

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

Systematischer Vergleich von Rekonstruktionsverfahren für die
Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Patienten mit
onkologischen Erkrankungen

Günther Meisetschläger

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. W. A. Weber

2. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 31.10.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2002 angenommen.

A. EINLEITUNG	4
1. Allgemeine Einführung	4
2. Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	6
2.1. Radiochemische, physikalische und biologische Grundlagen	6
2.1.1 Radionuklide und Tracer	6
2.1.2 Der Positronenzerfall (β^+ - Zerfall).....	6
2.1.3 Biologische Grundlagen.....	7
2.2 PET – Systeme	8
2.3 Grundlagen der Bildrekonstruktion.....	9
2.4 Korrektur der Daten.....	10
2.5 Bildrekonstruktion	12
2.5.1 Gefilterte Rückprojektion.....	12
2.5.2 Iterative Rekonstruktion.....	15
2.5.2.1 Penalized-Weighted-Least-Squares (PWLS) - Algorithmus	18
2.5.2.2 Ordered-subsets-expectation maximization (OSEM)- Algorithmus	19
B. MATERIAL UND METHODEN.....	22
1. Hard- und Softwareausstattung und Datenhandling	22
1.1 PET-Scanner am Klinikum rechts Isar	22
1.2 Computerausstattung	22
1.3. Auswertung der Daten	24
2. Statistische Auswertungen:.....	26
3. Datenakquisition.....	26
3.1 Phantommessungen.....	26
3.2 Statische Patientenstudien.....	28
3.3 Dynamische Patientenstudien	30
3.3.1 Einfluß der Akquisitionszeit.....	31
3.3.2 Dynamische Studien für Patlak-Gjedde-Analyse.....	32
4. Bestimmung quantitativer Parameter	33
4.1 Patlak-Gjedde-Analyse	33
4.2 SUV- Werte	36
C. ERGEBNISSE	38
1. Phantommessungen	38
2. Statische Patientenstudien.....	39

2.1 Korrelationen der Tumoren.....	39
2.2 Korrelation der Untergrundmessungen.....	40
2.3 Vergleich von Tumor zu Untergrund Verhältnissen und Signal zu Rausch Verhältnissen	42
2.4 Bildqualitätskoeffizient	44
2.5 SUV-Werte	44
2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der statischen Patientenmessungen.....	45
3. Dynamische Patientenstudien zur Untersuchung des Einflusses der Akquisitionszeit	47
3.1 Abhängigkeit der Standardabweichung im Hintergrund von der Akquisitionsdauer	47
3.2 Signal zu Rausch - und Tumor zu Untergrund -Verhältnisse in Abhängigkeit von der Akquisitionszeit.....	48
4. Dynamische Patientenstudien zur Analyse der zeitlichen Abhängigkeit der Aktivitätsverteilung	50
4.1 Integral über die Zeit der Tumor- bzw. Blut-Aktivitätskonzentration.....	50
4.2 Analyse des Aktivitätskonzentration in Blut und Tumor zu definierten Zeitpunkten.....	51
4.4 Patlak-Gjedde-Analyse	54
D. DISKUSSION.....	56
E. ZUSAMMENFASSUNG.....	69
F. LITERATURVERZEICHNIS	71

A. Einleitung

1. Allgemeine Einführung

Die Positronen-Emissions-Tomographie oder kurz *PET*, ist ein funktionsmorphologisches Verfahren zur in vivo Schnittbilddarstellung der regionalen, quantitativen Verteilung von positronenemittierenden Substanzen. In Abhängigkeit von der verwendeten Tracersubstanz dient die Methode zur Darstellung verschiedener Stoffwechselforgänge und zur Beantwortung der unterschiedlichsten klinischen Fragestellungen. Eine große Bedeutung hat die Methode bei onkologischen Fragestellungen erlangt (Weber et al., 1999). Ein wesentlicher Vorteil der PET besteht in der Möglichkeit zur Bestimmung absoluter Aktivitätskonzentrationen und daraus resultierender quantitativer Stoffwechselformparameter. Im Unterschied zur SPECT werden bei der PET *positronenemittierende Substanzen* in den Körper eingebracht und deren Biodistribution sowie bei onkologischen Fragestellungen speziell die Anreicherung in Tumoren über Detektorsysteme als Rohdaten akquiriert. Im Anschluß daran wird aus den gewonnenen Daten mit Hilfe verschiedener Rekonstruktionsverfahren auf Mikrocomputersystemen ein Bild rekonstruiert. Seit der ersten Beschreibung eines transaxialen Positronen-Emissions-Tomographen zur Ganzkörperdarstellung (Ter-Pogossian, 1975) hat die Methode eine rasante Entwicklung bezüglich der mathematischen Verfahren, der Instrumentierung wie auch der klinischen Verfügbarkeit erlebt (Newiger, 1992; Rich, 1997; Volkow et al., 1988). Ein wesentlicher limitierender Faktor war bisher immer die Kapazität der zur Rekonstruktion und Auswertung erforderlichen Rechnersysteme. Der über lange Zeit am weitesten verbreitete Algorithmus ist die sogenannte gefilterte Rückprojektion, die auch breit in der Single-Photon-Computed-Tomography (SPECT) eingesetzt wird sowie als Grundlage der Algorithmen für die Computertomographie dient. Das Verfahren bietet den Vorteil einer relativ kurzen Bildrekonstruktionszeit bei vergleichsweise geringer Rechnerkapazität. Die Entwicklung und der klinische Einsatz alternativer Rekonstruktionsmethoden wurden hauptsächlich durch die hohen Kosten der zur Berechnung notwendigen Computersysteme verzögert (Chinn et al., 1997). Bereits in den Anfängen der Methode wurden verschiedene Rekonstruktionsalgorithmen diskutiert. Mit steigender Prozessorleistung gewinnen

jedoch seit etwas 10 Jahren zunehmend statistische bzw. iterative Methoden für die PET-Bildrekonstruktion an Bedeutung (Schmidlin et al., 1991; Xu et al., 1993), die heute in vielen Instituten zur Routine zählen. Hierbei gibt es wiederum eine Vielzahl unterschiedlicher Prinzipien. Allen gemeinsam ist eine ständige Wiederholung, die sogenannte *Iteration*, der Berechnung, um dadurch eine mathematisch möglichst exakte bildliche Darstellung der Tracerverteilung zu erreichen. Einige Studien zeigen, daß durch iterative Verfahren die Bilddarstellung und somit der diagnostische Wert der PET-Untersuchung verbessert wird. Trotz steigender Bedeutung der Iteration gibt es bisher jedoch in der Literatur nur wenige systematische Analysen zu den einzelnen Verfahren bezüglich maximaler Traceraufnahme, Bildkontrast, Ortsauflösung und somit Detektierbarkeit von Tumorerkrankungen in onkologischen Teilkörperstudien mit F-18-Fluorodeoxyglucose oder kurz FDG. Dieses Molekül besitzt dabei die derzeit größte klinische Bedeutung in der onkologischen PET Diagnostik (Lagrange et al., 1995).

Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluß der Rekonstruktionsmethode auf die Bildqualität in klinisch-onkologischen Teilkörperstudien zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden drei Rekonstruktionsverfahren miteinander verglichen. Als Referenz diente die im klinischen Gebrauch bisher am häufigsten eingesetzte und somit als Standard anzusehende gefilterte Rückprojektion. Als iterative Verfahren wurden ein sog. *penalized-weighted-least-squares* (PWLS) (Fessler, 1992) sowie ein sog. *ordered-subsets-expectation-maximization* (OSEM) – Algorithmus eingesetzt (Erdogan et al., 1999). Die verschiedenen Methoden wurden sowohl auf Phantomstudien als auch auf Patienten mit klinischen Fragestellungen angewendet und der Effekt der jeweiligen Rekonstruktionsmethode auf das Ergebnis der Kalkulation untersucht. Dabei kamen verschiedene sowohl qualitative und quantitative bzw. semiquantitative Methoden zur Auswertung zum Einsatz, welche auch im klinischen Alltag Verwendung finden.

Bei der Einführung eines neuen Rekonstruktionsverfahrens sind die genaue Kenntnis der Ergebnisse des jeweiligen Algorithmus sowohl bezüglich zu erwartender Kontrastverhältnisse bzw. der Auflösung sowie der Effekt auf die Bestimmung quantitativer Parameter erforderlich. Eventuelle Abweichungen vom verwendeten Standard müssen bekannt sein und bei der Bildinterpretation mit einbezogen werden.

2. Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

2.1. Radiochemische, physikalische und biologische Grundlagen

2.1.1 Radionuklide und Tracer

Die Spezifität der Untersuchung hängt sehr stark vom verwendeten Tracer ab. So stehen unterschiedliche Substanzen zur Messung von Durchblutung, Glucose- und Aminosäurestoffwechsel oder von zentralnervöser Rezeptorfunktion zur Verfügung. Allen gemeinsam ist dabei ein positronenemittierendes Atom im Molekül. Die Positronenemitter werden in einem Zyklotron durch Beschuß eines geeigneten Targets mit Deuteronen produziert. Die Synthese des Tracers erfolgt im Radiochemielabor im unmittelbaren Anschluß. Aufgrund der kurzen physikalischen Halbwertszeit der Nuklide von mehreren Minuten bis zu 2 Stunden ist ein rascher Reaktionsablauf mit hoher Ausbeute der Markierung erforderlich. Sehr kurzlebige Tracer wie z.B. ^{15}O markierte Substanzen erfordern zudem eine exakte Logistik der Untersuchung.

2.1.2 Der Positronenzerfall (β^+ - Zerfall)

Das physikalische Grundprinzip der PET ist der β^+ - Zerfall. Hierbei wandelt sich im Atomkern ein Proton in ein Neutron um und es wird ein negativ geladenes Elektron, ein sog. Positron freigesetzt. Sobald dieses Antimaterieteilchen thermische Energien erreicht hat und auf ein Elektron trifft, erfolgt die Vernichtung oder sog. Annihilation des Positrons. Elektron und Positron zerstrahlen dabei vollständig. Ihr Masseäquivalent wird als hochenergetische Photonenstrahlung freigesetzt. Die beiden entstehenden Gammaquanten besitzen eine Energie von je 511 keV und entfernen sich unter einem Winkel von ca. 180° (s. Abb. 1).

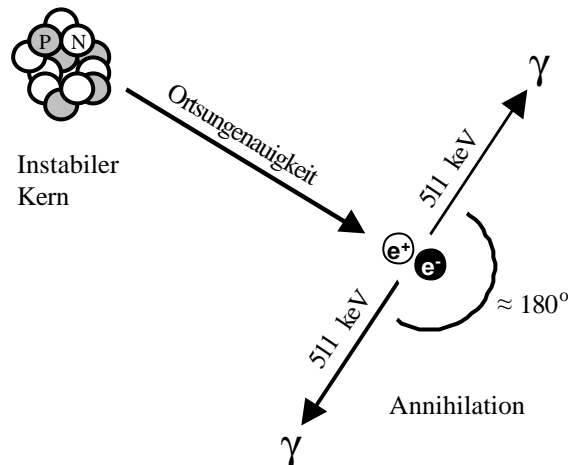


Abb. 1: Schematische Darstellung des β^+ - Zerfalls

Es gibt zwei Faktoren, welche die maximale Ortsauflösung der PET letztlich bestimmen. So wird erstens das Positron in Abhängigkeit vom umgebenden Medium sowie von der Energie eine gewisse Strecke zurücklegen, bevor es auf ein Elektron trifft. Diese sog. Positronenreichweite kann bis zu einige Millimeter betragen. Der zweite Faktor ist die residuelle kinetische Energie und der Impuls von Positron und Elektron zum Zeitpunkt der Annihilation. Diese residuelle Energie führt zu einer geringen Ablenkung der γ - Quanten, so daß der Winkel, unter dem sich die Quanten entfernen nicht mehr exakt 180° beträgt. Daraus ergibt sich eine Ungenauigkeit in der Positionsbestimmung, die zusätzlich noch vom Durchmesser des entsprechenden Scanners abhängig ist.

2.1.3 Biologische Grundlagen

Durch Substanzen, die mit Positronenemittern markiert werden können ist die Messung von zahlreichen physiologischen Parametern, Stoffwechselwegen, Neurorezeptoren und -transmittern etc. möglich. Ubiquitär vorkommende Elemente wie Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff oder Fluor sind in nahezu allen körpereigenen Molekülen vertreten und bieten somit beim Tracerdesign einen Vorteil gegenüber Substanzen wie z.B. Technetium¹, welche natürlicherweise nicht im Stoffwechsel zu finden sind. Die Grundvoraussetzungen für die Methode sind, daß der Organismus

¹ Tc^{99m} : Gammastrahler, Halbwertszeit 6 Stunden, mittlere Gammaenergie 141 keV

Isotope eines Elements nicht unterscheiden kann und die radioaktiven Stoffe in so geringer Menge eingebracht werden können, daß Stoffwechselfvorgänge nicht beeinflußt werden.

Räumliche Verteilungsmuster radioaktiver Stoffe, die zeitlich veränderbar sind, können dargestellt und im zeitlichen Verlauf analysiert werden. Dadurch werden z.B. Durchblutungsmessungen oder die Messung des Stoffwechsels bestimmter Substanzen ermöglicht. Ein wesentlicher Mechanismus ist dabei das so genannte „metabolic trapping“. Ein radioaktiv markierter Tracer wird dabei bis zu einem bestimmten Punkt im Stoffwechsel transportiert und dort angehäuft. Dieser Mechanismus ist Grundlage der PET-Bildgebung mit ^{18}F – Fluorodeoxyglucose (Pauwels et al., 1998). Durch die absolute Quantifizierungsmöglichkeit der räumlichen Verteilung der Radioaktivität besitzt die Methode z.B. für Therapiekontrollen außerordentliche Bedeutung. Es wird dadurch noch vor einer morphologischen Veränderung von Malignomen das Ansprechen auf eine Therapie durch die Stoffwechselaktivität meßbar.

2.2 PET – Systeme

Wie bereits beschrieben, entstehen beim radioaktiven β^+ - Zerfall zwei γ - Quanten, die sich im Winkel von nahezu 180° voneinander entfernen. Die Endpunkte des Fluges dieser Quanten in einem zirkulären System beschreiben also eine Linie auf welcher der Ursprungsort der Strahlung lokalisiert ist.

Abb. 2 zeigt den schematischen Aufbau eines PET-Scanners. Der Scanner besteht aus mehreren Schichten von ringförmig angeordneten Szintillationsdetektoren. Die beim Zerfall entstehenden beiden γ -Quanten, die sich in einem Winkel von ca. 180° voneinander entfernen, treffen auf die Detektoren und werden als wahre Ereignisse gezählt, wenn das Signal an beiden Detektoren innerhalb eines sehr kurzen Zeitintervalls von etwa 10^{-9} Sekunden registriert wird. Dieses Prinzip der Koinzidenzdetektion, auch als elektronische Kollimation bezeichnet erlaubt den Verzicht auf Kollimatoren was die Signalausbeute und dadurch auch die Ortsauflösung erhöht. Zwingend erforderlich ist dafür jedoch ein leistungsfähiges Rechnersystem, da aufgrund der hohen Datenmenge aufwendige Berechnungen zur Bildrekonstruktion und Fehlerkorrektur anfallen.

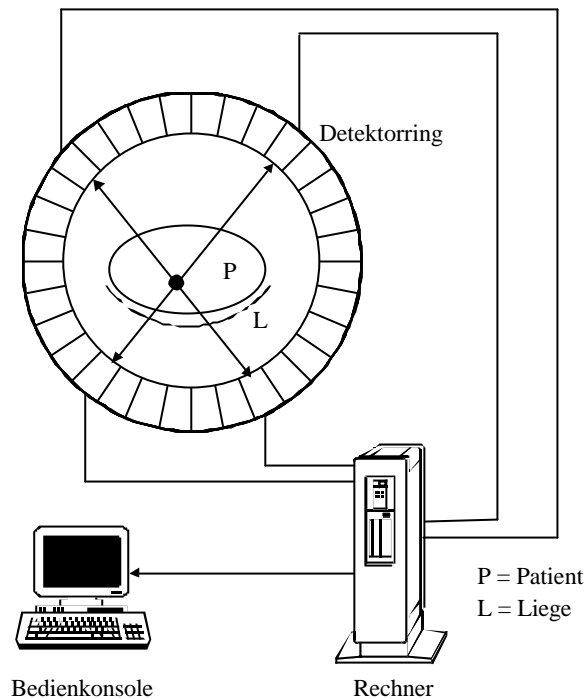


Abb. 2: Schematischer Aufbau eines PET-Scanners
Der Patient befindet sich auf einer beweglichen Liege im Zentrum des Ringsystems.

2.3 Grundlagen der Bildrekonstruktion

Alle innerhalb eines Voxels auftretenden Photonen aus einer β^+ -Annihilation werden auf oder nahe bei einer Linie liegen, die durch die Verbindung zweier in Koinzidenz geschalteter Detektoren definiert wird. Eine derartige Linie, die in Koinzidenz geschaltete Detektoren verbindet wird als „line of response“ (LOR) bezeichnet. Die Tracerkonzentration im Voxel ist direkt proportional zur Zahl der emittierten Photonen pro Zeiteinheit und somit ist die Zahl der detektierten Photonen proportional zur Tracerkonzentration innerhalb der LOR. Diese Summe der detektierten Photonen wiederum ist näherungsweise das Linienintegral der Tracerkonzentration entlang der LOR. Wie genau die Näherung ist, hängt im wesentlichen von der Geometrie der verwendeten Detektoren ab, da diese eine definierte, endliche Größe haben und die Annahme nur bedingt der Vorstellung einer geometrischen Linie entspricht (s. Abb. 3).

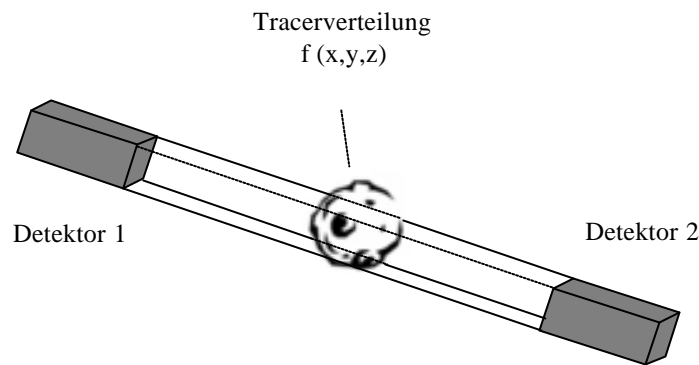


Abb. 3 Durch die geometrische Form der Detektoren wird lediglich eine Näherung einer LOR erreicht

Sowohl die gefilterte Rückprojektion als auch die iterativen Algorithmen berechnen die Funktion der Tracerverteilung $f(x,y,z)$ aus den Linienintegralen. Das Konzept des Linienintegrals ist daher ein grundlegendes Prinzip der Bildrekonstruktion.

