Zyklotron) an verschiedene Zentren transportiert werden können. Für andere PET-Radionuklide mit kürzeren Halbwertszeiten müssen die Räumlichkeiten des Zyklotrons in der Nähe des PET-Geräts liegen. Neben  $^{18}\text{F}$  werden hauptsächlich die radioaktiven Isotope des Kohlenstoffs, Stickstoffs, Sauerstoffs, Rubidium und Gallium, sprich  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  oder  $^{68}\text{Ga}$  für die PET genutzt (Herzog 2007). Die mit dem  $^{18}\text{F}$  gekoppelte Deoxyglukose wird wie physiologische Glukose über transmembranäre Glukosetransportproteine (GLUT) in die Zellen aufgenommen, kann nach Phosphorylierung durch das Enzym Hexokinase jedoch aufgrund des Austauschs einer Hydroxylgruppe gegen das radioaktive Fluoratom nicht weiter im Rahmen der Glykolyse verstoffwechselt werden. Da die Dephosphorylierung als Rückreaktion, die zum Austritt aus der Zelle notwendig ist, nur sehr langsam von statten geht, bleibt die  $^{18}\text{F}$ -FDG in der Zelle gefangen (sog. metabolisches Trapping, Abbildung 3).



**Abbildung 3:**  $^{18}\text{F}$ -FDG Aufnahme in die Zelle und metabolisches Trapping (Rudd et al. 2010).

© Elsevier GmbH

Je nach Art und Exprimierung der GLUTs, der Aktivität der Hexokinase und Geschwindigkeit der Dephosphorylierung im jeweiligen Gewebe kommt es zu unterschiedlich starken Anreicherungen der  $^{18}\text{F}$ -FDG, die aufgrund des Zerfalls von  $^{18}\text{F}$  detektiert werden können (Haberhorn et al. 1994, Townsend 2004). Die Aufnahme der FDG in die Zelle korreliert somit mit dem Glukoseverbrauch. Um eine genaue Berechnung der Glukosestoffwechselrate anhand der FDG-Aufnahme vorzunehmen, bedarf es noch einer proportionalen Konstante, der sog. „lumped constant“, da sich Glukose und FDG in Transportrate, Phosphorylierungsgeschwindigkeit und Verteilungsvolumen unterscheiden. Diese Parameter werden dementsprechend in der „lumped constant“ berücksichtigt (Sokoloff et al. 1977, Krohn et al. 2007).

Pathologien, die mit einem veränderten Glukosemetabolismus einhergehen, wie z.B. Tumor- oder neurodegenerative Erkrankungen, lassen sich auf diese Weise darstellen.

## 3.2 Morphologische Bildgebungsverfahren

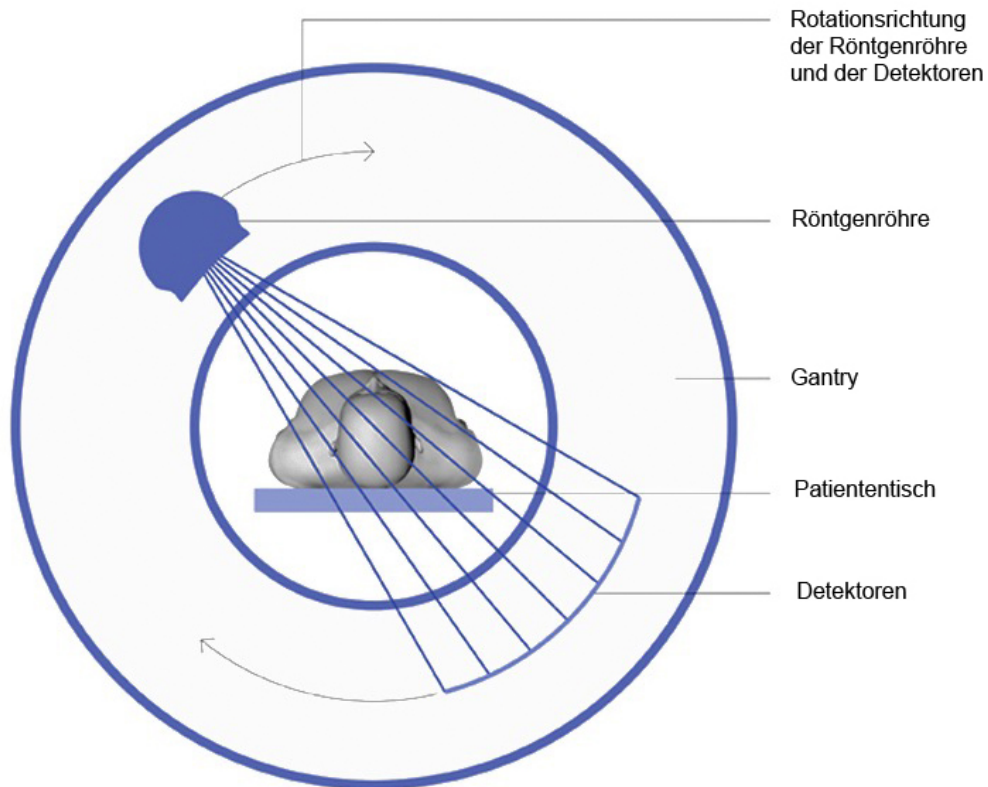
### 3.2.1 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) ist ein rechnergestütztes, morphologisches Bildgebungsverfahren, das mittels einer rotierenden Röntgenröhre die aus verschiedenen Richtungen aufgenommene Durchlässigkeit für Röntgenstrahlung eines Objekts erfasst, auswertet und in Schnittbilder zusammensetzt. Das Gerät besteht aus einer kurzen ringförmigen Öffnung, der sog. Gantry, und einem beweglichen Untersuchungstisch, auf dem der Patient liegt. Die Gantry enthält einen Detektorkranz und eine Röntgenröhre, die beide während der Aufnahme um das Untersuchungsobjekt rotieren. Die von der Röntgenröhre fächerförmig ausgesandten Röntgenstrahlen durchleuchten den Patienten, wobei je nach Gewebedichte mehr oder weniger Strahlen an dem Detektorkranz ankommen. Die von den Detektoren aufgenommenen Röntgenstrahlen werden in elektrische Signale umgewandelt. In diesen Signalen sind Informationen über die Absorptionsprofile des Objekts aus verschiedenen Richtungen enthalten, aus denen dann die Volumenstruktur rekonstruiert wird. Für jedes Volumenelement des Objekts, einem sog. Voxel, kann durch die Bildrekonstruktion der Absorptionsgrad bestimmt und das Gesamtbild berechnet werden.

Die Darstellung des Bilds erfolgt in Grauwerten, die sich entsprechend dem Absorptionsgrad des jeweiligen Gewebes ergeben. Zur Einteilung der Grauwerte dient eine Schwächungswertskala, auch Hounsfield-Skala genannt. Als Bezugsgröße ist die Röntgenabsorption von Wasser mit 0 Hounsfield-Einheiten (HE) definiert. Strukturen, die eine niedrigere Dichte als Wasser aufweisen, werden auf der Skala im negativen Bereich eingestuft, solche mit höherer Dichte dementsprechend im positiven Bereich. Luft hat beispielweise den Wert -1000 HE, Knochen den Wert +1000 HE.

Aufgrund der Zuordnung von HE und entsprechenden Grauwerten entsteht ein Graustufenbild, das die unterschiedlichen Strukturen eines Objekts erkennen lässt (Buzug 2005).

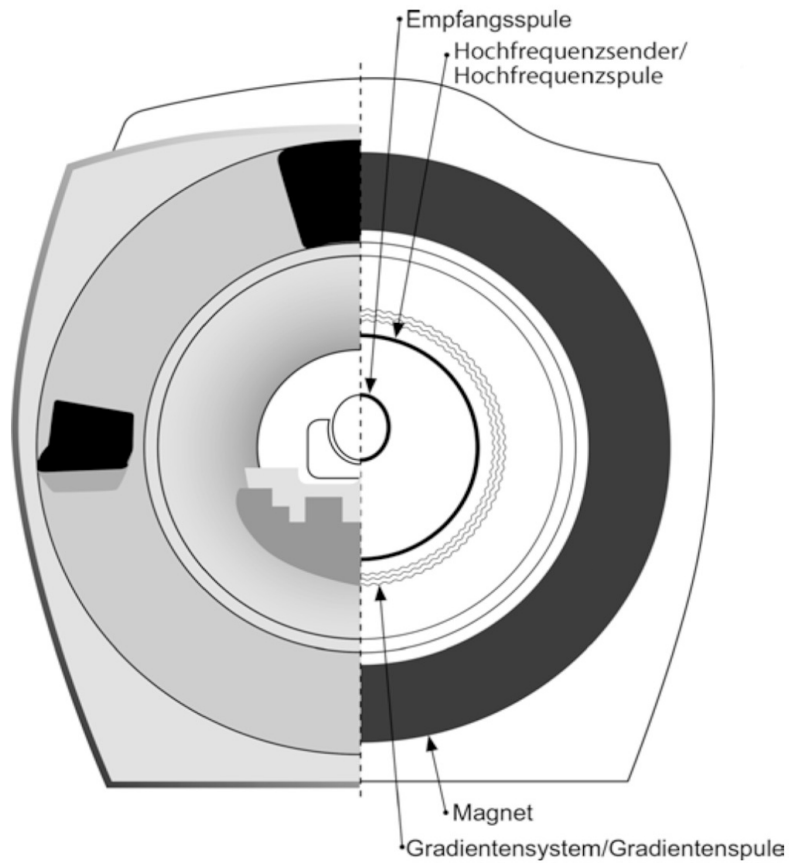




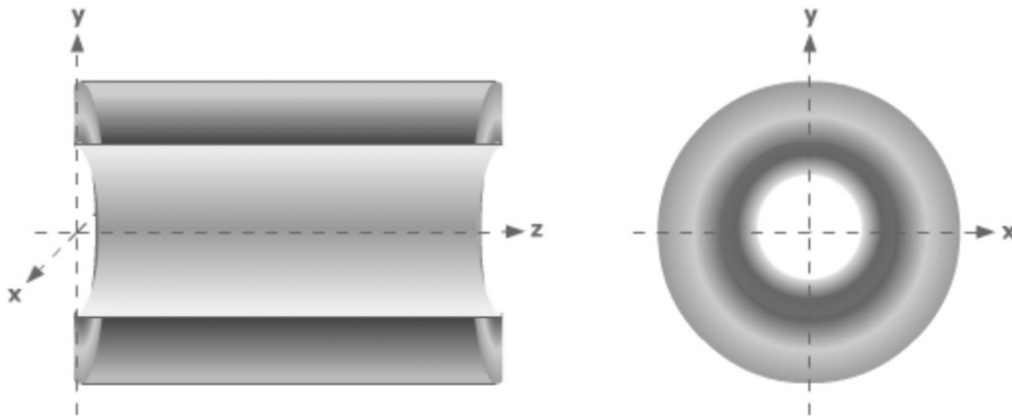
**Abbildung 4:** Schematische Darstellung einer Computertomographie.  
© Siemens Healthcare GmbH

### 3.2.2 Magnetresonanztomographie (MR)

Mittels der Magnetresonanztomographie (MR), auch Kernspintomographie genannt, lassen sich ebenfalls durch Erzeugung von Schnittbildern Strukturen im Inneren des Körpers darstellen. Im Gegensatz zur CT wird hier jedoch keine Röntgenstrahlung, sondern die Kombination eines starken Magnetfeldes und hochfrequenten elektromagnetischen Impulsen zur Anregung von Wasserstoffprotonen genutzt. Der Magnetresonanztomograph setzt sich neben dem Untersuchungstisch aus einem das Magnetfeld erzeugenden Magneten, Gradientenspulen zur Ortskodierung und speziellen Spulen zum Senden und Empfangen hochfrequenter Signale (HF-Spulen) zusammen.



**Abbildung 5:** Schematischer Aufbau eines Magnetresonanztomographen (Weishaupt et al. 2014).  
© Springer Nature AG



**Abbildung 6:** Achsenbezeichnung beim Magnetresonanztomographen.  
© Dr. med. Christoph Pabst

Die Kernspinresonanz bildet die physikalische Basis der MR. Dabei wird die Eigenschaft genutzt, dass die Atomkerne von Wasserstoff aufgrund ihrer ungeraden Kernladungszahl (ungleiche Zahl von Protonen und Neutronen) einen konstanten Eigendrehimpuls, den sog.

Kernspin, um den eigenen Schwerpunkt besitzen. Da bewegte, geladene Teilchen ein magnetisches Moment haben, entsteht ein kleines, magnetisches Feld, welches von anderen Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden kann.

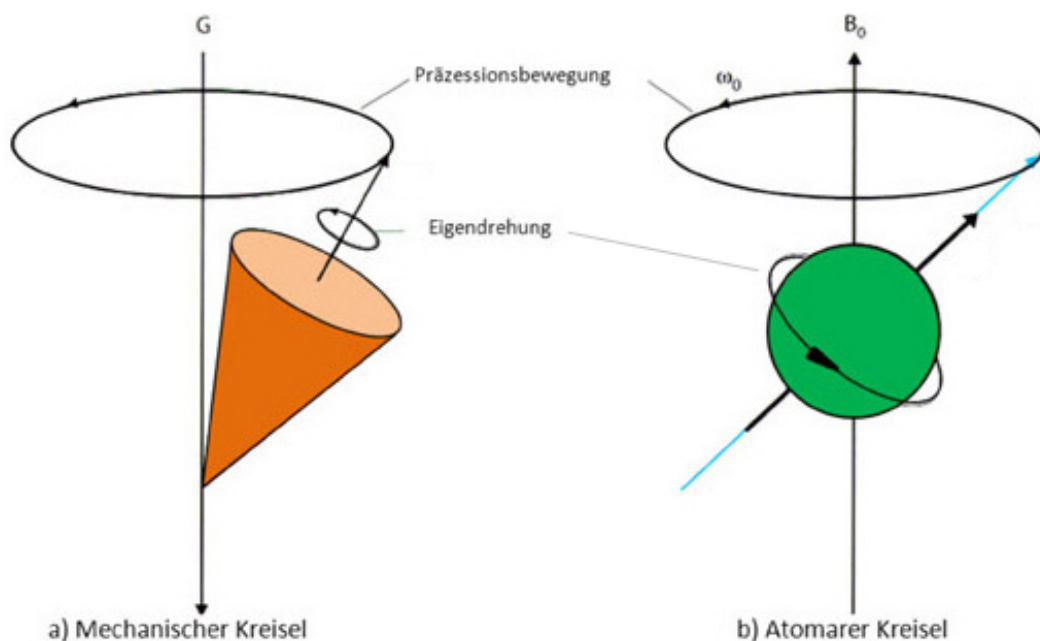
Das starke, von außen wirkende Magnetfeld  $B_0$  des MR Geräts bewirkt, dass die zufällig im Raum liegenden Kernspin-Achsen der Wasserstoff-Protonen sich den Feldlinien des angelegten Magnetfeldes annähern (Abbildung 7).

Bei diesem Vorgang kreiseln die Protonen zusätzlich zu ihrer Eigenrotation um die Achse des Hauptmagnetfeldes  $B_0$ . Diese kreiselnde Bewegung nennt sich Präzession und wird in einer bestimmten Frequenz ausgeführt, welche abhängig von der Art des Protons und der Stärke des Magnetfeldes  $B_0$  ist. Die Präzessionsfrequenz wird als Larmorfrequenz bezeichnet und ist proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes  $B_0$ .

Die Gleichung zur Berechnung der Larmorfrequenz lautet (Lamorgleichung):

$$\omega_0 = \gamma \times B_0$$

- $\omega_0$  = Larmorfrequenz (MHz)  
 $\gamma$  = gyromagnetisches Verhältnis (Stoffkonstante) (MHz/Tesla)  
für Wasserstoff beträgt  $\gamma = 42,58$  Mhz/Tesla  
 $B_0$  = Magnetische Flussdichte des Grundmagnetfeldes (Tesla)

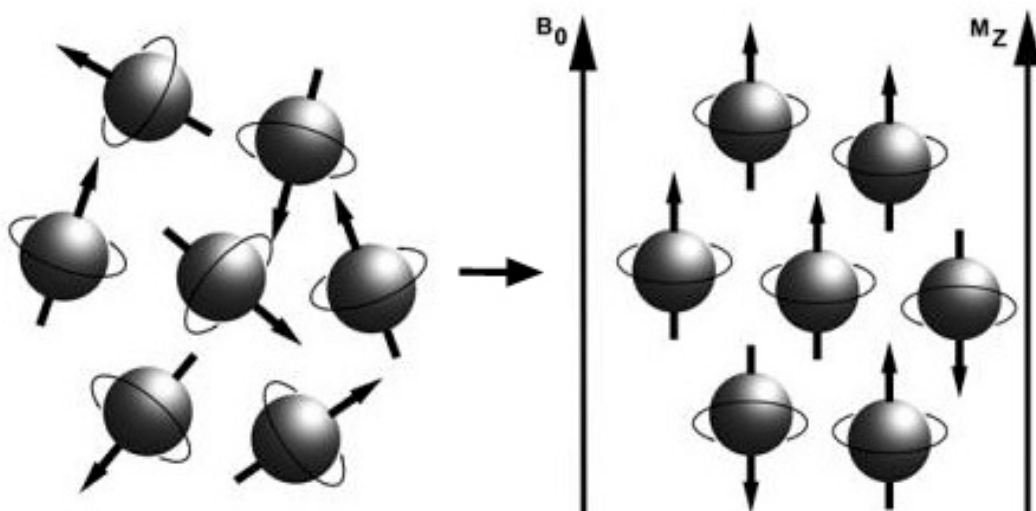


**Abbildung 7:** Veranschaulichung der Präzessionsbewegung.

© Vetsuisse-Fakultäten Bern und Zürich

Haben sich die Spins entlang des Magnetfeldes  $B_0$  ausgerichtet, können sie parallel oder antiparallel zu diesem liegen. Da die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist, wird sie von den Spins bevorzugt. Es baut sich eine messbare Längsmagnetisierung  $M_z$  entlang der Z-Achse auf, deren Stärke durch die Differenz aus parallel und antiparallel angeordneten Spins bestimmt wird (Abbildung 8).

Dabei gilt: Je stärker das Magnetfeld, desto mehr Spins liegen in der parallelen, energiemäßig günstigeren Ausrichtung vor und um so größer ist dementsprechend die messbare Längsmagnetisierung  $M_z$ .



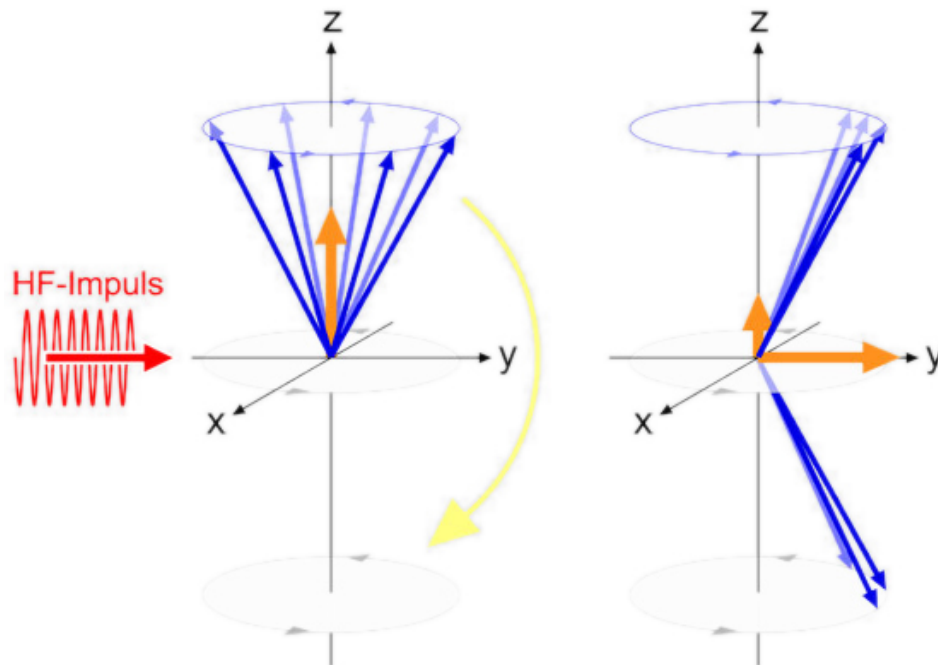
**Abbildung 8:** In Abwesenheit eines magnetischen Felds rotieren die Spins in beliebiger Richtung um ihre eigene Achse (links). Wird ein starkes Magnetfeld ( $B_0$ ) angelegt, richten sich die Spins an dessen Feldlinien aus, es kommt zu einer Längsmagnetisierung entlang der Z-Achse ( $M_z$ ) (rechts) (Weishaupt et al. 2014).

© Springer Nature AG

Die Längsmagnetisierung  $M_z$  macht nur einen Bruchteil des Hauptmagnetfeldes  $B_0$  aus und würde alleine noch zu keiner Bilddarstellung führen. Um eine magnetische Kernresonanz zu erzeugen, müssen die Spins angeregt werden. Dafür wird ihnen mit einem kurzen Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) Energie zugeführt. Damit eine Energieübertragung stattfinden kann, muss die Frequenz dieses Impulses der Larmorfrequenz der Spins entsprechen und wird deshalb Resonanzfrequenz genannt. Ist dies der Fall spricht man auch von Resonanzbedingungen.

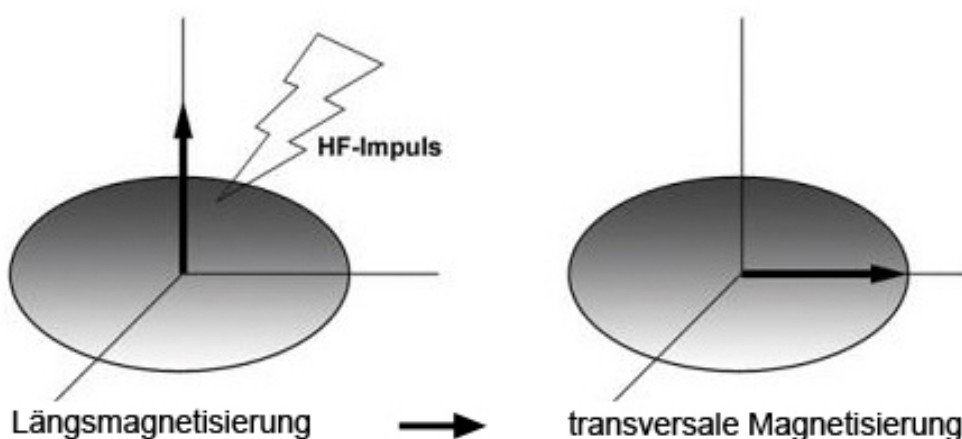
Durch die Anregung werden die Spins senkrecht aus der Richtung des statischen Magnetfeldes  $B_0$  gekippt, die Längsmagnetisierung  $M_z$  geht teilweise oder ganz in eine transversalen Magnetisierung  $M_{xy}$  über (Abbildung 9, 10). Leistung und Dauer des HF-Impulses bestimmen den Grad der Auslenkung, den sog. Flipwinkel  $\alpha$ . Des Weiteren werden die Wasserstoffprotonen synchronisiert und kreiseln phasengleich um die Kernspin-Achsen. Dadurch addieren sich die einzelnen Magnetisierungsvektoren. Es wird eine transversale oszillierende Magnetisierung induziert, die ähnlich der Rotation des Magneten in einem

Dynamo eine elektrische Wechselspannung in der Empfangsspule erzeugt (Abbildung 11). Diese Wechselspannung, deren Frequenz der Larmorfrequenz entspricht und deren Amplitude proportional zur Dauer und Stärke der transversalen Magnetisierung ist, stellt das für die Bildgebung benötigte MR-Signal dar und lässt sich messen, verstärken und auswerten.



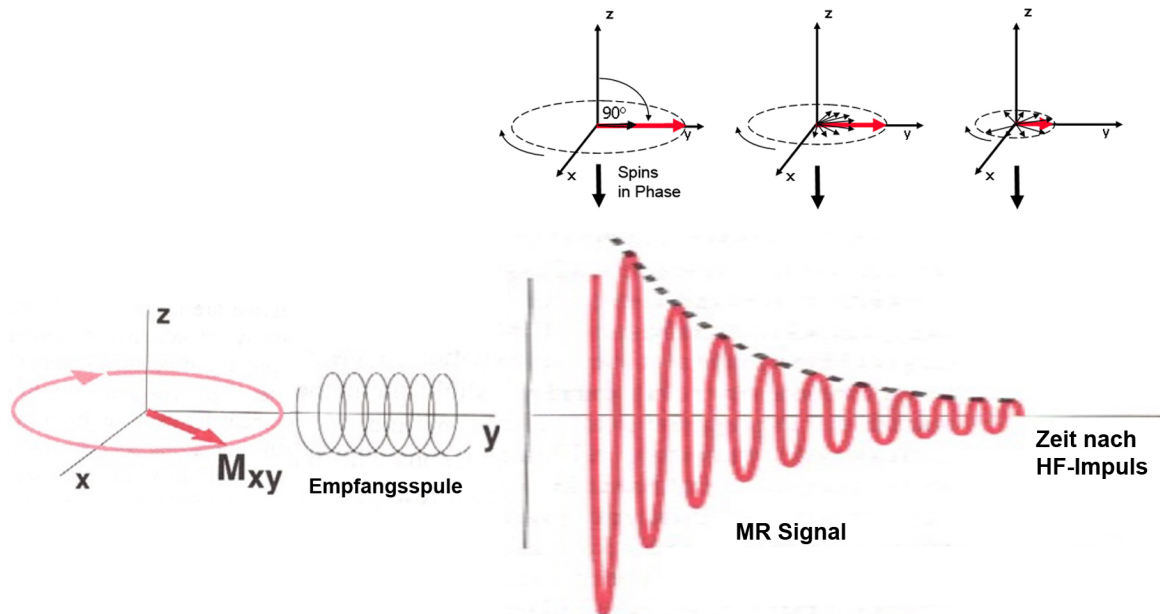
**Abbildung 9:** Durch einen geeigneten HF-Impuls kann es zu einer Vektorauslenkung der Längsmagnetisierung  $M_z$  um bis zu  $90^\circ$  grad kommen (orange Pfeile). Die Längsmagnetisierung entlang der Z-Achse kippt in die XY-Ebene, es entsteht eine transversale Magnetisierung  $M_{xy}$ . Zudem werden die Spins synchronisiert und kreiseln phasengleich um die Kernspinachsen (blaue Pfeile).

© Vetsuisse-Fakultäten Bern und Zürich



**Abbildung 10:** Vereinfachte Darstellung der Gesamtvektorauslenkung aus der Längsmagnetisierung  $M_z$  in die transversale Magnetisierung  $M_{xy}$  (Weishaupt et al. 2014).