Alle Linienintegrale, die durch den gleichen Winkel, jedoch unterschiedliche räumliche Verteilungen bestimmt werden sind sog. Parallelprojektionen. Die Summe aller Parallelprojektionen wird als *Sinogramm* bezeichnet. Ein Sinogramm ist somit eine Datenstruktur, welche die Anzahl der registrierten Ereignisse unter einem bestimmten Winkel θ und Abstand d von der Scannermitte speichert (Munz, 1995; Phelps et al., 1975).

2.4 Korrektur der Daten

Vor der weiteren Verarbeitung der Daten zu Bildrekonstruktion müssen zuerst zahlreiche Korrekturen durchgeführt werden, um wahre Integrale der Tracerverteilung zu erhalten.

Da der Positronenscanner eine große Zahl an einzelnen Szintillationsdetektoren besitzt, welche systematisch eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber der

Strahlung haben können, ist es erforderlich eine *Normierung der Detektorsensitivität* durchzuführen.

Jeder Detektor besitzt eine gewisse Totzeit, das heißt, nach einem Ereignis muß eine bestimmte Zeit verstreichen, bevor das nächste Photon gezählt werden kann. Bei hohen Tracerkonzentrationen ist es möglich, das die Detektoren nicht mehr linear reagieren, eine *Totzeitkorrektur* wird erforderlich.

In Abhängigkeit von der Tracerkonzentration sowie des gewählten Zeitfensters werden Photonen gezählt, die einen unterschiedlichen Ursprungsort haben jedoch als wahre Koinzidenzen in den Speicher eingehen. Somit ist es notwendig, diese zufälligen Ereignisse, die sog. *randoms* zu korrigieren (s. Abb. 4).

Da die Photonen eine Strecke durch den menschlichen Körper zurücklegen müssen, bevor sie auf den Szintillationskristall treffen, ist es wahrscheinlich, daß ein gewisser Teil entweder absorbiert oder gestreut wird. Schwächung führt zu einer Unterschätzung der realen Tracerkonzentration, gestreute Ereignisse, die als wahr gezählt werden zu einer Überschätzung. Daher werden eine *Streuungskorrektur* sowie eine *Schwächungskorrektur* durchgeführt (siehe Abb. 3). Allerdings ist eine Schwächungskorrektur nur dann zwingend erforderlich, wenn die absolute Quantifizierung der Tracerkonzentration gewünscht wird. Auch für bestimmte statistische Rekonstruktionsverfahren ist eine Schwächungskorrektur unabdingbar, wie im Weiteren noch gezeigt wird.

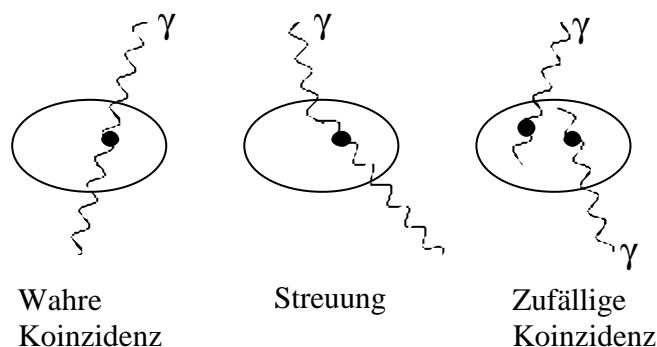


Abb. 4: Detektierbare Koinzidenzen. Streuungen und zufällige Koinzidenzen führen zu einer Verfälschung der Messdaten

Generell ist die Notwendigkeit einer Fehlerkorrektur bis zu einem bestimmten Grad auch vom zur Rekonstruktion verwendeten Algorithmus abhängig. So setzen einige iterative Algorithmen z.B. eine Poisson - Verteilungsstatistik voraus, welche durch eine Korrektur von zufälligen Koinzidenzen zerstört wird (s. Abschnitt iterative Verfahren).

2.5 Bildrekonstruktion

Die erhaltenen Koinzidenzdaten aus einer PET-Untersuchung nach Normalisierung und Korrektur verschiedener Störfaktoren sind im Wesentlichen Parallelprojektionen der Tracerverteilung, welche in Form von Sinogrammen gespeichert werden. Es gibt verschiedene Techniken die auf der Rekonstruktion aus Projektionen aufbauen und daher dazu genutzt werden aus den gemessenen Daten, die tatsächliche dreidimensionale Tracerverteilung, bzw. eine möglichst exakte Näherung zu berechnen. Unter der Annahme, daß die Tracerverteilung entlang einer Schicht von definierter Dicke in axialer Richtung (z-Richtung) konstant sei entsteht ein Volumenbild bei 2D-Rekonstruktion dadurch, daß die einzelnen Schichten hintereinander gesetzt werden.

2.5.1 Gefilterte Rückprojektion

Der in der klinischen Praxis geläufige Algorithmus der gefilterten Rückprojektion setzt sich aus der mathematischen Rückprojektion der gesammelten Sinogrammdaten mit anschließender Filterung zusammen.

Wie bereits erläutert, beschreibt jeder Punkt in einem Sinogramm die Summe der Aktivitätskonzentrationen entlang der LOR. Jede Reihe im Sinogramm ist damit eine eindimensionale Projektion einer Aktivitätskonzentration aus jeweils unterschiedlichen Winkeln betrachtet. Jeder Punkt des Sinogramms kann auf eine LOR zurückprojiziert werden. Die Aktivitätskonzentration wird dabei über die entsprechende LOR gleichmäßig verteilt. Man erhält damit also eine ungenaue Näherung an das tatsächliche Objekt. Die Methode ist ersichtlich nicht korrekt, weil

auch Tracerlokalisationen berechnet werden, die außerhalb des eigentlichen Zerfallsortes lokalisiert sind (s.h. Abb. 5).

Es kann gezeigt werden, daß, um das korrekte Bild zu erhalten, jede Projektion vor einer Rückprojektion gefiltert werden muß (Brooks, 1976). Der erste Schritt der Rekonstruktion ist somit eine Filterung. Dieses Filter entspricht einer Multiplikation im Frequenzraum. Dadurch wird der hochfrequente Anteil im Bild verstärkt, was für kleine Strukturen mit geringerer Tracerakkumulation eine Erhöhung des Kontrastes bedeutet. Die gefilterten Daten erhalten durch die Multiplikation mit der Betragsfunktion positive und negative Werte. Durch die negativen Werte werden steile Kanten verstärkt. Ohne die negativen Werte würden sich Kanten wesentlich weicher darstellen.

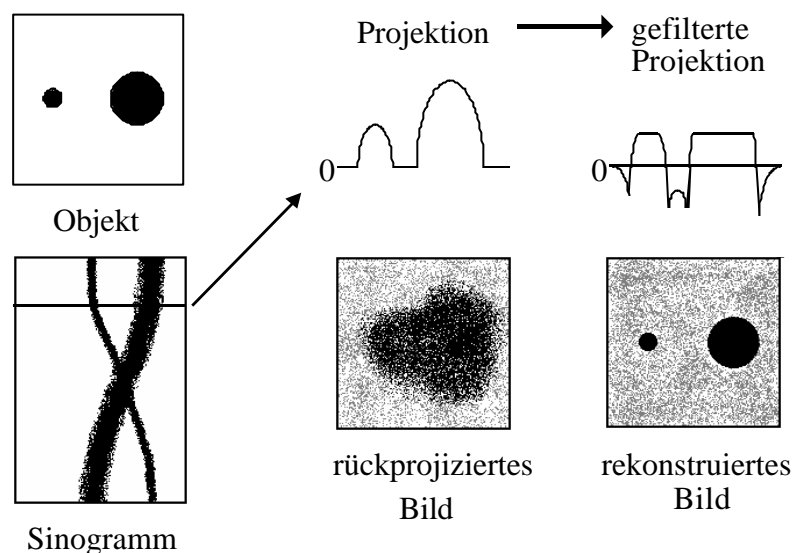


Abb. 5: Ein Sinogramm eines Emissionsbildes zweier Zylinder mit gleicher Aktivitätskonzentration. Das Profil einer einzelnen Projektion wird gezeigt. Das Bild ist äußerst unscharf. Um eine exaktere Darstellung zu erhalten ist die Filterung der Daten unerlässlich

Als zweiter Teil wird ein low-pass-Filter angewandt, das heißt alle Frequenzen, die oberhalb eines bestimmten cutoffs liegen, werden entfernt. Durch diesen zweiten Schritt werden Artefakte durch Elimination von systematischen und statistischen Fehlern korrigiert. Die Notwendigkeit der Anwendung eines low-pass Rekonstruktionsfilters wird aus der Betrachtung von Abbildung 4 deutlich. Das größere Objekt trägt mit mehr Impulsen zu den Projektionsdaten bei, weil durch die

Objektgröße eine höhere Anzahl von Impulsen auf die entsprechenden LOR registriert werden. Die einfache Rückprojektion der Daten führt damit zu einer Überschätzung der Aktivitätskonzentration in größeren Objekten im Vergleich zu kleineren. Oder anders ausgedrückt werden die hochfrequenten Anteile im Bild, welche kleine Strukturen repräsentieren, unterschätzt während der Niederfrequenzbereich überschätzt wird. Um diese Effekte der einfachen Rückprojektion zu verringern, müssen die niedrigeren Frequenzen weniger stark gewichtet werden als die höheren Frequenzen. Der korrekte mathematische Prozeß für die Filterung kann als Rampe im Frequenzraum beschrieben werden. Dieser Rampenfilter stimmt mit der Forderung überein, höhere Frequenzen mehr zu gewichten.

Aufgrund statistischer Fluktuationen aufeinanderfolgender Sinogrammelemente für hohe Frequenzen besitzt der Rampenfilter die ungünstige Eigenschaft, zusätzliches Rauschen zu erzeugen. Speziell bei guter Zählstatistik ist das zusätzliche Rauschen zu umgehen, indem die Form der Rampe für hohe Frequenzen verändert wird. Daraus resultieren Filter wie z.B. der sehr geläufige Hanning-Filter der wiederum durch einen bestimmten cutoff-Wert charakterisiert wird. Dieser cutoff gibt den Schnittpunkt in der Filterkurve mit der Abszisse an (s. Abb. 6). Durch die Modifikationen der Rampenfunktion jedoch nicht nur eine Verringerung des Rauschens bewirkt sondern die Auflösung wird auch herabgesetzt, weil eine Reduzierung der hohen Frequenzen wiederum zu einer „Glättung“ der Daten führt.

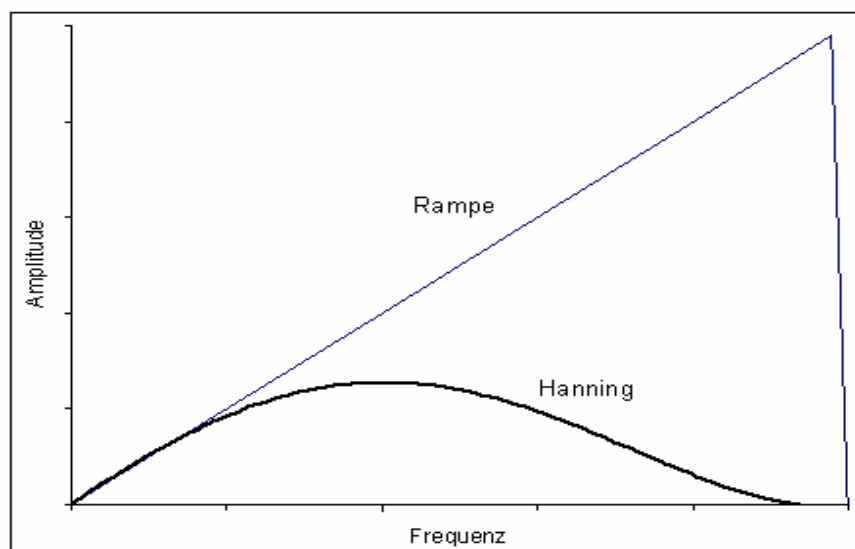


Abb. 6: Schematische Darstellung von Rampen- und Hanning-Filter. Der Schnittpunkt der Kurve mit der Abszisse wird als cutoff-Frequenz bezeichnet.

Die Erzeugung des resultierenden Bildes erfolgt nach den Filterschritten durch gleichmäßiges rückprojizieren der gefilterten Daten für alle Winkel in eine Bildmatrix. Der Wert eines Bildpunktes wird letztlich ermittelt, indem die Beträge aller LOR welche durch diesen Punkt laufen, addiert werden.

Die gefilterte Rückprojektion ist ein schneller und praktikabler Algorithmus, der jedoch den statistischen Hintergrund der Daten außer acht läßt. Gerade bei schlechter Zählstatistik finden sich gehäuft niederfrequente Artefakte (Fessler, 1992). Die zudem auftretenden negativen Werte, die offensichtlich nicht der realen Verteilung entsprechen können, bieten Schwierigkeiten bei der Bildinterpretation. Weiterführende Informationen zur gefilterten Rückprojektion sind bei Herman und Abmayer (Abmayer, 1994; Herman, 1979) zu finden.

2.5.2 Iterative Rekonstruktion

Im Gegensatz zur gefilterten Rückprojektion wird bei den iterativen Verfahren, die diskrete Natur der Daten nicht außer acht gelassen. Daher werden die diskreten LOR's als Ausdruck der kontinuierlichen Projektionsdaten $p(s,\phi)$ unter einem Winkel ϕ und dem Abstand s vom Zentrum als Komponenten eines eindimensionalen Meßvektors $v^*(d)$, $d=1\dots D$ beschrieben. Für M Projektionen und N Elemente je Projektion ist $D=N*M$. In ähnlicher Weise wird die wahre Tracerkonzentration $f(x,y)$ als eindimensionaler Vektor $\lambda(b)$, $b=1\dots B$, $B=L*L$ repräsentiert. B ist dabei ein Bild von L^2 Pixel. Diese beiden Vektoren werden mit folgender Gleichung in Beziehung gesetzt (Gordon et al., 1970):

$$\mathbf{n}^*(d) = \sum_{b=1}^B p_r(b,d) \mathbf{I}(b)$$

Gleichung 1

p_r ist die Wahrscheinlichkeit, daß Photonen einer Annihilation im Voxel b in der line of

response d gezählt werden. Beziehung 1 stellt somit eine Reihe linearer Gleichungen dar, die nach $\lambda(d)$ gelöst werden können, wobei die Wahrscheinlichkeiten $p_r(b,d)$ und die gemessenen Werte $v^*(d)$ gegeben sind.

Ein wichtiger Vorteil der diskreten Verfahren ist, daß in die Berechnung der Wahrscheinlichkeit $p_r(b,d)$ die Physik des Detektionsprozesses eingeht, und nicht wie die transformierenden Verfahren lediglich gute Näherungen der LOR an die tatsächlichen Linienintegrale voraussetzen. Effekte wie Streuung, zufällige Koinzidenzen sowie geometrische Abhängigkeiten gehen direkt in $p_r(b,d)$ ein. Die Einbeziehung von Schwächung z.B. erfordert weitere, vom einzelnen Patienten abhängige Daten (Transmissionsmessung) und die nochmalige Berechnung von $p_r(b,d)$ für jede Rekonstruktion.

Üblicherweise wird daher $p_r(b,d)$ derart normalisiert, daß die Schnittmenge der LOR d mit dem Voxel b eine einheitliche Detektionswahrscheinlichkeit ergibt:

$$\sum_{d=1}^D p_r(b,d) = 1$$

Gleichung 2

Die Lösung dieses linearen Gleichungssystems stellt keine einfache Aufgabe dar, da z.B. für eine einzelne Schicht etwa 50000 Gleichungen mit 16000 Unbekannten zu lösen sind. Da diese Problemstellungen nicht mit direkter Inversion² zu lösen sind wurden zunehmend alternative Techniken entwickelt.

Allen diesen Ansätzen gemeinsam ist, daß zunächst versucht wird, eine akzeptable Lösung von $\lambda(b)$ durch eine Folge von Näherungen zu erreichen (Shepp et al., 1982). Ausgehend von einer ersten „Schätzung“ $\lambda_0(b)$, welche z.B. ein rückprojizierter Datensatz oder aber auch nur eine homogene Verteilungsannahme sein kann wird durch den Algorithmus versucht zu einer immer besseren Näherung der wahren Verhältnisse zu kommen. Bei jedem Schritt wird das vorliegende Bild $\lambda_k(b)$ benutzt, um einen Vektor von Projektionsdaten $v_k(d)$ durch Vorwärtsprojektion zu generieren,

² Direkte Lösungsmethoden (Inversion) bestimmen die Lösung des linearen Gleichungssystems auf "direkte" Art und Weise ohne auf iterative, d.h. wiederholt ausgeführte Schritte zurückgreifen zu müssen

welcher jeweils wieder mit den gemessenen Daten $v^*(d)$ verglichen wird. Das Ziel ist dann, $v_k(d)$ mit $v^*(d)$ zu einer innerhalb der Zählstatistik größtmöglichen Übereinstimmung zu bringen um dadurch eine neue Näherung $\lambda_{k+1}(b)$ zu generieren. Die Erzeugung der Näherungen ist bei verschiedenen Algorithmen jeweils unterschiedlich, allen gemeinsam ist jedoch die ständige Wiederholung die sog. Iteration, um so allmählich anstatt durch einen einzigen Schritt eine Lösung zu erhalten, was wiederum iterative im Vergleich zu transformierenden Verfahren aufwendiger gestaltet.

Es ist offensichtlich, daß die Berechnung sequentieller Näherungen einen großen Rechenaufwand darstellt, weil jede Schätzung mindestens die Rekonstruktionszeit einer gefilterten Rückprojektion verlangt und in unserem Ansatz jeweils ca. 20 Iterationen erforderlich sind. Den transformierenden Verfahren wurde daher häufig der Vorzug gegeben, auch in den Fällen von niedrigen Kontrastverhältnissen wiewgleich iterative Ansätze hier bessere Ergebnisse erwarten lassen. Zusätzlich zu der hohen erforderlichen Rechenleistung ist es problematisch, zu entscheiden zu welchen Zeitpunkt ein akzeptables Ergebnis erzielt wurde. Die Wahl der angemessenen Zahl von Iterationen bestimmt ähnlich der Wahl des Filters und z.B. der entsprechenden cutoff-Frequenz in der gefilterten Rückprojektion die resultierende Bildcharakteristik. Wie Llacer et. al. zeigten, stellt die Wahl des geeigneten Abbruchkriteriums ein Problem dar (Llacer et al., 1989; Llacer et al., 1991). Zu wenige Iterationen führen zu ungenauen Näherungen, bei einer zu hohen Zahl entsteht ein starkes Hintergrundrauschen.