© Springer Nature AG



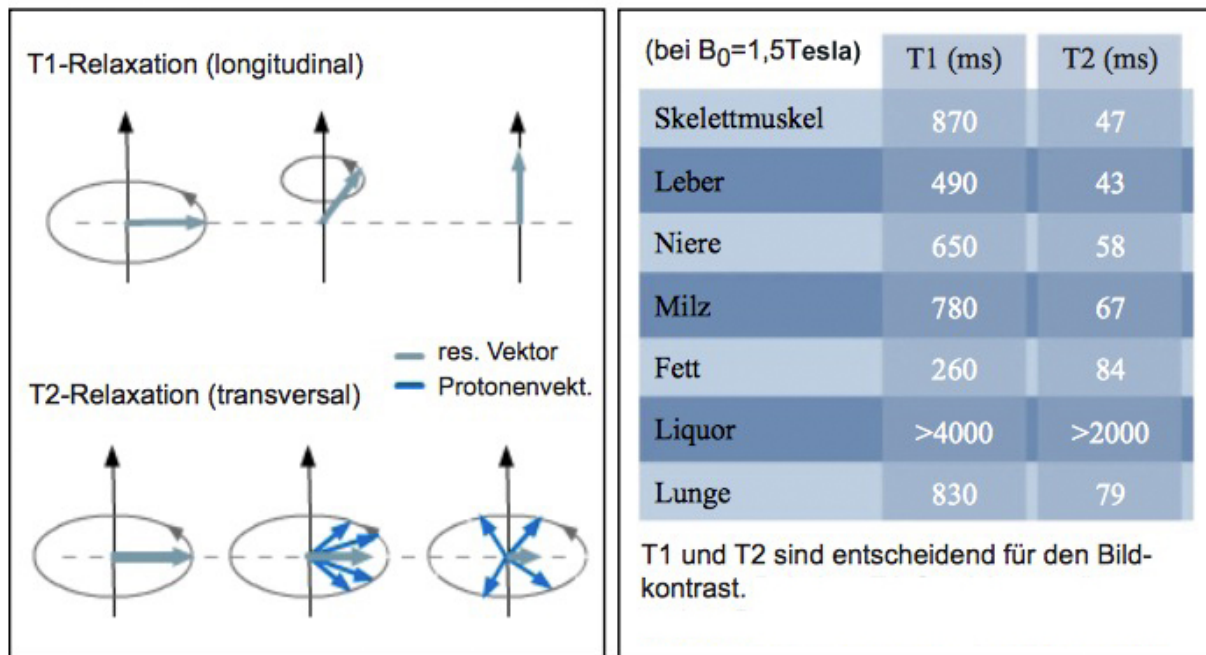
**Abbildung 11:** Die transversale oszillierende Magnetisierung  $M_{xy}$  erzeugt in der Empfangsspule eine Wechselspannung: Das MR Signal. (Ridgway 2010)

© Ridgway; licensee BioMed Central Ltd. 2010

Sobald der HF-Impuls nicht mehr vorhanden ist, richten sich die Kernspin-Achsen wieder entlang der Feldlinien des statischen Magnetfeldes  $B_0$  aus, die synchronisierten Wasserstoffprotonen dephasieren und folglich klingt die transversale Magnetisierung ab. Dieser Vorgang, in dem das MR-Signal mit der Zeit zerfällt, wird als Relaxation bezeichnet und bedarf bestimmter Abklingzeitzeiten, den sog. Relaxationszeiten.

Bei den Relaxationszeiten wird zwischen T1- und T2-Relaxation unterschieden (Abbildung 12). Die T1-Relaxation beschreibt das Zurückkippen der Kernspin-Achsen zum statischen Magnetfeld  $B_0$  und stellt die longitudinale Relaxation dar. Die Zeitkonstante T1 zeigt an, wann ca. 63% der ursprüngliche Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind und bestimmt wie schnell das Gewebe wieder erregt werden kann. Die T2-Relaxation kennzeichnet den Verlust des phasengleichen Kreisens der Wasserstoffprotonen (Dephasierung). Diese sog. transversale Relaxation gibt an wie lange ein detektierbares Signal aufgrund der transversalen Magnetisierung  $M_{xy}$  besteht. Dabei gibt die Zeitkonstante T2 die Zeit an, in der die Quermagnetisierung auf 37% des ursprünglichen Wertes zurückgegangen ist.

T1- und T2-Relaxation geschehen gleichzeitig, aber unabhängig voneinander, wobei die T2-Relaxation wesentlich schneller als die T1-Relaxation abläuft.



**Abbildung 12:** Links: Schema der T1- und T2-Relaxation. Rechts: T1 und T2 Zeiten in unterschiedlichem Gewebe.

© Dr. med. Christoph Pabst

Wasserstoffprotonendichte, T1-Relaxationszeit und T2-Relaxationszeit, die von dem jeweiligen biologischen Gewebe abhängig sind und sich teilweise stark unterscheiden, haben Einfluss auf die abgegebene Energie und damit auf die MR-Signalintensität. Signalreiche Gewebe stellen sich hell, Signalarme dunkel dar. Dementsprechend können anhand der charakteristischen Signalstärken die unterschiedlichen Gewebearten in Form von Helligkeitsstufen wiedergegeben werden und erzeugen einen Bildkontrast.

Der Einfluss der Relaxationszeiten und der Wasserstoffprotonendichte auf den Bildkontrast kann unterschiedlich gewichtet werden, man spricht von T1-, T2- und Protonen-gewichteten Aufnahmen (T1w, T2w bzw. PDw).

Die Gewichtung der Aufnahmen wird über die Parameter Repetitionszeit („time repetition“ = TR) und Echozeit („time echo“ = TE) bestimmt. Für eine MR-Darstellung muss das betreffende Gewebe mehrmals nacheinander angeregt und gemessen werden. Die TR ist definiert als die Zeit zwischen zwei Anregungen der Kernspins durch einen HF-Impuls. Die TE kennzeichnet die Zeitspanne, nach der das erzeugte MR-Signal ausgelesen wird. Durch entsprechende Kombination dieser beiden Parameter entstehen Aufnahmen, deren Bildkontrast durch die Relaxationszeiten T1, T2 oder die Wasserstoffprotonendichte geprägt ist (Abbildung 13).

Wichtung	TR	TE
T1	Kurz	Kurz
T2	Lang	Lang
Protonen (intermediär)	Lang	Kurz

**Abbildung 13:** Zusammenhang zwischen TR, TE und Bildkontrast (Weishaupt et al. 2014).

© Springer Nature AG

Gewebe mit kurzen T1-Relaxationszeiten (Fett, hoher Proteingehalt) sind in der Lage bei einer kurzen TR wieder ein starkes Signal zu erzeugen. Sie haben daher in T1 gewichteten Aufnahmen eine hohe Signalintensität und werden hell dargestellt. Luft und Flüssigkeiten wie Liquor haben lange T1-Relaxationszeiten und können bei einer kurzen TR nur ein schwaches Signal produzieren. Entsprechend ist in diesen Geweben die Signalintensität niedriger, sie werden in T1-gewichteten Aufnahmen dunkel abgebildet.

In T2-gewichteten Aufnahmen bedeuten längere Relaxationszeiten eine höhere Signalintensität. Die lang gewählte TE-Zeit führt dazu, dass Gewebe mit langer T2-Relaxationszeit zum Messzeitpunkt immer noch relativ viel Signal erzeugen. Gewebe mit einer kurzen T2-Relaxationszeit weisen dagegen zum Messzeitpunkt nur noch ein schwaches Signal auf. Daher erscheinen z.B. Flüssigkeiten aufgrund ihrer langen T2-Relaxationszeit in T2-gewichteten Aufnahmen hell.

Bei PDw-Aufnahmen werden TR und TE so gewählt, dass Bildkontraste aufgrund der verschiedenen Relaxationszeiten vermieden werden. Gewebe mit einer hohen Wasserstoffprotonendichte wie z.B. Hirngewebe erzeugen eine hohe Signalintensität und erscheinen hell, Gewebe mit einer geringen Wasserstoffprotonendichte wie z.B. Knochen oder Luft entsprechend dunkel.

Damit eine Zuordnung der gemessenen Signale zum jeweiligen Ursprungsort erfolgen kann, müssen sie eine Ortskodierung erhalten. Dies erfolgt mit Hilfe kurzzeitig geschalteter, ortsabhängiger Magnetfelder, sog. Gradientenfelder, welche die lokale Resonanzfrequenz der Kernspins verändern. Die Gradientenfelder werden zeitlich versetzt in x-, y- und z-Richtung geschaltet, wodurch eine räumliche Zuordnung jedes Kernspins aufgrund von Schichtselektion, Frequenz- und Phasenkodierung erfolgen kann.

Um ein MR-Bild zu erhalten sind, wie oben erwähnt, mehrere, aufeinanderfolgende Impulse und Messungen notwendig. Diese elektromagnetische Pulssequenz wird auch als MR-Sequenz bezeichnet und wird durch die Parameter TR und TE sowie ggf. Inversionszeit (inversion time = TI) und Anregungswinkel (Flipwinkel  $\alpha$ ) definiert. Jeder dieser Parameter ist variabel, so dass eine Vielzahl an MR-Sequenzen zur Verfügung steht, aus der je nach Fragestellung und Untersuchungsziel gewählt werden kann (Weishaupt et al. 2014).



### 3.3 Kombination von PET mit CT und MR

Mit Hilfe der PET lassen sich, wie oben beschrieben, Stoffwechselprozesse sehr sensitiv darstellen, jedoch ist keine genaue anatomische Lokalisation der Aktivitätsanreicherungen aufgrund der begrenzten Ortsauflösung möglich. Vor Einführung erster Kombigeräte wurden die Bilddaten aus reiner CT- oder MR-Untersuchung mittels Software mit denen separater PET-Aufnahmen überlagert, um die anatomische Zuordnung von Stoffwechselprozessen zu verbessern. Neben der Fehleranfälligkeit einer nachträglichen Fusion von zu verschiedenen Zeitpunkten und auf verschiedenen Geräten aufgenommener Bilder war das aufwendige Patientenmanagement aufgrund doppelter Untersuchungen ein großer Nachteil bei dieser Vorgehensweise.

Um die Möglichkeiten der funktionellen Bildgebung der PET mit einer detailreichen Anatomiedarstellung morphologischer Aufnahmen in einem Untersuchungsvorgang und – gerät zu vereinigen, wurde in den frühen 1990er Jahren mit der Entwicklung von Prototypen kombinierter Geräte begonnen. Erste kommerzielle PET/CT-Geräte waren schließlich 2001 für den klinischen Einsatz erhältlich. Die Integration von PET und CT in ein Gerät war relativ einfach, da im Prinzip die zwei bestehenden Technologien hintereinander in einer Gantry untergebracht werden und die Aufnahmen beider Modalitäten sequentiell auf einem Patiententisch erfolgen konnten. Da die Informationen für die Schwächungskorrektur aus den CT-Daten abgeleitet werden konnten (Kinahan et al. 1998), waren langwierige Transmissionsaufnahmen wie bei eigenständigen PET-Scannern nicht mehr notwendig. Der damit verbundene höhere Patientendurchsatz stellte somit einen weiteren Vorteil der kombinierten Systeme dar (von Schulthess 2000).

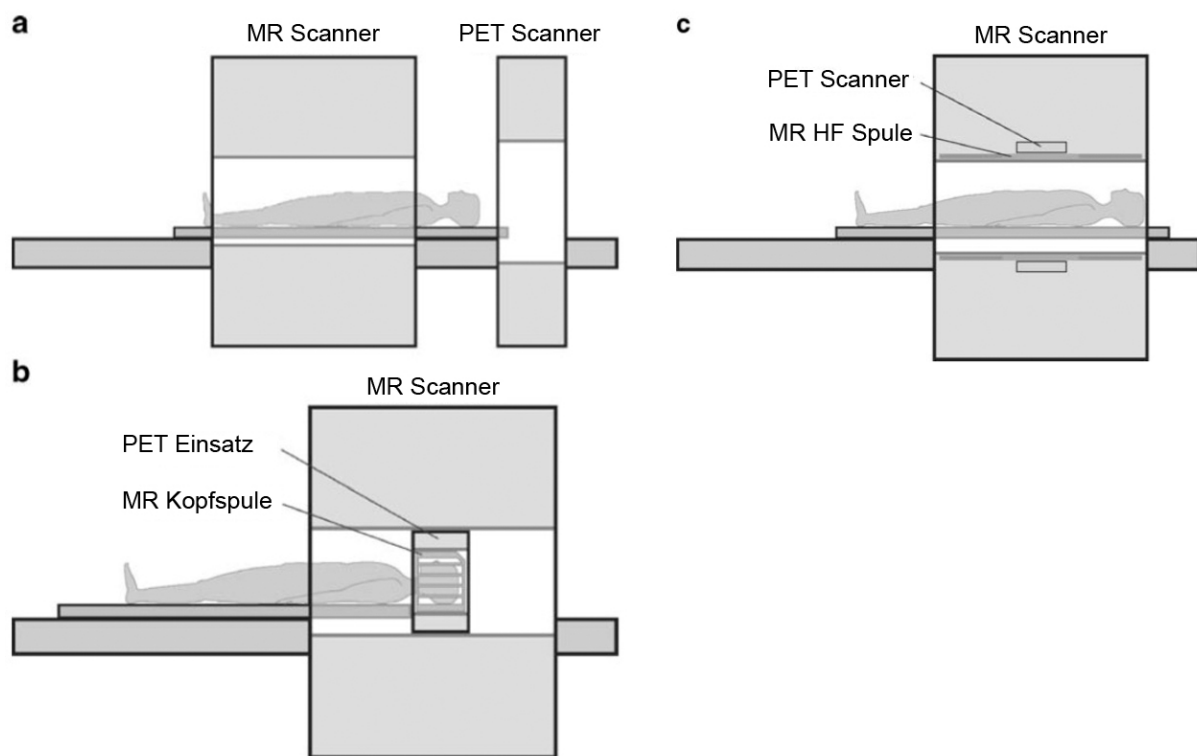
Im Zuge der Einführung kombinierter PET/CT-Geräte verschwanden alleinige PET-Scanner bis 2006 vollständig vom Markt (Townsend 2008). Etwas länger dauerte es bis zur Einführung von Hybridgeräten aus PET und MR, da sich diese Kombination aufgrund der Magnetfelder wesentlich komplexer gestaltete (Cherry 2009).

Ein Ansatz war die Technologien, wie bei PET/CT-Geräten, getrennt hintereinander aufzubauen. Durch eine entsprechende räumliche Trennung und Abschirmung der PET-Detektoren können hierbei konventionelle PMTs verwendet werden. Da die PET- und MR-Aufnahmen aber sequentiell durchgeführt werden, führt dieses Konzept zum einen zu sehr langen Untersuchungszeiten, zum anderen häufiger zu Fehlern bei der Fusion der beiden Aufnahmen. Des Weiteren sind entsprechend große Räumlichkeiten für ein solches System notwendig.

Eine zweite Möglichkeit stellte ein PET-Einsatz dar, der in die Öffnung eines bestehenden MR-Scanners montiert werden kann. Eine Herausforderung dabei war MR-kompatible PET-Detektoren einsetzen zu müssen. Die Vorgehensweise mit Hilfe von langen Lichtleitern das PET-Signal zu PMTs außerhalb der Magnetfelder zu bringen, konnte sich wie einleitend schon

erwähnt nicht durchsetzen. Es wurden APDs, die in starken Magnetfeldern funktionieren, zur Detektion der PET-Signale verwendet (Pichler et al. 2006, Judenhofer et al. 2007).

Dieser Systemaufbau erlaubt simultane Aufnahmen mit entsprechend kürzeren Untersuchungszeiten, bringt aber ein paar Einschränkungen mit sich. Der PET-Einsatz verkleinert die Gantry des MR-Scanners, so dass nur noch sehr wenig Platz für den Patienten bleibt. Daher beschränkt sich das Einsatzgebiet auf Untersuchungen des Kopfes oder der Extremitäten. Aufgrund der Platzeinschränkungen muss der PET Einsatz entsprechend kompakt gebaut sein, was mit einer geringerer Detektorsensitivität einhergeht (Delso et al. 2009). Erste Systeme, die simultane PET/MR-Aufnahmen von Teilen des menschlichen Körpers ermöglichten, wurden 2007 realisiert (Schlemmer et al. 2007, Schmand et al. 2007, Schlemmer et al. 2008).

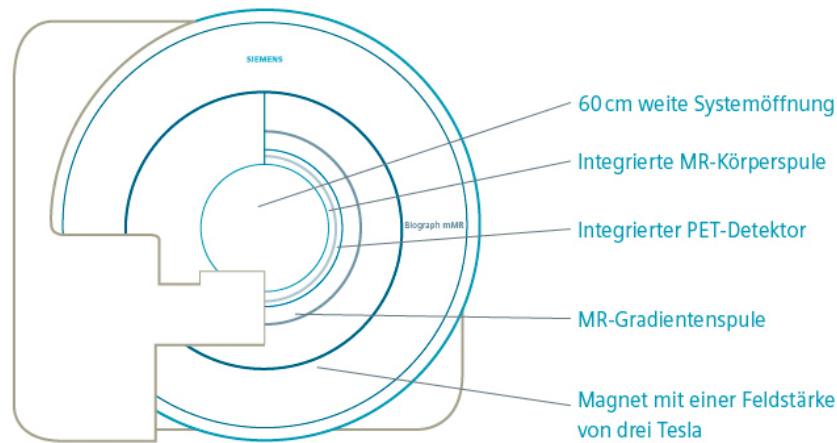


**Abbildung 14:** Kombination von PET und MR: sequentiell (a), PET Einsatz (b), vollständig integriert (c) (Delso et al. 2009).

© Springer Nature AG

Die dritte und komplexeste Herangehensweise war schließlich die vollständige Integration der PET-Detektoren in einen MR-Tomographen. Da die APDs zwischen den MR-Spulen platziert wurden (Abbildung 14c, 15), waren dabei vor allem aufgrund des eingeschränkten Platzes wesentliche technische Änderungen an beiden Systemen erforderlich.

Die Einführung des in dieser Studie verwendeten, vollintegrierten PET/MR „Siemens Biograph mMR“ im Jahre 2010 ermöglichte dann erstmals simultane PET/MR-Ganzkörperaufnahmen (Delso et al. 2011).



**Abbildung 15:** Aufbau des Siemens Biograph mMR.  
© Siemens Healthcare GmbH

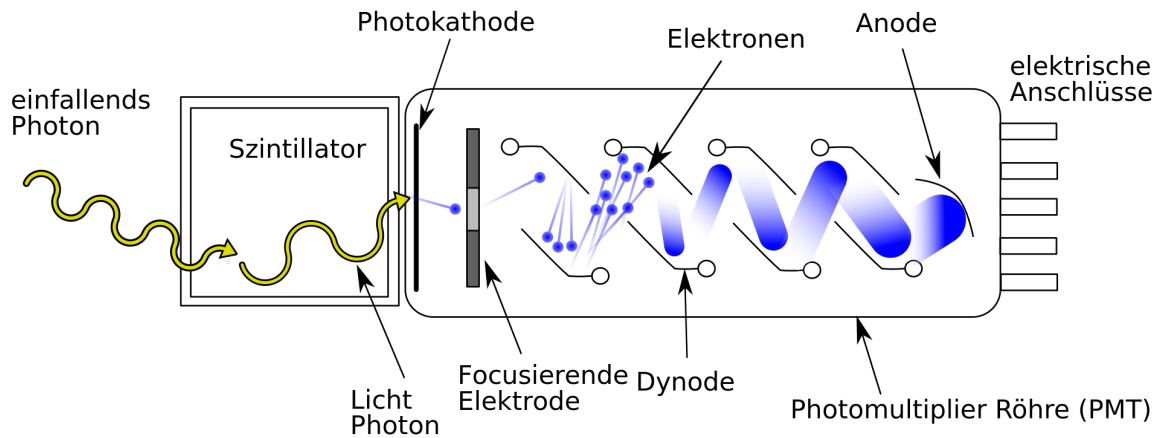
## 3.4 Technologiebedingte Unterschiede zwischen PET/MR und PET/CT

### 3.4.1 PET-Detektoren

Bedingt durch die verschiedene Funktionsweise von MR und CT gibt es bei der Kombination mit einer PET, wie schon einleitend beschrieben, technologische Unterschiede in der Bildaufnahme und -verarbeitung.

Im PET/CT können als PET-Detektoren die ursprünglich in alleinigen PET-Geräten eingesetzten, konventionellen PMTs verwendet werden. Ein PMT – auch Photoelektronenvervielfacher genannt – ist eine Elektronenröhre, die schwache Lichtsignale inklusive einzelner Photonen von szintillierenden Detektorkristallen ablesen kann. Zusammen mit mehreren Detektorkristallen, die aus den Materialien Lutetiumoxyorthosilicat (LSO), Lutetiumyttriumoxoorthosilicat (LYSO), Bismutgermanat (BGO) oder Gadoliniumorthosilicat (GSO) bestehen, bildet er einen Detektorblock.

Die emittierten Photonen erzeugen in den Detektorkristallen Lichtblitze, die auf die Photokathode im PMT gelenkt und dort in Elektronen umgewandelt werden. Mittels einer Reihe an Dynoden werden die Elektronen vervielfacht und treffen am Ende der Dynodenkette auf eine Anode. Es entsteht ein elektrischer Strom mit einem Spannungspuls, der von elektrischen Schaltkreisen gemessen und analysiert wird (Abbildung 16).

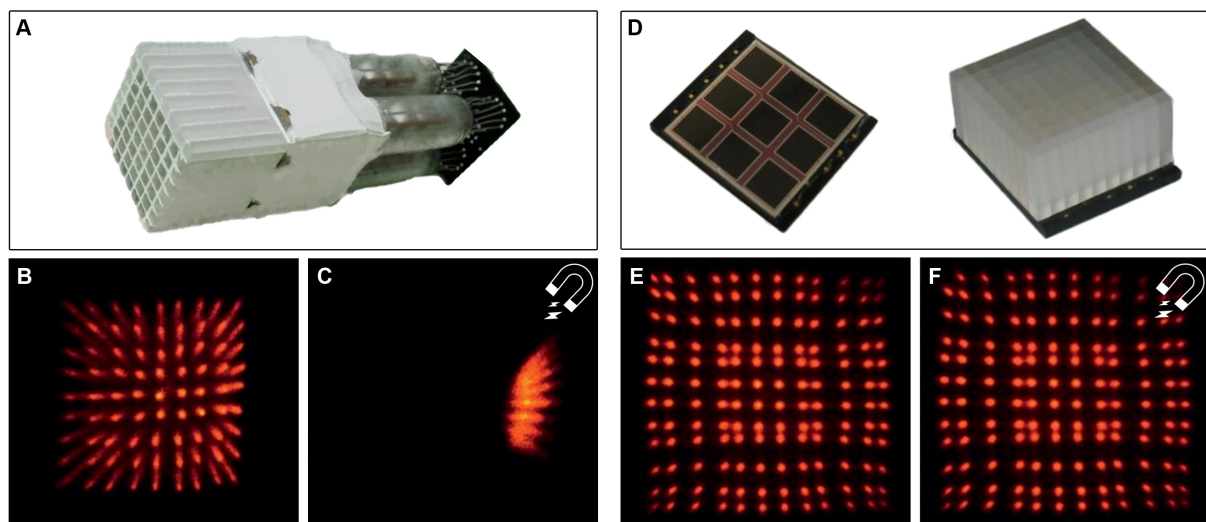


**Abbildung 16:** Aufbau eines PMT mit szintillierenden Detektorkristallen.

© Colin Eberhardt, Arpad Horvath, Dirk Hünninger

Die Registrierung von PET-Signalen mittels PMTs ist jedoch bei simultan messenden PET/MR-Geräten aufgrund des starken Magnetfelds nicht möglich. Das Magnetfeld eines MR-Tomographen würde die Photoelektronen im PMT aus ihrer ursprünglichen Flugbahn bringen und eine korrekte PET-Aufnahme verhindern (Pichler et al. 2008, Jeon et al. 2013).

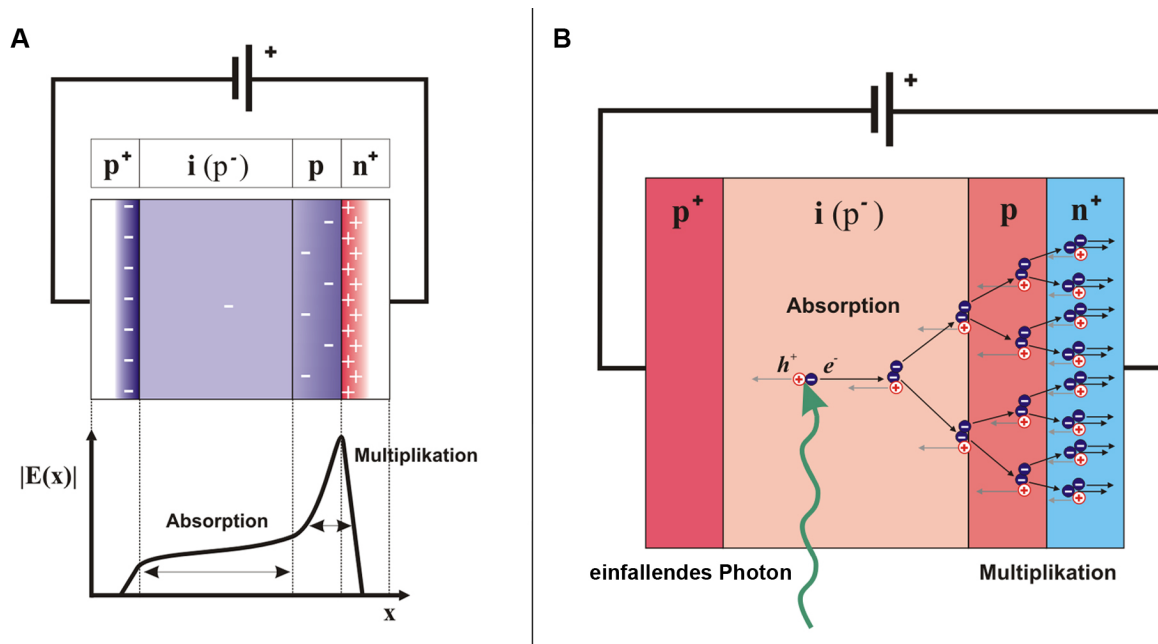
Daher werden in diesen Systemen APDs, die nicht durch Magnetfelder beeinträchtigt werden, zur Detektion der PET-Informationen verwendet (Abbildung 17) (Pichler et al. 2006, Judenhofer et al. 2007).



**Abbildung 17:** Die hohe Sensitivität konventioneller, auf PMTs basierender PET Detektoren (A) gegenüber Magnetfeldern lässt den Einsatz in einem integrierten PET/MR nicht zu. Das Ausgangssignal, wie es sich normalerweise darstellen sollte (B), wird in Anwesenheit eines Magneten stark beeinträchtigt (C). PET Detektoren, die auf APDs basieren (D), ermöglichen selbst in einem starken Magnetfeld ein störungsfreies Ausgangssignal (E, F) (Pichler et al. 2008).

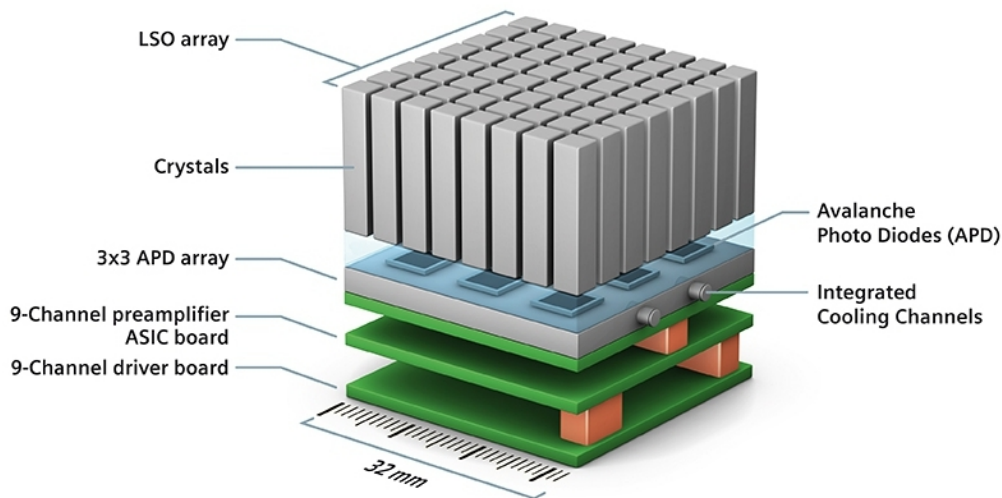
© Elsevier GmbH

Eine APD – übersetzt Lawinenphotodiode – ist eine lichtensitive Halbleiterdiode mit einem internen Signalverstärkungsmechanismus. Sie besteht aus einem mehrschichtigen Aufbau aus Halbleiterschichten, die p- oder n-Schicht genannt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Materialeigenschaften der Schichten kann bei einer an die Diode angelegten Spannung eine bestimmte Raumladungsverteilung erzielt werden. Durch die Raumladungsverteilung ergibt sich eine sog. intrinsische i-Schicht als Absorptionsgebiet für einfallendes Licht. Emittierte Photonen werden – ebenfalls von LSO-Detektorkristallen – auf ein Fenster in der Diode gelenkt und in der i-Schicht absorbiert. Dort erzeugen sie Ladungsträger, sog. Elektronen-Loch-Paare. In der Multiplikationszone, die auf die i-Schicht folgt, werden die Ladungsträger stark beschleunigt und generieren durch Stoßionisation weitere Ladungsträger. Es kommt zu einem lawinenartigen Prozess, der für die interne Signalverstärkung der APD verantwortlich ist (Abbildung 18). Der dabei entstehende Ladungsstrom ist proportional zum Lichteinfall und kann an den Enden der Diode gemessen werden (Weingarten 2015). Abbildung 19 zeigt die im „Siemens Biograph mMR“ verbaute APD-Technologie.



**Abbildung 18:** Schematischer Aufbau einer APD. Die Farbverläufe repräsentieren die Raumladungsverteilung bei angelegter Spannung (A). Einfallende Photonen werden in der i-Schicht absorbiert und erzeugen Ladungsträger. Durch Beschleunigung und Stoßionisation der Ladungsträger entsteht eine Ladungslawine (B).

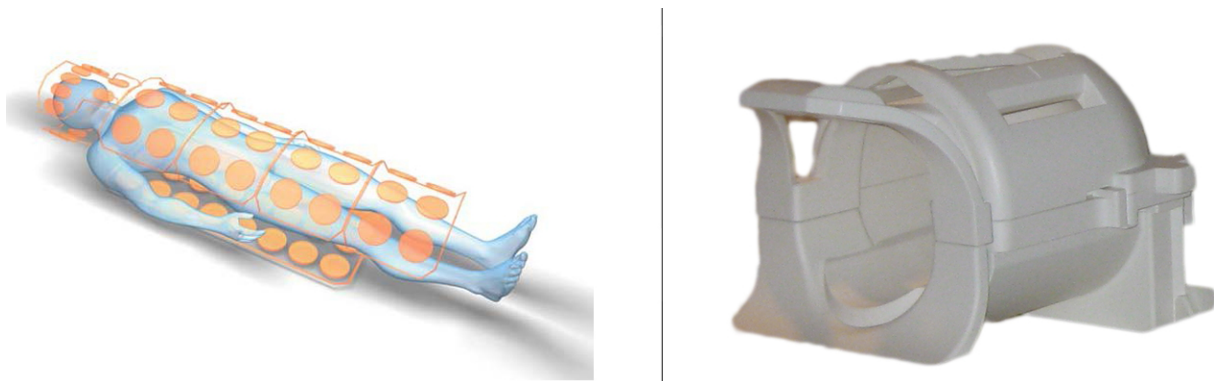
© Kirnehkrib



**Abbildung 19:** Auf APDs basierende Detektortechnologie im Siemens Biograph mMR.  
© Siemens Healthcare GmbH

### 3.4.2 Scannergeometrie

Auch bei der Scannergeometrie gibt es Unterschiede zwischen den Geräten. So variieren z.B. Untersuchungstisch oder Durchmesser der Gantryöffnung. Des Weiteren werden für die MR-Aufnahmen im Gegensatz zur CT spezielle HF-Spulen wie z.B. die Kopfspule benötigt, die um den Patienten positioniert werden. Diese befinden sich somit während der Aufnahme zwischen dem PET-Signal emittierenden Patienten und den PET-Detektoren und müssen daher in nicht-abschwächender Form konstruiert sein. Trotz neuer, speziell für das PET/MR-System entwickelter Spulen geht dieser Aufbau mit potenziellen Artefakten einher.



**Abbildung 20:** HF-Spulen, die bei MR Aufnahmen um den Körper positioniert werden. Links: Skizze der Spulen. Rechts: 16-Kanal Kopfspule des Siemens mMR.

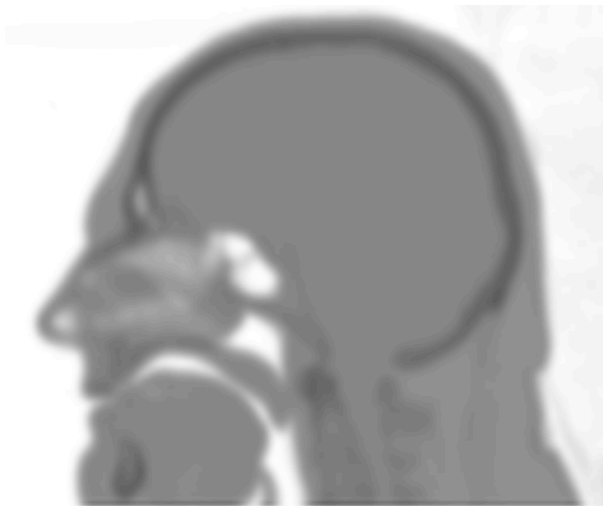
© Siemens Healthcare GmbH

### 3.4.3 Schwächungskorrektur der Bilddaten

Die bei der PET-Bildgebung ausgesandten Photonen werden bis zur Registrierung am Detektorring unterschiedlich stark abgeschwächt. Die Beschaffenheit des biologischen Gewebes, welches die Photonen passieren, spielt dabei eine Rolle, aber auch Komponenten wie der Untersuchungstisch oder die Spulen beim PET/MR beeinflussen die Schwächung.

Letztere werden in dem Rekonstruktionsalgorithmus, mit dessen Hilfe aus den detektierten Informationen PET-Bilder errechnet werden, berücksichtigt. Damit die PET-Daten um die Faktoren der Gewebebeschaffenheit korrigiert werden können, werden sog. Schwächungskarten, die als  $\mu$ Maps bezeichnet werden, erstellt. In eigenständigen PET-Scannern war hierfür eine sog. Transmissionsaufnahme mit einer separaten Strahlenquelle notwendig, durch die eine solche Korrekturmap erstellt werden konnte. Mit Radionukliden ( $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ ) versehene Ringquellen, die um den Patienten positioniert waren und Positronen aussandten, wurden für dieses 10-20 Minuten dauernde, transmissionsbasierte Verfahren verwendet (Carson et al. 1988, Ostertag et al. 1989, McKee et al. 1994, Hooper et al. 1996, Bailey 1998, Zaidi et al. 2003, Bailey et al. 2005).

Heutige PET/CT-Systeme berechnen den Schwächungsgrad und damit eine  $\mu$ Map aus den Hounsfieldwerten der CT-Daten (Abbildung 21). Dabei werden die Hounsfieldwerte der CT-Aufnahme bei 40-140 keV über spezielle Tabellen den Absorptionskoeffizienten der PET-Signale bei 511 keV zugeordnet (Kinahan et al. 1998, Burger et al. 2002, Kinahan et al. 2003).



**Abbildung 21:**  $\mu$ Map, wie sie für PET/CT-Aufnahmen des Schädels verwendet wird („Low-Dose“ CT, 120 keV, 25 mAs Behandlungsdosis) (Hitz et al. 2014).

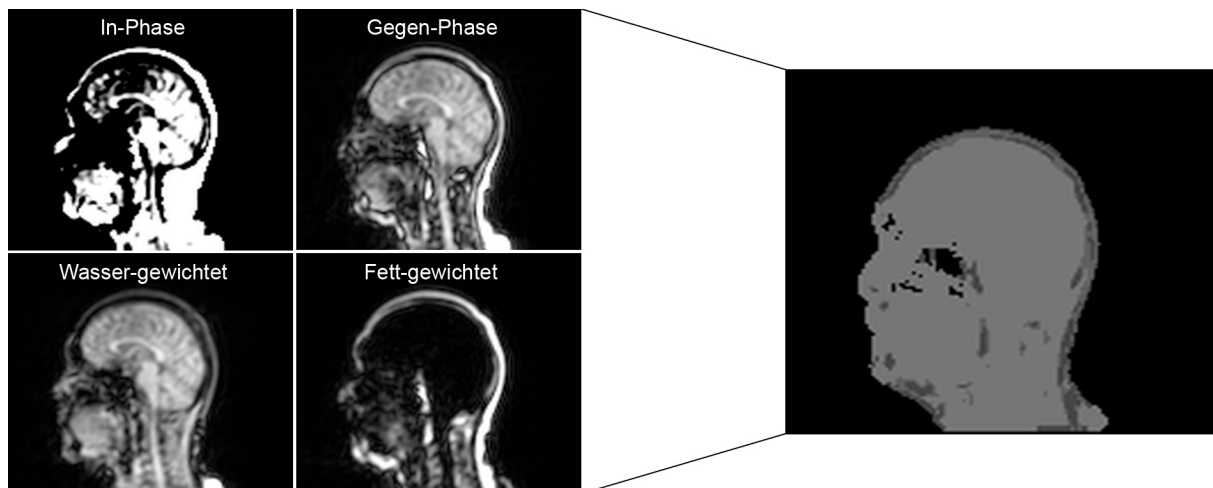
© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

Da eine MR-Aufnahme keine direkten Rückschlüsse auf die Röntgendichte von biologischem Gewebe zulässt und somit keine Schwächungseinheiten, wie sie die Hounsfieldwerte bei der CT darstellen, liefern kann, müssen andere Verfahren zur Schwächungskorrektur verwendet werden.

Die Schwächungskorrektur auf Basis der sog. segmentierten 2-Punkt-Dixon, T1-gewichteten MR-Sequenz wurde als Standardvorgehensweise bei der Verarbeitung von PET-Daten in die

ersten simultanen PET/MR-Systeme integriert. Bei dieser Methode berechnet die Scannersoftware aus den MR-Rohdaten vier verschiedene Aufnahmen: T1-gewichtete In-Phase, T1-gewichtete Gegen-Phase, nur Wasser-gewichtet und nur Fett-gewichtet. Die Daten werden auf ihre Gewebebeschaffenheit analysiert, entsprechend in die vier Kategorien Hintergrund, Lunge, Fett und Weichteilgewebe eingeteilt und daraus eine  $\mu$ Map für die Schwächungskorrektur errechnet (Abbildung 22) (Martinez-Moller et al. 2009, Eiber et al. 2011). Zur Analyse und Einteilung werden die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen der verschiedenen Gewebe ausgenutzt. Um Voxel, die zu Fett- und Weichteilgewebe gehören, zu erkennen und vom Hintergrund zu unterscheiden, wurden Schwellenwerte für die fett- und wassergewichteten Aufnahmen festgelegt (Martinez-Moller et al. 2009, Eiber et al. 2011). Da die  $\mu$ Map auf Basis der vier oben genannten Gewebekategorien erstellt wird, spiegelt sie nicht genau die Verteilung von Knochen und luftgefüllten Hohlräumen z.B. im Schädel wider. Aus diesem Grund kann es gelegentlich vorkommen, dass Voxel im Bereich des Schädelknochens fälschlicherweise als Luft erkannt werden. Durch Einsatz eines morphologischen Filters (5 mm in jede Raumrichtung) soll diesem Umstand Rechnung getragen werden (Martinez-Moller et al. 2009).

Komponenten wie die fixierte Kopfspule und der Untersuchungstisch, welche ebenfalls Einfluss auf die Schwächung der PET-Signale haben, werden in dem Schwächungsalgorithmus berücksichtigt (Delso et al. 2010).



**Abbildung 22:** Segmentierung der T1-gewichteten 2-Punkt-Dixon-MRI-Sequenz (links) zur Erstellung einer MR-basierten  $\mu$ Map (rechts) (Hitz et al. 2014).

© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.



### 3.5 MR-basierte Schwächungskorrektur in der Gehirnbildgebung

Trägt die Schwächung durch den Knochen in vielen Bereichen des Körpers verhältnismäßig wenig zur Tracersignalschwächung bei, spielt diese jedoch anatomiebedingt in der Gehirnbildgebung eine wesentliche Rolle.

Daher wurden bereits in der Vergangenheit von einigen Arbeitsgruppen diverse alternative Schwächungskorrekturmethoden für die PET/MR-Gehirnbildgebung vorgeschlagen und analysiert.

Rota Kops et al. evaluierten eine Template-basierte – also eine auf einer Mustervorlage basierte – Korrekturmethode. Ein gewöhnliches Schwächungstemplate wurde aus Transmissionsaufnahmen gesunder Gehirne erstellt und an eine Standardform räumlich angepasst. Die individuellen MR-Aufnahmen der einzelnen Probanden wurden anschließend auf dieses Schwächungstemplate bezogen, so dass eine Schwächungskarte angepasst an die Abmessungen des jeweiligen Individuum entstand (Rota Kops et al. 2007). Nach Verbesserungen bei der Erstellung des Schwächungstemplates im Rahmen einer weiteren Studie konnten für diese Vorgehensweise vielversprechende Ergebnisse erzielt werden (Rota Kops et al. 2008).

Ein anderer Schwächungskorrekturansatz ist die Kombination der Dixon-MR-Sequenz mit einer Atlas-Registrierung, wie sie von Hofmann et al. angewandt und untersucht wurde. Bei diesem Vorgehen wird ein „Pseudo-CT“-Bild, das aus dem generierten MR-Bild über eine Atlas-Registrierung berechnet wird, als Schwächungskarte verwendet. Der für die Anpassung verwendete Atlas basiert dabei auf standardisierten CT-Gehirnaufnahmen. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass dieses Vorgehen eine zuverlässige PET-Quantifizierung ermöglicht (Hofmann et al. 2008).

Die genannten Methoden von Rota Kops et al. und Hofmann et al. erfordern allerdings zusätzliche, zeitaufwendige Datenverarbeitung und konnten sich im klinischen Alltag bisher nicht etablieren.

Catana et al. legten ihren Schwerpunkt auf die Entwicklung einer neuen „Dual-echo ultrashort echo time (DUTE)“-MR-Sequenz, welche eine Annäherung an die Knochenverteilung im Schädel erlaubt. Obwohl dieser Ansatz eine gute Lösung darstellen könnte, stellte sich heraus, dass die DUTE-Schwächungskorrektur noch anfällig für Artefakte ist und weiterer Optimierung bedarf, bevor sie in die klinische Anwendung integriert werden könnte (Catana et al. 2010).

Aufgrund dieser Unklarheiten verwendeten etliche Gruppen, die zu dem Zeitpunkt unserer Studie mit PET/MR-Systemen im Bereich der Gehirnbildgebung arbeiteten, die standardmäßige Dixon-MR-basierte Schwächungskorrekturmethode und nahmen in Kauf, dass die Schwächungseffekte des Knochens dabei nicht berücksichtigt werden.

Mittlerweile wurden weitere Studien zur MR-basierten Schwächungskorrektur durchgeführt.

Ladefoged et al. untersuchten eine weiterentwickelte, segmentierte Schwächungskorrekturmethode auf Basis der DUTE-MR-Sequenz.

Hierbei ordneten sie kontinuierliche Knochenwerte aus den DUTE-Daten Houndsfeldereinheiten zu, um die Dichte der einzelnen Knochenvoxel messen zu können.

Es konnte gezeigt werden, dass mit diesem Vorgehen die Abweichungen zur CT-basierten Schwächungskorrektur als Referenz deutlich geringer als bei der alleinigen DUTE-Methode ausfielen (Ladefoged et al. 2015).

Auch die Arbeitsgruppe um Catana suchten nach einem Weg die Genauigkeit der DUTE-Schwächungskorrekturmethode zu verbessern. Dafür kombinierten sie die Stärken der segmentierten DUTE-MR-Sequenz zur Lokalisation der individuellen anatomischen Gegebenheiten mit denen der Atlas-basierten Korrektur, die akkurate Schwächungsinformationen aus standardisierten CT-Aufnahmen bietet. Die so generierten  $\mu$ Maps entsprachen sehr präzise denen der CT-basierten Schwächungskorrektur. Darüber hinaus konnte im Rahmen dieser Studie eine hohe Reproduzierbarkeit der erstellten Schwächungskarten nachgewiesen werden (Chen et al. 2017).

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Patientenkollektiv

Die Probanden für die Studie wurden aus einem Kollektiv an Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung und Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung wie z.B. Morbus Alzheimer ausgewählt. Sie wurden der Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar München von der internen Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und von externen Partnern im Rahmen einer klinischen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Gehirnuntersuchung überwiesen. Dabei wurden nur Patienten angenommen, die von Fachärzten mit belegter Sachkompetenz auf dem Gebiet der Neuropsychiatrie überwiesen wurden. Weitere Einschlusskriterien für die Studie waren eine nach erfolgter Aufklärung unterschriebene Einverständniserklärung und die Fähigkeit des Patienten sich eines weiteren Scans nach der initialen PET-Untersuchung zu unterziehen. Schwangerschaft, ein Alter unter 18 Jahren und die Standardkontraindikationen für MR-Untersuchungen wie magnetische Metallimplantate oder Schrittmacher stellten Ausschlusskriterien dar. Des Weiteren wurden Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung, welche möglicherweise aus anderen Gründen als einer neurodegenerativen Erkrankung (Drogenmissbrauch, Schlaganfall, Unfall oder psychiatrische Erkrankungen) resultierte, ausgeschlossen, um die Heterogenität der Studiendaten zu minimieren. Patienten, die ein diagnostisches CT mit intravenöser Applikation von Kontrastmittel erhielten, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, um einheitliche Datensätze, welche auf Grundlage eines „Low-Dose“ CTs erzeugt wurden, für die CT-basierte Schwächungskorrektur sicherzustellen. Eine detaillierte neuropsychologische Beurteilung oder histopathologische Nachweise einer Neuropathologie waren nicht als Einschlusskriterien erforderlich, da das Ziel dieser Studie im methodischen Vergleich zwischen den beiden PET-Aufnahmen und nicht in der Zuordnung zu einem spezifischen Typ oder Grad einer kognitiven Beeinträchtigung durch die PET-Befunde bestand. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 30 Probanden zusammen, bestehend aus 10 Männern und 20 Frauen mit einem Medianalter von 64 Jahren (Tabelle 1). Das Forschungsprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München zugelassen und in Übereinstimmung mit der letzten Version der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Genehmigung durch die institutionelle Prüfungskommission und die Strahlenschutzbehörde wurde erteilt.

**Tabelle 1**  
Patientenkollektiv

Nr. des Patienten	Geschlecht	Alter	Untersuchungsreihenfolge	Zeitintervall (Min) zwischen PET/MR und PET/CT
1	M	69	PET/CT zuerst	34
2	W	39	PET/CT zuerst	36
3	M	71	PET/CT zuerst	46
4	W	52	PET/CT zuerst	35
5	M	60	PET/CT zuerst	33
6	M	76	PET/CT zuerst	70
7	W	75	PET/CT zuerst	33
8	W	25	PET/CT zuerst	48
9	W	61	PET/MR zuerst	40
10	W	53	PET/MR zuerst	40
11	W	45	PET/MR zuerst	37
12	M	45	PET/MR zuerst	29
13	W	46	PET/MR zuerst	41
14	W	61	PET/CT zuerst	29
15	W	70	PET/CT zuerst	26
16	M	64	PET/CT zuerst	37
17	W	74	PET/CT zuerst	37
18	M	73	PET/MR zuerst	25
19	W	79	PET/MR zuerst	50
20	M	64	PET/MR zuerst	42
21	W	70	PET/MR zuerst	22
22	W	45	PET/MR zuerst	22
23	W	66	PET/MR zuerst	34
24	W	68	PET/MR zuerst	44
25	W	57	PET/MR zuerst	32
26	W	55	PET/MR zuerst	40
27	W	64	PET/CT zuerst	44
28	M	67	PET/CT zuerst	30
29	W	72	PET/CT zuerst	40
30	M	60	PET/CT zuerst	25

**Tabelle 1:** Patientenkollektiv. M = männlich, W = weiblich (Hitz et al. 2014).

© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

## 4.2 Untersuchungsablauf

### 4.2.1 Allgemeines Bildgebungsprotokoll

Das für diese Studie festgelegte Protokoll sah vor, dass alle Probanden nach einer einzelnen Injektion von  $^{18}\text{F}$ -FDG sowohl auf dem PET/CT „Siemens Biograph Sensation 64“ als auch auf dem PET/MR „Siemens Biograph mMR“ eine Bildgebung erhalten. Die Untersuchungsabfolge der beiden Modalitäten wurde randomisiert, um zeitliche Effekte, die aufgrund radioaktiven Zerfalls und Tracerkinetik die Resultate beeinflussen würden, auszuschließen. So entstanden zwei gleichverteilte Gruppen, die sich in der Untersuchungsreihenfolge „zuerst PET/CT“- oder „zuerst PET/MR“-Untersuchung unterschieden (Tabelle 2).

Nach Beendigung ihres ersten Scans wurden die Patienten anschließend für die zweite Untersuchung mit möglichst geringer zeitlicher Verzögerung entsprechend auf den anderen Scanner gelegt. Dieses Vorgehen erlaubte die Nutzung der restlichen Aktivität aus der initialen

$^{18}\text{F}$ -FDG-Injektion und benötigte dementsprechend keine weitere Injektion, die mit einer zusätzlichen Strahlenbelastung verbunden gewesen wäre.

**Tabelle 2**  
Charakteristik des Patientenkollektivs

Eigenschaften	PET/CT zuerst	PET/MR zuerst	p-Wert
n	16	14	nicht signifikant
Durchschnittliches Alter	65.5	59	nicht signifikant
Zeit zwischen PET/MR und PET/CT	37.69 ± 10.85	35.57 ± 8.55	nicht signifikant
Männlich	7	3	nicht signifikant
Weiblich	9	11	nicht signifikant

**Tabelle 2:** Charakteristik des Patientenkollektivs (Hitz et al. 2014).

© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

#### 4.2.2 Patientenvorbereitung für die Untersuchungen

Vor der Untersuchung mussten die Patienten seit mindestens sechs Stunden nüchtern sein. Ihre Blutzuckerwerte wurden direkt vor der Injektion der Radionuklidlösung gemessen, um Werte unter 150 mg/dl sicherzustellen. Bei Werten über 150 mg/dl konkurrieren Plasmaglukose und  $^{18}\text{F}$ -FDG zunehmend an den GLUT, was eine geringere  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme im Gehirn und vermehrtes Bildrauschen zur Folge hat.

Als Standard  $^{18}\text{F}$ -FDG-Dosis bei einem Körpergewicht von 75 kg wurden 185 MBq vorgesehen. In unserem Patientenkollektiv wurde den Probanden in Abhängigkeit vom jeweiligen Körpergewicht durchschnittlich  $203 \pm 8$  MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG intravenös appliziert, aber kein intravenöses oder orales Kontrastmittel für die CT- bzw. MR-Bildgebung verabreicht. Im Anschluss an die Tracerinjektion wurde die Aufnahme des ersten Scans nach  $32 \pm 4$  Minuten, die des Zweiten nach  $69 \pm 10$  Minuten gestartet. Es wurde versucht, trotz der erwähnten Unterschiede im Design des Untersuchungstisches und der Kopfhaltung zwischen den Scannern, den Kopf des jeweiligen Probanden annähernd gleich auf beiden Geräten zu positionieren, um eine möglichst ähnliche Ausrichtung der Aufnahmen zu erreichen.

Zur Qualitätssicherung und Standardisierung wurden beide Scanner täglich mit Hilfe eines zylindrischen  $^{68}\text{Ge}$ -Phantomkörpers (GE Healthcare), der zentral in das sog. „Field of View“ (FOV) positioniert wurde, in Übereinstimmung mit den Kriterien der „National Electrical Manufacturers Association“ kalibriert (Delso et al. 2011).

#### 4.2.3 PET/CT-Geräteausstattung und Aufnahme

Die PET/CT-Untersuchung wurde anhand des klinischen Standardprotokolls für neurologische Untersuchungen des „European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging

Committees“ (ENC) auf einem „Siemens Biograph Sensation 64“ PET/CT-Gerät durchgeführt (Varrone et al. 2009).

Das PET-System besteht aus vier Ringen mit 48 Detektorblöcken. Jeder Block umfasst 13 x 13 LSO-Kristalle (4 mm x 4 mm x 20 mm), die mit vier PMTs verbunden sind. Damit wird eine räumliche Auflösung von 4,4 mm bei 1 cm sowie 5,0 mm bei 10 cm Entfernung vom Zentrum des transversalen FOV und eine maximale Sensitivität von 8,1 kcps/MBq im Zentrum des FOV erreicht. Sein axiales FOV beträgt 21,8 cm (Jakoby BW 2009).

Eine aufsteckbare Kopfschale diente zur Positionierung des Patientenkopfs, in der er mit Gurten fixiert wurde.

Um eine Schwächungskarte für die Korrektur der PET-Daten erstellen zu können, wurde ein „Low-Dose“ CT (120 keV, 25 mAs Behandlungsdosis) mit folgenden Parametern angefertigt: Bei einer Scanzeit von 4,0 s wurden 45 Schichtbilder mit einer Dicke von je 5,00 mm in kraniokaudaler Scanrichtung erzeugt.

Die PET-Aufnahme wurde von kaudal nach kranial, also in entgegengesetzter Richtung, in einer einzelnen, den Kopf des Patienten umfassenden Bettposition mit einer Aufnahmezeit von 15 Minuten durchgeführt.

#### **4.2.4 PET/MR-Geräteausstattung und Aufnahme**

Die PET/MR-Daten wurden auf dem voll integrierten Ganzkörper-Scanner „Siemens Biograph mMR“ erhoben. Das System beinhaltet einen 3-Tesla-MR Scanner mit hochleistungsfähigem Gradientensystem (Amplitude: 45 mT/m, Slew Rate: 200 T/m/s) und den gesamten Körper umfassenden HF-Spulen. Der Scanner hat ein voll funktionsfähiges, auf der erwähnten APD-Technologie basierendes PET-System, welches in seiner Gantry zwischen den Gradienten- und HF-Spulen integriert ist. Dieses System besteht aus 8 Ringen mit 56 Detektorblöcken. Jeder Block umfasst 8 x 8 LSO-Kristalle (4 x 4 x 20 mm), die mit einem Array von 3 x 3 APDs verbunden sind. Es bietet eine räumliche Auflösung von 4,3 mm bei 1 cm sowie 5,0 mm bei 10 cm Entfernung vom Zentrum des transversalen FOV und weist eine Sensitivität von 15,0 kcps/MBq im Zentrum des FOV auf. Sein axiales FOV beläuft sich auf 25,8 cm (Delso et al. 2011).

Für die Aufnahme eines hochauflösenden, zerebralen MR-Scans ist der Einsatz einer Kopfspule um den Schädel des Patienten notwendig. Um Schwächungseinflüsse auf das PET-System zu minimieren, wurden die 16-Kanal Kopfspule und die anderen, je nach Anwendung den Körper umgebenden HF-Spulen mit insgesamt bis zu 102 Spulenelementen sowie auch weitere Ausstattungsmerkmale wie Patiententisch und Kabel für die Anwendung in einem integrierten PET/MR vom Hersteller neu entwickelt. Die Konstruktion der PET/MR-fähigen Kopfspule beinhaltet damit weniger Kanäle als einige der aktuellen Kopfspulen in alleinigen MR-Geräten mit bis zu 64 Kanälen. Die Anzahl an Kanälen geht mit besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnissen und entsprechend höherer Bildqualität einher.

Im Gegensatz zum PET/CT wurde der Kopf des Probanden auf Polstern in einer fest am Untersuchungstisch fixierten Vorrichtung gelagert und die erwähnte, spezielle Kopfspule über dem Patientenschädel montiert.

Zur Festlegung der Bettposition wurde ein sog. „Localizer-MR-Scan“ durchgeführt. Wurde die richtige Positionierung des Aufnahmebereichs sichergestellt, konnte die simultane PET/MR-Aufnahme gestartet werden. Zur Erstellung einer Schwächungskarte diente die Akquirierung der besagten 2-Punkt-Dixon, T1-gewichteten MR-Sequenz (Martinez-Moller et al. 2009, Eiber et al. 2011).

Für diese MR Sequenz wurden dabei folgende Parameter verwendet:

Integrierte, parallele Aufnahmetechnik; Beschleunigungsfaktor: 2; Voxelgröße: 3,7 x 2,3 x 2,7 mm<sup>3</sup> (Flächenauflösung x Schichtdicke); Aufnahmezeit: 19 s; Repetitionszeit: 3,6 ms; erste Echozeit: 1,23 ms; zweite Echozeit: 2,46 ms; Bildmatrix: 192 x 192; Anzahl der Erregungen: 1; FOV: 450 mm; Phase FOV: 65,6%; 128 Schichtbilder; Schichtdicke: 2,73 mm; Flipwinkel: 10°; Bandbreite: 965 Hz/Pixel.

Wie beim PET/CT-Gerät erfolgte der PET-Scan in einer festgelegten Bettposition mit einer Aufnahmezeit von 15 min.

#### **4.2.5 Rekonstruktion und Korrektur der aufgezeichneten Daten**

Die PET-Daten beider Systeme wurden auf Fehler, „dead time“, Streuung und Schwächung korrigiert. Die sog. „dead time“ ist die Zeit nach jedem registrierten PET-Signal, in der das System nicht in der Lage ist ein weiteres Signal zu erfassen.