Bei transformierenden Verfahren wird die diskrete Natur der Daten nicht berücksichtigt, d.h. daß die gezählten Ereignisse zufallsverteilt sind und der Poisson oder Normalverteilung folgen. Die erhobenen Projektionsdaten $p(k\Delta s, \pi_j/M)$, $k = -N/2+1, \dots, N/2$, $j = 0 \dots M-1$ beispielsweise sind eine Menge von poissonverteilten Zufallsvariablen die in Beziehung zu den wahren Werten der Linienintegrale stehen. Bei einer sehr hohen Zählrate folgen diese Variablen sehr eng dem wahren Wert der Linienintegrale. Dies ist Grundlage für transformierende Methoden wie die gefilterte Rückprojektion. Bei niedrigen Zählraten jedoch wird die Messung nur eine schwache Näherung an das Linienintegral darstellen. Da zudem, wie bereits oben beschrieben, durch den Scanner bereits bei der Akquisition Korrekturen der Daten erfolgen, ist

eine weitere Abweichung der gemessenen Linienintegrale von der tatsächlichen Tracerverteilung zu erwarten.

2.5.2.1 Penalized-Weighted-Least-Squares (PWLS) - Algorithmus

Da zufällige Koinzidenzen bei der Akquisition durch den Tomographen bereits vorkorrigiert werden (Hoffman et al., 1981), spiegeln die gemessenen Daten keine echte Poissonverteilung wider. Fessler lehnt daher die Poissonstatistik ab. Er versucht vielmehr eine gewichtete (weighted) Funktion der kleinsten Quadrate (least square) zu definieren, welche die Ähnlichkeit der gemessenen Daten mit dem bereits rekonstruierten Bild beschreibt. Die Gewichte werden durch physikalische und geometrische Bedingungen bestimmt. Nach Fessler sind dabei selbst nicht optimale Gewichte der gefilterten Rückprojektion überlegen. Es ergibt sich der Ansatz des penalized weighted least squares Algorithmus wie folgt:

$$F(\lambda) = (y - P\lambda)^T \text{diag}\{s_i^{-2}\} (y - P\lambda) + \beta R(\lambda)$$

Gleichung 3

λ ist der Vektor der Annihilationsraten, P die Systemmatrix und y repräsentiert ein vorkorrigiertes Emissionssinogramm. $\beta R(\lambda)$ ist der regulierende Abschnitt durch welchen starke Abweichungen zwischen zwei benachbarten Bildpunkten korrigiert werden. Der erste Teil der Gleichung sorgt für eine größtmögliche Übereinstimmung mit der reellen Linienintegralen. Der Rauschanteil des Bildes hängt dabei vom Parameter β ab. Der geeignete Wert für β läßt sich aus Messungen bestimmen.

Gleichung 3 ist Ausdruck der Abweichung des Bildes von den gemessenen Daten. Die Gleichung muß daher minimiert werden, wofür zwei Methoden Verwendung finden. Es soll zunächst mit möglichst wenigen Iterationen eine größtmögliche Näherung erreicht werden, um dann das Bild unter Minimierung von Rauschen und Artefakten zu vervollständigen. Ein Vorteil dieser Methode im Vergleich zu anderen

iterativen Verfahren liegt darin, die rekonstruierten Daten nicht maximal an die stark verrauschten Messdaten anzunähern, denn dadurch wird die Bildqualität deutlich beeinträchtigt. Für weiterführende Informationen sei an dieser Stelle auf die zugrundeliegende Literatur verwiesen (Fessler, 1992).

2.5.2.2 Ordered-subsets-expectation maximization (OSEM)- Algorithmus

Unter Berücksichtigung der Poisson-Verteilung der Daten, stellten Shepp und Vardi 1982 ein Modell vor, welches auf Gleichung 1 aufbaut. In diesem Modell ist $\lambda(b)$ die wahre Tracerkonzentration und die Projektion von $\lambda(b)$ in das Linienintegral d ist der Beitrag zum erwarteten Mittelwert in d . Summiert man über alle Voxel, so ergibt sich der erwartete Mittelwert des Linienintegrals d als $\lambda^*(d)$:

$$I^*(d) = \sum_{b=1}^B I(b) p_r(b, d) \quad d \in \{1, D\}$$

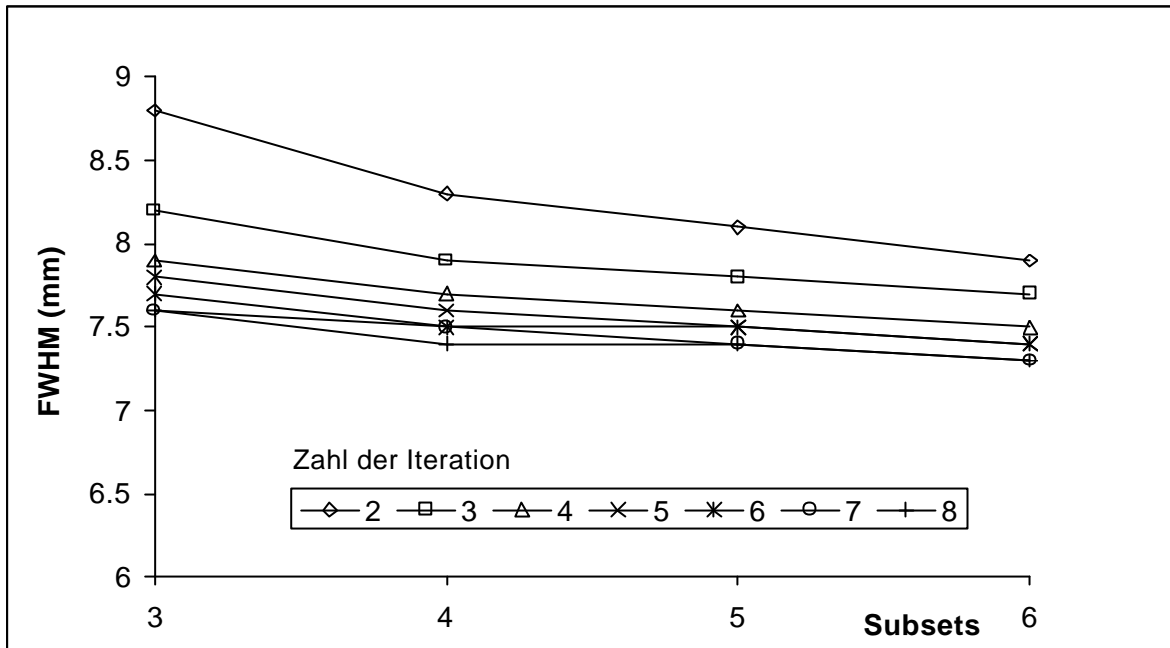
Gleichung 4

Die korrespondierenden Messungen $v^*(d)$ sind poissonverteilt mit den Erwartungswerten $\lambda^*(d)$. Das Ziel des Algorithmus ist es, die Annäherung von $\lambda^*(d)$ an $v^*(d)$, bzw. die Ähnlichkeit zu maximieren. Da $p_r(b, d)$ bekannt ist, wird dieses Verfahren das Bild $\lambda(d)$ finden, welches am wahrscheinlichsten die Projektionsdaten $v^*(d)$ generiert hat. Diese Wahrscheinlichkeit ist definiert als:

$$L(I) = \prod_{d=1}^D e^{-I^*(d)} \frac{I^*(d)^{n^*(d)}}{n^*(d)!}$$

Gleichung 5

Um diese Ähnlichkeit zu maximieren wurde von Shepp und Vardi der expectation-maximization (EM) Algorithmus benutzt (Shepp et al., 1982). Sie zeigten, daß ein Bild, welches das Ergebnis von Gleichung 5 maximiert, durch Iteration erzeugt werden kann. Mit einer steigenden Zahl von Iterationen erhält man vor allem bei niedrigen Zählraten, wo die reellen Linienintegrale von den gemessenen Werten stärker abweichen gute Ergebnisse. Da, wie bereits oben erwähnt, jedoch keine exakte Poisson-Verteilung vorausgesetzt werden kann, nimmt mit steigender Iterationszahl der Rauschanteil im Bild zu. Eine entscheidende Verbesserung bezüglich Rechenzeit und Konvergenzverhalten des EM Algorithmus wurde von Hudson und Larkin 1994 publiziert. Beim OSEM Algorithmus werden die vom Scanner registrierten Ereignisse in n Teilmengen S_1, S_2, \dots, S_n , sog. Blöcke oder Subsets, unterteilt. So werden bei der PET alle LOR unter einem festen Winkel zu einem Block zusammengefaßt. Für jeden dieser Subsets wird das oben angeführte iterative Verfahren ausgeführt. Dadurch reduziert sich die Rechenzeit. Der Geschwindigkeitsgewinn des OSEM Algorithmus entsteht dadurch, dass als Startwert für jede Teilmenge das Ergebnis der Rückprojektion der vorherigen Teilmenge verwendet wird, der Geschwindigkeitsgewinn ist proportional zur Anzahl der verwendeten Teilmengen. Die Reihenfolge der Verarbeitung wird so gewählt, daß maximal viele Informationen bei jedem Schritt in die Berechnung mit eingehen. Beginnend mit einer Projektion mit einer möglichst großen Varianz wird mit einer anderen Projektion fortgefahren, die orthogonal zur ersten steht und wählt als nächste einen Winkel, der zwischen beiden liegt. Die Qualität der resultierenden Bilder ist näherungsweise durch das Produkt aus der Anzahl der Iterationen und der Subsets gegeben. Dabei kann die Zahl der Blöcke jedoch nicht beliebig erhöht werden, weil die rekonstruierten Bilder mit zunehmender Zahl von Blöcken von der wahren Tracerverteilung abweichen (Munz, 1995). Bei der Bestimmung der Auflösung des Algorithmus mittels einer Linienquelle wird deutlich daß sowohl die Anzahl der Iterationen als auch der Subsets einen Einfluß auf die line-spread-Funktion haben. Aus Graphik 1 wird aber ebenfalls ersichtlich, daß ab einer gewissen Zahl von Iterationen und Subsets keine weitere Reduzierung des FWHM-Wertes möglich ist.



Grafik 1: Auflösung von OSEM nach FWHM in Abhängigkeit von der Anzahl der Iterationen und der Subsets. Der Wert von FWHM wurde mittels eines Gauss-Kurven-Fits des Aktivitätsprofils einer Linienquelle in den entsprechend rekonstruierten Bildern bestimmt.

Ein wesentlicher Unterschied der verwendeten iterativen Algorithmen PWLS und OSEM ist die Einbeziehung der Schwächungskorrektur. Der OSEM-Algorithmus setzt wie bereits beschrieben, eine Poisson-Verteilung der Daten voraus. Durch eine Vorkorrektur der Daten wird diese Eigenschaft zerstört. Die Information aus der Transmissionsmessung geht daher beim OSEM-Algorithmus lediglich als Gewicht ein. Beim PWLS-Algorithmus dagegen wird die Poisson-Verteilung nicht vorausgesetzt. Es werden daher die für Schwächung vorkorrigierten Sinogramme verarbeitet. Durch diese Korrektur entsteht jedoch wiederum zusätzliches Rauschen im Bild.

Für weitere Informationen zu den entsprechenden Algorithmen soll auch hier auf die entsprechende Literatur verwiesen werden (Erdogan et al., 1999; Hudson et al., 1994; Lange et al., 1984; Shepp et al., 1982).

B. Material und Methoden

1. Hard- und Softwareausstattung und Datenhandling

1.1 PET-Scanner am Klinikum rechts Isar

Alle Untersuchungen wurden an den beiden PET-Scannern des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Es handelt sich um dedizierte Vollring PET-Systeme, die im klinischen Alltag Verwendung finden. Beide PET-Systeme sind mit Wismutgermanat (BGO) Kristallen ausgestattet, welche aufgrund ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften ein gutes Ansprechverhalten für die hochenergetischen γ -Quanten besitzen. Das axiale Gesichtsfeld der Scanner beträgt dabei 108 mm bzw. 162 mm. Für eine Ganzkörperuntersuchung sind daher in Abhängigkeit von Scanner und Körpergröße 10 – 12 Bettpositionen erforderlich. Bei beiden Geräten werden rotierende Germanium-68 Linienquellen zur Transmissionsmessung verwendet.

In Tabelle 1 sind die technischen Spezifikationen der Scanner aufgelistet.

	ECAT 951R/31	ECAT EXACT 47
Detektorringdurchmesser (mm)	1020	825
Anzahl der Blockdetektorringe	2	3
Detektoren pro Ring	512	384
Detektor-Schichten	16	24
Anzahl transversaler Schnitte	31	47
Abstand der Schnittbilder (mm)	3,375	3,375
axiales Gesichtsfeld (mm)	108	162
Auflösung zentral transaxial FWHM (mm)	5,8	5,8
Auflösung zentral axial FWHM (mm)	5,0	5,0

Tabelle 1: Technische Daten der für die Arbeit verwendeten PET-Scanner am Klinikum rechts der Isar.

1.2 Computerausstattung

Die Datenrekonstruktion erfolgte an den vorhandenen Unix-Basierten Workstations im Institut. Die Rekonstruktionszeit einer Studie beträgt für die gefilterte Rückprojektion an einem einzelnen Rechner ca. 5 min pro Bettposition. Wie oben

beschrieben, erfordert der Einsatz iterativer Verfahren eine große Zahl an Berechnungen, was zu einer sehr hohen Rechenlast führt. Aus diesem Grunde wurde der Einsatz von iterativen Verfahren in klinischen Alltag deutlich verzögert (Jones et al., 1988). Die Rekonstruktionszeit für eine Teilkörperstudie mit 5 Bettpositionen beträgt auf einem einzelnen Rechner ca. 2,5 Stunden. Diese Zeit ist für klinische Untersuchungen innerhalb eines Produktivsystems kaum praktikabel. Es wurde daher eine Parallelisierung der vorhandenen Rechner mittels eines PVM³ vorgenommen und das vorhandene Netzwerk wie ein Parallelrechner behandelt. Die Rekonstruktion wird dabei über eine interaktive Bedienoberfläche gestartet und auf die einzelnen Rechner verteilt. Die Schwierigkeit besteht in der Heterogenität des Rechnernetzes sowie in der Parallelisierung der iterativen Rekonstruktionsalgorithmen. Eine erhöhte Netzwerklast stellt kein Problem dar. Mit Hilfe der parallelisierten Berechnung konnte die Rekonstruktionszeit für iterative Verfahren auf die Größenordnung der gefilterten Rückprojektion gesenkt werden. Weitere technische Informationen sind bei Munz und Stephan zu erhalten (Munz, 1995; Stephan, 1997).

Eine weiterführende Entwicklung der Idee einer parallelisierten Berechnung wurde mittels eines Linux-Cluster-Computers verwirklicht. Hierbei wurden 5 handelsübliche PC-Systeme mit jeweils 2 Pentium 400 MHz Prozessoren parallelisiert. Ein Prozessor dient dabei als Serverknoten um die einzelnen Tasks⁴ zu verteilen, auf 9 Prozessoren erfolgt die eigentliche Berechnung. Der Vorteil dieses kommerziell nicht erhältlichen Systems ist eine sehr kurze Nettorekonstruktionszeit von ca. 70 Sekunden/ Bettposition für OSEM mit 5 Iterationen und 4 Subsets. Die Hardwarekosten betragen dabei nur einen Teil der Kosten für eine einzelne Workstation. Eine Erweiterung des Systems um zusätzliche Rechenknoten ist möglich. Als Nachteil ist die erforderliche Programmierarbeit zu sehen, die sich nach Abschluß der Installation jedoch deutlich reduziert zumal dieses System nahezu wartungsfrei funktioniert, da keine Datenspeicherung erfolgt. Die zu berechnenden Aufgaben werden von der Scanner-Konsole an das Cluster übermittelt und nach Abschluß der Rekonstruktion wieder vollständig an den Auswertungsrechner zurück übermittelt. Insgesamt sind nur sehr kurze Ausfallzeiten zu beobachten. Abbildung 7 zeigt das vorhandene Rechencluster.

³ engl., Abk. f.: parallel virtual machine



Abb. 7: Rechnercluster der nuklearmedizinischen Klinik. Der Bildschirm dient lediglich administrativen Zwecken

1.3. Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten erfolgte auf den vorhandenen Workstations mit semiquantitativen und quantitativen Verfahren. Allen Auswertungen gemeinsam ist, die sog. sogenannte Regions-of-Interest-Technik im Weiteren als ROI-Technik abgekürzt. Dabei werden verschiedene Strukturen in einzelnen Schichten des rekonstruierten Bildes graphisch eingegrenzt. Die Platzierung der ROI geschieht dabei entweder manuell, halbautomatisch oder vollautomatisch. Die Ausdehnung und Form der ROI ist dabei in Abhängigkeit von der Fragestellung frei definierbar. Innerhalb der ROI können Parameter, wie Anzahl der eingeschlossenen Pixel, Flächeninhalt, maximale/ minimale/ durchschnittliche Zählrate oder Standardabweichung der Zählrate ermittelt werden. Unter Zugrundelegung von absoluter Pixelgröße und Schichtdicke ist es darüber hinaus möglich, den Rauminhalt einer Struktur durch Multiplikation zu berechnen die durch ROI in mehreren aufeinanderfolgenden Schichten definiert wird. Die ROI Technik ist ein Standardverfahren in der Nuklearmedizin und findet häufigen Einsatz im klinischen Alltag.

⁴ engl., in diesem Zusammenhang in der Bedeutung als einzelner Rechenprozess

Alle Auswertungen wurden mit Hilfe eines Programms durchgeführt, welches eine Eigenentwicklung der nuklearmedizinischen Klinik im Hause darstellt. Bei MPT⁵ handelt es sich um ein interaktives, oberflächengesteuertes Programm zur qualitativen und quantitativen Auswertung von PET-Volumendaten. Die Routinen sind IDL⁶ basiert und ermöglichen dadurch einen plattformunabhängigen Einsatz innerhalb von UNIX-Systemen. Der Vorteil des Programms liegt in der übersichtlichen Benutzerführung mit einem Fenstersystem welches selbsterklärend und leicht erlernbar ist.

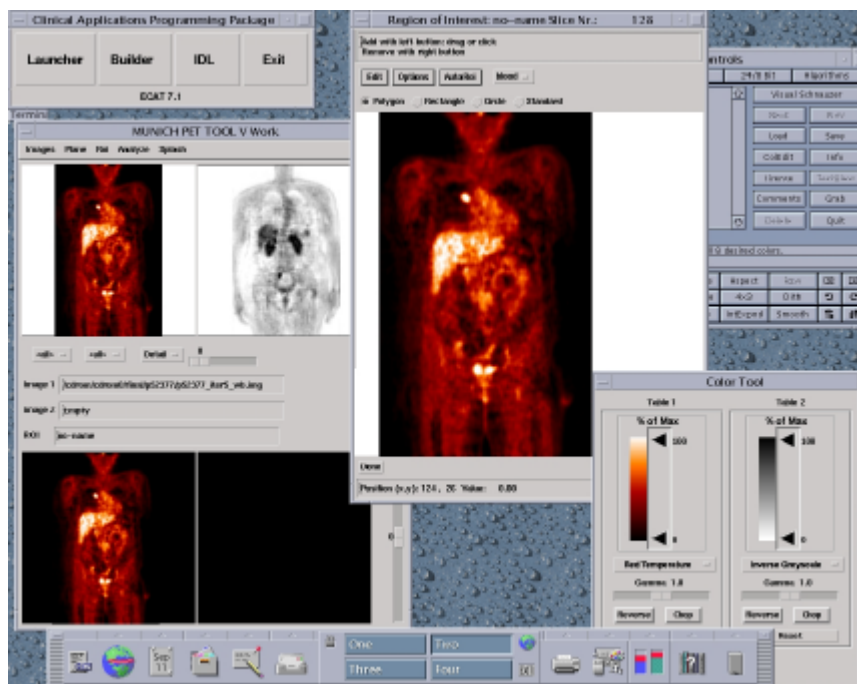


Abb. 8: Bedienoberfläche des MPT Programms. Es sind dabei Ausschnittvergrößerungen möglich sowie zahlreiche Editiermöglichkeiten von Farbskalen gegeben. Die Software ermöglicht die Analyse zahlreicher Parameter sowohl in statischen als auch in dynamischen Datensätzen

Da es sich um eine Eigenentwicklung handelt welche in erster Linie für den wissenschaftlichen Einsatz gedacht war, besteht die Möglichkeit die Funktionen der Software bedarfsgerecht anzupassen, bzw. hinzuzufügen. Dadurch wiederum entsteht ein vielseitiges Werkzeug welches auch bei klinischen Fragestellungen routinemäßig eingesetzt wird. Abbildung 8 zeigt die Bedienoberfläche des Programms.

⁵ engl., Abk. f.: Munich PET Tool

2. Statistische Auswertungen:

Die statistischen Auswertungen erfolgte unter Zuhilfenahme der Software *StatView*[®] Ver. 5.0, SAS Institute Inc.. Zum Einsatz kamen dabei der Wilcoxon-Test, der Student T-Test, F-Test, lineare Regression sowie ANOVA. Unterstützt wurden die Auswertungen durch Beratung durch Dipl.-Stat. Frau Flatau aus dem Institut für Medizinische Statistik der Technischen Universität München.

3. Datenakquisition

3.1 Phantommessungen

Für die Bestimmung der Rekonstruktionsparameter zum Erhalt objektivierbarer Meßwerte wurden Messungen mit einem Teilkörperphantom durchgeführt. Es handelt sich dabei um einen Hohlkörper aus Plexiglas welcher mit Flüssigkeiten gefüllt werden kann. Die äußere Form ähnelt dabei der Form des mittleren Abdomens eines Erwachsenen, der Nettorauminhalt beträgt ca. 9.6 l. Die obere Abdeckung ist austauschbar und kann mit verschiedenen Einsätzen besetzt werden. Für diese Arbeit wurden Hohlkugeln unterschiedlicher Größe verwendet welche unabhängig voneinander gefüllt werden können. Die Anordnung der Kugeln ist gemäß dem unter angeführter Skizze. das Phantom ermöglicht unterschiedliche Kontrastverhältnisse, je nach Aktivitätskonzentration in Kugeln und Untergrund. Dadurch sollen Herde mit erhöhter FDG-Speicherung im Patienten simuliert werden.

Kugel	Innendurchmesser (mm)	Rauminhalt (ml)
1	10	0,5
2	12	1,0
3	16	2,1
4	22	5,3
5	28	11,3
6	33	19,5

Tabelle2: Volumina der Phantomkugeleinsätze

⁶ engl., Abk. f.: Interactive data language

Sowohl Kugeln als Untergrund wurden mit FDG gefüllt. Das reale Konzentrationsverhältnis von Kugel zu Untergrund betrug dabei 8,6:1. Insgesamt wurden 148 MBq ^{18}F -FDG verwendet. Es erfolgte eine dynamische Aufnahmesequenz von 20 frames⁷ zu je 2 Minuten Dauer. Daraus ergibt sich eine totale Emissionszeit von 40 min. Durch Summieren mehrerer frames erhält man unterschiedliche Aufnahmezeiten. Für die Schwächungskorrektur erfolgte eine Transmissionsmessung von 10 min Dauer nach dem Abklingen der Aktivität. Das Phantom blieb dazu in unveränderter Position im Scanner. Die Kugeln wurden jeweils manuell mittels konzentrischer ROI von 1,0 cm Durchmesser in der FBP Studie definiert. Zusätzlich wurden zwei konzentrische ROI außerhalb der Kugeln gelegt und die Fläche welche sich innerhalb der beiden Ringe befindet als Hintergrund definiert. Abbildung 9 zeigt das Beispiel einer transversalen Schicht durch das Phantom sowohl für FBP als auch für OSEM. Auch für den ungeübten Untersucher läßt sich eine deutliche Reduktion von Streifenartefakten mittels OSEM erkennen.

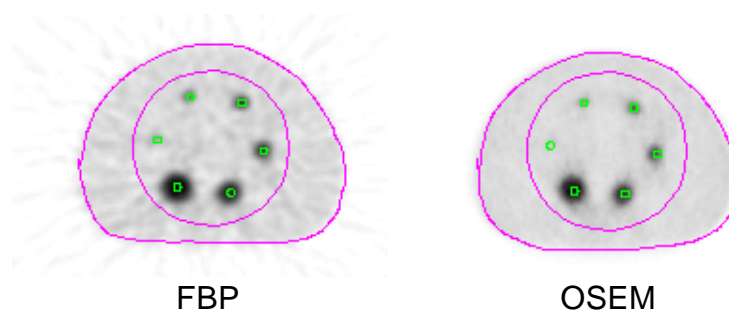


Abb.9.: Beispiel der selben transversalen Schicht durch eine Phantomstudie. OSEM zeigt eine deutlich homogenere Darstellung.

Zur Festlegung der Rekonstruktionsparameter wurden die Daten der Phantommessungen zu einem statischen frame von 20 min Dauer summiert. Die Bildrekonstruktion erfolgte bei der gefilterten Rückprojektion mit einem Hanning Filter und einer cutoff-Frequenz von 0,4 cycles/bin. Dieser Parametersatz entspricht dem klinischen Standard unserer Einrichtung für onkologische Fragestellungen. Für die OSEM Rekonstruktion wurden aufsteigende Parameter von 2 bis 8 Iterationen sowie 3 bis 6 Subsets in allen Kombinationen verwendet. Jede der Kugeln wurde im FBP-

⁷ frames, engl., hier zu verstehen als Zeitfenster der Akquisition

Bild definiert und die resultierende ROI in die jeweiligen OSEM-Bilder übertragen (s. Abb. 9). Für Kugeln und Untergrund wurden die oben beschriebenen Tumor- zu Untergrund und Signal- zu Rausch- Verhältnisse gebildet. Für die Rekonstruktion der Patientenstudien sollten die OSEM Parameter verwendet werden, welche die Kugel zu Untergrundverhältnisse für FBP möglichst exakt wiedergaben.

Um den Einfluß der Akquisitionszeit auf die oben beschriebenen Verhältnisse zu untersuchen, erfolgte eine Rekonstruktion der dynamischen Datensätze. Es wurden dieselben ROI verwendet wie bereits oben beschrieben. Für die Auswertung erfolgte eine Summierung der frames für eine zunehmende Aufnahmedauer von 2 bis 20 Minuten. Die Tumor- zu Untergrundverhältnisse und die Signal- zu Rausch- Verhältnisse wurden einzeln für die unterschiedlichen Zeitpunkte analysiert und verglichen. Die iterative Rekonstruktion erfolgte mit 5 Iterationen und 4 Subsets für OSEM. Diese Parameter wurden auch für die Rekonstruktion der Patientendaten verwendet. Weitere Erläuterungen zu diesem Parametersatz sind dem Ergebnisteil zu entnehmen.

3.2 Statische Patientenstudien

Alle Patientendaten wurden im Rahmen klinischer Fragestellungen erhoben. Es handelte sich dabei um Patienten mit unterschiedlichen malignen Tumoren zum Staging, bzw. Therapiekontrolle.

Bei 20 Patienten im Alter von 52 ± 16 Jahren wurde eine statische PET Teilkörperuntersuchung durchgeführt. In Abhängigkeit von der Fragestellung wurden 1 bis 6 Bettpositionen akquiriert. Nach einer Injektion von 256 ± 17 MBq F-18-FDG folgte eine Ruhezeit von 60 min bis zur Untersuchung. Vor der Injektion der Aktivität wurde eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt der durchschnittliche Blutzuckerspiegel betrug 118 ± 29 mg %. Alle Patienten waren seit mindestens 6 Stunden vor der Injektion der Aktivität nüchtern.

Wie eine klinische Studie gezeigt hatte, kann durch Relaxierung der glatten Muskulatur die Aufnahme von FDG in die Darmwand signifikant verringert werden, und dadurch die Interpretierbarkeit der resultierenden Bilder bei abdominalen Läsionen verbessert werden (Stahl et al., 2000). Ebenso wird durch Furosemid die renale Aktivitätselimination beschleunigt. Es erfolgte unmittelbar vor der Aktivitätsapplikation in Abhängigkeit von der Fragestellung bzw. der Lokalisation bekannter Läsionen die Injektion von 20 mg N-Butylscopolamin (Buscopan®) i.v. sowie 40 mg Furosemid i.v.

Die Emissionszeit pro Bettposition betrug 15 min, nach der Emissionsmessung wurde eine für die Schwächungskorrektur erforderliche Transmissionsmessung mit einer Dauer von 10 – 15 Minuten in Abhängigkeit von der Aktivität der verwendeten Transmissionsquellen durchgeführt. Durch diese Technik der sogenannten „heißen“ Transmission wird eine Repositionierung der Patienten vermieden und dadurch die Gesamtuntersuchungsdauer verkürzt. Tabelle 1 zeigt die untersuchten Patienten. Bei diesen Patienten wurden in die objektivierbaren Tumoren jeweils ROI von 1,5 cm Durchmesser in drei aufeinanderfolgenden Schichten gelegt. Als Hintergrund wurde eine konzentrische ROI von 5 cm Größe um den Tumor gelegt. Dieses Verfahren ist bei Bengel et al. beschrieben (Bengel et al., 1997). Daraus wurden wiederum die oben beschriebenen Signal- zu Rausch und Tumor zu Untergrund Verhältnisse bestimmt. Insgesamt konnten 51 Tumoren sicher identifiziert und in die Auswertung aufgenommen werden.

An denselben Patienten wurde der Einfluß des Rekonstruktionsverfahrens auf die subjektive Bildqualität untersucht. Zu diesem Zweck wurden die mittels FBP, PWLS und OSEM rekonstruierten Bilder jeweils parallel an drei Workstations zwei unterschiedlichen, unabhängigen Untersuchern präsentiert. Die beiden erfahrenen PET-Ärzte hatten dabei die Güte des jeweiligen Bildes ohne Kenntnis des zugrundeliegenden Rekonstruktionsverfahrens zu bewerten. In die Bewertung einzugehen hatten neben dem subjektiven Bildeindruck besonders die Identifizierbarkeit von Tumoren, die topographische Information sowie das Ausmaß des Hintergrundrauschens. Die Bewertung erfolgte auf einer linearen Skala von 1 bis 5, wobei 5 die beste und 1 die schlechteste Bildqualität nach oben angeführten Kriterien bedeutet. Die Untersucher erhielten dabei keine weiteren klinischen

Angaben bezüglich Fragestellung oder Lokalisation der Läsionen. In Ermangelung eines Goldstandards bezüglich richtig oder falsch positiv bzw. negativ für die einzelnen Studien wurde keine Auswertung zur Zahl der Läsionen vorgenommen. Tabelle 3 zeigt die in die Auswertung aufgenommenen Patienten.

Patient	Histologie	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Blutzucker (mg/dl)	Aktivität (MBq)
ZB	Mammakarzinom	w	60	165	80	100	238
BD	Unbekannter Primärtumor	m	55	165	47	99	202
KM	Kolonkarzinom	w	71	168	71	128	308
RL	Schilddrüsenkarzinom	m	72	170	71	137	244
WA	Schilddrüsenkarzinom	m	66	178	94	117	259
ME	Zervixkarzinom	w	48	163	53	126	256
SG	Unbekannter Primärtumor	m	49	173	67	174	275
KT	Schilddrüsenkarzinom	w	70	167	55	99	259
MO	Hodenkarzinom	m	44	181	95	100	297
KA	Hodenkarzinom	m	27	190	89	88	262
ST	Schilddrüsenkarzinom	w	48	158	74	88	259
SR	Hodenkarzinom	m	36	187	84	109	242
BD	Schilddrüsenkarzinom	w	58	153	80	164	279
FG	Schilddrüsenkarzinom	w	62	164	80	106	247
LB	metastas. Gastrinom	m	46	175	75	105	245
SN	Rhabdomyosarkom	m	23	193	78	105	254
BG	Schilddrüsenkarzinom	w	66	168	74	194	247
NW	Mammakarzinom	w	53	172	76	120	235
PU	Unbekannter Primärtumor	w	62	180	85	93	227
GK	Schilddrüsenkarzinom	w	31	164	78	102	260

Tabelle 3: Patienten für statische Auswertungen

3.3 Dynamische Patientenstudien

Für die Untersuchungen des Einflusses der Rekonstruktionsmethode auf quantitative Parameter wurden dynamische Studien durchgeführt. Auch bei diesen Patienten handelte es sich um klinische Fragestellungen zum Staging vor geplanter Chemotherapie (s. Tabellen 4 und 5).

3.3.1 Einfluß der Akquisitionszeit

Bei 8 Patienten im Alter von 50 ± 7 Jahren mit Mammakarzinomen bzw. Cardiakarzinom (s. Tabelle 4) wurden dynamische Studien in ähnlicher Weise zu den beschriebenen Phantomstudien zur Untersuchung des Einflusses der Akquisitionszeit auf quantitative Parameter der Bildqualität durchgeführt. Die Patienten wurden zur Akquisition plaziert, die Aufnahme unmittelbar nach Injektion der Aktivität gestartet. Wie im klinischen Protokoll vorgesehen, hatten die Patienten für mindestens 6 Stunden vor Beginn der Untersuchung zu fasten. Nach einer kurzen Transmissionsmessung zur exakten Bestimmung des Untersuchungsfeldes mit ggf. Repositionierung des Tisches wurde die Aktivität als Bolus injiziert. Insgesamt wurden von einer einzelnen Bettposition 10 frames mit einer Dauer von jeweils 2 min nach Injektion von 291 ± 26 MBq ^{18}F -FDG akquiriert. Daraus war die Rekonstruktion der Daten für Akquisitionszeiten von 2 Minuten bis 20 Minuten möglich. Für die Schwächungskorrektur erfolgte nach Abschluß der Emissionsmessungen eine Transmissionsmessung von 10-15 Minuten Dauer in Abhängigkeit von der Aktivität der verwendeten Transmissionsquellen. Die Rekonstruktionsparameter waren für die gefilterte Rückprojektion ein Hanning Filter mit einem cutoff von 0,4 cycles/bin. Für OSEM wurden 5 Iterationen und 4 Subsets verwendet. Tabelle 4 zeigt die untersuchten Patienten.

Patient	Histologie	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Blutzucker (mg/dl)	Aktivität (MBq)
JK	Mammakarzinom	w	56	165	69	139	248
MU	Mammakarzinom	w	47	170	108	114	321
RO	Mammakarzinom	w	45	163	68	97	278
CJ	Mammakarzinom	w	45	170	74	92	304
SM	Cardiakarzinom	m	62	196	87	101	298
RV	Mammakarzinom	w	43	162	85	103	301
KS	Mammakarzinom	w	45	162	52	89	263
KM	Mammakarzinom	w	58	160	70	96	317

Tabelle 4: Patienten für dynamische Untersuchungen zur Bestimmung des Einflusses der Akquisitionszeit.

3.3.2 Dynamische Studien für Patlak-Gjedde-Analyse

Für die Untersuchung des Einflusses des Rekonstruktionsverfahrens auf die Resultate der Bestimmung von Stoffwechselkonstanten wurden dynamische Studien an Patienten mit malignen intrathorakalen Tumoren durchgeführt. Die 17 Patienten im Alter von 61 ± 9 Jahren wurden unter der Diagnose Bronchialkarzinom bzw. NSCLC⁸ vorgestellt. Nach Platzierung der Patienten auf der Untersuchungs- liege erfolgte zunächst eine kurze Transmissionsmessung zur Bestimmung der exakten Position und ggf. Repositionierung der Liege. Dem klinischen Protokoll entsprechend hatten die Patienten für mindestens 6 Stunden zu fasten. Unmittelbar nach der Injektion von 356 ± 16 MBq F-18-FDG als Bolus wurde eine dynamische Akquisition einer einzelnen Bettposition gestartet. Über insgesamt 1 Stunde wurden 16 frames mit der Dauer von 1 Minute für die ersten 5 sowie jeweils 5 Minuten für die folgenden 11 frames registriert.