Zur Rekonstruktion der Aufnahmen wurden die Siemens-Softwarepakete „Syngo CT 2009A“ für das PET/CT und „Syngo MR B18p 2010“ für das PET/MR verwendet.

Um die PET-Daten der beiden Scanner miteinander vergleichen zu können, wurden gleiche Rekonstruktionsalgorithmen angewendet. So kam sowohl beim PET/MR als auch beim PET/CT ein gefilterter Rückprojektionsalgorithmus (Hamming 3.0) mit einem Zoom von 2,5 und einer Gauß-Glättung von 3 mm Halbwertsbreite („full width at half maximum“ – FWHM) zum Einsatz.

##### *PET/CT – Schwächungskorrektur mittels „Low-Dose“ CT-Daten*

Die Streuungs- und Schwächungskorrektur der PET-Daten des PET/CT-Geräts fand nach dem etablierten Verfahren auf Basis einer „Low-Dose“ CT (120 keV, 25 mAs Behandlungsdosis) statt und wurde, wie in der bereits erwähnten Publikation von Kinahan et al. beschrieben, mit Hilfe der Nachbearbeitungssoftware des „Siemens Biograph Sensation 64“ durchgeführt (Kinahan et al. 2003).

### *PET/MR – Schwächungskorrektur mittels 2-Punkt-Dixon-MR-Daten*

Zur Schwächungskorrektur der PET/MR-Daten wurde die vom Hersteller Siemens vorgesehene 2-Punkt-Dixon-MR-Korrekturmethode, wie sie in der mitgelieferten Software des „Siemens Biograph mMR“ implementiert ist, verwendet (Martinez-Moller et al. 2009, Eiber et al. 2011). Mit Hilfe dieser Dixon-MR-Sequenz ließ sich wie oben beschrieben durch Aufteilung der Bildinformationen in die vier Gewebeklassen Hintergrund, Lunge, Fett und Weichteilgewebe eine Schwächungskarte für die PET-Daten erstellen.

Für die anschließende Auswertung der PET-Bilder wurden sowohl die rekonstruierten, aber nicht-schwächungskorrigierten (non-attenuation-corrected – NAC) also auch die rekonstruierten und schwächungskorrigierten (attenuation-corrected – AC) Daten verwendet, um in den Analysen Rückschlüsse auf den Einfluss der Schwächungskorrektur gewinnen zu können.

## **4.3 Software zur Datenauswertung**

Nach erfolgter Rekonstruktion der PET-Daten wurden für die Vorbereitung und Auswertung der Bildinformationen diverse Programme verwendet. Die folgende Auflistung soll einen Überblick über die Aufgaben und Funktionen der jeweiligen Software geben. Auf die eigens von Gaspar Delso, einem Mitarbeiter unserer Arbeitsgruppe, programmierte Anwendung für die Rekonfiguration der PET/MR-Bildmatrix wird im entsprechenden Abschnitt „Rekonfiguration der Bildmatrix“ weiter unten eingegangen.

### **4.3.1 AMIDE (Version 0.9.2.)**

AMIDE (A Medical Image Data Examiner); <http://amide.sourceforge.net>) ist ein medizinisches Analysetool (Open Source), welches das Betrachten, die Analyse und Registrierung von anatomischen und funktionellen, volumetrischen Bilddatensätzen ermöglicht.

### **4.3.2 MATLAB (Version 7.7 / R2008b)**

Das Unternehmen The Mathworks, Inc. hat zur Lösung mathematischer Probleme und Visualisierung der Ergebnisse die Software MATLAB (MATrix LABORatory; <https://de.mathworks.com/products/matlab>) entwickelt. Das Programm wird zur Datenerfassung, -analyse und -auswertung eingesetzt. Es dient als Plattform für anwendungsorientierte Toolboxes, wie z.B. das in dieser Studie verwendete SPM-Paket (Statistical Parametric Mapping).



### 4.3.3 SPM (Version 5)

Zur Verarbeitung und Auswertung funktioneller MRT-, PET- und SPECT-Aufnahmen wurde das Softwarepaket SPM (Statistical Parametric Mapping; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), entwickelt am Wellcome Trust Centre for Neuroimaging (Institute of Neurology, University College London, UK), verwendet. Das wie erwähnt auf der Anwendung MATLAB basierende Programm wurde speziell für die Analyse von Bilddatensequenzen des Gehirns konzipiert und spielte bei der Auswertung der Patientendaten in dieser Arbeit eine zentrale Rolle.

„Statistical Parametric Mapping“ (SPM) basiert auf dem wahrscheinlichen Verhalten von Zufallsfeldern und erlaubt Rückschlüsse über die Topologie von statistischen Abläufen, die stetige Funktionen von Raum oder Zeit sind (Worsley et al. 1992, Friston et al. 1994, Worsley et al. 1996). Aus den resultierenden Statistiken wird ein Bild zusammengesetzt, die „Statistical Parametric Map“. Normalerweise dient SPM dazu bestimmte lokale Effekte, z.B. Gehirnaktivitäten oder metabolische Veränderungen, in Gehirnbildgebungsdaten zu erkennen, sowie funktionelle Anatomie und Anomalien, die mit der jeweiligen Erkrankung zusammenhängen, zu beschreiben.

Unter der Annahme, dass die Nullhypothese zutrifft, werden „Statistical Parametric Maps“ anhand von Werten, die gemäß einer bekannten Wahrscheinlichkeits-Dichte-Funktion verteilt sind, errechnet und als Bilder oder Felder dargestellt. In der Regel folgt diese Funktion einer t- oder F-Verteilung („t- or F-maps“). Der Ansatz besteht aufgrund seiner Einfachheit bei der Analyse jedes einzelnen Voxels anhand eines beliebigen, etablierten, statistischen Tests, der auf einem „General Linear Model“ (GLM) der Daten basiert. Das GLM, auch bekannt als „Analyse der Kovarianz“ oder „multiple Regressionsanalyse“, ist eine Verallgemeinerung des „Multiplen Linear Regression Models“ für den Fall, dass mehr als eine abhängige Variable existiert. Dafür bindet es statistische Modelle wie ANOVA, ANCOVA, MANOVA, MANCOVA, gewöhnliche lineare Regression, t-Test und F-Test ein. GLM ist gekennzeichnet durch die Gleichung:  $Y = X\beta + \varepsilon$ , in der Y für eine Matrix mit einer Reihe aus multivariaten Messungen, X für eine potentielle Designmatrix,  $\beta$  für eine Matrix aus Parametern, die gewöhnlich geschätzt werden, und  $\varepsilon$  für eine Fehler oder Rauschen beinhaltende Matrix steht.

### 4.3.4 MarsBaR (Version 0.34)

MarsBaR (MARSeille Boîte à Région d'intérêt; <http://marsbar.sourceforge.net>) ist eine Toolbox für SPM, die „Region of Interest“ (ROI)-Analysen ermöglicht. Mit ihr ist es möglich „Bereiche von Interesse“ festzulegen, zu verwalten und mit Hilfe des statistischen Instrumentariums von SPM die Daten dieser ROIs zu analysieren (Brett et al. 2002).

### **4.3.5 WFU PickAtlas (Version 2.4)**

Mit dem WFU PickAtlas (Wake Forest University School of Medicine; <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) lassen sich basierend auf der Talairach Daemon Datenbank ROI-Masken für Analysen in der Gehirnbildgebung erstellen (Lancaster et al. 1997, Lancaster et al. 2000, Maldjian et al. 2003). Eine ROI-Maske kann anhand hinterlegter Brodmann-Areale, einzelner Gehirnlappen und -hemisphären, anatomischer Bezeichnungen und Gewebetypen zusammengestellt werden.

## **4.4 Vorbereitung der Bilddaten**

Jeder Datensatz einer PET-Aufnahme setzte sich aus einer Serie an Schnittbildern zusammen, in dem für jedes Schnittbild eine eigene Datei mit dem Suffix „.ima“ angelegt wurde. Die Bildmatrix der Aufnahmen belief sich beim PET/CT auf 128 x 128, beim PET/MR auf 192 x 192 Pixel.

### **4.4.1 Rekonfiguration der Bildmatrix**

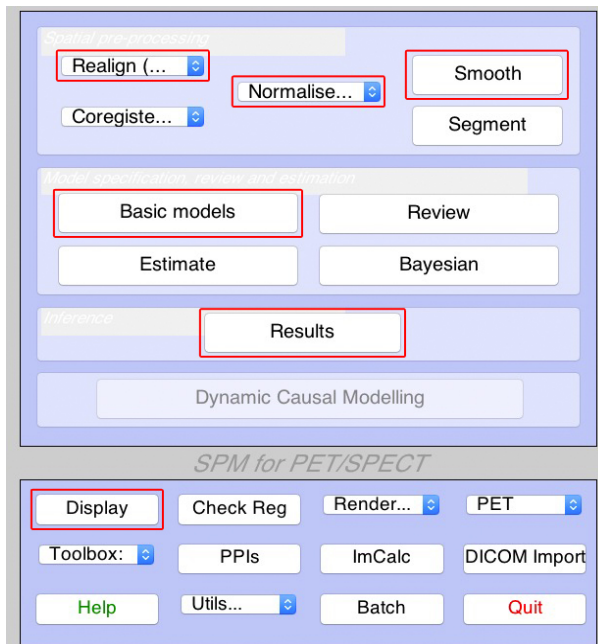
Die nachfolgenden Analysen setzten eine identische Bildmatrix voraus. Da die Matrix beim PET/MR lediglich einen größeren peripheren Bereich mit abbildete, der aber keine Informationen der PET-Gehirnbildgebung enthielt, konnte sie auf die PET/CT-Matrix angeglichen werden. Hierfür wurde von Gaspar Delso die Batch-Anwendung „Resample.bat“ programmiert, die sich über die MS-DOS-Eingabeaufforderung in Windows XP ausführte und die PET/MR-Schnittbildserien auf eine 128 x 128 Matrix rekonfigurierte.

### **4.4.2 Generierung eines einheitlichen Bilddatensatzes mittels AMIDE**

Neben dem Angleichen der Bildmatrix wurde für den späteren Import in SPM die Zusammenfassung einer Schnittbildserie in einer einzigen, einheitlichen sog. „NifTI“ Datei pro PET-Datensatz durchgeführt. Das „NifTI“-Format wurde von der „Data Format Working Group“ (DFWG) unter der Schirmherrschaft der „Neuroimaging Informatics Technology Initiative“ (NifTI) entwickelt, um die Verarbeitung unter anderem von PET-Daten in Analysesoftwarepaketen zu vereinfachen (Cox et al. 2004). Mittels der Software AMIDE konnte der jeweilige Datensatz komplett in eine Datei mit der Endung „.nii“ exportiert werden.

### **4.4.3 Vorverarbeitung der NifTI-Dateien in SPM**

Um den statistischen Vergleich unter SPM zu ermöglichen, mussten die Datensätze zuerst in mehreren Schritten vorbereitet werden. Dabei wurde entsprechend ähnlicher, in der Vergangenheit publizierter Studien vorgegangen (Jeong et al. 2005, Forster et al. 2012).

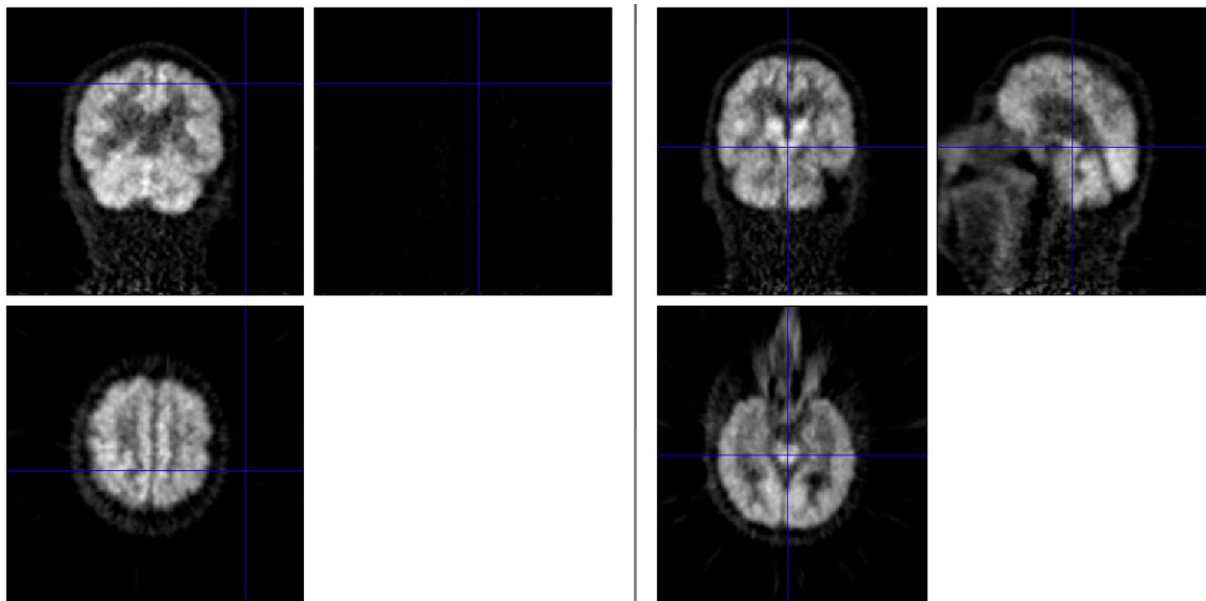


**Abbildung 23:** SPM-Programmoberfläche mit den angewendeten Tools zur Vorbereitung der Bilddateien (Display, Realignment, Normalise, Smooth), sowie den Programmbestandteilen für die anschließend durchgeführte Analyse (Basic models, Results).

### Reorientierung

Bei Generierung der Bilddaten wurde eine zentrale Position innerhalb der erfassten PET-Signale als Fadenkreuzposition abgespeichert, die als Startpunkt für die statistischen Berechnungen fungierte. Da diese Position in manchen Datensätzen falsch berechnet und abgespeichert wurde, d.h. das Fadenkreuz nicht innerhalb der PET-Informationen, sondern in dem das Bild umgebenden Hintergrund lag, mussten zu Beginn die Datensätze mit Hilfe des „Display“-Tools in SPM kontrolliert und gegebenenfalls manuell angepasst werden.

Nur unter diesen Voraussetzungen ist im zweiten Schritt ein korrektes „Realignment“ möglich.



**Abbildung 24:** Reorientierung der zentralen Bildposition. Teilweise wurde in den Aufnahmen die zentrale Position als Startpunkt für spätere Berechnungen falsch festgelegt (links), so dass eine manuelle Korrektur notwendig war (rechts).

### *Realignment*

Die Bilddaten wurden neu ausgerichtet, um Bewegungsartefakte, die bei aufeinanderfolgenden Untersuchungen entstehen, zu beseitigen (Ashburner et al. 1997). Die von der Software zur Verfügung gestellte Option „Realignment (Estimate & Reslice)“ diente zur automatischen Ausrichtung von den zwei Datensätzen – aus PET/CT und PET/MR – eines Probanden, indem die Aufnahmen durch Neigen, Kippen, Rollen und Vor- bzw. Zurückbewegen automatisch so zueinander angepasst wurden, dass die Position jedes Voxels annähernd mit derjenigen der anderen Aufnahme übereinstimmt. Der Realignmentvorgang wurde, da die Bilddaten von derselben Testperson stammten und zeitlich versetzt aufgenommen wurden (sog. Zeitreihe), unter Verwendung der Methode der kleinsten Quadrate und einer aus sechs Parametern bestehenden, räumlichen Transformation vollzogen (Friston et al. 1995, Friston et al. 1996).

### *Normalisierung*

Im dritten Schritt wurden die Bilddaten einem räumlichen, stereotaktischen Normalisierungsvorgang unterzogen, der Unterschiede zwischen verschiedenen Personen bezüglich der individuellen Gesamtgröße des Gehirns, Variationen in der Topographie der Gyri und Sulci der Hirnrinde und morphologische Abweichungen in tieferen Hirnstrukturen wie dem Corpus callosum durch eine Anpassung an eine Standardvorlage auflöst. Der entsprechende, in der SPM-Software integrierte „Normalise“-Baustein kann PET-Bilder in ein standardisiertes Koordinatensystem, das durch ein sog. „Template“ definiert ist, normalisieren. Dieses „Template“ stellt gewissermaßen eine standardisierte Gehirnaufnahme als Schablone dar und ist zum Zweck der Vereinfachung von 3D-Vergleichen festgelegt worden (Ashburner et al. 1997). Bei dem Vorgang kommt es zur Verschiebung, Drehung, Skalierung und nicht-linearen Verzerrung der Gehirnoberfläche, um diese an die vorgegebene Schablone anzupassen.

Verschiedene solcher „Template“-Bilder, deren Raumabmessungen durch das International Consortium for Human Brain Mapping (ICBM) oder das Montréal Neurological Institut (MNI) definiert wurden, sind bereits in der SPM-Software integriert (Ashburner et al. 1999). Sie entsprechen alle annähernd den Abmessungen, die in dem Atlas des menschlichen Gehirns von Talairach und Tournoux 1988 festgelegt wurden (Talairach J 1988).

Mit Hilfe des integrierten Standard-„Templates“ des MNI wurden die PET/CT- und PET/MR-Datensätze unter Verwendung der von SPM vorgegebenen Transformationsparameter normalisiert, um somit die anatomische Variabilität unter den Probanden zu beseitigen.

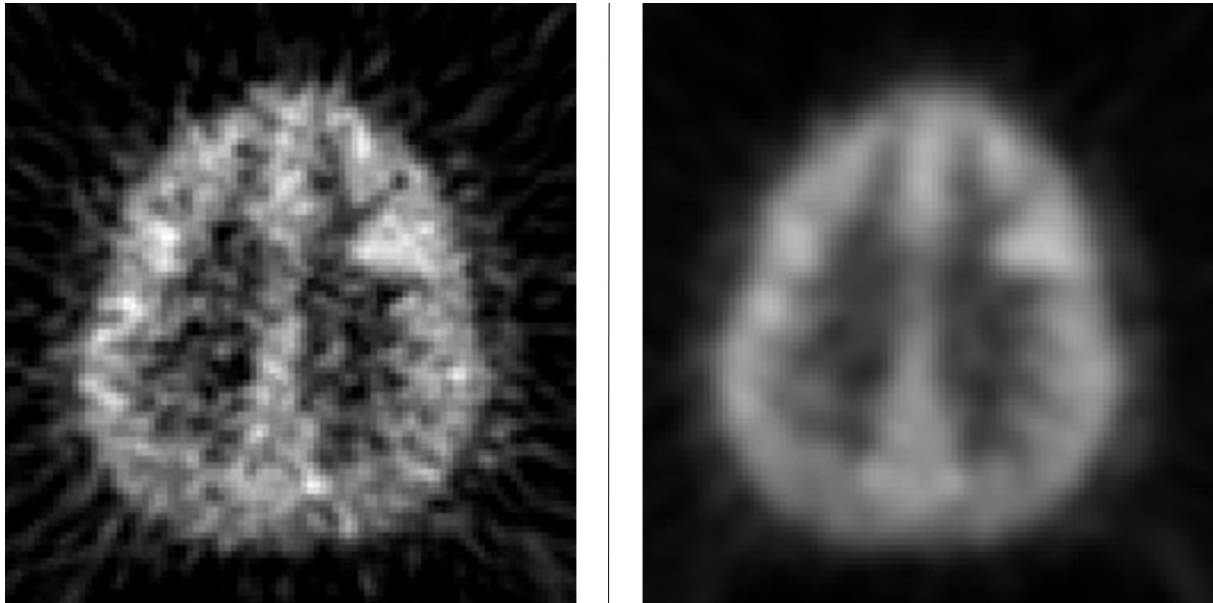
Nach der Anpassung auf das „Template“ lagen die normalisierten Bilder in einer 79 x 95 x 69 Voxel-3D-Matrix mit einer Voxelgröße von 2 x 2 x 2 mm vor.

### *Smoothing*

Zuletzt wurden die Aufnahmen geglättet. Typischerweise wird hierfür ein Gauß-Filter mit einer bestimmten Halbwertsbreite (FWHM) oder eine Wavelet-Transformation, die Voxel mit deren Nachbarvoxel vergleicht und einen Durchschnittswert bildet, angewandt.

In dieser Studie betrug die Einstellung für die FWHM des Gauß-Filters 12-12-12 mm, wobei die drei Zahlen die festgelegte Halbwertsbreite in der x, y und z Richtung kennzeichnen. Ziel dieses Vorgehens ist eine Rauschunterdrückung durch Anhebung des Signal-Rausch-Abstands und die Kompensation von restlichen, dezenten Variationen in anatomischen Strukturen (Friston et al. 1995). Auch kleinere Unstimmigkeiten, die im Zuge der Bildverarbeitung in den vorherigen Schritten aufgetreten sein können, wurden dadurch ausgeglichen.

Mit den fertigen, vorverarbeiteten Bilddateien war es nun möglich die nachfolgenden statistischen Analysen durchzuführen.



**Abbildung 25:** Smoothing der PET-Aufnahmen. Links die originale, rechts die geglättete PET-Aufnahme (FWHM: 12-12-12 mm).

## **4.5 Statistische Analyse der Bilddaten**

In zwei Analysen, bestehend aus einem voxelbasierten, statistischen Gruppenvergleich und einer ROI-basierten, semiquantitativen Analyse, wurden sowohl die schwächungskorrigierten als auch die nicht-schwächungskorrigierten Bilddaten, wie in der Literatur vorbeschrieben, ausgewertet (Forster et al. 2012).

### 4.5.1 Voxelbasierter statistischer Gruppenvergleich mittels SPM

Mit einem voxelbasierten, statistischen Gruppenvergleich in SPM wollten wir systematische Unterschiede in der relativen Tracerverteilung zwischen PET/CT und PET/MR erkennen. Der Gruppenvergleich wurde ohne eine von vornherein festgelegte Hypothese zwischen PET/CT- und PET/MR-Daten der Patienten vollzogen. Dabei wurden zunächst die schwächungskorrigierten, anschließend die nicht-schwächungskorrigierten Daten betrachtet. Um solch eine statistische Analyse zu vereinfachen ist es notwendig eine sog. „Basic Design Matrix“ festzulegen, die für die jeweilige Studie passend ist und entsprechende Schlussfolgerungen ermöglicht.

Die in der SPM-Software integrierte „Factorial Design Specification“-Schnittstelle ermöglicht die Konfiguration einer solchen „Basic Design Matrix“, welche Informationen über das anzuwendende statistische Testverfahren bereitstellt, Indikatorvariablen den entsprechenden Bedingungen, Probanden oder Gruppen zuordnet, sowie jegliche Kovarianzen oder Störvariablen festlegt. Des Weiteren definiert sie Schwellenwerte für die zu analysierenden Bildvolumina und gibt die Art der globalen Normalisierung vor.

Das individuell gestaltete Design kann anschließend in einer Konfigurationsdatei mit der Bezeichnung „spm.mat“ gespeichert und auf weitere Analysen, die mit den gleichen Parametern durchgeführt werden sollen, angewandt werden.

Für den Gruppenvergleich zwischen PET/CT und PET/MR in dieser Arbeit sah die „Basic Design Matrix“ folgendermaßen aus:

Als „Basic Model“, also als statistisches Testverfahren, wurde ein gepaarter t-Test für abhängige Stichproben verwendet, da dieser Ansatz für den statistischen Vergleich einer Gruppe an Testpersonen, die zweimal untersucht wurden, am sinnvollsten ist (McDonald 2009).

Um die Verteilungsmuster der Tracersignalintensitäten zwischen PET/CT und PET/MR vergleichen zu können, wurden die Werte der Aufnahmen auf den für das Kollektiv ermittelten, globalen Mittelwert normalisiert.

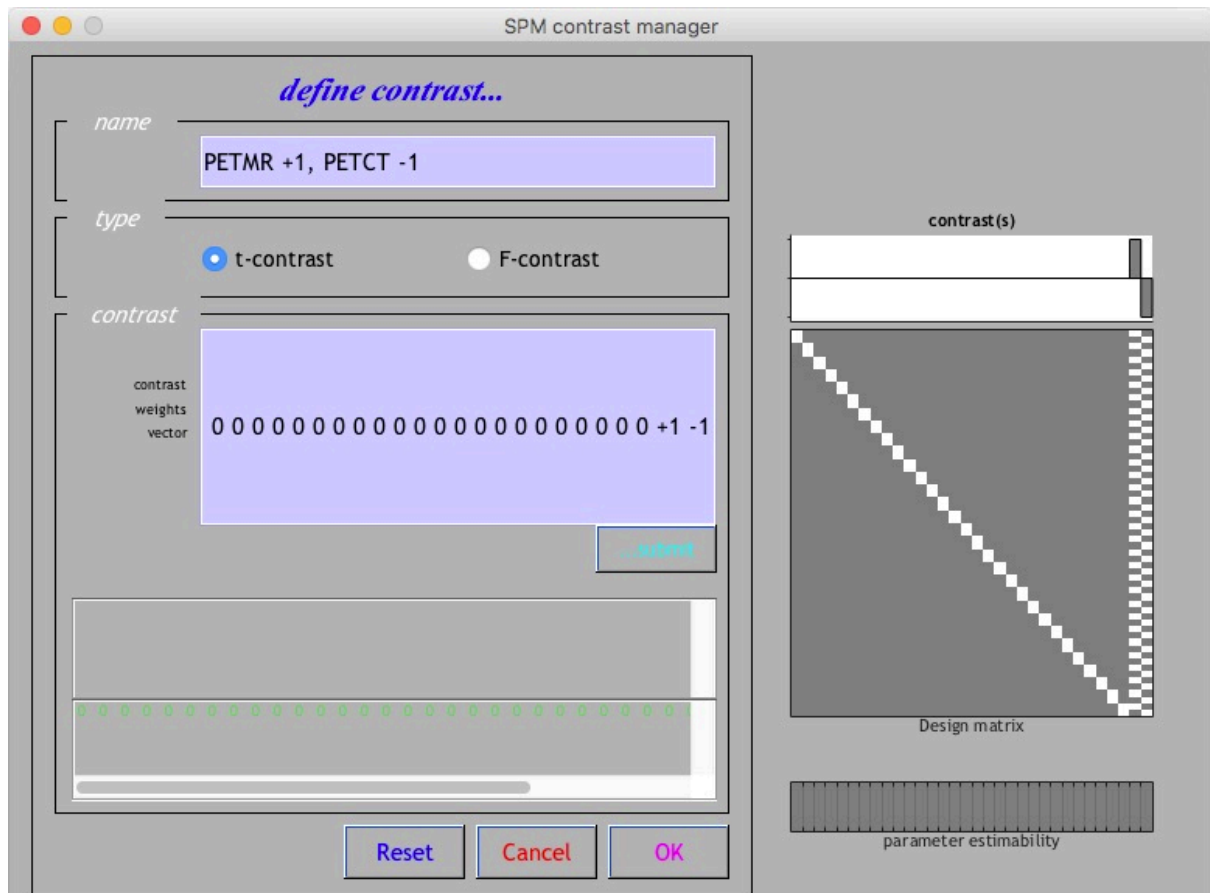
Ähnlichen, in der Vergangenheit veröffentlichten Studien entsprechend wurde mit einer einheitlichen Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $p < 0,05$  gerechnet, die mittels der sog. „False Discovery Rate“ (FDR) für mehrfache Vergleiche korrigiert wurde, und als Schwelle für die minimale räumliche Ausdehnung („minimum spatial extent“) ein Wert von 20 aneinandergrenzenden Voxeln gewählt (Jeong et al. 2005, Forster et al. 2012).

Um die Unterschiede visuell darzustellen wurde der „contrast weights vector“ folgendermaßen definiert: 0 0 0 (...n=30) +1 -1. Die letzten beiden Ziffern, +1 und -1, stehen für die Modalitäten PET/MR und PET/CT. Die Zuordnung, welche Modalität zu welcher der beiden Ziffern gehört, wurde in der Designmatrix festgelegt.