Patient	Histologie	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Blutzucker (md/dl)	Aktivität (MBq)
BW	Bronchialkarzinom	m	55	176	80	112	345
BR	NSCLC	m	50	198	78	107	361
BJ	Bronchialkarzinom	m	70	170	85	92	385
CA	NSCLC	m	62	165	70	107	351
DA	Bronchialkarzinom	m	68	169	77	99	342
GM	Bronchialkarzinom	w	70	168	59	196	349
HHP	NSCLC	m	55	185	68	113	349
HS	Bronchialkarzinom	m	40	171	61	130	330
KL	NSCLC	w	70	160	55	90	377
KJ	NSCLC	w	63	164	66	114	342
KV	Bronchialkarzinom	m	71	173	80	99	376
LCF	Bronchialkarzinom	m	56	177	61	98	362
NA	NSCLC	w	60	164	57	99	366
NE	NSCLC	m	69	182	80	113	355
PD	Bronchialkarzinom	m	56	163	70	120	361
PJ	Bronchialkarzinom	m	53	176	78	97	370
SJ	NSCLC	m	71	164	58	90	330

Tabelle 5: Patienten für dynamische Untersuchungen

⁸ NSCLC, Abk.,engl. non-small-cellular-lung cancer: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

Für die Schwächungskorrektur wurde nach Abschluß der Emissionsmessung eine Transmissionsmessung von 10 bis 15 min Dauer durchgeführt. Die Rekonstruktionsparameter waren für die gefilterte Rückprojektion ein Hanning Filter mit einem cutoff von 0,4 cycles/bin. Für OSEM kamen 5 Iterationen und 4 Subsets zum Einsatz.

4. Bestimmung quantitativer Parameter

4.1 Patlak-Gjedde-Analyse

Für die quantitative Bestimmung von Stoffwechselkonstanten wurde die sog. Patlak-Gjedde-Analyse verwendet. Dieses Verfahren dient zur graphischen Analyse dynamischer Datensätze aus PET-Studien in denen eine Substanz nahezu vollständig irreversibel im Gewebe gebunden wird. Die Analyse zeigt dabei den unidirektionalen Fluß einer Substanz durch eine Membran. In diesem Fall ist diese Substanz ^{18}F -FDG, die aus dem Kompartiment Blut in das Tumorkompartiment einfließt. Dieser Fluß wird als Influxkonstante oder K_i bezeichnet. Dabei ist es erforderlich die sog. Eingangsfunktion zu kennen, die aus der Blut-Aktivitätskonzentration abgeleitet wird. Diese kann durch zahlreiche sequentielle arterielle Blutentnahmen bestimmt werden. Eine andere Möglichkeit ist die Analyse des Konzentrationsverlaufs in ROI welche im linken Atrium bzw. in der Aorta plaziert sind. Es ist leicht verständlich, daß diese Methode nur Anwendung finden kann, wenn sich eine der genannten Strukturen im Gesichtsfeld der dynamischen Studie befindet (Chen et al., 1992; Germano et al., 1992; Hoekstra et al., 1999).

Gleichung 6 zeigt dabei den Zusammenhang von Konzentrationsverhältnissen und Konstanten. K_i wird dabei als Einflußkonstante bezeichnet und entspricht dabei der Steigung dieses linearen Systems.

$$\frac{C_{Tumor}(t)}{C_{Blut}(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_{Blut}(\mathbf{t})d(\mathbf{t})}{C_{Blut}(t)} + V$$

Gleichung 6

Für weiterführende Informationen sei an dieser Stelle auf die zugrundeliegenden Arbeiten verwiesen (Gjedde et al., 1990; Gjedde et al., 1985; Patlak et al., 1985; Patlak et al., 1983).

Um einen Vergleich der beiden unterschiedlichen Rekonstruktionsverfahren bezüglich der Reliabilität der gewonnenen Parameter zu ermöglichen, sollte die residuelle Varianz der Patlak-Gjedde-Analyse bestimmt werden. Es wurde daher eine Normalisierung der Darstellung eingeführt.

Gleichung 7 zeigt eine vereinfachte Darstellung von Gleichung 6.

$$y_i = K_i x_i + V$$

Gleichung 7

Unter Zugrundelegung von Gleichung 7 sei

$$y_i^* = y_i - V_i$$

Gleichung 8

und es sei

$$x_i^* = \frac{x_i}{K_i}$$

Gleichung 9

Bei der graphischen Darstellung von x_i^* gegen y_i^* für alle Tumoren erhält man eine Gerade durch den Nullpunkt des Koordinatensystems mit der Steigung von 1 und entsprechend unterschiedlich stark schwankenden Werten um diese Einheitsgerade. Unter Verwendung des F-Tests ist dadurch die residuelle Varianz der Darstellung zu bestimmen.

Für die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Auswertungen wurde eine aus dem Bild abgeleitete Eingangsfunktion durch ROI in der Aorta descendens gewählt. Die

Aorta descendens hat im Gegensatz zum linken Vorhof den Vorteil daß dadurch störende Aktivitätseinflüsse aus dem linken Ventrikel vermieden werden können. Es wurden in insgesamt sieben aufeinanderfolgenden Schichten zirkuläre ROI von in jeweils 0,8 cm Durchmesser manuell in der Aorta descendens plaziert. Zur Bestimmung der Position betrachtet man rekonstruierte Bilder der frühen frames einer Studie, da sich hier ein Großteil der Aktivität noch im zirkulierenden Blut befindet. Die Identifizierung der entsprechenden Strukturen ist dabei nicht schwierig. Zur Kontrolle der Lage wurde zudem das Transmissionsbild herangezogen. Die Patlak-Gjedde-Analyse beschreibt einen zeitlichen Verlauf der Aktivitätskonzentrationen. Nach Injektion der Substanz erfolgt unter Zugrundelegung eines Kompartimentmodells ein Austausch von Aktivität aus dem Blut in den Extrazellulärraum. Dieser Austausch verläuft in beide Richtungen und ist steht nicht in Zusammenhang mit der FDG-Akkumulation durch Metabolismus und schließlich metabolic trapping. Mit zunehmender Zeitdauer nach Injektion wird sich ein Gleichgewicht bezüglich der zirkulierenden Aktivitäten einstellen. Um diese Austauschphänomene, die bis zu einem gewissen Grad auch perfusionsabhängig sind zu eliminieren und tatsächliche Stoffwechselkonstanten zu messen, wurde die Startzeit der Patlak-Gjedde-Analyse auf 10 Minuten nach Injektion festgelegt. Die Bestimmung der Konstanten erfolgte automatisch über eine Funktion des MPT-Programms. Abb. 10 zeigt ein Beispiel der Plazierung der ROI, Abb. 11 ein Beispiel eines transversalen Schnittes aus einer dynamischen Studie im zeitlichen Verlauf.

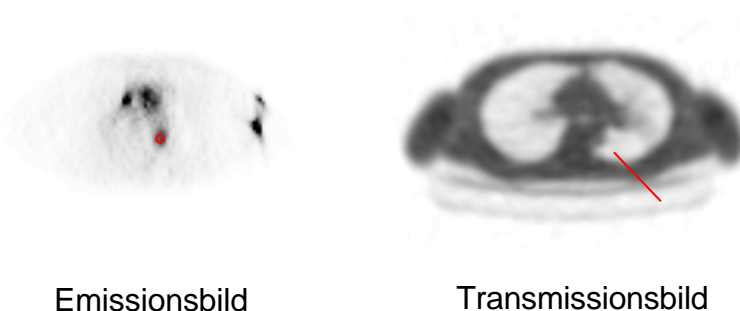


Abb. 10: Darstellung eines frühen frames einer OSEM rekonstruierten Studie. Der rote Kreis bestimmt die ROI in der Aorta descendens, der Pfeil auf der linken Bildseite zeigt die Aorta descendens im entsprechenden Transmissionsbild. Die Plazierung der ROI in frühen frames ist unter Berücksichtigung des Transmissionsbildes relativ einfach

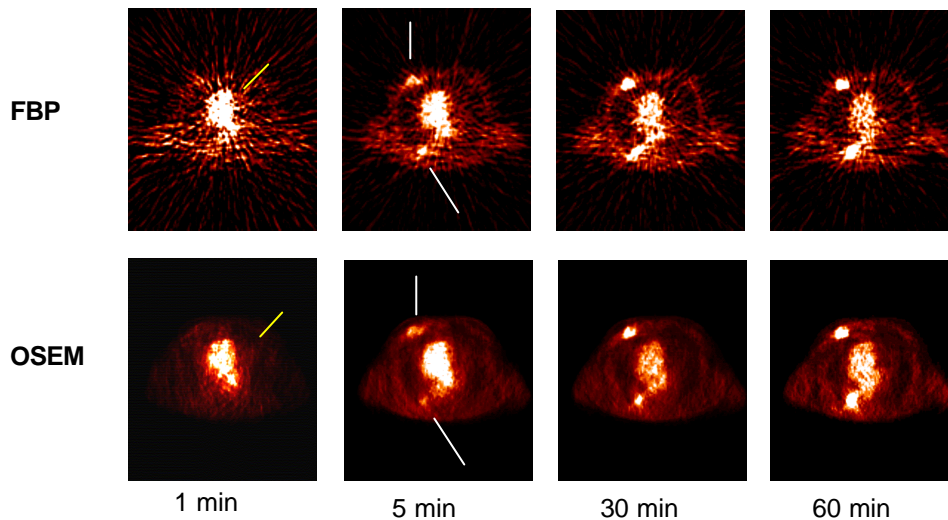


Abb. 11: Beispiel einer einzelnen transversalen Schicht einer dynamischen Studie im zeitlichen Verlauf mittels FBP und OSEM rekonstruiert. Der gelbe Pfeil zeigt die im zeitlichen Verlauf abnehmende Aktivität im Blut (Schnitt durch das Herz), der weiße Pfeil die zunehmende Aktivität in einer stoffwechselaktiven Läsion

4.2 SUV- Werte

Wie bereits erwähnt liegt der Vorteil der PET in der Möglichkeit eine Quantifizierung von Aktivitätskonzentrationen. Diese Aktivitätskonzentrationen können dazu benutzt werden, den Glukoseumsatz in malignen Tumoren zu bestimmen. Die oben angeführte Patlak-Gjedde-Analyse ist ein aufwendiges Verfahren da hierfür dynamische Aufnahmesequenzen mit zahlreichen Blutproben zur Bestimmung der Eingangsfunktion bzw. die Bestimmung der Eingangsfunktion über die erhaltenen Bilder mittels ROI-Technik erforderlich sind. Häufig werden dazu standardisierte Aufnahmewerte, sog. SUV genutzt um einen semiquantitativen Index für die Glukoseaufnahme in Tumoren zu erhalten.

Der SUV-Wert errechnet sich wie folgt:

$$SUV = \frac{A_T * KG}{V * A}$$

Gleichung 10

A_T bezeichnet die Aktivität in MBq und V das Volumen in ml der entsprechenden ROI um die Läsion. KG ist das Körpergewicht, wobei 1 kg einem Liter gleichgesetzt wird. A beschreibt die total applizierte Aktivität, ebenfalls in MBq. Der SUV-Wert beschreibt somit das Verhältnis der Radiopharmakonspeicherung in einer Läsion zur gesamten injizierten Aktivität, eine homogene Verteilung im Körper vorausgesetzt. Weiterhin wird vorausgesetzt, daß die FDG - Aufnahme vollständig erfolgt und keine relevante Dephosphorylierung in der Zelle stattfindet. Außerdem ist für die Bestimmung des SUV Wertes die Schwächungskorrektur zwingend erforderlich, da der Wert natürlich von der Lage der Läsion im Körper und die daraus resultierende Schwächung durch das umgebende Gewebe abhängig ist. Weitere Informationen sind bei Strauss et al. zu finden (Strauss et al., 1991).

C. Ergebnisse

1. Phantommessungen

Zur Festlegung der Rekonstruktionsparameter wurden Phantommessungen durchgeführt. Die Resultate der Rekonstruktionen sollten möglichst exakt der im klinischen Alltag verwendeten gefilterten Rückprojektion mit bei Verwendung eines Hanning-Filters bei einem cutoff-Wert von 0.4 cycles/bin entsprechen. Diagramm 2 zeigt die Kugel zu Untergrund Verhältnisse für die verschiedenen Kugelgrößen und jeweils für den Mittelwert der Zählraten der entsprechenden ROI in Abhängigkeit von der Kugelgröße. Das wahre Verhältnis der Konzentrationen betrug dabei 8,6: 1.

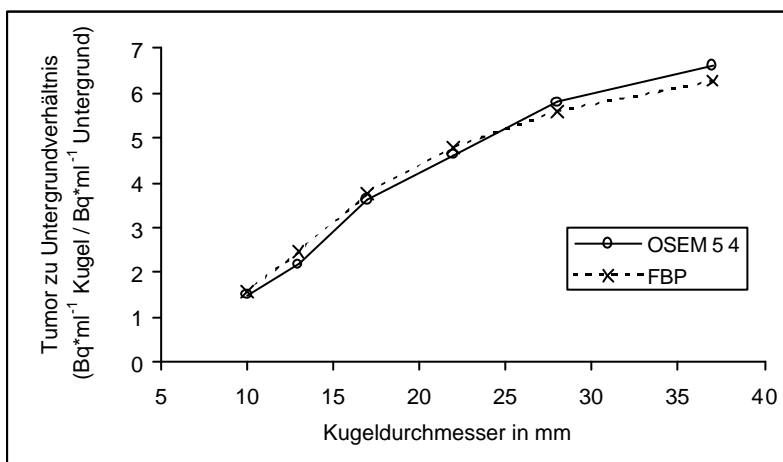


Diagramm2: Tumor zu Untergrundverhältnisse im Phantom in Abhängigkeit von der Kugelgröße, jeweils für OSEM und FBP

Im Diagramm sind die Tumor- zu Untergrundverhältnisse für OSEM mit den Rekonstruktionsparametern 5 Iterationen und 4 Subsets dargestellt. Für diesen Parametersatz zeigten diese Verhältnisse die größtmögliche Übereinstimmung.

Die Verhältnisse zeigten dabei keinen signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Test: $p=0.92$). Die Rekonstruktionsparameter für PWLS wurden unter Berücksichtigung der ermittelten Werte einer Arbeit zum Vergleich von PWLS und FBP gewählt (Becker, 1996)

2. Statische Patientenstudien

2.1 Korrelationen der Tumoren

Die folgenden Diagramme veranschaulichen die Korrelation der mittleren Zählraten in den ROI bei 20 Patienten mit insgesamt 52 Tumoren. Im Vergleich finden sich jeweils FBP gegen OSEM und PWLS. Diagramm 3 bis 5 zeigen die verschiedenen Korrelationen von FBP gegen OSEM und PWLS sowie von PWLS gegen OSEM. Es fanden sich dabei für alle Verfahren gute bis sehr gute Korrelationen mit $r = 0,94$ bis $r = 0,99$. Im Vergleich zu FBP und PWLS lieferte OSEM dabei im Schnitt höhere Werte mit einer mittleren Differenz von 10 % bzw. 11 %. Dieser Unterschied war dabei hochsignifikant. FBP und PWLS zeigten dabei gut übereinstimmende Werte mit einer mittleren Differenz von lediglich 1 %. Die Unterschiede waren dabei grenzwertig nicht signifikant ($p=0,05$).

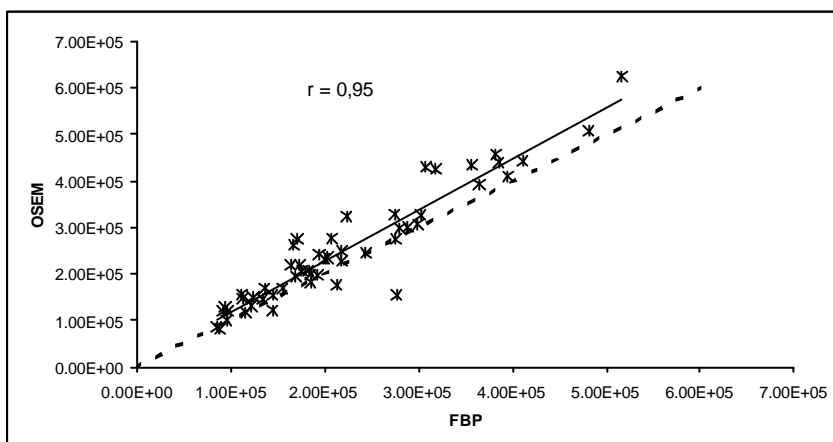


Diagramm 3: Korrelation von Tumormittelwerten von FBP und OSEM. Gute Korrelation bei jedoch gering höheren Werten für OSEM.

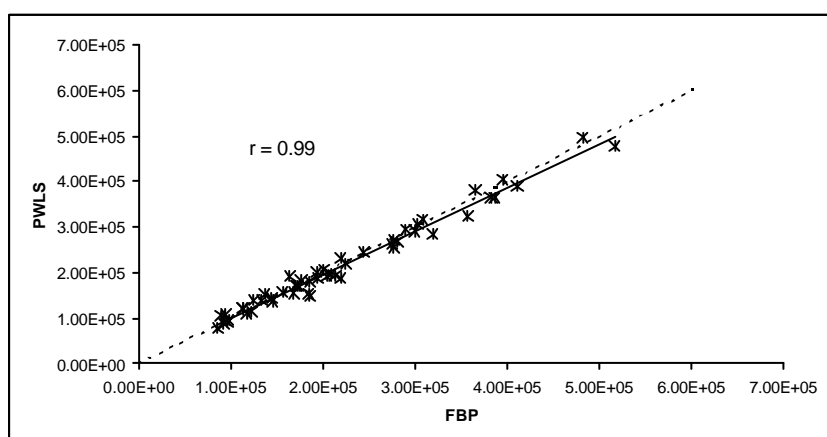


Diagramm 4: Korrelation von Tumormittelwerten von FBP und PWLS. Sehr gute Korrelation ohne signifikanten Unterschied der Verfahren

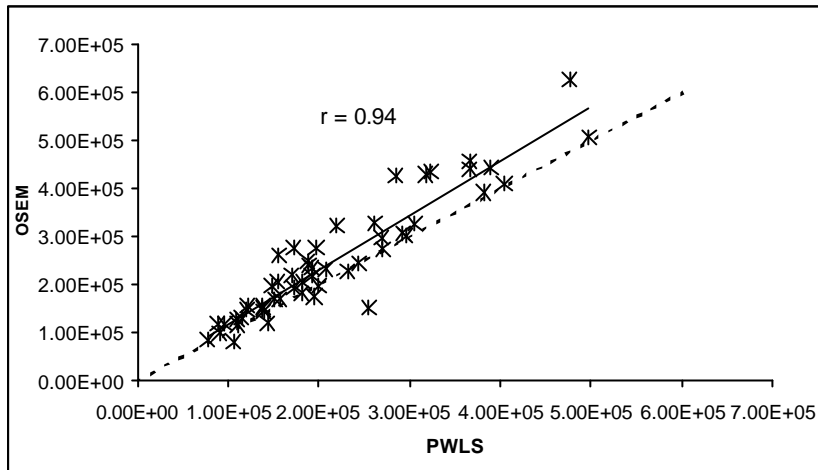


Diagramm 5: Gute Korrelation von PWLS und OSEM mit jedoch signifikant höheren Werten für OSEM

2.2 Korrelation der Untergrundmessungen

Zusätzlich zu den Tumoren wurden verschiedene Untergrund- bzw. Referenzgewebe untersucht. Als leicht zu identifizieren und in den meisten Studien verfügbar wurden Lunge, Rückenmuskulatur und Leber ausgewählt. Es wurden sowohl die mittleren Zählraten der ROI sowie die Standardabweichung in den ROI untersucht. Die mittleren Zählraten in den Untergrund ROI waren wie bereits die Tumoren eng korreliert. Tabelle 6 zeigt die Korrelationskoeffizienten der unterschiedlichen Methoden für die entsprechenden Untergrundgewebe.

	Leber FB	Leber PWLS	Leber OSEM		Lunge FB	Lunge PWLS	Lunge OSEM
Leber FB		0,963	0,985	Lunge FB		0,99	0,995
Leber PWLS	0,963		0,942	Lunge PWLS	0,99		0,988
Leber OSEM	0,985	0,942		Lunge OSEM	0,995	0,988	
	Muskel FB	Muskel PWLS	Muskel OSEM				
Muskel FB		0,949	0,734				
Muskel PWLS	0,949		0,765				
Muskel OSEM	0,734	0,765					

Tabelle 6: Korrelationen der mittleren Zählraten im Untergrund. ($p < 0,01$).

Dabei zeigte sich jedoch, daß OSEM für alle Gewebe mit Ausnahme von Muskel ($p=0,3$ für FB) signifikant höhere Werte lieferte als die anderen Verfahren. In Tabelle 7 sind die durchschnittlichen Zählraten im Untergrund zusammengefaßt.

	FBP	PWLS	OSEM
Leber	1.86E+05 ±3.77E+04	1.93E+05 ±3.59E+04	2.05E+05 ±4.12E+04
Lunge	7.05E+04 ±5.61E+04	7.15E+04 ±5.36E+04	7.73E+04 ±5.67E+04
Muskel	7.31E+04 ±2.86E+04	6.72E+04 ±2.15E+04	7.79E+04 ±2.99E+04

Tabelle 7: Durchschnittliche Zählraten im Untergrund für die jeweilige Methode in Bq/ml

Ebenso wie die mittleren Zählraten im Untergrund wurden auch die Standardabweichungen untersucht. Tabelle 8 zeigt die mittleren prozentualen Standardabweichungen in Abhängigkeit von der verwendeten Methode und vom Algorithmus.

	FBP	PWLS	OSEM
Leber	12.7 ±4	11 ±3	16 ±3
Lunge	35.7 ±13	25.8 ±8	24.4 ±6
Muskel	29.7 ±13	30.4 ±17	22.6 ±7

Tabelle 8: Mittlere prozentuale Standardabweichung im Untergrund.

Für die Untergrund-ROI in Lunge und Muskel lieferten dabei die iterativen Verfahren signifikant niedrigere Werte als FBP. Auffällig zeigte sich dabei jedoch für die Leber im T-Test ein signifikant höherer Wert für FBP im Vergleich zu OSEM mit $p \ll 0,01$.

2.3 Vergleich von Tumor zu Untergrund Verhältnissen und Signal zu Rausch Verhältnissen

Ein wesentlicher Ausdruck für den Bildkontrast und damit auch die Detektierbarkeit von Läsionen ist das Tumor zu Untergrundverhältnis und Signal zu Rausch-Verhältnisse. Das Tumor zu Untergrund Verhältnis wird dabei üblicherweise als einfacher Quotient der mittleren Zählrate im Tumor zur mittleren Zählrate in einer zu definierenden ROI gebildet.

Das Signal zu Rausch Verhältnis dagegen wird nach folgender Formel berechnet:

$$S/R = \frac{\text{mittlere Zählrate Tumor} - \text{mittlere Zählrate Untergrund}}{\text{Standardabweichung Untergrund}}$$

Gleichung 11

Mit geringerer Standardabweichung im Untergrund erhöht sich also das Signal zu Rausch Verhältnis.

In den OSEM rekonstruierten Bildern konnte ein geringfügig aber mit $p < 0,01$ jeweils statistisch signifikant höheres Tumor zu Untergrund Verhältnis gefunden werden als für die anderen beiden Rekonstruktionsverfahren. Tabelle 4 zeigt die entsprechenden Werte. PWLS imponiert durch ein niedrigeres mittleres Tumor zu Untergrund Verhältnis.

	FBP	PWLS	OSEM
Tumor zu Untergrund	2,28 ± 0,72	2,19 ± 0,73	2,48 ± 0,88

Tabelle 9: Mittleres Tumor zu Untergrundverhältnis für 52 Tumoren

Diagramm 5 zeigt den Zusammenhang nochmals für 52 Tumore im Einzelnen aufgelistet.

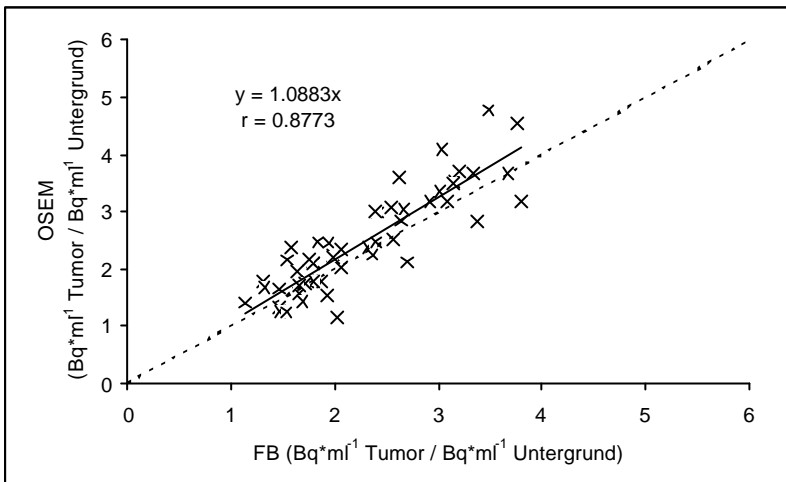


Diagramm 6: Tumor zu Untergrund Verhältnis für FB und OSEM.

Ähnlich wie die Tumor zu Untergrund verhalten sich die Signal zu Rausch Verhältnisse. Tabelle 10 zeigt Signal zu Rausch Verhältnisse für die entsprechende Methode. Dabei fand sich für OSEM wiederum ein signifikant höheres mittleres Signal zu Rausch Verhältnis im Vergleich zu den beiden anderen Verfahren. Der Wert für PWLS war wie schon bei den Tumor zu Untergrund Verhältnissen im Vergleich zu FB niedriger.

	FBP	PWLS	OSEM
Signal zu Rausch	3.47E+00 ±1.83E+00	3.40E+00 ±1.90E+00	4.34E+00 ±2.71E+00

Tabelle 10: Mittleres Signal zu Rausch Verhältnis für 52 Tumoren

In Diagramm 7 wird dieser Zusammenhang nochmals für FB und OSEM für 52 Tumore im Detail verdeutlicht.

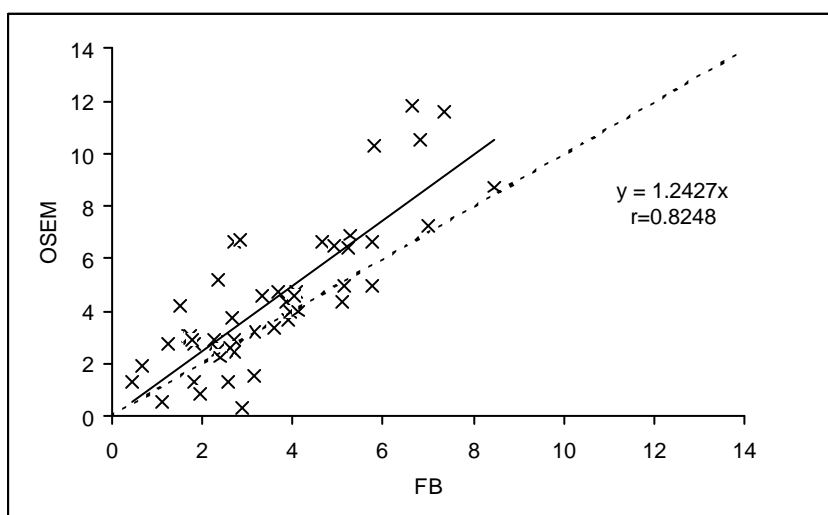


Diagramm 7: Signal zu Rausch Verhältnis für FB und OSEM bei 52 Tumoren

2.4 Bildqualitätskoeffizient

Für die 20 Patientenstudien wurde jeweils ein subjektiver Bildqualitätskoeffizient QUAKE als Maß für die Interpretierbarkeit und den subjektiven Bildeindruck definiert. Keine der mit gefilterter Rückprojektion rekonstruierten Studien erreichte einen höheren QUAKE als die entsprechende iterativ rekonstruierte Studie. Das Ergebnis war für OSEM signifikant besser mit $p \ll 0,01$. Diagramm 8 veranschaulicht diesen Zusammenhang graphisch.

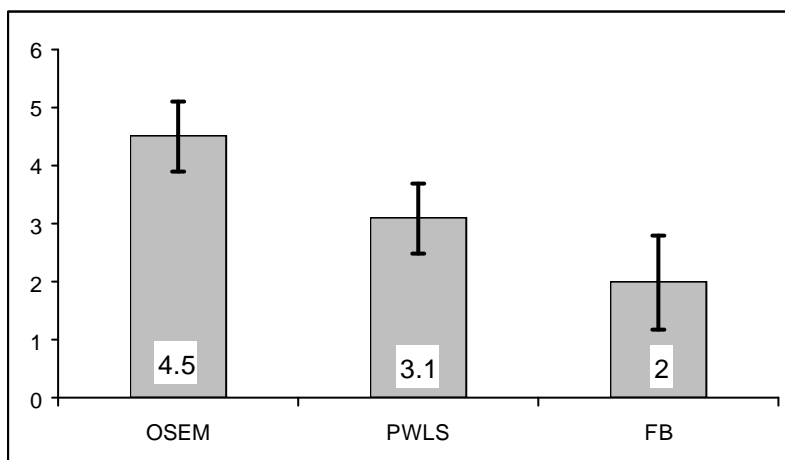


Diagramm 8: QUAKE im Vergleich über 20 Patientenstudien gemittelt. Der Balkenindikator entspricht der einfachen Standardabweichung.

2.5 SUV-Werte

Der SUV-Wert ist der in der Routine am häufigsten eingesetzte semiquantitative Parameter zur Quantifizierung der Stoffwechselaktivität von Läsionen in onkologischen PET-Studien. Er stellt einen wichtigen Wert für die Normierung von PET Studien dar und ist zudem relativ leicht zu erheben (Weber et al., 1999).

Diagramm 9 zeigt die Korrelation der SUV Werte, jeweils mit FBP oder OSEM ermittelt. Es fand sich eine gute Korrelation mit $r = 0.94$. OSEM lieferte dabei jedoch im Durchschnitt signifikant höhere Werte für SUV mit $2,7 \pm 1,3$ im Gegensatz zu FBP mit $2,4 \pm 1,1$ (Wilcoxon-Test: $p < 0,01$).

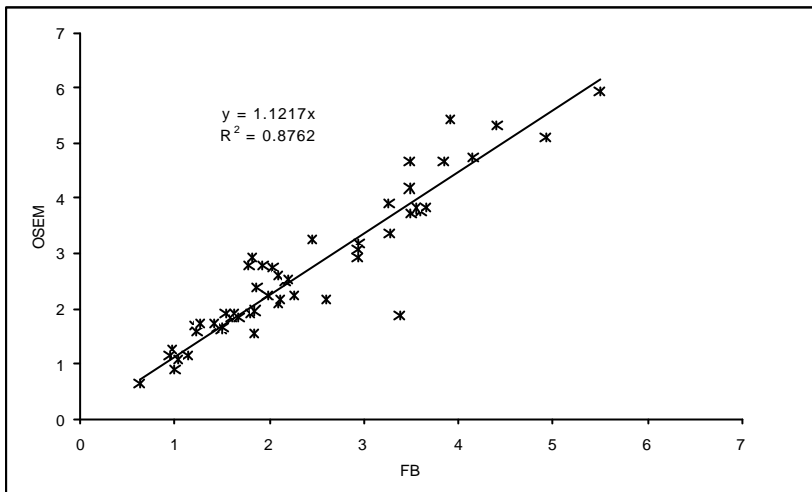


Diagramm 9: Korrelation der SUV-Werte von FBP und OSEM.

2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der statischen Patientenmessungen

Alle für die Einschätzung der Bildqualität herangezogenen Parameter lieferten für die iterativen Verfahren, speziell für OSEM signifikant höhere Werte. Die absoluten Zählraten waren dabei immer eng korreliert wobei sich jedoch für OSEM gering höhere Zählraten für die Tumoren ergaben. Tabelle 11 zeigt die wichtigsten Parameter im Überblick.

	FBP	OSEM	Wilcoxon-Test
QUAK	2.0 ± 0.8	4.5 ± 0.6	$p < 0.01$
Tumor zu Untergrund	2.3 ± 0.7	2.5 ± 0.9	$p < 0.01$
Signal zu Rausch	3.5 ± 1.8	4.3 ± 2.7	$p < 0.01$

Tabelle 11: Aufstellung der wichtigsten Parameter der Bildqualität für OSEM und FBP.

In den folgenden Auswertungen wurde wegen des zu erwartenden höheren Kontrastes, der besseren subjektiven Bildqualität sowie einer kürzeren Rechenzeit für OSEM der PWLS Algorithmus nicht mehr berücksichtigt. Die weiteren Untersuchungen vergleichen daher nur die gefilterte Rückprojektion mit dem OSEM Algorithmus.

Abbildung 12 zeigt die unterschiedliche Qualität einer statischen Patientenstudie von OSEM und FBP.

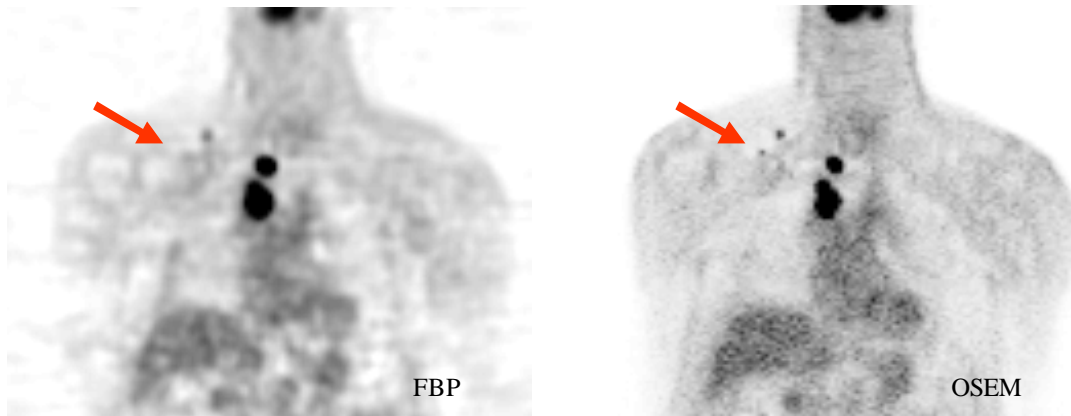


Abb. 12: Qualitätsunterschied von FBP und OSEM. Die mit dem Pfeil gekennzeichnete Läsion ist in der FBP Studie kaum abzugrenzen, während sie durch OSEM deutlich zur Darstellung kommt.

Abbildung 13 zeigt ein Auslöschungsartefakt in der FBP Studie im Bereich einer sehr aktiven Läsion, in diesem Fall die Harnblase. In der OSEM Studie ist dieser Effekt nicht zu beobachten bzw. deutlich geringer ausgeprägt. Auch sind die Streifenartefakte nicht vorhanden.

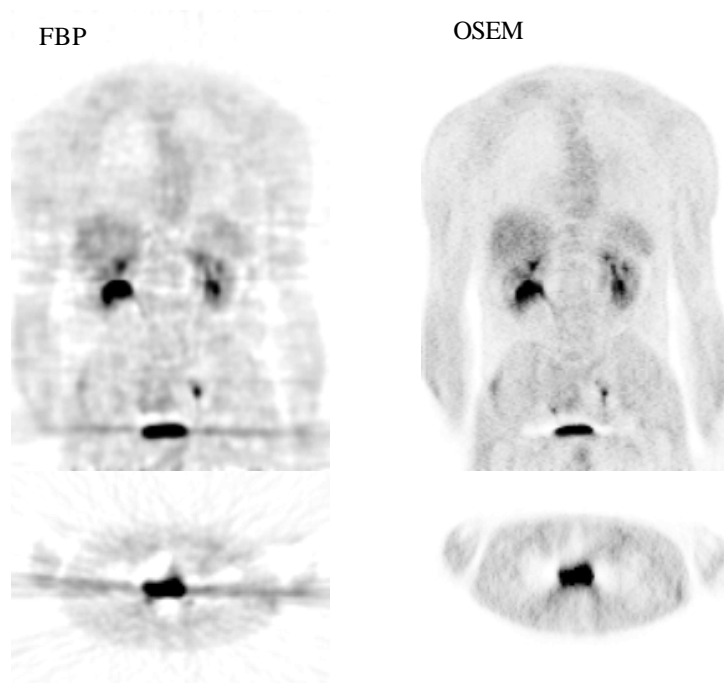


Abb. 13: Streifen- und Auslöschungsartefakte im Bereich der Blase sind in den FBP Studien deutlich ausgeprägter.

3. Dynamische Patientenstudien zur Untersuchung des Einflusses der Akquisitionszeit

Wie bereits oben erwähnt, versprechen die iterativen Verfahren vor allem für niedrige Zählraten bei geringeren applizierten Aktivitäten bzw. kürzeren Akquisitionszeiten verbesserte Ergebnisse. Im Folgenden soll untersucht werden, inwieweit die Akquisitionsdauer Einfluß auf das Ergebnis der Rekonstruktion unter Berücksichtigung der oben eingeführten Parameter für die Bildqualität hat.