Da in unserer Matrix die erste der beiden letzten Ziffern für PET/MR und die zweite für PET/CT definiert war, wurden mit dieser Einstellung alle Bereiche visuell dargestellt, welche im

PET/MR eine höhere Tracersignalintensität als im PET/CT zeigten. Um die Bereiche zu erkennen, in denen im PET/CT eine höhere Intensität als im PET/MR vorlag, wurde anschließend der „contrast weights vector“ auf 0 0 0 (...n=30) -1 +1 eingestellt. Die beiden resultierenden Darstellungen wurden unter Verwendung einer Farbskalierung in einem Bild übereinandergelegt, wobei die Farbe Grün Bereiche mit höherer Intensität im PET/MR und rot Bereiche mit höherer Intensität im PET/CT kennzeichnete.

Alle anderen Parameter wurden auf den Standardeinstellungen der SPM-Software gelassen.



**Abbildung 26:** SPM Contrast Manager. Festlegung des „contrast weight vector“ zur visuellen Darstellung der Unterschiede zwischen PET/MR und PET/CT

#### 4.5.2 ROI-basierte, semiquantitative Analyse

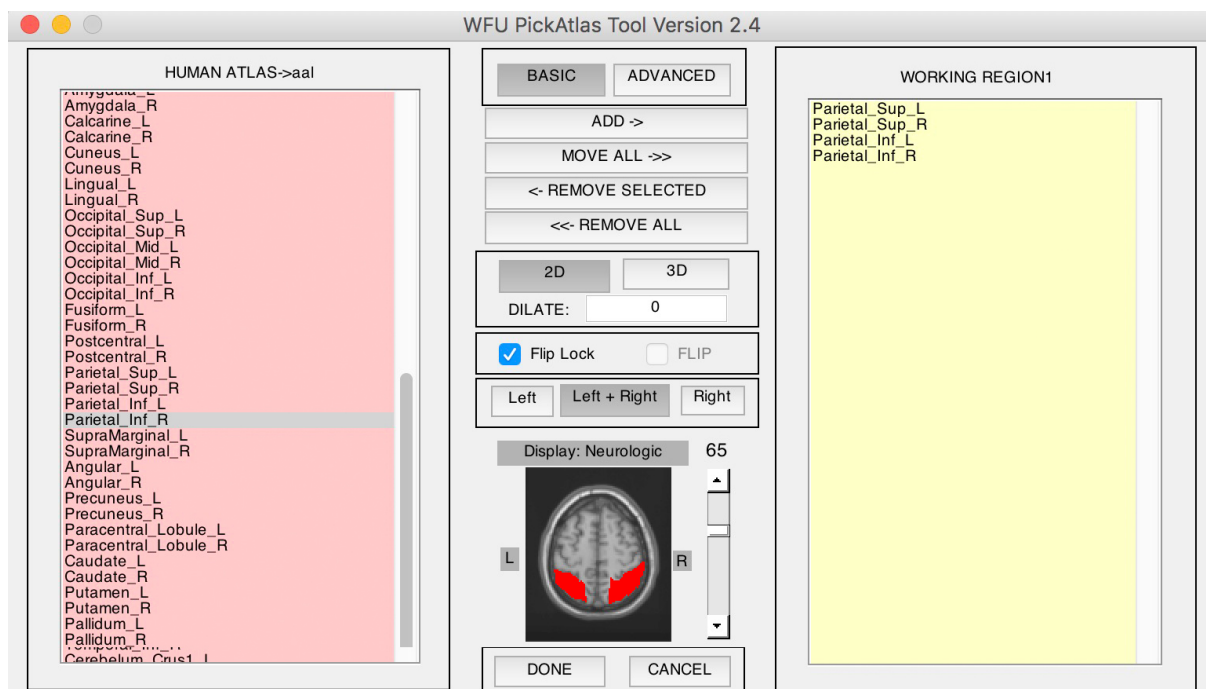
Um genaueren Einblick in das Ausmaß der Unterschiede zwischen PET/CT- und PET/MR-Aufnahmen zu gewinnen und um die Unterschiede im voxelbasierten Gruppenvergleich zu überprüfen, wurde eine ROI-basierte Analyse durchgeführt. ROIs werden verwendet, um Bereiche innerhalb einer Aufnahme auszuwählen und diese genauer zu betrachten bzw. statistisch auszuwerten. Für unsere Analyse legten wir mit dem Programm WFU PickAtlas eine Reihe an standardisierten, anatomischen ROIs beruhend auf dem integrierten „Automated Anatomical Labeling“ (AAL)-Template fest. Berücksichtigt wurden die

Basalganglien, der Pons sowie temporale, parietale, zentrale (sensomotorische), frontale und okzipitale Bereiche des Gehirns.

Mit der MarsBaR-Toolbox für SPM konnte die durchschnittliche PET-Signalintensität aller Voxel innerhalb der definierten ROIs aus dem jeweiligen Datensatz ermittelt und für den statistischen Vergleich zwischen PET/CT und PET/MR verwendet werden (Forster et al. 2012). Auch hier wurde zur Beurteilung der statistischen Signifikanz ein gepaarter t-Test für abhängige Stichproben verwendet (McDonald 2009).

Um globale Effekte zu beseitigen und die Erkennung von relativen Unterschieden zu ermöglichen, wurden die Durchschnittswerte der verschiedenen ROIs für die PET/CT- und PET/MR-Datensätze ermittelt und auf den globalen Mittelwert skaliert. Es wurde also aus allen erhaltenen PET/CT-Werten der 30 Probanden z.B. für die ROI „Basalganglien“ ein Durchschnittswert gebildet. Dieser wurde anschließend durch den Mittelwert der Gesamtsignalintensität, ermittelt aus den 30 PET/CT-Datensätzen, geteilt und somit auf den globalen Mittelwert skaliert.

Die auf den globalen Durchschnittswert normalisierten Werte wurden dann zur Berechnung der relativen prozentualen Unterschiede in den definierten Regionen zwischen PET/CT und PET/MR verwendet.



**Abbildung 27:** WFU PickAtlas. Festlegung standardisierter, anatomischer ROIs basierend auf dem integrierten AAL-Template.



## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

Alle 30 für unsere Studie eingeschlossenen Patienten waren in der Lage das Bildgebungsprotokoll mit einer einmaligen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Injektion und anschließender Bildgebung sowohl auf PET/CT- als auch auf PET/MR-Scanner vollständig zu absolvieren. Keiner der Probanden berichtete über unregelmäßige Vorkommnisse während der PET/CT- oder PET/MR-Aufnahme und keiner der Scans musste aufgrund von größeren Bewegungen oder mangelnder Compliance der Patienten während des Untersuchungsvorgangs aussortiert werden.

Bei einer Anzahl von 10 Männern und 20 Frauen ergab sich ein Verhältnis von 1:2 und damit eine prozentuale Verteilung von 33,33% zu 66,67%.

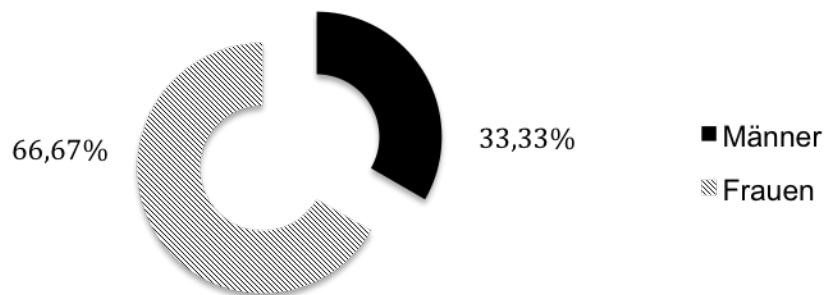


Abbildung 28: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs.

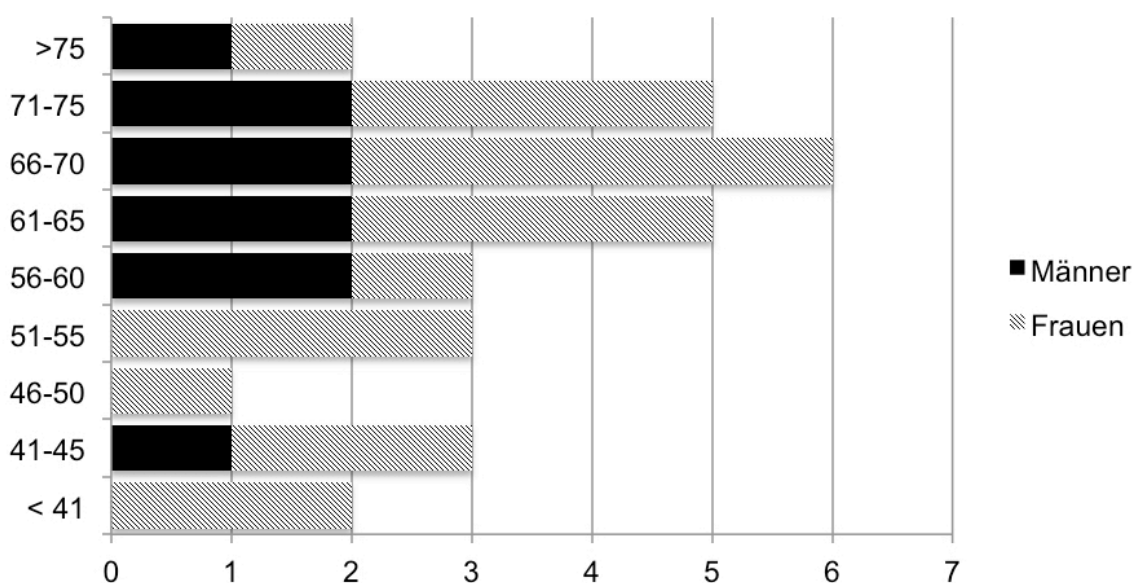
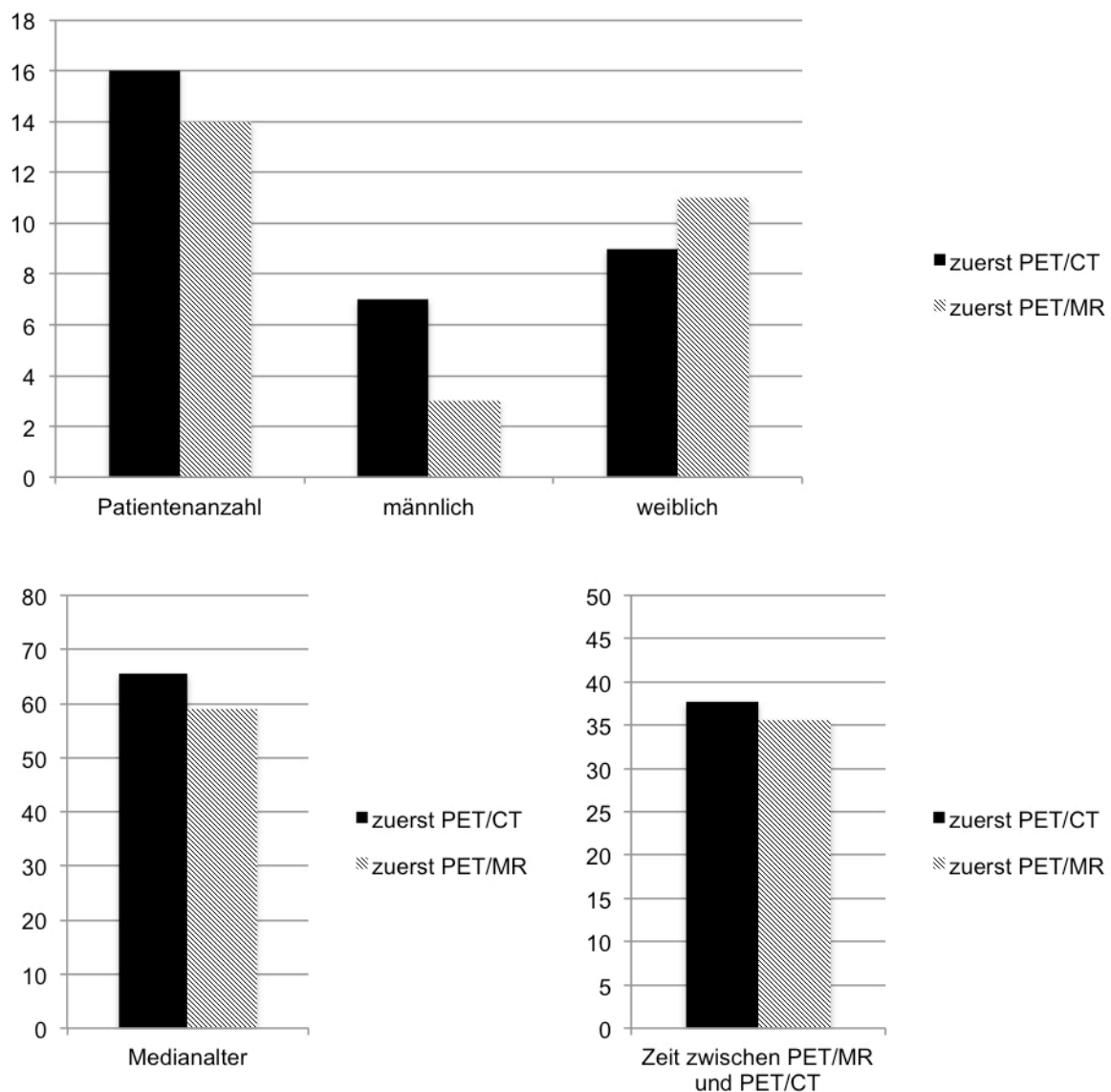


Abbildung 29: Altersverteilung des Patientenkollektivs.

Die Altersspanne der Patienten erstreckte sich von 25 bis 79 Lebensjahren mit einem Altersmedian von 64 Jahren.

Im Rahmen der Randomisierung der Untersuchungsabfolge „zuerst PET/CT“- oder „zuerst PET/MR-Untersuchung“ zeigten sich zwei homogene Gruppen mit nicht signifikanten Unterschieden bezogen auf medianes Patientenalter, Zeit zwischen PET/MR- und PET/CT-Untersuchung und Geschlechterverteilung. So bestand die „zuerst PET/CT“-Gruppe aus 16 Patienten mit einem medianen Alter von 65,5 Jahren, die „zuerst PET/MR“-Gruppe aus 14 Patienten mit einem medianen Alter von 59,0 Jahren. Dabei befanden sich in der „zuerst PET/CT“-Gruppe 7 Männer und 9 Frauen, in der „zuerst PET/MR“-Gruppe 3 Männer und 11 Frauen. Die Zeit zwischen den zwei Untersuchungen belief sich in der „zuerst PET/CT“-Gruppe auf  $37,69 \pm 10,85$  Minuten, in der „zuerst PET/MR“-Gruppe auf  $35,57 \pm 8,55$  Minuten.



**Abbildung 30:** Verteilung des Patientenkollektivs auf die Gruppen "zuerst PET/CT" und "zuerst PET/MR" nach Anzahl, Geschlecht, Alter und Zeit zwischen den Untersuchungen.

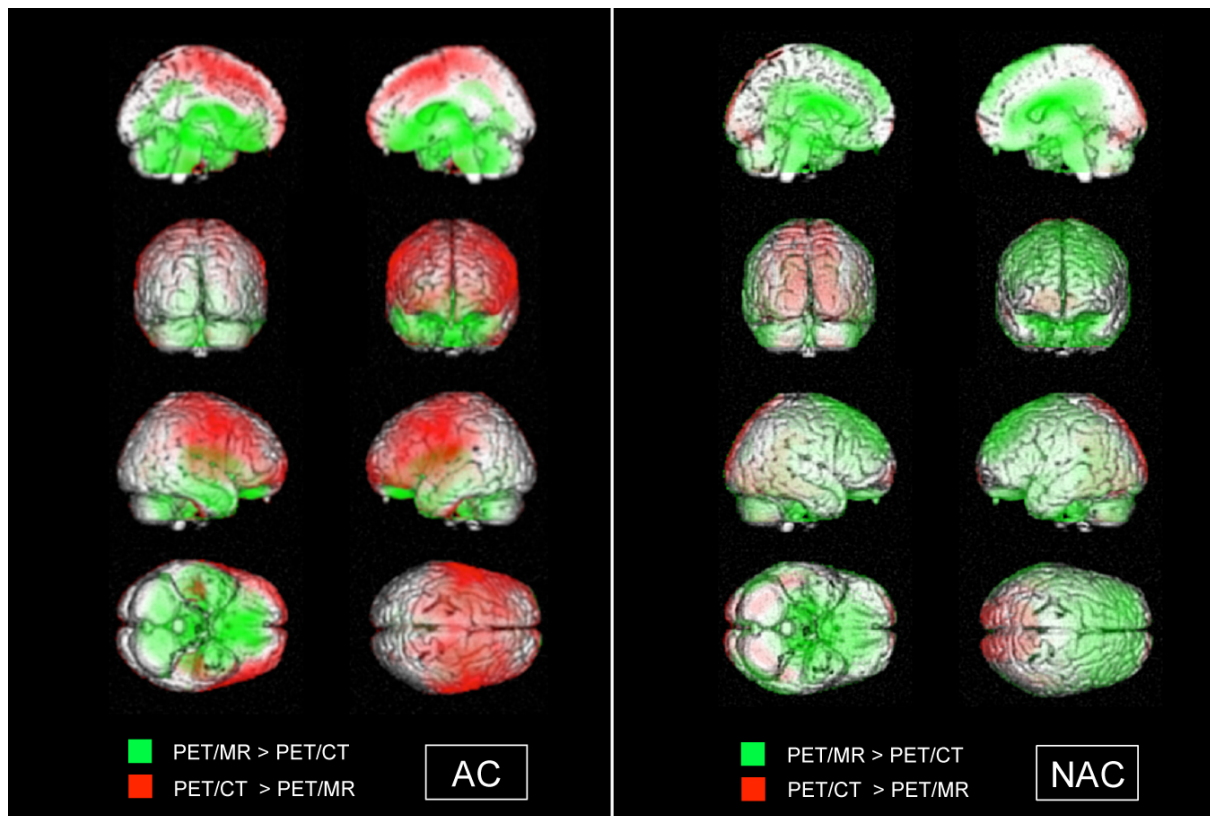
## 5.2 Auswertung der statistischen Analysen

### 5.2.1 Voxelbasierter Gruppenvergleich mittels SPM

Der statistische Gruppenvergleich mittels SPM zeigte in den schwächungskorrigierten PET/MR-Aufnahmen des präfrontalen, sensomotorischen und parietalen Neokortex, sowie der mediofrontalen Gyri ein signifikant niedrigeres, relatives Tracersignal als in den schwächungskorrigierten PET/CT-Aufnahmen (Abbildung 31).

Die größten Abweichungen waren im Bereich der Parietallappen, Brodmann-Areal 1, sowie in der Frontallappenregion, Brodmann-Areal 6, zu finden. Parietal beliefen sich die lokalen Maxima auf T-Werte von 18,82 ( $p < 0,05$ , „False Discovery Rate“ (FDR) korrigiert) links bzw. 18,35 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) rechts. Frontal ließen sich T-Werte von 17,00 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) links bzw. 16,80 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) rechts feststellen (Tabelle 3a).

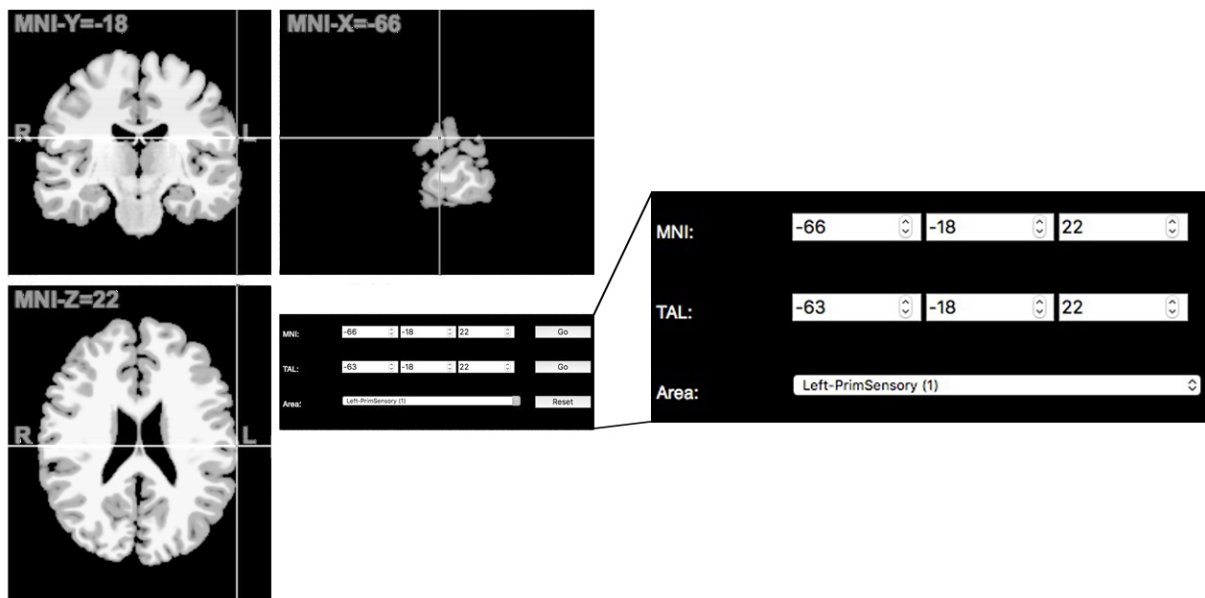
Dagegen war in den schwächungskorrigierten PET/MR- verglichen mit den entsprechenden schwächungskorrigierten PET/CT-Aufnahmen ein signifikant höheres, relatives Tracersignal in den subkortikalen und basalen Gehirnregionen, darunter anteriorer und posteriorer Gyrus cinguli, die Basalganglien (Putamen, Nucleus caudatus), der Thalamus, Hypothalamus, Pons, das Cerebellum und die inferioren Anteile des frontalen Kortex, zu beobachten (Abbildung 31). Die größten Abweichungen fanden sich hier im Bereich des rechten und linken Nucleus caudatus, Brodmann-Areal 48, mit T-Werten von 21,57 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) bzw. 20,36 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert). Ebenfalls deutlichere Abweichungen mit entsprechenden lokalen Maxima fanden sich in der Thalamusregion (T-Wert 17,60;  $p < 0,05$ , FDR korrigiert), dem Gyrus cinguli anterior (T-Wert 17,05;  $p < 0,05$ , FDR korrigiert), dem Gyrus frontalis inferior (T-Wert 16,99;  $p < 0,05$ , FDR korrigiert), im Bereich der Pons (T-Wert 15,22;  $p < 0,05$ , FDR korrigiert) sowie im Cerebellum (T-Wert 14,23;  $p < 0,05$ , FDR korrigiert) (Tabelle 3b).



**Abbildung 31:** Visuelle Darstellung des in SPM durchgeführten voxelbasierten Gruppenvergleichs. Zwischen PET/MR und PET/CT zeigten sich sowohl in den AC- (links) als auch in den NAC-Daten (rechts) signifikante Unterschiede in der gemessenen regionalen Aktivität. In grün sind die Bereiche, in denen ein relativ höheres PET-Signal im PET/MR als im PET/CT gemessen wurde, abgebildet (Schwellenwert in AC:  $T(29) = 2.50$ ,  $p < 0.05$ , FDR korrigiert; in NAC:  $T(29) = 2.05$ ,  $p < 0.05$ , FDR korrigiert). Rot stellt entsprechend relativ höhere PET-Signalmessungen im PET/CT verglichen mit dem PET/MR dar (Schwellenwert in AC:  $T(29) = 2.12$ ,  $p < 0.05$ , FDR korrigiert; in NAC:  $T(29) = 2.77$ ,  $p < 0.05$ , FDR korrigiert) (Hitz et al. 2014).

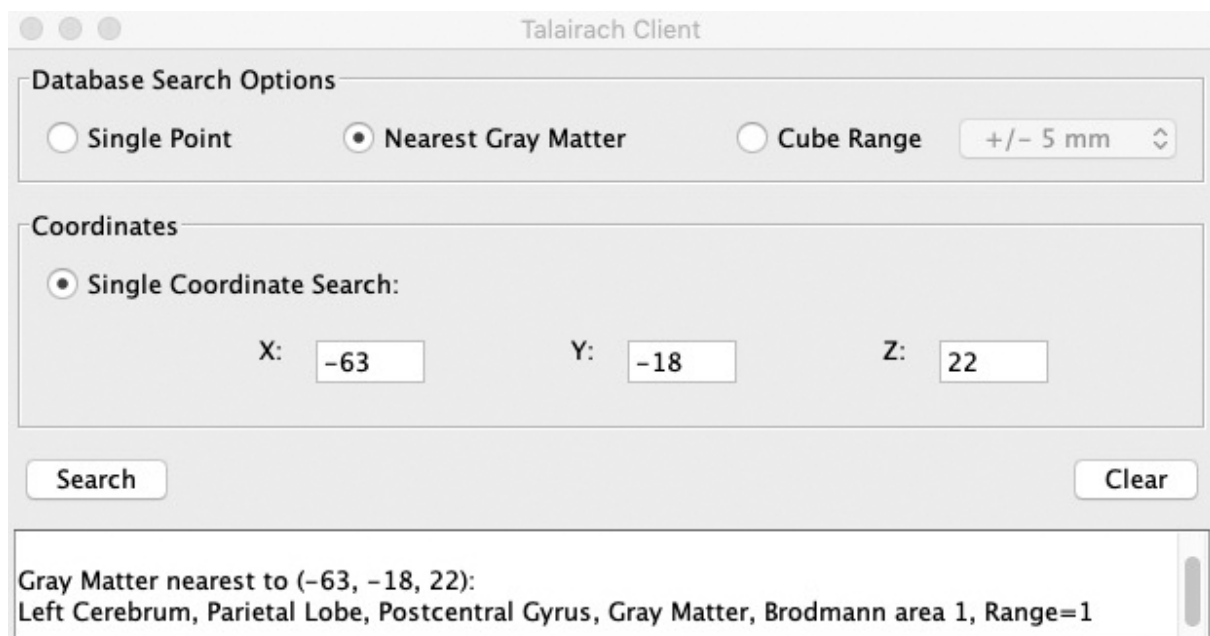
© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

Die in der SPM-Auswertung aufgeführten MNI-Koordinaten der lokalen Maxima in den auffälligen Clustern wurden mit Hilfe der Webapplikation MNI2Tal (MNI to Talairach Coordinate Converter, Version 1.09, <http://bioimagesuite.yale.edu/mni2tal>) in Talairach-Koordinaten umgewandelt (Abbildung 32). Das Online-Tool basiert auf einem nicht-linearen MNI zu Talairach Konversionsalgorithmus, der an der Universität Yale entwickelt wurde und in der Bildanalyse-Software BiImage Suite (<http://bioimagesuite.yale.edu>) integriert ist (Lacadie et al. 2008).



**Abbildung 32:** Konversion der MNI-Koordinaten in Talairach-Koordinaten mittels MNI2Tal.

Mittels des Programms Talairach Client (Version 2.4.3, <http://www.talairach.org>), entwickelt am Health Science Center San Antonio der Universität Texas, ließ sich anschließend die räumliche Lage der konvertierten Koordinaten bestimmen und einer Gehirnregion zuordnen (Abbildung 33) (Lancaster et al. 1997, Lancaster et al. 2000).



**Abbildung 33:** Anatomische Zuordnung der Koordinaten mittels Talairach Client.

Die Talairach-Koordinaten sind mit den dazugehörigen Gehirnregionen und, insofern vorhanden, Brodmann-Arealen sowie T-Werten und p-Werten in den Tabellen 3 (schwächungskorrigierte Daten) bzw. 4 (nicht-schwächungskorrigierte Daten) aufgelistet (Talairach J 1988, Jeong et al. 2005).

**Tabelle 3a**  
AC PET-Signal PET/MR < PET/CT

Region	BA	Stereotaktische Koordinaten			T-Wert	p (unkorr.)
		x	y	z		
L Parietallappen	1	-63	-18	22	18.82	<0.001
R Parietallappen	1	66	-22	38	18.35	<0.001
L Frontallappen	6	-49	8	38	17.00	<0.001
R Frontallappen	6	57	3	42	16.80	<0.001

Voxel Größe = 2 X 2 X 2 mm.

BA = Brodmann-Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre

(p < 0.05, FDR korrigiert).

**Tabelle 3b**  
AC PET-Signal PET/MR > PET/CT

Region	BA	Stereotaktische Koordinaten			T-Wert	p (unkorr.)
		x	y	z		
R Nucleus caudatus	48	27	-16	22	26.43	<0.001
L Nucleus caudatus	48	-21	-12	20	20.36	<0.001
L Thalamus	50	-3	-16	15	17.60	<0.001
L Gyrus cinguli ant.	24	-2	25	0	17.05	<0.001
L Gyrus frontalis inf.	11	-14	32	-20	16.99	<0.001
R Gyrus frontalis inf.	11	9	31	-20	16.54	<0.001
Pons	-	-6	-24	-20	15.22	<0.001
L Cerebellum	-	-1	-35	-6	14.23	<0.001
R Cerebellum	-	6	-35	-6	14.13	<0.001

Voxel Größe = 2 X 2 X 2 mm.

BA = Brodmann-Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre

(p < 0.05, FDR korrigiert).

**Tabelle 3:** Vergleich der schwächungskorrigierten (AC) PET-Daten: Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima in auffälligen Clustern mit zugehörigen T-Werten, P-Werten und Brodmann-Arealen (Hitz et al. 2014).  
© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

Des Weiteren wurden die nicht-schwächungskorrigierten PET/MR- mit den dazugehörigen nicht-schwächungskorrigierten PET/CT-Aufnahmen verglichen.

Hier zeigte sich, dass das in den schwächungskorrigierten PET/MR-Daten frontoparietal beobachtete, deutlich niedrigere PET-Signal nicht im gleichen Ausmaß zu sehen war. Die maximale Abweichung in diesem Bereich fiel mit einem T-Wert von 2,97 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) wesentlich schwächer aus. Die Tracersignale in Teilen parasagittaler, okzipitaler und temporaler Gehirnareale der nicht-schwächungskorrigierten PET/MR-Aufnahmen waren verglichen mit denen des PET/CT geringfügig niedriger, es war eine maximale T-Wert-Abweichung von 7,58 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) im posterioren Anteil des rechten Temporallappens, Brodmann-Areal 37, festzustellen. Okzipital beliefen sich die lokalen Maxima auf T-Werte von 7,36 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) rechts, Brodmann-Areal 19, bzw. 6,48 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) links, Brodmann-Areal 18 (Abbildung 31, Tabelle 4a).

Die höhere Signalintensität in den subkortikalen und basalen Bereichen des Gehirns konnte wie bei den schwächungskorrigierten PET/MR-Daten weiterhin beobachtet werden. Die größten Abweichungen waren ebenfalls im Bereich der Nuclei caudati zu finden und mit T-Werten von 30,68 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) rechts bzw. 26,04 ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) links vergleichbar mit denen der schwächungskorrigierten Daten. Auch die lokalen maximalen Abweichungen im Bereich des Thalamus (T-Wert 21,24;  $p < 0,05$ , FDR korrigiert), des Gyrus cinguli anterior (T-Wert 16,81;  $p < 0,05$ , FDR korrigiert), der Hirnstammregion (T-Wert 14,76;  $p < 0,05$ , FDR korrigiert) sowie dem Cerebellum (T-Wert 14,19;  $p < 0,05$ , FDR korrigiert) fielen ähnlich aus. Zudem zeigten im PET/MR ein paar wenige zum bilateralen Frontalkortex gehörende Cluster eine höhere Aktivität als im PET/CT (Abbildung 31, Tabelle 4b).

**Tabelle 4a**  
NAC PET-Signal PET/MR < PET/CT

Region	BA	Stereotaktische Koordinaten			T-Wert	p (unkorr.)
		x	y	z		
R Temporallappen	37	48	-45	-5	7.58	<0.001
R Okzipitallappen	19	31	-79	-3	7.36	<0.001
L Okzipitallappen	18	-22	-80	-4	6.48	<0.001
L Temporallappen	37	-37	-47	-11	5.98	<0.001
R Frontallappen	4	37	-16	51	2.97	0.003

Voxel Größe = 2 X 2 X 2 mm.

BA = Brodmann-Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre  
( $p < 0.05$ , FDR korrigiert).

**Tabelle 4b**  
NAC PET-Signal PET/MR > PET/CT

Region	BA	Stereotaktische Koordinaten			T-Wert	p (unkorr.)
		x	y	z		
R Nucleus Caudatus	10	15	1	23	30.68	<0.001
L Nucleus Caudatus	10	-15	8	20	26.04	<0.001
R Thalamus	50	6	-16	18	21.24	<0.001
L Gyrus cinguli ant.	24	-6	29	6	16.81	<0.001
Mesencephalon	-	4	-36	0	14.76	<0.001
L Cerebellum	-	-17	-24	-30	14.19	<0.001
R Gyrus frontalis sup.	9	31	46	30	5.08	<0.001
L Gyrus frontalis sup.	9	-12	48	25	4.75	<0.001

Voxel Größe = 2 X 2 X 2 mm.

BA = Brodmann-Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre  
( $p < 0.05$ , FDR korrigiert).

**Tabelle 4:** Vergleich der nicht-schwächungskorrigierten (NAC) PET-Daten: Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima in auffälligen Clustern mit zugehörigen T-Werten, P-Werten und Brodmann-Arealen (Hitz et al. 2014).

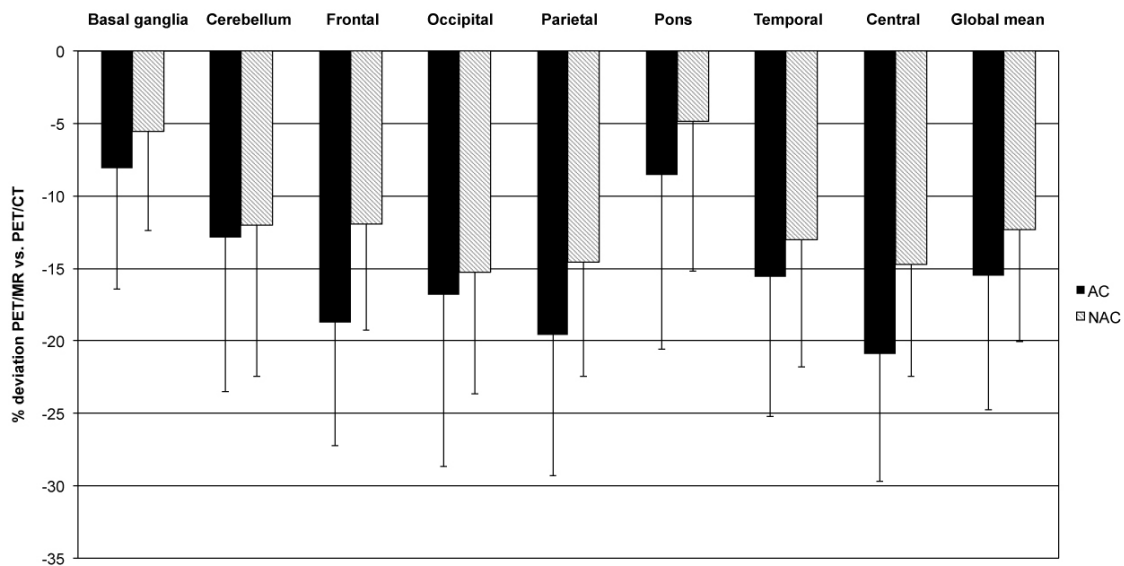
© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

### 5.2.2 ROI-basierte, semiquantitative Analyse

Die ROI-basierte Beurteilung der gemessenen Signalintensitäten in einer Reihe an vordefinierten, anatomischen Gehirnarealen offenbarte durchweg signifikant niedrigere Werte in den unskalierten, d.h. nicht auf den globalen Mittelwert korrigierten Daten des PET/MR-Scanners, unabhängig von der Reihenfolge der Untersuchungen (vor oder nach der PET/CT-Aufnahme). Dieser Effekt war sowohl in den schwächungskorrigierten als auch in den nicht-schwächungskorrigierten Daten zu verzeichnen. Allerdings war die Stärke der Abweichung des PET/MRs vom PET/CT für alle ROIs in den schwächungskorrigierten Daten signifikant größer verglichen mit den nicht-schwächungskorrigierten Daten.

Auch regional zeigten sich Unterschiede im Ausmaß der Abweichungen zwischen PET/MR und PET/CT. So waren in basalen und subkortikalen Gehirnarealen wie der Pons und den Basalganglien die Abweichungen weniger stark ausgeprägt als in den peripheren, kortikalen Bereichen wie parietaler oder sensomotorischer Kortex (Abbildung 34).





**Abbildung 34:** ROI-basierte Analyse: Prozentuale Unterschiede der unskalierten Signalintensitäten in den verschiedenen Gehirnarealen. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar (Hitz et al. 2014).  
© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

Die Ergebnisse der ROI-basierten Analyse nach erfolgter Normalisierung auf den globalen Mittelwert zeigten in guter Übereinstimmung mit der voxelbasierten Vorgehensweise, welche ebenfalls eine Skalierung auf den globalen Mittelwert beinhaltete, dass signifikante Unterschiede zwischen PET/MR und PET/CT selbst nach dieser Normalisierung bestehen bleiben.

Als Maß für die Abweichungen wurden die prozentualen Unterschiede zwischen den skalierten PET/MR- und PET/CT-Daten herangezogen, wobei die PET/CT-Werte mit 100% gleichgesetzt wurden. Positive Abweichungen bedeuten somit höhere relative Signalintensitäten im PET/MR gegenüber dem PET/CT, negative Abweichungen entsprechend das Gegenteil.

In den schwächungskorrigierten Daten konnte die stärkste negative Abweichung mit um 6,33% niedrigeren Werten im PET/MR verglichen mit den Werten im PET/CT in sensomotorischen, kortikalen Bereichen beobachtet werden. Ebenfalls signifikant niedrigere Werte in den PET/MR-Daten waren im Bereich des parietalen (4,49%) und frontalen (4,08%) Kortex festzustellen.

Die stärkste positive Abweichung mit um 8,66% höheren Werten im PET/MR konnte in den Basalganglien gefunden werden. Pons (7,48%) und Cerebellum (3,01%) waren weitere subkortikale Areale, in denen signifikante Abweichungen mit höheren Werten im PET/MR registriert wurden. Die einzigen Regionen, die keine signifikanten Unterschied zwischen PET/MR und PET/CT in den schwächungskorrigierten Daten zeigten, waren der temporale und okzipitale Kortex (Abbildung 35, Tabelle 5a).

Damit decken sich die in den schwächungskorrigierten Daten betroffenen Regionen und Abweichungen mit den Auffälligkeiten aus der voxelbasierten Gruppenanalyse (Abbildung 31, Tabelle 3).

**Tabelle 5a**  
ROI-basierte Analyse (skalierte AC-Daten)

AC Daten	Basalganglien	Cerebellum	Frontal	Okzipital	Parietal	Pons	Temporal	Zentral
PET/MR AC	1.04±0.06	1.04±0.05	0.98±0.03	1.08±0.05	1.03±0.05	0.83±0.05	0.95±0.04	1.05±0.04
PET/CT AC	0.96±0.06	1.01±0.05	1.02±0.04	1.09±0.09	1.08±0.06	0.78±0.08	0.95±0.05	1.12±0.04
Unterschied PETCT-PETMR	-0.08	-0.03	0.04	0.01	0.05	-0.06	0.00	0.07
% Unterschied PET/MR (PET/CT =100%)	8.66	3.01	-4.08	-0.86	-4.49	7.48	-0.11	-6.33
p-Wert (PET/CT vs. PET/MR)	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	n.s	p < 0.001	p < 0.001	n.s	p < 0.001

**Tabelle 5b**  
ROI-basierte Analyse (skalierte NAC-Daten)

NAC Daten	Basalganglien	Cerebellum	Frontal	Okzipital	Parietal	Pons	Temporal	Zentral
PET/MR NAC	0.84±0.09	0.97±0.05	1.12±0.05	1.16±0.08	1.15±0.07	0.62±0.07	0.98±0.04	1.16±0.06
PET/CT NAC	0.78±0.11	0.96±0.05	1.12±0.05	1.19±0.09	1.18±0.07	0.57±0.07	0.99±0.05	1.20±0.07
Unterschied PETCT-PETMR	-0.06	0.00	0.00	0.04	0.03	-0.05	0.01	0.03
% Unterschied PET/MR (PET/CT =100%)	7.41	0.13	0.36	-3.34	-2.48	8.13	-0.85	-2.68
p-Wert (PET/CT vs. PET/MR)	p < 0.001	n.s.	n.s.	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	n.s.	p < 0.001

**Tabelle 5:** „Mean Uptake Values“ der ROI-basierten Analyse, normalisiert auf den individuellen globalen Mittelwert (Hitz et al. 2014). n.s. = kein signifikanter Unterschied zwischen PET/MR und PET/CT.

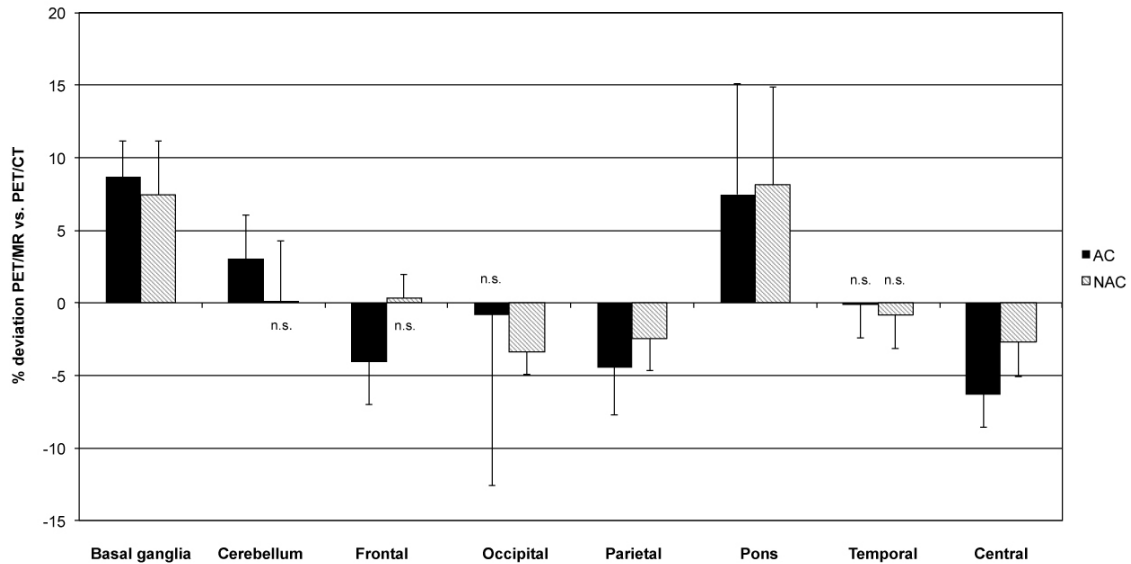
© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

Betrachtet man den ROI-basierten Vergleich der global normalisierten, nicht-schwächungskorrigierten Daten, so fiel mit 2,68% die negative Abweichung der gemessenen PET/MR-Werte im Bereich des sensomotorischen Kortex weniger deutlich aus. Jedoch war, ähnlich wie bei den schwächungskorrigierten Daten, eine offensichtliche Überschätzung des PET/MR gegenüber dem PET/CT in den subkortikalen Gehirnregionen wie z.B. im Bereich der Pons (8,13%) oder den Basalganglien (7,41%) zu beobachten.

Diese Auffälligkeiten in der ROI-basierten Analyse der nicht-schwächungskorrigierten Daten bestätigen somit ebenfalls die im voxelbasierten Gruppenvergleich festgestellten Unterschiede (Abbildung 31, Tabelle 4).

Auch die in der voxelbasierten Analyse gesehenen, geringfügig niedrigeren Tracersignale im PET/MR in den okzipitalen Kortexarealen waren reproduzierbar. Die negative Abweichung belief sich hier auf 3,34%.

Bereiche, die keinen signifikanten Unterschied zwischen PET/MR und PET/CT auf Grundlage nicht-schwächungskorrigierter Daten aufwiesen, waren das Cerebellum sowie der frontale und temporale Kortex (Abbildung 35, Tabelle 5b).



**Abbildung 35:** ROI-basierte Analyse: Prozentuale Unterschiede der Signalintensitäten in den verschiedenen Gehirnarealen nach Skalierung der Daten. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar (Hitz et al. 2014). n.s. = kein signifikanter Unterschied zwischen PET/MR und PET/CT.

© Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

## 6 Diskussion

### 6.1 Bewertung der beobachteten Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Messungen mittels PET/MR signifikant niedrigere Werte im gesamten Gehirn aufweisen als Messungen, die bei demselben Patienten auf einem konventionellen PET/CT durchgeführt wurden. Dieser Effekt war in allen Gehirnarealen zu beobachten, unterschied sich jedoch regional in seinem Ausmaß. Die Diskrepanzen waren in den schwächungskorrigierten Daten deutlicher, was einen Einfluss durch die unterschiedlichen Schwächungskorrekturansätze nahelegt. Auch nach Normalisierung der Daten auf einen globalen Mittelwert zeigten sowohl voxelbasierte als auch ROI-basierte Analysen signifikante Unterschiede in den relativen Tracerverteilungsmustern von PET/MR und PET/CT. Beim Vergleich der schwächungskorrigierten (AC) Daten fiel ein signifikant niedrigeres Tracersignal in den PET/MR-Aufnahmen der frontoparietalen Bereiche des Neokortex auf. Dagegen war in subkortikalen und basalen Gehirnregionen ein signifikant höheres Tracersignal festzustellen. Die Abweichungen im frontoparietalen Kortex stellten sich beim Vergleich der nicht-schwächungskorrigierten (NAC) Daten deutlich geringer dar und legen nahe, dass die Unterschiede zumindest teilweise auf die verschiedenen Schwächungskorrekturalgorithmen zurückzuführen sind. Die relative subkortikale und basale Überschätzung der Signalintensität des PET/MRs wurde dagegen ebenfalls in den nicht-schwächungskorrigierten Daten beobachtet und kann daher nicht alleine dem Einfluss der Schwächungskorrekturalgorithmen zugeschrieben werden.

Eine bereits veröffentlichte Studie unserer Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Unterschiede, die in der Gruppenanalyse zum Vorschein kamen, in einer Individualanalyse derselben Patientendatensätze anhand von 3-dimensionalen stereotaktischen Oberflächenprojektionen („3-dimensional stereotactical surface projections“ – 3DSSPs) der PET-Aufnahmen reproduzierbar waren. Diese Analyse demonstrierte darüber hinaus, dass die festgestellten Unterschiede in gewissem Maße auch eine Auswirkung auf die klinische Bewertung der Patienten haben (Hitz et al. 2014).

### 6.2 Gründe für die beobachteten Diskrepanzen

#### 6.2.1 Mögliche Auswirkungen der Schwächungskorrektur

Wie oben erwähnt dürfte zumindest ein Teil der festgestellten Unstimmigkeiten zwischen den PET/MR- und PET/CT-Aufnahmen den unterschiedlichen Schwächungskorrekturmethode n zuzuschreiben sein. Betrachtet man im Allgemeinen die Methoden zur Schwächungskorrektur für die Gehirnbildgebung in der Nuklearmedizin, so wurden in der Vergangenheit diverse Ansätze verfolgt, von denen viele mit spezifischen Problemen verbunden waren.

Ursprünglich wurde häufig die auf individuell definierten Schädelkonturen basierende „Calculated Attenuation Correction (CAC)“, wie sie von Chang vorgeschlagen wurde, zur Schwächungskorrektur von z.B. der SPECT-, aber auch für die PET-Gehirnbildgebung verwendet (Chang 1978). Die CAC beruht auf einem geschätzten anatomischen Modell, das die Form und räumliche Verteilung von Schwächungsfaktoren im Schädel abbildet (Zaidi et al. 2007). Auch wenn die CAC einige ansprechende Eigenschaften wie Geschwindigkeit, Einfachheit des Algorithmus, fehlende Strahlenbelastung oder Ausrichtungsfehler und hohen Patientendurchsatz aufweist, konnten Kaneko et al. zeigen, dass die CAC im Bereich der adäquaten quantitativen Messung der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aktivität den transmissionsbasierten Schwächungskorrekturverfahren unterlegen ist (Kaneko et al. 2004). Für das transmissionsbasierte Verfahren wurden in den ersten PET-Scannern um den Patienten positionierte Strahlenquellen mit Positronen aussendenden Radionukliden ( $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ ) verwendet, um die tatsächliche Schwächung einer Strahlung mit 511KeV zu messen und eine patientenspezifische Schwächungskarte, die sog.  $\mu\text{Map}$ , zu erstellen (Carson et al. 1988, Ostertag et al. 1989, McKee et al. 1994, Hooper et al. 1996, Bailey 1998, Zaidi et al. 2003, Bailey et al. 2005). Diese Technik kann als der Goldstandard angesehen werden, ist jedoch limitiert durch eine lange Gesamtaufnahmezeit und den damit indirekt steigenden Untersuchungskosten sowie durch potentielle bewegungsbedingte Artefakte (van den Heuvel et al. 2003). Seit dem Erscheinen hybrider PET/CT-Geräte sind diese Transmissionquellen in vielen Scannern nicht mehr vorhanden und die meisten Institute verwenden einen „Low-Dose“ CT-Scan, um eine  $\mu\text{Map}$  zu erstellen. Sie ermöglicht den lineare Schwächungskoeffizienten für jeden Pixel in der CT-Aufnahme mit annehmbarer Wahrscheinlichkeit zu berechnen (Kinahan et al. 1998, Burger et al. 2002, Kinahan et al. 2003). Wenngleich dieses Vorgehen gegenüber transmissionsbasierten Verfahren sehr gute Ergebnisse erzielt hat (Souvatzoglou et al. 2007), gibt es mit der Nutzung von CT-Scans zur Schwächungskorrektur auch gewisse Schwierigkeiten, wie bewegungsbedingte Deckungsfehler von PET- und CT-Aufnahmen (Beyer et al. 2005) oder Röntgenstreustrahlung in den CT-Aufnahmen (Ay et al. 2006, Siewerdsen et al. 2006). Bei der Verwendung einer CT-basierten Schwächungskorrektur in Kombination mit Kontrastmittel (Ay et al. 2006) oder metallischen Implantaten (Kamel et al. 2003) kann das Auftreten von Artefakten beobachtet werden. Mit einigen dieser Probleme hat man sich befasst, die Einstellungen und Korrekturalgorithmen optimiert und damit z.B. die Erkennung und Reduktion von Artefakten verbessert (Ahmadian et al. 2008, Abdoli et al. 2010).

Im Allgemeinen gilt, dass bisher keine Schwächungskorrekturmethode gänzlich ohne Probleme existiert. Die CT-basierte Schwächungskorrektur kann heute allerdings als eine Art „Silver Standard“ (Catana et al. 2010) angesehen werden und galt daher in unserer Studie als wahrheitsgetreue Norm.

Da in integrierten PET/MR-Geräten weder Transmissionsquellen noch eine CT zur Schwächungskorrektur vorhanden sind, müssen andere Korrekturmethode verwendet werden. In Bezug auf das in unserer Studie verwendete PET/MR-System „Siemens Biograph mMR“ wurde vom Hersteller Siemens ein Dixon-MR-basierter Schwächungskorrekturalgorithmus als Standardverfahren vorgesehen. Martinez-Moller et al. konnten in einer Studie zeigen, dass dieses Vorgehen auf den ganzen Körper gesehen mit überzeugenden Ergebnissen im Hinblick auf die „Standardized Uptake Value“ (SUV)-Quantifizierung – ein in der PET zur Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen gebräuchlicher Standard – der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Daten angewendet werden kann (Martinez-Moller et al. 2009). Es konnte ebenfalls eine hinreichende Reproduzierbarkeit bezüglich der klinischen Beurteilung von Patienten mit onkologischen Erkrankungen durch das integrierte PET/MR im Vergleich zum PET/CT nachgewiesen werden (Drzezga et al. 2012). Da sich jedoch beide Studien nicht gezielt mit PET-Daten des Gehirns beschäftigen, waren sie nicht gut geeignet, um speziellen Probleme bei der PET/MR-Gehirnbildgebung wie das Vorhandensein einer Kopfspule und Schwächungseffekte durch den Schädelknochen nachzugehen. Daher war zu klären, ob die Dixon-MR-Schwächungskorrekturmethode trotz der bereits in früheren Studien angedeuteten Problemen im Bereich der Gehirnbildgebung angewendet werden kann (Catana et al. 2010).

Die Beschaffenheit des Schädels erfordert zur Bestimmung der gewebespezifischen Schwächungsfaktoren die Definition dreier Kompartimente: Wasser (für das Gehirngewebe und die Zerebrospinalflüssigkeit), Knochengewebe und luftgefüllte Hohlräume. Allerdings werden die Daten der 2-Punkt-Dixon-MR-Sequenz für die Berechnung einer  $\mu\text{Map}$  zur Schwächungskorrektur in die vier Kompartimente Hintergrund, Lungen-, Fett- und Weichteilgewebe eingeteilt. Diese Daten spiegeln dementsprechend nicht genau die Verteilung der luftgefüllten Räume und des Knochens im Schädel wider. In diesem Zusammenhang konnten Catana et al. in einer Studie durch Phantomsimulationen und experimentelle Messungen mit einem PET/MR-Prototyp, bei dem ein MR mit einem Gehirn-PET-Einsatz ausgestattet wurde, demonstrieren, dass die fehlerhafte Bemessung der durch Knochengewebe verursachten Schwächung zu Unterschätzungen (> 20%) der kortikalen Tracersignale führt und dass die inkorrekte Erkennung luftgefüllter Hohlräume umfangreiche Überschätzungen (> 20%) angrenzender Strukturen nach sich zieht (Catana et al. 2010). In Anbetracht der Unterschätzung frontoparietaler Gehirnareale in den schwächungskorrigierten PET/MR-Aufnahmen unserer Studie stimmen die Ergebnisse, obwohl die Daten auf einem anderen Scanner erhoben wurden, in Teilen mit den Beobachtungen von Catana et al. überein. Sie untermauern die Vermutung, dass ein Teil der festgestellten Unterschiede wohl auf die fehlerhafte Schwächungskorrektur zurückzuführen ist. Diese Annahme wird zusätzlich durch eine Arbeit von Andersen et al. gestützt, bei deren Phantomstudie sich ebenfalls eine relative

Unterschätzung der auf dem integrierten PET/MR-Scanner akquirierten Daten im Vergleich zu denen des PET/CTs zeigte (Andersen et al. 2013). Da diese Abweichungen inhomogen ausfielen und von zentral nach kortikal mit einer Unterschätzung von 10% in den zentralen Gehirnarealen und 25% in den kortikalen Bereichen zunahmen, schlossen sie auf eine erhebliche radiale Abhängigkeit der Diskrepanzen. Nach Hinzufügen von Informationen über die Knochenverteilung zum MR-Schwächungskorrekturalgorithmus waren diese Unterschiede nicht mehr feststellbar. Die Autoren führten als Erklärung an, dass Photonen, die aus peripheren, näher zum Schädelknochen liegenden Regionen ausgesandt werden, einen längeren tangentialen Weg durch den Knochen zurücklegen verglichen mit den Photonen, die von zentraleren Bereichen des Gehirns emittiert werden und dadurch mit zunehmendem Abstand vom Knochen in zunehmend orthogonalem Winkel den Knochen durchtreten. Da ein längerer Weg durch den Knochen eine stärkere knochenassoziierte Signalschwächung bedeutet, wirken sich Einflüsse durch die Schwächungskorrektur, die auf eine fehlerhafte Knochenerkennung zurückzuführen sind, in den peripheren Regionen stärker aus. Dieser Umstand würde sehr gut zu den Auffälligkeiten in unserer Studie passen. Besonders die Tatsache, dass die Schwächungskorrektur die Unterschiede zwischen PET/CT und PET/MR deutlich mehr in kortikalen als in subkortikalen Regionen vergrößerte, könnte durch diese These erklärt werden. In unseren Ergebnissen waren jedoch die relativen Signalunterschätzungen im PET/MR nicht homogen über die gesamte Gehirnoberfläche, sondern stärker in den sensomotorischen als in den temporalen Kortexarealen ausgeprägt. Die Tatsache, dass der Durchmesser des Schädelknochens lateral im Bereich des Temporallappens häufig geringer ausfällt als der des Schädeldaches, welches den sensomotorischen Kortex umgibt, könnte als Erklärung für die geringeren durch Knochen verursachten Effekte auf die PET Signalschwächung in der temporalen Gehirnregion dienen.