3.1 Abhängigkeit der Standardabweichung im Hintergrund von der Akquisitionsdauer

Der Zusammenhang soll zunächst mit einem Bildbeispiel erläutert werden. Abbildung 14 zeigt eine transaxiale Schicht aus einer dynamischen Studie. Die Bilder wurden dabei jeweils für Akquisitionszeiten von 2, 10 und 20 Minuten rekonstruiert. Es ist deutlich die Verbesserung der Bildqualität mit steigender Akquisitionszeit für FBP erkennbar, während für OSEM bereits eine Emissionszeit von 2 Minuten zu gut interpretierbaren Resultaten führt.

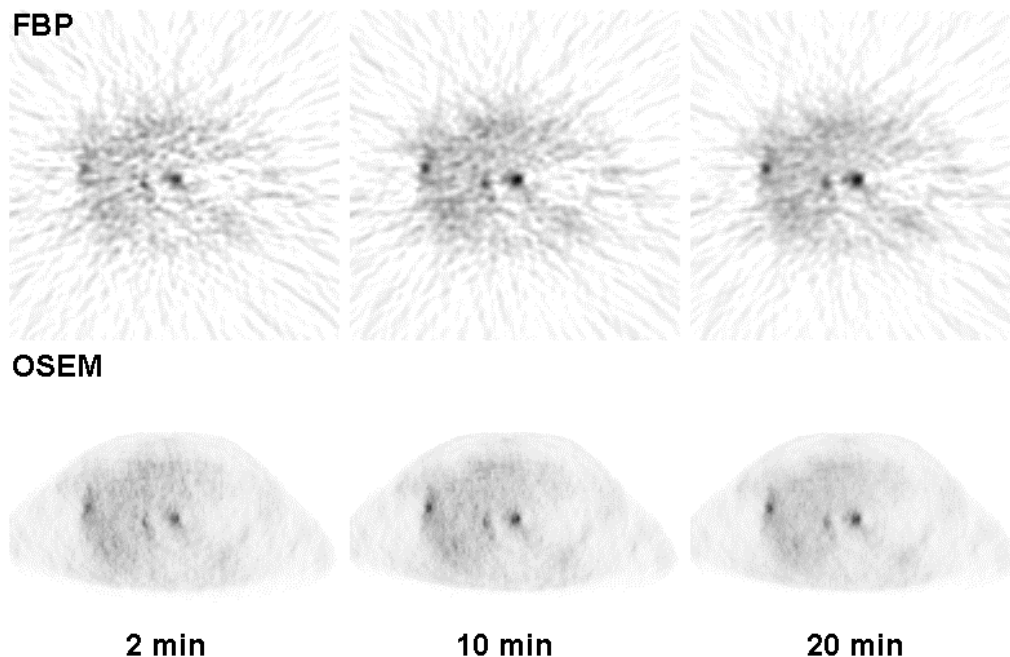


Abbildung 14: Auch bei deutlich kürzerer Akquisitionszeit liefert OSEM eine vergleichbare Bildqualität zu FBP für lange Meßzeiten (>10 min / Bettposition)

Dieser visuelle Eindruck stimmt mit der Standardabweichung im Untergrund überein. Für alle Zeitpunkte zeigte sich eine signifikant niedrigere ($p < 0,01$) Standardabweichung im Untergrund für OSEM im Gegensatz zu FB. Die Abnahme der Standardabweichung war im zeitlichen Verlauf mit zunehmender Aufnahmedauer für FB ausgeprägter als für OSEM. Diagramm 10 veranschaulicht dieses Ergebnis graphisch.

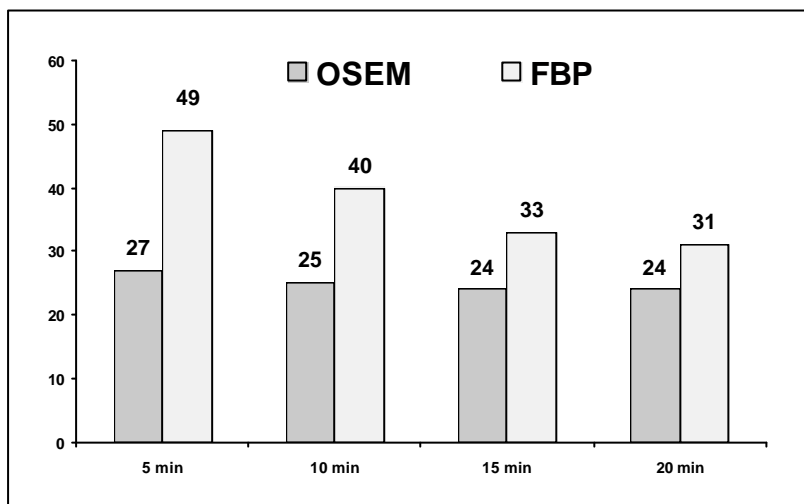


Diagramm 10: Prozentuale Standardabweichung im Untergrund für FB und OSEM und jeweils unterschiedliche Akquisitionszeiten

3.2 Signal zu Rausch - und Tumor zu Untergrund -Verhältnisse in Abhängigkeit von der Akquisitionszeit

In den dynamischen Studien zeigte sich ein höheres Signal zu Rausch Verhältnis für OSEM als für FB zu allen Akquisitionszeitpunkten. OSEM erreichte ein ähnliches Signal zu Rausch Verhältnis für eine Aufnahmezeit von 5 min als die gefilterte Rückprojektion für Emissionszeiten von 20 min. Es wurde bereits gezeigt, daß die FDG Aufnahme in den Tumoren eng korreliert und für OSEM nur gering höher war. Das höhere Signal zu Rausch Verhältnis für OSEM entsteht daher vor allem aus der geringeren Standardabweichung im Untergrund. Tabelle 12 zeigt die Zahlenwerte gemittelt über 23 Tumoren.

OSEM	FBP
$9,73 \pm 8,34$	$9,51 \pm 6,84$
5 min Emission	20 min Emission

Tabelle 12: Signal zu Rausch Verhältnisse für OSEM und FBP für 5 und 20 min Akquisitionszeit, gemittelt über 23 Tumore

In Diagramm 11 ist der zeitliche Verlauf der Signal zu Rausch Verhältnisse über 23 Tumore gemittelt dargestellt.

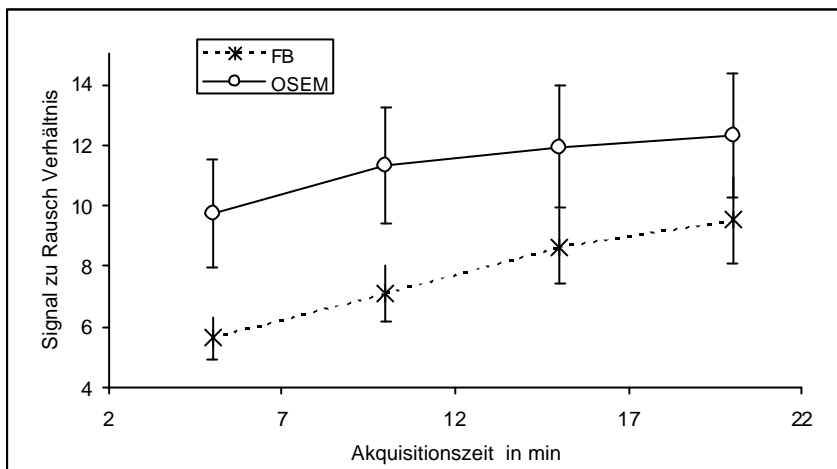


Diagramm 11: Entwicklung des Signal zu Rausch Verhältnisses von OSEM und FB mit steigender Akquisitionszeit, der Fehlerbalken entspricht der einfachen Standardabweichung

Diagramm 12 stellt den zeitlichen Zusammenhang der Tumor zu Untergrund Verhältnisse bei den dynamischen Studien dar. Es findet sich dabei ein etwas erhöhtes Tumor zu Untergrund Verhältnis für FBP bei kürzeren Akquisitionszeiten, für längere Zeiten relativiert sich dieser Unterschied und egalisiert sich letztlich nahezu.

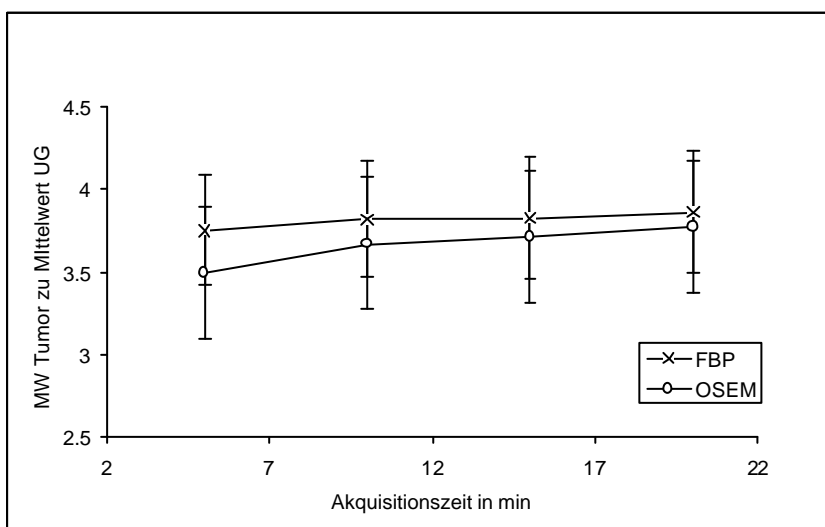


Diagramm 12: Entwicklung des Tumor zu Untergrund Verhältnisses mit steigender Akquisitionszeit (Der Fehlerbalken entspricht der einfachen Standardabweichung)

4. Dynamische Patientenstudien zur Analyse der zeitlichen Abhängigkeit der Aktivitätsverteilung

Für die Untersuchungen des Einflusses der Rekonstruktionsmethode auf die quantitative Auswertung dynamischer Studien wurden sowohl die Integrale über die Zeit der Aktivitätskonzentration im Tumor als auch im Plasma untersucht. Dazu werden die mittleren Aktivitätskonzentrationen der ROI in der Aorta descendens bzw. der einzelnen Tumoren im zeitlichen Verlauf betrachtet. Es wurden dabei die Korrelation der Integrale insgesamt als auch zeitliche Abhängigkeiten betrachtet. Außerdem wurde für die untersuchten 32 Tumore jeweils eine Patlak-Gjedde-Analyse durchgeführt.

4.1 Integral über die Zeit der Tumor- bzw. Blut-Aktivitätskonzentration

Diagramm 13 zeigt die Korrelation der Integrale der Aktivitätskonzentration im Blut (n=17). Es findet sich eine relativ niedrige Korrelation mit $r = 0,78$ da die Spannweite der Werte 17 % beträgt. Die Werte für FBP liegen dabei konstant geringfügig höher.

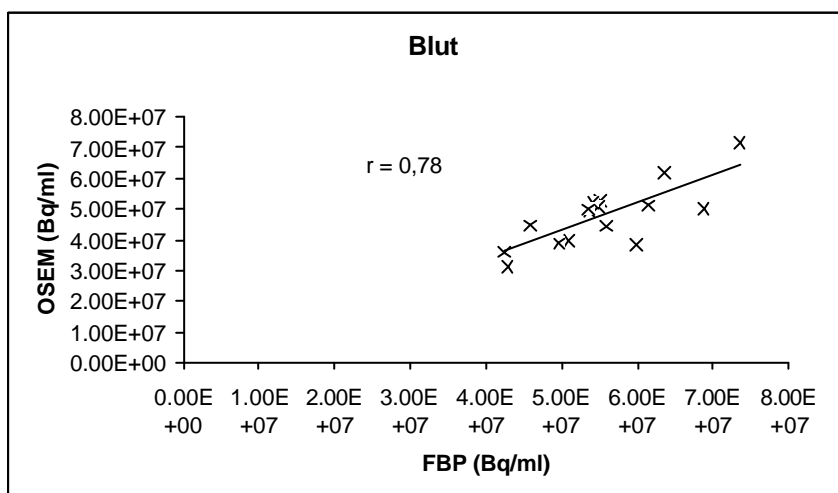


Diagramm 13: Integrale der Blutkonzentration über die Zeit für FBP und OSEM für 17 Patienten.

Die mittlere Aktivität betrug für FB $5,53 \cdot 10^7 \pm 8,3 \cdot 10^6$ Bq/ml, für OSEM $4,79 \cdot 10^7 \pm 9,72 \cdot 10^6$ Bq/ml. Mit $p < 0,05$ war dieser Unterschied signifikant. Ähnlich verhielten sich die Integrale der Tumoraktivitätskonzentration. Hierbei zeigte sich eine bessere Korrelation mit $r = 0,98$. Wiederum waren jedoch die Werte für FB regelmäßig gering höher als für OSEM. Diagramm 14 zeigt diesen Zusammenhang graphisch.

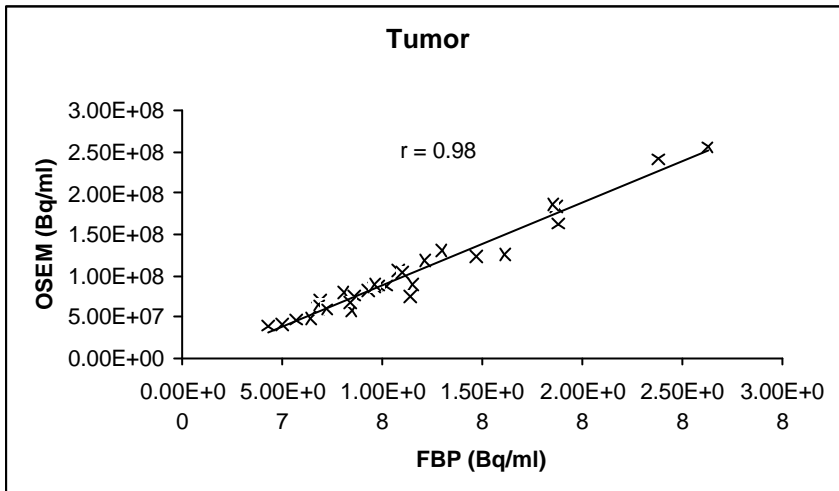


Diagramm 14: Integrale der Tumorkonzentration über die Zeit für FBP und OSEM für 32 Tumoren.

Der mittlere Wert lag für FBP bei $1,13 \cdot 10^8 \pm 5,40 \cdot 10^7$ Bq/ml, für OSEM $1,02 \cdot 10^8 \pm 5,54 \cdot 10^7$ Bq/ml. Auch hier war der Unterschied mit $p \ll 0,05$ signifikant.

4.2 Analyse des Aktivitätskonzentration in Blut und Tumor zu definierten Zeitpunkten

Sowohl für Blut als auch für Tumor wurden die einzelnen Meßwerte in Abhängigkeit von der Zeit der Akquisition nach Injektion untersucht. Es fanden sich geringe aber signifikante Unterschiede. Diagramm 15 zeigt den Verlauf des prozentualen Unterschieds der über alle Patienten gemittelten Zählrate im Blut in Abhängigkeit von der Zeit. Es zeigt sich, daß die anfänglich höheren Unterschiede im zeitlichen Verlauf abnehmen und sich ca. 15 Minuten p.i. bei etwa +10 % zugunsten von FBP einpendeln.

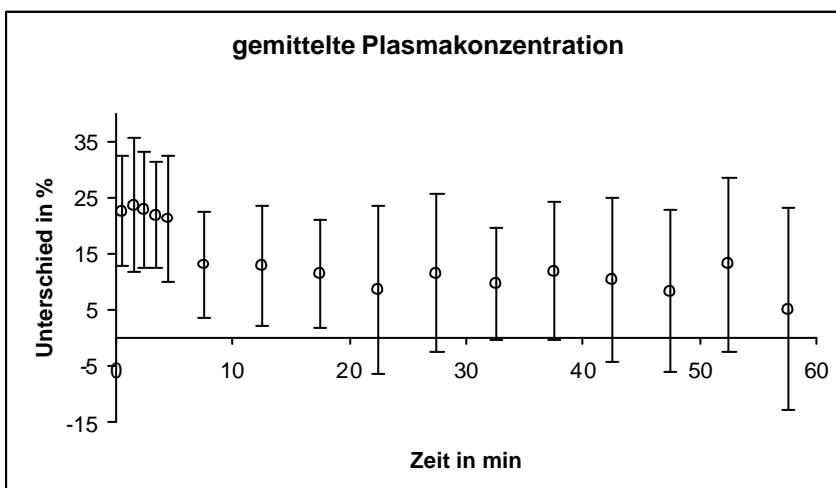


Diagramm 15: Prozentuale Unterschiede der mittleren Blutkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion.

Die Unterschiede waren dabei für jeden Zeitpunkt mit $p < 0,05$ signifikant.

Die Untersuchung der Tumoren in gleicher Weise führt zu einem ähnlichen Ergebnis. Diagramm 16 zeigt die prozentualen Unterschiede der mittleren Zählrate der Tumoren in Abhängigkeit vom Meßzeitpunkt. Da Diagramm ist dahingehend erweitert, daß die entsprechenden Korrelationskoeffizienten für FBP und OSEM für die mittlere Tumoraktivität zum jeweiligen Zeitpunkt ebenfalls aufgeführt sind. Wiederum erkennt man einen abnehmenden prozentualen Unterschied im zeitlichem Verlauf, entsprechen findet sich eine zunehmende Korrelation. Die Unterschiede lagen hier bei maximal 27 % in den späten frames bei ca. 10 % und darunter. Die Unterschiede waren auch hier zugunsten von FBP mit $p \ll 0,05$ signifikant, mit ebenfalls steigenden p-Werten zum Ende der Akquisitionszeit hin.

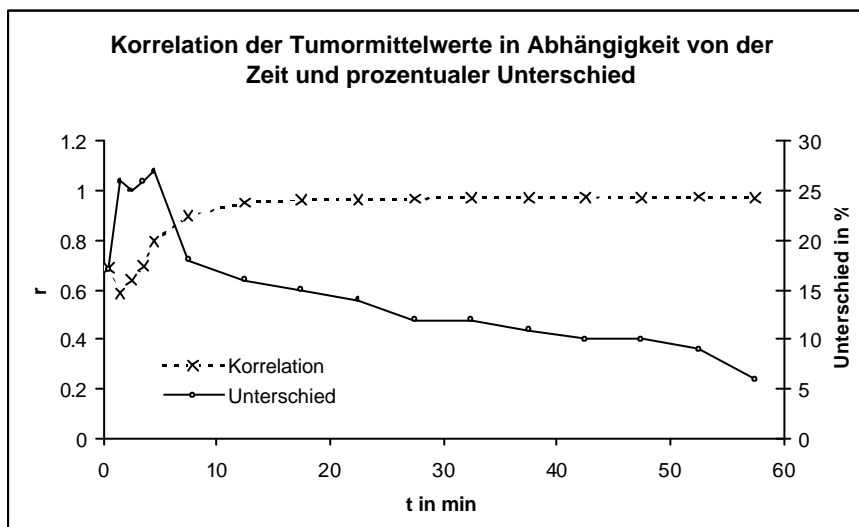


Diagramm 16: Prozentuale Unterschiede der mittleren Tumorzählraten und Korrelation der mittleren Tumorzählraten für FBP und OSEM in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Injektion.