Aufgrund der offensichtlichen Einschränkungen der MR-basierten Schwächungskorrektur in der Gehirnbildgebung sind bereits einige alternative Ansätze vorgestellt und in experimentellen Versuchen evaluiert worden.

Die Arbeitsgruppe um Rota Kops et al. generierte ein räumlich standardisiertes Schwächungstemplate basierend auf Transmissionsaufnahmen gesunder Gehirne. Dieses Template konnte dann anhand der individuellen MR-Aufnahme an die anatomische Gegebenheiten des einzelnen Patienten angepasst werden und als spezifische  $\mu$ Map dienen (Rota Kops et al. 2007). Zeigten sich in dieser ersten Arbeit in gewissen Regionen noch deutliche Abweichungen (Rota Kops et al. 2007), waren nach Optimierung des Schwächungstemplates im Rahmen einer zweiten Studie an 30 Patienten die Ergebnisse mit einer durchschnittlichen Abweichung  $<3\%$  im Vergleich zur konventionellen, transmissionsbasierten Schwächungskorrektur vielversprechend (Rota Kops et al. 2008).

Hofmann et al. entwickelten eine Methode, in der eine Mustererkennung der Schädelstrukturen mit einer Atlasregistrierung verbunden wird (Hofmann et al. 2008). Bei diesem Verfahren wurde die durch die MR-Bildgebung erkannte Anatomie der individuellen Versuchsperson an einen standardisierten CT-Gehirnatlas angepasst. Das daraus entstehende „Pseudo-CT“ des jeweiligen Probanden wurde anschließend für die Berechnung einer individuellen Schwächungskarte verwendet. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass diese Methode eine zuverlässige PET-Quantifizierung mit einer durchschnittlichen Abweichung von 3,2% gegenüber der CT-basierten Schwächungskorrektur eines PET/CTs ermöglicht. Eine weitere Studie von Boss et al. konnte bei 10 Patienten mit Gehirntumor mit diesem Verfahren zufriedenstellende Ergebnisse zeigen (Boss et al. 2010).

Ein großer Nachteil der Template- und Atlas-basierten Schwächungskorrekturverfahren ist jedoch die fehlende Möglichkeit lokale Besonderheiten der Knochenstruktur wie z.B. bei Patienten nach einem neurochirurgischen Eingriff zu berücksichtigen oder Defekte durch Metallartefakte zu kompensieren.

Zudem könnten die beiden Methoden von Rota Kops et al. und Hofmann et al. zu kompliziert und zeitaufwendig in der klinischen Routineanwendung sein.

Ein anderes, im klinischen Alltag eher anwendbares Vorgehen könnte der Einsatz einer „Dual-echo Ultrashort Echo Time“ (DUTE)-MR-Sequenz sein, die Annäherungswerte für Knochen und luftgefüllte Hohlräume im Schädel ermöglicht (Catana et al. 2010, Keereman et al. 2010, Johansson et al. 2011). Catana et al. demonstrierten, dass man diesen Ansatz grundsätzlich gut mit der „Low-Dose“ CT-basierten Schwächungskorrektur vergleichen kann und einige der systematischen Fehleinschätzungen, die in mit Hilfe der Dixon-MR-Sequenz schwächungskorrigierten Daten auftreten, beseitigt werden können (Catana et al. 2010). Jedoch war die zu dem Zeitpunkt unserer Studie verfügbare Version der DUTE-Methode noch fehleranfällig. Catana et al. berichteten, dass es bei der Methode misslingt einige Teile der luftgefüllten Nasenhöhlen zu erkennen, die stattdessen als Knochen klassifiziert werden. Des Weiteren wurde das Kompartiment der zerebrospinalen Flüssigkeit zum Teil ebenfalls falsch als Knochen oder Luft erkannt. Darüber hinaus wurde diese Studie auf einem PET/MR-Prototypen, ausgestattet mit einem Gehirn-PET-Einsatz, mit nur vier gesunden Kontrollpersonen durchgeführt.

Demnach barg die DUTE-basierte Schwächungskorrektur für unsere Studie das Risiko unvorhersehbarer Varianzen und bedurfte damals zunächst weiterer Evaluation sowie möglicherer Verbesserungen bevor sie für Studien und den klinischen Einsatz als hinreichend validiert angesehen werden konnte.

Inzwischen gelang es in neueren Untersuchungen die Schwächungskorrektur auf Basis der DUTE-MR-Sequenz weiterzuentwickeln und zu optimieren.

Ladefoged et al. erweiterten die DUTE-Schwächungskorrekturmethode, in dem sie kontinuierliche Knochenwerte aus den DUTE-Daten gewannen und Hounsfield-Einheiten



zuwiesen, um die Dichte der einzelnen Knochenvoxel zu bestimmen. Es konnten bei diesem Vorgehen klare Verbesserungen zur ursprünglichen DUTE-Schwächungskorrekturmethode festgestellt werden. Die Abweichungen in den rekonstruierten PET-Bildern im Vergleich zur CT-basierten Schwächungskorrektur als Referenz fielen global wie lokal deutlich geringer aus (Ladefoged et al. 2015).

Die Arbeitsgruppe um Catana verfolgte den Ansatz, die Stärken der segmentierten DUTE-Schwächungskorrekturmethode mit denen der Atlas-basierten Korrektur zu verbinden. Der Gedanke dabei war, sowohl individuelle anatomische Verhältnisse auf Grundlage der DUTE-MR-Sequenz zu berücksichtigen als auch akkurate Schwächungsinformationen aus standardisierten CT-Aufnahmen mittels Atlas-basierter Korrektur zu erhalten. In ihrer Studie konnten die Autoren zeigen, dass die mit dieser Methode erstellten  $\mu$ Maps und dementsprechende PET-Quantifizierungen gut mit denen der CT-basierten Schwächungskorrektur übereinstimmten. Die Diskrepanzen wurden lediglich mit durchschnittlich 2% beziffert, wobei etwas größere Abweichungen in Bereichen mit komplexerer Gewebzusammensetzung wie den Sinusregionen oder der Schädelbasis beobachtet wurden.

Ein weiteres Ziel der Arbeitsgruppe war, die Reproduzierbarkeit der so erstellten Schwächungskarten zu untersuchen. Hierfür wurden drei Aufnahmen jedes Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erstellt und die resultierenden  $\mu$ Maps miteinander verglichen. Bei Abweichungen von 1% erwiesen sich die  $\mu$ Maps und PET-Quantifizierungen als sehr gut reproduzierbar (Chen et al. 2017).

### **6.2.2 Nicht durch die Schwächungskorrektur bedingte Effekte**

Obwohl einige der erwähnten Abweichungen zwischen den PET/CT- und PET/MR-Bilddaten durch die Unterschiede in den Schwächungskorrekturalgorithmen erklärt werden können, waren in unserer Studie auch Diskrepanzen zwischen PET/CT und PET/MR in den nicht-schwächungskorrigierten Daten vorhanden. Diese Unstimmigkeiten fielen allgemein etwas geringer als in den schwächungskorrigierten Daten aus, waren aber nach wie vor regional unterschiedlich stark ausgeprägt und damit nicht das Ergebnis eines allgemeinen Skalierungsfehlers. Infolgedessen waren systematische regionale Abweichungen zwischen PET/CT und PET/MR auch nach globaler Normalisierung zu beobachten.

Diese Abweichungen dürften, auch wenn sie nicht direkt durch die verschiedenen Schwächungskorrekturmethode erklärt werden können, trotzdem Folge der unterschiedlichen Schwächungsfaktoren in beiden Scannern, wie z.B. der zusätzlichen Kopfspule im PET/MR-Gerät oder der unterschiedlichen Untersuchungstischkonstruktion, sein. Diese zur Schwächung beitragenden Geräteeigenschaften werden eigentlich bereits in dem Rekonstruktionsalgorithmus der Scanner zur Erstellung der nicht-schwächungskorrigierten PET-Datensätze berücksichtigt und unterliegen damit nicht den oben genannten,

unterschiedlichen Schwächungskorrekturmethoden. Wenngleich somit die Einflüsse dieser Faktoren einkalkuliert sein sollten, könnten sie dennoch in gewissem Ausmaß zu Varianzen in den nicht-schwächungskorrigierten PET-Datensätzen führen.

Weitere allgemeine Unterschiede im Bereich der Scannergeometrie, Detektortechnologie und des Streustrahlungsverhaltens dürften ebenfalls für die beobachteten Unstimmigkeiten verantwortlich sein. Das PET/MR-System könnte durch das größere axiale Messfeld (FOV) (25,8 cm gegenüber 21,8 cm im PET/CT) und die höhere Detektorsensitivität (15,0 kcps/MBq im zentralen FOV verglichen zu 8,1 kcps/MBq im PET/CT) möglicherweise anfälliger für eine „Kreuzkontamination“ durch Signalaktivität von Körperteilen, die unterhalb des Gehirns liegen, sein.

Die Ursachen der festgestellten Abweichungen abschließend zu ermitteln und zu beschreiben hätte allerdings den Rahmen dieser Arbeit gesprengt.

Es sollte das Ziel weiterer Studien sein, die ursächlichen Fehlerquellen zu identifizieren und eventuell zu beseitigen. Dabei sollte beachtet werden, dass aufgrund der eben aufgeführten Punkte nicht alle Diskrepanzen zwischen den beiden Geräten im Bereich der Gehirnbildgebung zwangsläufig mit der Einführung neuerer oder verbesserter Schwächungskorrekturmethoden zu beseitigen sein dürften.

### **6.3 Einflüsse auf die Gehirnbildgebung in der klinischen Routine**

Für die Beurteilung von  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Bildgebungsdaten in der klinischen Routine sind globale absolute Unterschiede in der gemessenen Signalintensität nicht von entscheidender Bedeutung, da die zerebrale Metabolisierungsrate von Glukose deutlich inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegt (Berti et al. 2014). Um relative anstatt absolute Auffälligkeiten erkennen und beurteilen zu können, werden daher die Datensätze häufig auf eine interne Referenzregion, wie z.B. den globalen Mittelwert, den Pons oder das Zerebellum, skaliert und semiquantitativ analysiert (Yakushev et al. 2008). Auch nach erfolgter Normalisierung der Daten auf den globalen Mittelwert und somit Beseitigung der globalen Unterschiede zwischen den beiden Scannern waren in unserer Studie jedoch weiterhin Diskrepanzen zwischen PET/CT und PET/MR vorhanden. Es konnte gezeigt werden, dass diese Unterschiede abhängig von der Lokalisation im Gehirn waren und sowohl Über- als auch Unterschätzungen beinhalteten.

Daraus folgend könnte eine semiquantitative Beurteilung von Auffälligkeiten, welche z.B. üblicherweise in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Gehirnbildgebung zur Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen durchgeführt wird, je nach Lokalisation der Befunde verschiedene Ergebnisse der beiden Systeme zur Konsequenz haben. Des Weiteren lassen die Resultate schließen, dass es nicht möglich sein wird diese Unterschiede mittels eines systematischen allgemeinen Korrekturfaktors auszugleichen. Somit könnten die beschriebenen Abweichungen eine niedrigere Sensitivität bei der Erkennung von Unregelmäßigkeiten in einigen Gehirnarealen

und falsch positive Befunde in anderen Gehirnbereichen in ein und demselben Patienten nach sich ziehen. Da die Gehirnstrukturen Pons und Cerebellum in der klinischen Anwendung häufig als Referenzregion für die Normalisierung von Patientendaten verwendet werden, könnte vor allem die relative Signalüberschätzung im PET/MR in diesen Regionen zu Problemen führen (Yakushev et al. 2008, Dukart et al. 2010). Eine Überschätzung des PET-Signals in einer dieser Regionen hätte dann eine systematische Unterschätzung der anderen Areale zur Folge.

Die Auswirkungen auf die klinische Beurteilung von ein und demselben Patienten hat unsere Arbeitsgruppe in einer anderen, umfangreichen Analyse untersucht. Sowohl auf dem Gebiet der Neurobildgebung erfahrene als auch weniger erfahrene Personen befundeten im Rahmen einer Observerstudie die PET-Aufnahmen desselben Patientenkollektivs in Form von dreidimensionalen, stereotaktischen Oberflächenprojektionen (3DSSPs) auf das Ausmaß pathologischer Auffälligkeiten und das Vorhandensein einer neurodegenerativen Erkrankung. Dabei zeigten sich nennenswerte Unstimmigkeiten bei der Bewertung von PET/CT- und PET/MR-Aufnahmen derselben Probanden durch dieselben Betrachter (Hitz et al. 2014). Daraus lässt sich schließen, dass die beobachteten Unterschiede zu einem gewissen Grad auch eine Auswirkung auf die klinische Beurteilung der Patienten haben.

## 6.4 Einschränkungen in der Aussagefähigkeit

Unsere Studie hatte ein paar Einschränkungen. Zunächst ist im Hinblick auf eine tatsächliche Quantifizierung des PET-Signals im Gehirn der untersuchten Patienten kein absoluter Goldstandard verfügbar gewesen, da selbst die „Low-Dose“ CT-basierte Schwächungskorrektur nicht als durchweg fehlerfrei angesehen werden kann. Somit lässt sich nicht ableiten, welche der beiden Modalitäten, PET/CT oder PET/MR, eigentlich die wahre Tracerverteilung genauer wiedergibt. Dennoch spiegelt das in dieser Studie als wahrheitsgetreuer Maßstab verwendete PET/CT die gegenwärtigen klinischen Gegebenheiten und eine gut etablierte sowie häufig validierte Methode der Wahl wider. Für die Voxel- und ROI-basierten Vergleiche mussten die PET-Signalintensitäten der beiden Modalitäten auf den globalen Mittelwert normalisiert werden. Demzufolge konnten nur relative Unterschiede ohne absolute Quantifizierung festgestellt werden. Allerdings stellt die Normalisierung auf eine interne Referenzregion, aus der relative Werte resultieren, auch die Methode der Wahl für eine semiquantitative Evaluierung von  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Gehirnbilddaten im klinischen Umfeld dar. Abschließend muss zudem festgehalten werden, dass eine absolute Quantifizierung sowie Aussagen zur wahren Tracerverteilung und diagnostischen Genauigkeit nicht Ziel dieser Studie waren, sondern die Identifizierung von methodischen Unterschieden zwischen den beiden Modalitäten unter realistischen klinischen Verhältnissen im Vordergrund stand.

## 7 Zusammenfassung

Bei Patienten, die eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung zur Abklärung einer kognitiven Beeinträchtigung erhielten, konnten in Abhängigkeit der Lokalisation Unterschätzungen bzw. Überschätzungen des PET-Signals in den PET/CT- verglichen mit den PET/MR-Daten derselben Probanden beobachtet werden. Nach Beseitigung der globalen Unterschiede durch Normalisierung der Daten auf einen globalen Durchschnittswert konnten im PET/MR relative Unterschätzungen in den frontoparietalen Kortexregionen und relative Überschätzungen im Bereich der basalen und subkortikalen Gehirnstrukturen ausgemacht werden. Dieser Effekt war sowohl in den schwächungskorrigierten als auch in den nicht-schwächungskorrigierten Aufnahmen vorhanden, wobei er in den frontoparietalen, kortikalen Gehirnarealen der schwächungskorrigierten Datensätze wesentlich stärker ausgeprägt war und somit auf einen Einfluss der Dixon-MR-basierten Schwächungskorrektur hinweist. Weitere Analysen haben gezeigt, dass diese Effekte Konsequenzen für die subjektive klinische Bewertung haben und daher bei weiteren klinischen Studien und der routinemäßigen Anwendung berücksichtigt werden müssen. Der Einsatz eines Scanner-spezifischen Kontrollkollektivs könnte für konsistentere Ergebnisse in der klinischen Bewertung sorgen. Darüber hinaus werden verbesserte Schwächungskorrekturalgorithmen und die sorgfältige Auswahl einer Referenzregion für die zuverlässige und konsistente Verwendung des PET/MR-Systems in zukünftigen Gehirnbildgebungsstudien empfohlen.

## Literaturverzeichnis

Abdoli, M., Ay, M. R., Ahmadian, A., Dierckx, R. A. and Zaidi, H. (2010). "Reduction of dental filling metallic artifacts in CT-based attenuation correction of PET data using weighted virtual sinograms optimized by a genetic algorithm." Med Phys 37(12): 6166-6177.

Ahmadian, A., Ay, M. R., Bidgoli, J. H., Sarkar, S. and Zaidi, H. (2008). "Correction of oral contrast artifacts in CT-based attenuation correction of PET images using an automated segmentation algorithm." Eur J Nucl Med Mol Imaging 35(10): 1812-1823.

Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopelas, N. D., Ziolkowski, S. K., James, J. A., Snitz, B. E., Houck, P. R., Bi, W., Cohen, A. D., Lopresti, B. J., DeKosky, S. T., Halligan, E. M. and Klunk, W. E. (2008). "Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly." Arch Neurol 65(11): 1509-1517.

Andersen, F. L., Ladefoged, C. N., Beyer, T., Keller, S. H., Hansen, A. E., Hojgaard, L., Kjaer, A., Law, I. and Holm, S. (2013). "Combined PET/MR imaging in neurology: MR-based attenuation correction implies a strong spatial bias when ignoring bone." Neuroimage 84C: 206-216.

Andersson, J. L., Sundin, A. and Valind, S. (1995). "A method for coregistration of PET and MR brain images." J Nucl Med 36(7): 1307-1315.

Ashburner, J. and Friston, K. (1997). "The role of registration and spatial normalization in detecting activations in functional imaging." Clinical MRI/Developments in MR 7(1): 26-28.

Ashburner, J. and Friston, K. J. (1999). "Nonlinear spatial normalization using basis functions." Hum Brain Mapp 7(4): 254-266.

Ashburner, J., Neelin, P., Collins, D. L., Evans, A. and Friston, K. (1997). "Incorporating prior knowledge into image registration." Neuroimage 6(4): 344-352.

Ay, M. R. and Zaidi, H. (2006). "Assessment of errors caused by X-ray scatter and use of contrast medium when using CT-based attenuation correction in PET." Eur J Nucl Med Mol Imaging 33(11): 1301-1313.

Bailey, D. L. (1998). "Transmission scanning in emission tomography." Eur J Nucl Med 25(7): 774-787.

Bailey, D. L., Townsend, D. W., Valk, P. E. and Maisey, M. N. (2005). Positron Emission Tomography: Basic Sciences. London, UK, Springer-Verlag London Limited

Berti, V., Mosconi, L. and Pupi, A. (2014). "Brain: Normal Variations and Benign Findings in FDG PET/CT imaging." PET clinics 9(2): 129-140.

Beyer, T., Tellmann, L., Nickel, I. and Pietrzyk, U. (2005). "On the use of positioning aids to reduce misregistration in the head and neck in whole-body PET/CT studies." J Nucl Med 46(4): 596-602.

Boss, A., Bisdas, S., Kolb, A., Hofmann, M., Ernemann, U., Claussen, C. D., Pfannenberger, C., Pichler, B. J., Reimold, M. and Stegger, L. (2010). "Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT." J Nucl Med 51(8): 1198-1205.

Brett, M., Anton, J., Valabregue, R. and Poline, J. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai, Japan.

- Burger, C., Goerres, G., Schoenes, S., Buck, A., Lonn, A. H. and Von Schulthess, G. K. (2002). "PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients." Eur J Nucl Med Mol Imaging 29(7): 922-927.
- Buzug, T. M. (2005). Einführung in Die Computertomographie: Mathematisch-physikalische Grundlagen Der Bildrekonstruktion, Springer Berlin Heidelberg.
- Carson, R. E., Daube-Witherspoon, M. E. and Green, M. V. (1988). "A method for postinjection PET transmission measurements with a rotating source." J Nucl Med 29(9): 1558-1567.
- Catana, C., Drzezga, A., Heiss, W. D. and Rosen, B. R. (2012). "PET/MRI for neurologic applications." J Nucl Med 53(12): 1916-1925.
- Catana, C., van der Kouwe, A., Benner, T., Michel, C. J., Hamm, M., Fenchel, M., Fischl, B., Rosen, B., Schmand, M. and Sorensen, A. G. (2010). "Toward implementing an MRI-based PET attenuation-correction method for neurologic studies on the MR-PET brain prototype." J Nucl Med 51(9): 1431-1438.
- Chang, L. T. (1978). "A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography." IEEE Transactions on Nuclear Science 25(1): 638-643.
- Chen, K. T., Izquierdo-Garcia, D., Poynton, C. B., Chonde, D. B. and Catana, C. (2017). "On the accuracy and reproducibility of a novel probabilistic atlas-based generation for calculation of head attenuation maps on integrated PET/MR scanners." European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 44(3): 398-407.
- Cherry, S. R. (2009). "Multimodality imaging: beyond PET/CT and SPECT/CT." Semin Nucl Med 39(5): 348-353.
- Christensen, K. and Vaupel, J. W. (1996). "Determinants of longevity: genetic, environmental and medical factors." Journal of Internal Medicine 240(6): 333-341.
- Cox, R. W., Ashburner, J., Breman, H., Fissell, K., Haselgrove, C., Holmes, C. J., Lancaster, J. L., Rex, D. E., Smith, S. M., Woodward, J. B. and Strother, S. C. (2004). A (sort of) new image data format standard: NIfTI-1. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest.
- DeKosky, S. T. and Marek, K. (2003). "Looking Backward to Move Forward: Early Detection of Neurodegenerative Disorders." Science 302(5646): 830-834.
- Delso, G., Furst, S., Jakoby, B., Ladebeck, R., Ganter, C., Nekolla, S. G., Schwaiger, M. and Ziegler, S. I. (2011). "Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner." J Nucl Med 52(12): 1914-1922.
- Delso, G., Martinez-Moller, A., Bundschuh, R. A., Ladebeck, R., Candidus, Y., Faul, D. and Ziegler, S. I. (2010). "Evaluation of the attenuation properties of MR equipment for its use in a whole-body PET/MR scanner." Phys Med Biol 55(15): 4361-4374.
- Delso, G. and Ziegler, S. (2009). "PET/MRI system design." Eur J Nucl Med Mol Imaging 36 Suppl 1: S86-92.
- Dokhale, P. A., Silverman, R. W., Shah, K. S., Grazioso, R., Farrell, R., Glodo, J., McClish, M. A., Entine, G., Tran, V. H. and Cherry, S. R. (2004). "Performance measurements of a

depth-encoding PET detector module based on position-sensitive avalanche photodiode read-out." Phys Med Biol 49(18): 4293-4304.

Donaghy, P., Thomas, A. J. and O'Brien, J. T. (2015). "Amyloid PET Imaging in Lewy body disorders." Am J Geriatr Psychiatry 23(1): 23-37.

Drzezga, A. (2009). "Diagnosis of Alzheimer's disease with [18F]PET in mild and asymptomatic stages." Behav Neurol 21(1): 101-115.

Drzezga, A., Sabri, O. and Fellgiebel, A. (2014). "Frühdiagnose des Morbus Alzheimer: Amyloid-Bildgebung - Reif für die Routine?" Dtsch Arztebl International 111(26): 1206-.

Drzezga, A., Souvatzoglou, M., Eiber, M., Beer, A. J., Furst, S., Martinez-Moller, A., Nekolla, S. G., Ziegler, S., Ganter, C., Rummeny, E. J. and Schwaiger, M. (2012). "First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses." J Nucl Med 53(6): 845-855.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J. and Scheltens, P. (2007). "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria." Lancet Neurol 6(8): 734-746.

Dukart, J., Mueller, K., Horstmann, A., Vogt, B., Frisch, S., Barthel, H., Becker, G., Moller, H. E., Villringer, A., Sabri, O. and Schroeter, M. L. (2010). "Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies." Neuroimage 49(2): 1490-1495.

Eiber, M., Martinez-Moller, A., Souvatzoglou, M., Holzapfel, K., Pickhard, A., Loffelbein, D., Santi, I., Rummeny, E. J., Ziegler, S., Schwaiger, M., Nekolla, S. G. and Beer, A. J. (2011). "Value of a Dixon-based MR/PET attenuation correction sequence for the localization and evaluation of PET-positive lesions." Eur J Nucl Med Mol Imaging 38(9): 1691-1701.

Engler, H., Forsberg, A., Almkvist, O., Blomquist, G., Larsson, E., Savitcheva, I., Wall, A., Ringheim, A., Langstrom, B. and Nordberg, A. (2006). "Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease." Brain 129(Pt 11): 2856-2866.

Forster, S., Grimmer, T., Miederer, I., Henriksen, G., Yousefi, B. H., Graner, P., Wester, H. J., Forstl, H., Kurz, A., Dickerson, B. C., Bartenstein, P. and Drzezga, A. (2012). "Regional expansion of hypometabolism in Alzheimer's disease follows amyloid deposition with temporal delay." Biol Psychiatry 71(9): 792-797.

Foster, N. L., Heidebrink, J. L., Clark, C. M., Jagust, W. J., Arnold, S. E., Barbas, N. R., DeCarli, C. S., Turner, R. S., Koeppe, R. A., Higdon, R. and Minoshima, S. (2007). "FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease." Brain 130(Pt 10): 2616-2635.

Fouquet, M., Desgranges, B., Landeau, B., Duchesnay, E., Mezenge, F., de la Sayette, V., Viader, F., Baron, J. C., Eustache, F. and Chetelat, G. (2009). "Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease." Brain 132(Pt 8): 2058-2067.

Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J. B., Heather, J. D. and Frackowiak, S. J. (1995). "Spatial registration and normalization of images." Human Brain Mapping 2: 165-189.

- Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S. and Turner, R. (1996). "Movement-related effects in fMRI time-series." Magn Reson Med 35(3): 346-355.
- Friston, K. J., Worsley, K. J., Frackowiak, R. S., Mazziotta, J. C. and Evans, A. C. (1994). "Assessing the significance of focal activations using their spatial extent." Hum Brain Mapp 1(3): 210-220.
- Gomperts, S. N., Rentz, D. M., Moran, E., Becker, J. A., Locascio, J. J., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Elmaleh, D. R., Shoup, T., Fischman, A. J., Hyman, B. T., Growdon, J. H. and Johnson, K. A. (2008). "Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases." Neurology 71(12): 903-910.
- Haberkorn, U., Ziegler, S. I., Oberdorfer, F., Trojan, H., Haag, D., Peschke, P., Berger, M. R., Altmann, A. and van Kaick, G. (1994). "FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models." Nucl Med Biol 21(6): 827-834.
- Hardy, J. A. and Higgins, G. A. (1992). "Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis." Science (New York, N.Y.) 256(5054): 184-185.
- Herholz, K. (1995). "FDG PET and differential diagnosis of dementia." Alzheimer Dis Assoc Disord 9(1): 6-16.
- Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J. C., Holthoff, V., Frolich, L., Schonknecht, P., Ito, K., Mielke, R., Kalbe, E., Zundorf, G., Delbeuck, X., Pelati, O., Anchisi, D., Fazio, F., Kerrouche, N., Desgranges, B., Eustache, F., Beuthien-Baumann, B., Menzel, C., Schroder, J., Kato, T., Arahata, Y., Henze, M. and Heiss, W. D. (2002). "Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET." Neuroimage 17(1): 302-316.
- Herzog, H. (2007). "Methods and applications of positron-based medical imaging." Radiation Physics and Chemistry 76(2): 337-342.
- Herzog, H., Langen, K. J., Weirich, C., Rota Kops, E., Kaffanke, J., Tellmann, L., Scheins, J., Neuner, I., Stoffels, G., Fischer, K., Caldeira, L., Coenen, H. H. and Shah, N. J. (2011). "High resolution BrainPET combined with simultaneous MRI." Nuklearmedizin 50(2): 74-82.
- Hitz, S., Habekost, C., Furst, S., Delso, G., Forster, S., Ziegler, S., Nekolla, S. G., Souvatzoglou, M., Beer, A. J., Grimmer, T., Eiber, M., Schwaiger, M. and Drzezga, A. (2014). "Systematic Comparison of the Performance of Integrated Whole-Body PET/MR Imaging to Conventional PET/CT for 18F-FDG Brain Imaging in Patients Examined for Suspected Dementia." J Nucl Med 55(6): 923-931.
- Hoffman, J. M., Welsh-Bohmer, K. A., Hanson, M., Crain, B., Hulette, C., Earl, N. and Coleman, R. E. (2000). "FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia." J Nucl Med 41(11): 1920-1928.
- Hofmann, M., Steinke, F., Scheel, V., Charpiat, G., Farquhar, J., Aschoff, P., Brady, M., Scholkopf, B. and Pichler, B. J. (2008). "MRI-based attenuation correction for PET/MRI: a novel approach combining pattern recognition and atlas registration." J Nucl Med 49(11): 1875-1883.
- Hooper, P. K., Meikle, S. R., Eberl, S. and Fulham, M. J. (1996). "Validation of postinjection transmission measurements for attenuation correction in neurological FDG-PET studies." J Nucl Med 37(1): 128-136.



- Jakoby BW, B. Y., Watson CC, Bendriem B, Townsend DW. (2009). "Performance characteristics of a new LSO PET/CT scanner with extended axial field-of-view and PSF reconstruction." IEEE Trans Nucl Sci 56(3): 633–639.
- Jeon, E. J., Kim, J. Y., Kim, Y. D., Ma, K. J. and Nam, J. T. (2013). "Magnetic field effects on the photocathode uniformity of Hamamatsu R7081 photomultiplier tubes." Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 697: 46-51.
- Jeong, Y., Cho, S. S., Park, J. M., Kang, S. J., Lee, J. S., Kang, E., Na, D. L. and Kim, S. E. (2005). "18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients." J Nucl Med 46(2): 233-239.
- Johansson, A., Karlsson, M. and Nyholm, T. (2011). "CT substitute derived from MRI sequences with ultrashort echo time." Med Phys 38(5): 2708-2714.
- Joshi, A. D., Pontecorvo, M. J., Clark, C. M., Carpenter, A. P., Jennings, D. L., Sadowsky, C. H., Adler, L. P., Kovnat, K. D., Seibyl, J. P., Arora, A., Saha, K., Burns, J. D., Lowrey, M. J., Mintun, M. A., Skovronsky, D. M. and Florbetapir, F. S. I. (2012). "Performance characteristics of amyloid PET with florbetapir F 18 in patients with alzheimer's disease and cognitively normal subjects." J Nucl Med 53(3): 378-384.
- Judenhofer, M. S., Catana, C., Swann, B. K., Siegel, S. B., Jung, W. I., Nutt, R. E., Cherry, S. R., Claussen, C. D. and Pichler, B. J. (2007). "PET/MR images acquired with a compact MR-compatible PET detector in a 7-T magnet." Radiology 244(3): 807-814.
- Kamel, E. M., Burger, C., Buck, A., von Schulthess, G. K. and Goerres, G. W. (2003). "Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner." Eur Radiol 13(4): 724-728.
- Kaneko, K., Kuwabara, Y., Sasaki, M., Koga, H., Abe, K., Baba, S., Hayashi, K. and Honda, H. (2004). "Validation of quantitative accuracy of the post-injection transmission-based and transmissionless attenuation correction techniques in neurological FDG-PET." Nucl Med Commun 25(11): 1095-1102.
- Kantarci, K., Lowe, V. J., Boeve, B. F., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Przybelski, S. A., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Knopman, D. S., Smith, G. E., Ferman, T. J., Petersen, R. C. and Jack, C. R., Jr. (2012). "Multimodality imaging characteristics of dementia with Lewy bodies." Neurobiol Aging 33(9): 2091-2105.
- Keereman, V., Fierens, Y., Broux, T., De Deene, Y., Lonneux, M. and Vandenberghe, S. (2010). "MRI-based attenuation correction for PET/MRI using ultrashort echo time sequences." J Nucl Med 51(5): 812-818.
- Kinahan, P. E., Hasegawa, B. H. and Beyer, T. (2003). "X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners." Semin Nucl Med 33(3): 166-179.
- Kinahan, P. E., Townsend, D. W., Beyer, T. and Sashin, D. (1998). "Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner." Med Phys 25(10): 2046-2053.
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., Small, G. W., Miller, B. and Stevens, J. C. (2001). "Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology 56(9): 1143-1153.

- Krohn, K. A., Muzi, M. and Spence, A. M. (2007). "What is in a number? The FDG lumped constant in the rat brain." J Nucl Med 48(1): 5-7.
- Lacadie, C. M., Fulbright, R. K., Constable, R. T. and Papademetris, X. (2008). "More Accurate Talairach Coordinates for NeuroImaging using Nonlinear Registration." Neuroimage 42(2): 717-725.
- Ladefoged, C., Benoit, D., Law, I., Holm, S., Hojgaard, L., Hansen, A. E. and Andersen, F. L. (2015). "PET/MR attenuation correction in brain imaging using a continuous bone signal derived from UTE." EJNMMI Physics 2(1): A39.
- Lancaster, J. L., Rainey, L. H., Summerlin, J. L., Freitas, C. S., Fox, P. T., Evans, A. C., Toga, A. W. and Mazziotta, J. C. (1997). "Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method." Hum Brain Mapp 5(4): 238-242.
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., Kochunov, P. V., Nickerson, D., Mikiten, S. A. and Fox, P. T. (2000). "Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping." Hum Brain Mapp 10(3): 120-131.
- Lee, J. H., Kim, S. H., Kim, G. H., Seo, S. W., Park, H. K., Oh, S. J., Kim, J. S., Cheong, H. K. and Na, D. L. (2011). "Identification of pure subcortical vascular dementia using 11C-Pittsburgh compound B." Neurology 77(1): 18-25.
- Leifer, B. P. (2003). "Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: Clinical and Economic Benefits." Journal of the American Geriatrics Society 51(5s2): S281-S288.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A. and Burdette, J. H. (2003). "An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets." Neuroimage 19(3): 1233-1239.
- Marsden, P. K., Strul, D., Keevil, S. F., Williams, S. C. and Cash, D. (2002). "Simultaneous PET and NMR." Br J Radiol 75 Spec No: S53-59.
- Martinez-Moller, A., Souvatzoglou, M., Delso, G., Bundschuh, R. A., Chefd'hotel, C., Ziegler, S. I., Navab, N., Schwaiger, M. and Nekolla, S. G. (2009). "Tissue classification as a potential approach for attenuation correction in whole-body PET/MRI: evaluation with PET/CT data." J Nucl Med 50(4): 520-526.
- McDonald, J. H. (2009). Handbook of Biological Statistics 2nd Edition. Baltimore, Maryland, Sparky House Publishing.
- McKee, B. T. and Hiltz, L. G. (1994). "Attenuation correction for three-dimensional PET using uncollimated flood-source transmission measurements." Phys Med Biol 39(11): 2043-2058.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. and Stadlan, E. M. (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." Neurology 34(7): 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S. and Phelps, C. H. (2011). "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimer's & Dementia 7(3): 263-269.

- Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A., Frey, K. A., Albin, R. L. and Kuhl, D. E. (2001). "Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation." Ann Neurol 50(3): 358-365.
- Mintun, M. A., Larossa, G. N., Sheline, Y. I., Dence, C. S., Lee, S. Y., Mach, R. H., Klunk, W. E., Mathis, C. A., DeKosky, S. T. and Morris, J. C. (2006). "[11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease." Neurology 67(3): 446-452.
- Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., Reiman, E. M., Holthoff, V., Kalbe, E., Sorbi, S., Diehl-Schmid, J., Pernecky, R., Clerici, F., Caselli, R., Beuthien-Baumann, B., Kurz, A., Minoshima, S. and de Leon, M. J. (2008). "Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias." J Nucl Med 49(3): 390-398.
- Ostertag, H., Kubler, W. K., Doll, J. and Lorenz, W. J. (1989). "Measured attenuation correction methods." Eur J Nucl Med 15(11): 722-726.
- Pichler, B. J., Judenhofer, M. S., Catana, C., Walton, J. H., Kneilling, M., Nutt, R. E., Siegel, S. B., Claussen, C. D. and Cherry, S. R. (2006). "Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI." J Nucl Med 47(4): 639-647.
- Pichler, B. J., Swann, B. K., Rochelle, J., Nutt, R. E., Cherry, S. R. and Siegel, S. B. (2004). "Lutetium oxyorthosilicate block detector readout by avalanche photodiode arrays for high resolution animal PET." Phys Med Biol 49(18): 4305-4319.
- Pichler, B. J., Wehrl, H. F., Kolb, A. and Judenhofer, M. S. (2008). "PET/MRI: The next generation of multi-modality imaging?" Semin Nucl Med 38(3): 199-208.
- Pike, K. E., Savage, G., Villemagne, V. L., Ng, S., Moss, S. A., Maruff, P., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Masters, C. L. and Rowe, C. C. (2007). "Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease." Brain 130(Pt 11): 2837-2844.
- Raylman, R. R., Majewski, S., Lemieux, S. K., Velan, S. S., Kross, B., Popov, V., Smith, M. F., Weisenberger, A. G., Zorn, C. and Marano, G. D. (2006). "Simultaneous MRI and PET imaging of a rat brain." Phys Med Biol 51(24): 6371-6379.
- Ridgway, J. P. (2010). "Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 12(1): 71.
- Rota Kops, E. and Herzog, H. (2007). Alternative methods for attenuation correction for PET images in MR-PET scanners. Nuclear Science Symposium Conference Record, 2007. NSS '07. IEEE.
- Rota Kops, E. and Herzog, H. (2008). Template based attenuation correction for PET in MR-PET scanners. Nuclear Science Symposium Conference Record, 2008. NSS '08. IEEE.
- Rudd, J. H., Narula, J., Strauss, H. W., Virmani, R., Machac, J., Klimas, M., Tahara, N., Fuster, V., Warburton, E. A., Fayad, Z. A. and Tawakol, A. A. (2010). "Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time?" J Am Coll Cardiol 55(23): 2527-2535.
- Schlemmer, H. P., Pichler, B. J., Schmand, M., Burbar, Z., Michel, C., Ladebeck, R., Jattke, K., Townsend, D., Nahmias, C., Jacob, P. K., Heiss, W. D. and Claussen, C. D. (2008). "Simultaneous MR/PET imaging of the human brain: feasibility study." Radiology 248(3): 1028-1035.

- Schlemmer, H. P., Pichler, B. J., Wienhard, K., Schmand, M., Nahmias, C., Townsend, D., Heiss, W. D. and Claussen, C. (2007). "Simultaneous MR/PET for brain imaging: First patient scans." J NUCL MED MEETING ABSTRACTS 48(MeetingAbstracts\_2): 45P-a.
- Schmand, M., Burbar, Z., Corbeil, J., Zhang, N., Michael, C., Byars, L., Eriksson, L., Grazioso, R., Martin, M., Moor, A., Camp, J., Matschl, V., Ladebeck, R., Renz, W., Fischer, H., Jattke, K., Schnur, G., Rietsch, N., Bendriem, B. and Heiss, W.-D. (2007). "BrainPET: First human tomograph for simultaneous (functional) PET and MR imaging." Journal of Nuclear Medicine 48(supplement 2): 45P.
- Schwenzer, N. F., Stegger, L., Bisdas, S., Schraml, C., Kolb, A., Boss, A., Muller, M., Reimold, M., Ernemann, U., Claussen, C. D., Pfannenberger, C. and Schmidt, H. (2012). "Simultaneous PET/MR imaging in a human brain PET/MR system in 50 patients--current state of image quality." Eur J Radiol 81(11): 3472-3478.
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussiere, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., Dunstan, R., Salloway, S., Chen, T., Ling, Y., O'Gorman, J., Qian, F., Arastu, M., Li, M., Chollate, S., Brennan, M. S., Quintero-Monzon, O., Scannevin, R. H., Arnold, H. M., Engber, T., Rhodes, K., Ferrero, J., Hang, Y., Mikulskis, A., Grimm, J., Hock, C., Nitsch, R. M. and Sandrock, A. (2016). "The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease." Nature 537(7618): 50-56.
- Shao, Y., Cherry, S. R., Farahani, K., Slates, R., Silverman, R. W., Meadors, K., Bowery, A., Siegel, S., Marsden, P. K. and Garlick, P. B. (1997). "Development of a PET detector system compatible with MRI/NMR systems." IEEE Trans Nucl Sci 44(3): 1167-1171.
- Shaw, L. M., Korecka, M., Clark, C. M., Lee, V. M. Y. and Trojanowski, J. Q. (2007). "Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics." Nat Rev Drug Discov 6(4): 295-303.
- Siewerdsen, J. H., Daly, M. J., Bakhtiar, B., Moseley, D. J., Richard, S., Keller, H. and Jaffray, D. A. (2006). "A simple, direct method for x-ray scatter estimation and correction in digital radiography and cone-beam CT." Med Phys 33(1): 187-197.
- Silverman, D. H. and Phelps, M. E. (2000). "Evaluating dementia using PET: how do we put into clinical perspective what we know to date?" J Nucl Med 41(11): 1929-1932.
- Silverman, D. H., Small, G. W., Chang, C. Y., Lu, C. S., Kung De Aburto, M. A., Chen, W., Czernin, J., Rapoport, S. I., Pietrini, P., Alexander, G. E., Schapiro, M. B., Jagust, W. J., Hoffman, J. M., Welsh-Bohmer, K. A., Alavi, A., Clark, C. M., Salmon, E., de Leon, M. J., Mielke, R., Cummings, J. L., Kowell, A. P., Gambhir, S. S., Hoh, C. K. and Phelps, M. E. (2001). "Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome." JAMA 286(17): 2120-2127.
- Silverman, D. H., Small, G. W. and Phelps, M. E. (1999). "Clinical Value of Neuroimaging in the Diagnosis of Dementia. Sensitivity and Specificity of Regional Cerebral Metabolic and Other Parameters for Early Identification of Alzheimer's Disease." Clin Positron Imaging 2(3): 119-130.
- Silverman, D. H., Truong, C. T., Kim, S. K., Chang, C. Y., Chen, W., Kowell, A. P., Cummings, J. L., Czernin, J., Small, G. W. and Phelps, M. E. (2003). "Prognostic value of regional cerebral metabolism in patients undergoing dementia evaluation: comparison to a quantifying parameter of subsequent cognitive performance and to prognostic assessment without PET." Mol Genet Metab 80(3): 350-355.
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., Sakurada, O. and Shinohara, M. (1977). "The [<sup>14</sup>C]deoxyglucose method for the

measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat." J Neurochem 28(5): 897-916.

Souvatzoglou, M., Ziegler, S. I., Martinez, M. J., Busch, R., Dzewas, G., Schwaiger, M. and Bengel, F. (2007). "Standardised uptake values from PET/CT images: comparison with conventional attenuation-corrected PET." Eur J Nucl Med Mol Imaging 34(3): 405-412.

Talairach J, T. P. (1988). Coplanar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Stuttgart, Germany, Thieme.

Townsend, D. W. (2004). "Physical principles and technology of clinical PET imaging." Ann Acad Med Singapore 33(2): 133-145.

Townsend, D. W. (2008). "Combined PET/CT: the historical perspective." Semin Ultrasound CT MR 29(4): 232-235.

Troncoso, J. C., Martin, L. J., Dal Forno, G. and Kawas, C. H. (1996). "Neuropathology in controls and demented subjects from the Baltimore Longitudinal Study of Aging." Neurobiol Aging 17(3): 365-371.

van den Heuvel, O. A., Boellaard, R., Veltman, D. J., Mesina, C. and Lammertsma, A. A. (2003). "Attenuation correction of PET activation studies in the presence of task-related motion." Neuroimage 19(4): 1501-1509.

Van Laere K, V. R., Ivanoiu A, Hasselbalch S, Buckley C, Triau E, Brooks DJ, Law I,, Thurfjell L (2009). "Correlation between 18F-GE-067 and 11C-PIB uptake in Alzheimer's disease and MCI." Alzheimers Dement. 5(4, Supplement): p.50.

Varrone, A., Asenbaum, S., Vander Borght, T., Booij, J., Nobili, F., Nagren, K., Darcourt, J., Kapucu, O. L., Tatsch, K., Bartenstein, P., Van Laere, K. and European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging, C. (2009). "EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2." Eur J Nucl Med Mol Imaging 36(12): 2103-2110.

Villemagne, V. L., Ong, K., Mulligan, R. S., Holl, G., Pejoska, S., Jones, G., O'Keefe, G., Ackerman, U., Tochon-Danguy, H., Chan, J. G., Reininger, C. B., Fels, L., Putz, B., Rohde, B., Masters, C. L. and Rowe, C. C. (2011). "Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias." J Nucl Med 52(8): 1210-1217.

Villemagne, V. L., Rowe, C. C., Macfarlane, S., Novakovic, K. E. and Masters, C. L. (2005). "Imaginem oblivionis: the prospects of neuroimaging for early detection of Alzheimer's disease." J Clin Neurosci 12(3): 221-230.

von Schulthess, K. G. (2000). "Cost considerations regarding an integrated CT-PET system." European Radiology 10(3): S377-S380.

Weingarten, S. (2015). Szintillationsdetektoren mit Silizium-Photomultipliern: Prototypen für eine Erweiterung des Myon-Triggers am CMS-Experiment, Springer Fachmedien Wiesbaden.

Weishaupt, D., Köchli, V. D. and Marincek, B. (2014). Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, Springer Berlin Heidelberg.

Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S. and Neelin, P. (1992). "A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain." J Cereb Blood Flow Metab 12(6): 900-918.

Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J. and Evans, A. C. (1996). "A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation." Hum Brain Mapp 4(1): 58-73.

Yakushev, I., Landvogt, C., Buchholz, H. G., Fellgiebel, A., Hammers, A., Scheurich, A., Schmidtman, I., Gerhard, A., Schreckenberger, M. and Bartenstein, P. (2008). "Choice of reference area in studies of Alzheimer's disease using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18." Psychiatry Res 164(2): 143-153.

Yuan, Y., Gu, Z. X. and Wei, W. S. (2009). "Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis." AJNR Am J Neuroradiol 30(2): 404-410.

Zaidi, H. and Hasegawa, B. (2003). "Determination of the attenuation map in emission tomography." J Nucl Med 44(2): 291-315.

Zaidi, H., Montandon, M. L. and Meikle, S. (2007). "Strategies for attenuation compensation in neurological PET studies." Neuroimage 34(2): 518-541.

Ziegler, S. I., Pichler, B. J., Boening, G., Rafecas, M., Pimpl, W., Lorenz, E., Schmitz, N. and Schwaiger, M. (2001). "A prototype high-resolution animal positron tomograph with avalanche photodiode arrays and LSO crystals." Eur J Nucl Med 28(2): 136-143.

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> PET/MR Siemens Biograph mMR (links), PET/CT Siemens Biograph Sensation 64 (rechts).....	9
<b>Abbildung 2:</b> Schematische Darstellung einer Positronen-Emissions-Tomographie. ....	12
<b>Abbildung 3:</b> $^{18}\text{F}$ -FDG Aufnahme in die Zelle und metabolisches Trapping (Rudd et al. 2010). ....	13
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung einer Computertomographie.....	15
<b>Abbildung 5:</b> Schematischer Aufbau eines Magnetresonanztomographen (Weishaupt et al. 2014). ....	16
<b>Abbildung 6:</b> Achsenbezeichnung beim Magnetresonanztomographen. ....	16
<b>Abbildung 7:</b> Veranschaulichung der Präzessionsbewegung. ....	17
<b>Abbildung 8:</b> In Abwesenheit eines magnetischen Felds rotieren die Spins in beliebiger Richtung um ihre eigene Achse (links). Wird ein starkes Magnetfeld ( $B_0$ ) angelegt, richten sich die Spins an dessen Feldlinien aus, es kommt zu einer Längsmagnetisierung entlang der Z-Achse ( $M_z$ ) (rechts) (Weishaupt et al. 2014). ....	18
<b>Abbildung 9:</b> Durch einen geeigneten HF-Impuls kann es zu einer Vektorauslenkung der Längsmagnetisierung $M_z$ um bis zu $90^\circ$ grad kommen (orange Pfeile). Die Längsmagnetisierung entlang der Z-Achse kippt in die XY-Ebene, es entsteht eine transversale Magnetisierung $M_{xy}$ . Zudem werden die Spins synchronisiert und kreiseln phasengleich um die Kernspinachsen (blaue Pfeile). ....	19
<b>Abbildung 10:</b> Vereinfachte Darstellung der Gesamtvektorauslenkung aus der Längsmagnetisierung $M_z$ in die transversale Magnetisierung $M_{xy}$ (Weishaupt et al. 2014). .	19
<b>Abbildung 11:</b> Die transversale oszillierende Magnetisierung $M_{xy}$ erzeugt in der Empfangsspule eine Wechselspannung: Das MR Signal. (Ridgway 2010).....	20
<b>Abbildung 12:</b> Links: Schema der T1- und T2-Relaxation. Rechts: T1 und T2 Zeiten in unterschiedlichem Gewebe. ....	21
<b>Abbildung 13:</b> Zusammenhang zwischen TR, TE und Bildkontrast (Weishaupt et al. 2014). ....	22

<b>Abbildung 14:</b> Kombination von PET und MR: sequentiell (a), PET Einsatz (b), vollständig integriert (c) (Delso et al. 2009).....	24
<b>Abbildung 15:</b> Aufbau des Siemens Biograph mMR. ....	25
<b>Abbildung 16:</b> Aufbau eines PMT mit szintillierenden Detektorkristallen. ....	26
<b>Abbildung 17:</b> Die hohe Sensitivität konventioneller, auf PMTs basierender PET Detektoren (A) gegenüber Magnetfeldern lässt den Einsatz in einem integrierten PET/MR nicht zu. Das Ausgabesignal, wie es sich normalerweise darstellen sollte (B), wird in Anwesenheit eines Magneten stark beeinträchtigt (C). PET Detektoren, die auf APDs basieren (D), ermöglichen selbst in einem starken Magnetfeld ein störungsfreies Ausgabesignal (E, F) (Pichler et al. 2008). ....	26
<b>Abbildung 18:</b> Schematischer Aufbau einer APD. Die Farbverläufe repräsentieren die Raumladungsverteilung bei angelegter Spannung (A). Einfallende Photonen werden in der i-Schicht absorbiert und erzeugen Ladungsträger. Durch Beschleunigung und Stoßionisation der Ladungsträger entsteht eine Ladungslawine (B). ....	27
<b>Abbildung 19:</b> Auf APDs basierende Detektortechnologie im Siemens Biograph mMR. ....	28
<b>Abbildung 20:</b> HF-Spulen, die bei MR Aufnahmen um den Körper positioniert werden. Links: Skizze der Spulen. Rechts: 16-Kanal Kopfspule des Siemens mMR. ....	28
<b>Abbildung 21:</b> $\mu$ Map, wie sie für PET/CT-Aufnahmen des Schädels verwendet wird („Low-Dose“ CT, 120 keV, 25 mAs Behandlungsdosis) (Hitz et al. 2014). ....	29
<b>Abbildung 22:</b> Segmentierung der T1-gewichteten 2-Punkt-Dixon-MRI-Sequenz (links) zur Erstellung einer MR-basierten $\mu$ Map (rechts) (Hitz et al. 2014). ....	30
<b>Abbildung 23:</b> SPM-Programmoberfläche mit den angewendeten Tools zur Vorbereitung der Bilddateien (Display, Realignment, Normalise, Smooth), sowie den Programmbestandteilen für die anschließend durchgeführte Analyse (Basic models, Results). ....	41
<b>Abbildung 24:</b> Reorientierung der zentralen Bildposition. Teilweise wurde in den Aufnahmen die zentrale Position als Startpunkt für spätere Berechnungen falsch festgelegt (links), so dass eine manuelle Korrektur notwendig war (rechts). ....	41
<b>Abbildung 25:</b> Smoothing der PET-Aufnahmen. Links die originale, rechts die geglättete PET-Aufnahme (FWHM: 12-12-12 mm).....	43



<b>Abbildung 26:</b> SPM Contrast Manager. Festlegung des „contrast weight vector“ zur visuellen Darstellung der Unterschiede zwischen PET/MR und PET/CT .....	45
<b>Abbildung 27:</b> WFU PickAtlas. Festlegung standardisierter, anatomischer ROIs basierend auf dem integrierten AAL-Template. ....	46
<b>Abbildung 28:</b> Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs.....	47
<b>Abbildung 29:</b> Altersverteilung des Patientenkollektivs.....	47
<b>Abbildung 30:</b> Verteilung des Patientenkollektivs auf die Gruppen "zuerst PET/CT" und "zuerst PET/MR" nach Anzahl, Geschlecht, Alter und Zeit zwischen den Untersuchungen..	48
<b>Abbildung 31:</b> Visuelle Darstellung des in SPM durchgeführten voxelbasierten Gruppenvergleichs. Zwischen PET/MR und PET/CT zeigten sich sowohl in den AC- (links) als auch in den NAC-Daten (rechts) signifikante Unterschiede in der gemessenen regionalen Aktivität. In grün sind die Bereiche, in denen ein relativ höheres PET-Signal im PET/MR als im PET/CT gemessen wurde, abgebildet (Schwellenwert in AC: $T(29) = 2.50$ , $p < 0.05$ , FDR korrigiert; in NAC: $T(29) = 2.05$ , $p < 0.05$ , FDR korrigiert). Rot stellt entsprechend relativ höhere PET-Signalmessungen im PET/CT verglichen mit dem PET/MR dar (Schwellenwert in AC: $T(29) = 2.12$ , $p < 0.05$ , FDR korrigiert; in NAC: $T(29) = 2.77$ , $p < 0.05$ , FDR korrigiert) (Hitz et al. 2014).....	50
<b>Abbildung 32:</b> Konversion der MNI-Koordinaten in Talairach-Koordinaten mittels MNI2Tal. ....	51
<b>Abbildung 33:</b> Anatomische Zuordnung der Koordinaten mittels Talairach Client. ....	51
<b>Abbildung 34:</b> ROI-basierte Analyse: Prozentuale Unterschiede der unskalierten Signalintensitäten in den verschiedenen Gehirnarealen. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar (Hitz et al. 2014).....	55
<b>Abbildung 35:</b> ROI-basierte Analyse: Prozentuale Unterschiede der Signalintensitäten in den verschiedenen Gehirnarealen nach Skalierung der Daten. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar (Hitz et al. 2014). n.s. = kein signifikanter Unterschied zwischen PET/MR und PET/CT.....	57

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Patientenkollektiv. M = männlich, W = weiblich (Hitz et al. 2014). .....	34
<b>Tabelle 2:</b> Charakteristik des Patientenkollektivs (Hitz et al. 2014).....	35
<b>Tabelle 3:</b> Vergleich der schwächungskorrigierten (AC) PET-Daten: Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima in auffälligen Clustern mit zugehörigen T-Werten, P-Werten und Brodmann-Arealen (Hitz et al. 2014).....	52
<b>Tabelle 4:</b> Vergleich der nicht-schwächungskorrigierten (NAC) PET-Daten: Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima in auffälligen Clustern mit zugehörigen T-Werten, P-Werten und Brodmann-Arealen (Hitz et al. 2014).....	54
<b>Tabelle 5:</b> „Mean Uptake Values“ der ROI-basierten Analyse, normalisiert auf den individuellen globalen Mittelwert (Hitz et al. 2014). n.s. = kein signifikanter Unterschied zwischen PET/MR und PET/CT. ....	56

## Publikation

Teile dieser Arbeit wurden bereits vorab veröffentlicht.

Hitz, S., Habekost, C., Furst, S., Delso, G., Forster, S., Ziegler, S., Nekolla, S. G., Souvatzoglou, M., Beer, A. J., Grimmer, T., Eiber, M., Schwaiger, M. and Drzezga, A. (2014). "Systematic Comparison of the Performance of Integrated Whole-Body PET/MR Imaging to Conventional PET/CT for 18F-FDG Brain Imaging in Patients Examined for Suspected Dementia." J Nucl Med 55(6): 923-931.

## Danksagung

Ich möchte mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar München, vor allem bei Frau Gitti Dzewas, Sylvia Schachoff, Anna Winter und Coletta Kruschke, für ihr Engagement, die hervorragende Zusammenarbeit, Mithilfe und technische Unterstützung bei der Organisation und Durchführung der Untersuchungen herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Alexander Drzezga, für die Überlassung des Themas und intensive Betreuung während aller Phasen der Dissertation.

Seine ständige, freundliche und fördernde Unterstützung, Motivationsfähigkeit, Geduld, konstruktiven Anregungen und immerwährende Diskussionsbereitschaft haben entscheidend zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für die immerwährende Unterstützung jeglicher Art danken, die mir meinen bisherigen Lebensweg in dieser Form ermöglicht hat.