Diagramm 17 und 18 zeigen ein Beispiel der Zählratenkorrelation in einem sehr frühen und in einem späten frame. Klar erkennbar ist die schlechte Korrelation zum frühen Zeitpunkt (Dauer des frames 1 Minute) und die gute Korrelation zum späteren Zeitpunkt (Dauer des frames 5 Minuten). FBP lieferte dabei jeweils signifikant höhere Werte mit $p < 0,05$.

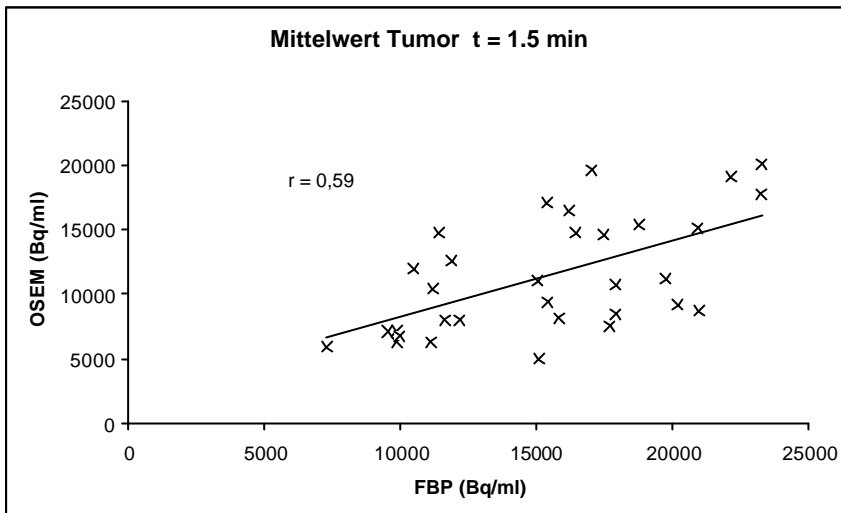


Diagramm 17: Korrelation der mittleren Tumorzählraten in einem frühen frame.

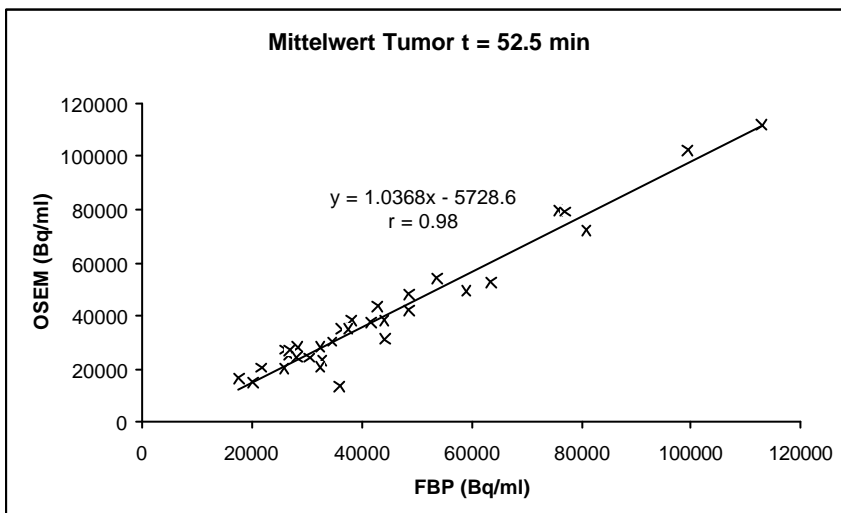


Diagramm 18: Korrelation der mittleren Tumorzählraten in einem späten frame.

Diagramm 19 stellt nochmals den Zusammenhang des prozentualen Unterschieds und der Korrelation der Tumorzählraten für OSEM und FBP in Abhängigkeit von der über beide Verfahren gemittelten Zählrate dar. Mit steigender Impulszahl wird der Unterschied zunehmend geringer und die Korrelation höher.

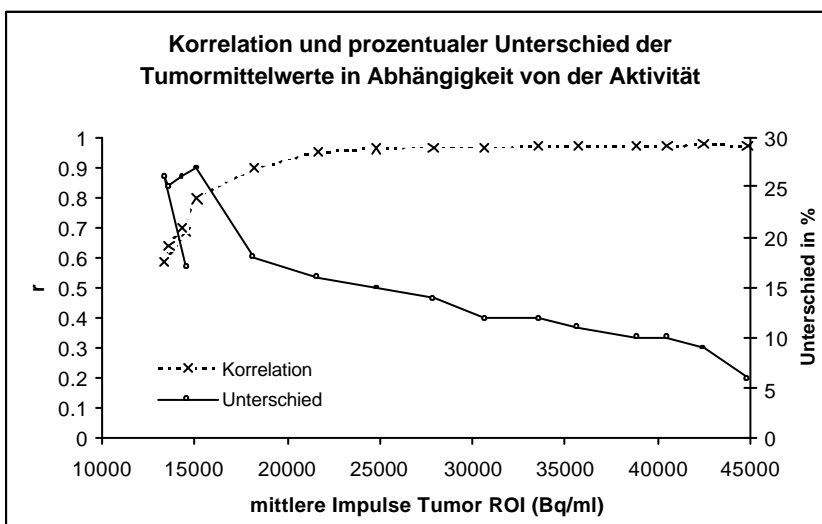


Diagramm 19: Abhängigkeit des prozentualen Unterschieds der Tumorzählraten von FBP und OSEM von der über die beiden Verfahren gemittelten Aktivität zu jedem Zeitpunkt gemittelt für alle Tumoren

4.4 Patlak-Gjedde-Analyse

32 Tumoren wurden der Patlak-Gjedde-Analyse unterzogen. Die Startzeit wurde dabei auf 600 Sek. gesetzt um eine Störung der Analyse durch Verteilungsphänome zu verringern. Sowohl die K_i -Werte als auch die residuelle Varianz der mittels normalisiertem Patlak - Plot (Beschreibung des Verfahrens siehe unter B 7.2.1) wurden untersucht. Es zeigte sich dabei eine gute Korrelation der K_i -Werte mit $r = 0,97$ wenngleich OSEM mit $5,1 \pm 3,5$ ml/min/100g durchschnittlich höhere Werte lieferte als FB mit $4,6 \pm 2,7$ ml/min/100g. Der durchschnittliche Unterschied betrug dabei lediglich $4,7 \pm 15$ %. Der Unterschied ist dabei mit $p = 0,01$ jedoch signifikant. Diagramm 20 zeigt die Korrelation der K_i -Werte für FB und OSEM.

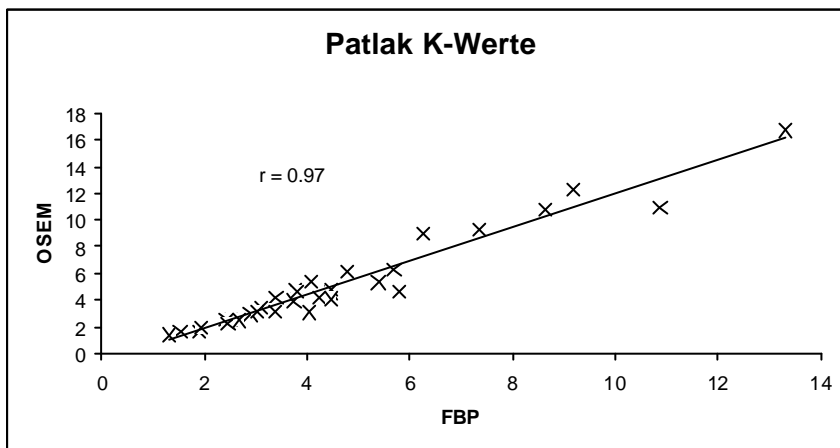


Diagramm 20: Korrelation der Patlak K-Werte für 32 Tumoren für FB und OSEM.

Diagramm 21 und 22 zeigen die normierten Patlak - Graphen für FB und OSEM. FB und OSEM liefern dabei sehr ähnliche Darstellungen.

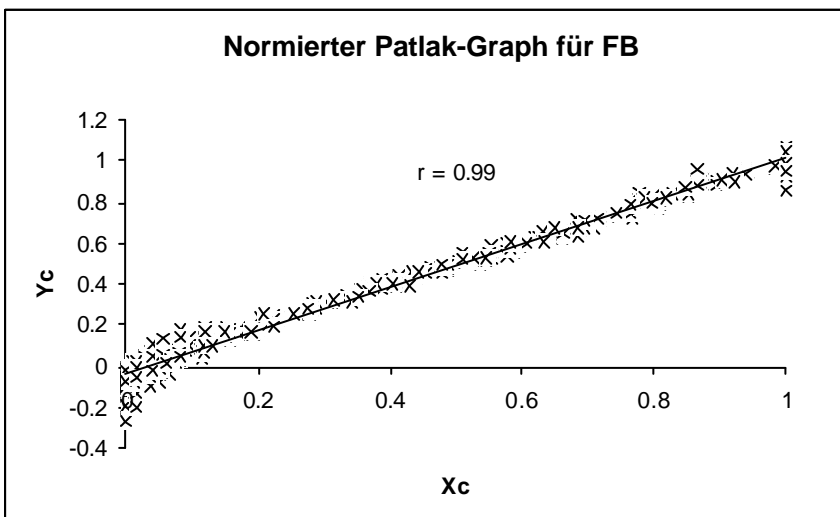


Diagramm 21: Normierter Patlak Graph für FB

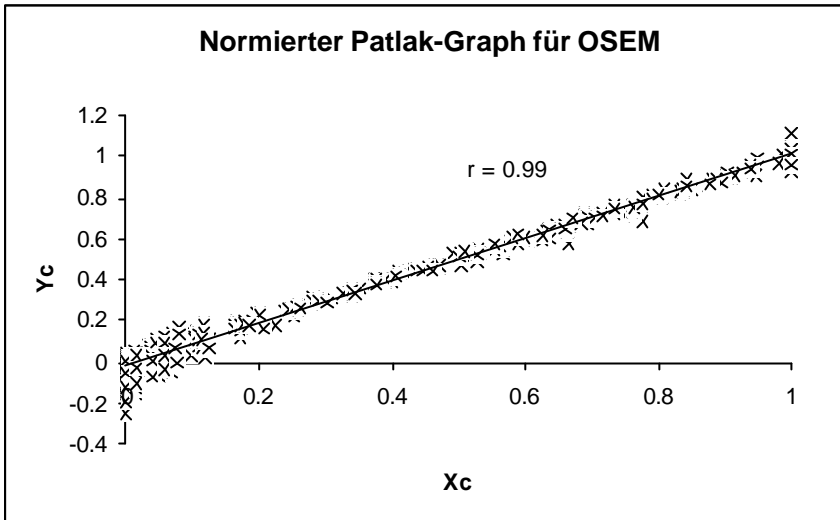


Diagramm 22: Normierter Patlak - Graph für OSEM

Obwohl die Streuung des normalisierten Patlak - Graphen für OSEM nur etwas geringer ausgeprägt war als für FBP zeigte sich im F-Test eine statistische Signifikanz mit $p = 0,04$.

D. Diskussion

Iterative Verfahren für die PET gewinnen an Bedeutung. Kommerziell erhältliche PET-Systeme werden zunehmend mit der Möglichkeit einer iterativen Rekonstruktion der Daten ausgestattet. Allerdings sind die theoretischen Ansätze der Methoden unterschiedlich, und die spezifischen Eigenschaften des Algorithmus sowie deren Auswirkung auf das Ergebnis der Rekonstruktion sind für den Endanwender häufig schwer einzuschätzen. Eigene implementierte Systeme bieten daher den Vorteil, die Methodik an die spezifischen Erfordernisse anzupassen. Gerade aber aus dieser Anpassungsmöglichkeit entstehen neue Fragen bezüglich der erforderlichen Parameter. Daher sind in der Literatur zahlreiche Arbeiten zu finden, welche sich mit dem Thema iterative Rekonstruktion beschäftigen. Häufig fehlen jedoch systematische Vergleiche, und die Vergleichbarkeit der einzelnen Arbeiten untereinander wird durch die Vielzahl von Algorithmen erschwert.

Als Beispiele für eine Verbesserung von SPECT⁹ Ergebnissen durch eine iterative Rekonstruktion seien hier nur zwei Arbeiten aufgeführt. Mit der Verbesserung der Detektierbarkeit entzündlicher Veränderungen durch OSEM Rekonstruktion beschäftigten sich Wells et al. (Wells et al., 2000). Es wurden dabei Simulationen von Gallium-SPECT Studien verwendet, die Bewertung der Bildqualität erfolgte visuell durch unabhängige Untersucher. Die Ergebnisse sind daher nur bedingt übertragbar, außerdem in die Quantifizierung der Aktivitätskonzentrationen, welche einen entscheidenden Aspekt dieser Arbeit darstellt in SPECT Aufnahmen nicht möglich. Moka et al. fanden ein deutlich verbesserte Sensitivität und Bildqualität durch die Verwendung eines iterativen Algorithmus für die Rekonstruktion von SPECT-Daten bei der Nebenschilddrüsenszintigraphie (Moka et al., 2000).

Auch für die PET wurden zwischenzeitlich zahlreiche Studien publiziert. Die Detektierbarkeit von Lungenrundherden in der PET wurde von Farquhar et al. untersucht. Es wurden dabei die gefilterte Rückprojektion mit und ohne Schwächungskorrektur, für 2D-Akquisition, die gefilterte Rückprojektion für 3D-Akquisition sowie ein iterativer Algorithmus (2D) verglichen. Die Studien wurden

⁹ single-photon-emission-computed-tomography, engl., Verfahren der konventionellen Nuklearmedizin zur Schnittbildarstellung über planare Gammakamerasysteme

dabei nur visuell ausgewertet. Die Autoren fanden keine signifikante Verbesserung der Detektierbarkeit durch die iterative Rekonstruktion im Vergleich zur nicht schwächungskorrigierten gefilterten Rückprojektion (Farquhar et al., 1999). Außerdem wurden die Rekonstruktionsparameter der iterativen Rekonstruktion rein empirisch gewählt um eine angemessene Glättung zu erreichen. Die Wahl der Rekonstruktionsparameter hat, wie im Weiteren noch gezeigt wird, einen entscheidenden Einfluß auf das Endresultat. Auf das Problem des Vergleichs von schwächungskorrigierten mit nicht schwächungskorrigierten Studien wird in der Folge noch genauer eingegangen.

Einen Vergleich mehrerer iterativer und nicht iterativer Rekonstruktionsverfahren stellen Reader et al. vor. Es wurden die Ortsauflösung sowie Läsions- zu Untergrundverhältnisse und das Rauschverhalten untersucht. Die iterativen Verfahren lieferten hierbei bezüglich der bestimmten Parameter die günstigsten Ergebnisse. Als entscheidender Nachteil wurde die sehr lange Rechenzeit eines OSEM Algorithmus dargestellt, wenngleich dieser das beste Kontrast und Rauschverhältnis und zugleich die höchste räumliche Auflösung lieferte. Die Untersuchungen wurden an Phantomen vorgenommen, sowohl gemessene Daten als auch Simulationen wurden untersucht (Reader et al., 1998). Als wesentliche Einschränkung der Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Arbeit ist anzuführen, dass die Studien nicht an einem dedizierten PET-Scanner sondern an einem System mit rotierenden planaren Detektoren vorgenommen wurden. Außerdem wurden keine Quantifizierungen vorgenommen.

Rosé et al. beschreiben einen bedeutenden Einfluß der Wahl der Rekonstruktionsparameter auf einen definierten QUAS¹⁰ (Rose et al., 2001). Die Autoren stellten in als Erweiterung der vorliegenden Arbeit einen Vergleich zwischen OSEM, PWLS und FBP an, indem die Rekonstruktionsparameter sowohl der iterativen Verfahren als auch die Filter von FBP variiert und die entsprechenden Auswirkungen auf die Bildqualität untersucht wurden. Für jedes Verfahren konnte ein spezieller Parametersatz gefunden werden, der zu einer Maximierung der Bildqualität führte. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich ausschließlich um Mammakarzinom-Studien. Es stellt sich die daher Frage, ob die Ergebnisse,

¹⁰Abk., engl.: Quality Assessment Score, übertr: Qualitäts-Bewertungs-Zahl

beziehungsweise die optimierten Rekonstruktionsparameter auf andere onkologische Studien zu übertragen sind, was wahrscheinlich erscheint. Die Schwierigkeit der visuellen Analyse wurde bereits an anderer Stelle diskutiert.

In einem aktuellen Artikel fordern Delbeke et. al. den Einsatz von iterativen Verfahren zur Rekonstruktion onkologischer Studien, wo immer verfügbar. Die Detektierbarkeit von Läsionen von 1,5 cm oder kleiner war durch den Einsatz des iterativen Algorithmus C-OSEM im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion deutlich verbessert. Zudem vereinfachte dieser Algorithmus die Interpretierbarkeit (Delbeke et al., 2001). Die Studie wurde allerdings an einer Koinzidenzkamera durchgeführt.

Bei der Frage nach dem klinischen Einsatz dieses speziellen OSEM Algorithmus sind darüber hinaus sowohl die Vor- und Nachteile eines iterativen Verfahrens zu erwägen. Wie bereits erwähnt, stellte der erheblich höhere Rechenaufwand bei Berücksichtigung der diskreten Natur der Daten über lange Zeit einen Haupthinderungsgrund für den Einsatz iterativer Verfahren dar (Chinn et al., 1997). Erheblich längere Rekonstruktionszeiten von mehreren Stunden machten die iterativen Verfahren im Vergleich zu FBP nicht praktikabel. Der Einsatz eines Linux-PC basierten Rechenclusters ist mit einem relativ kleinen Materiellen und nach der Installation auch personellem Einsatz verbunden. Die Nettorekonstruktionszeit konnte dadurch auf Zeiten wie sie für die gefilterte Rückprojektion gängig sind, reduziert werden. Das Argument der hohen Rechenaufwandes einer iterativen Methode ist damit entkräftet, zumal auch kommerzielle Systeme mit einer iterativen Rekonstruktionsmöglichkeit ausgestattet werden, welche zu akzeptablen Rekonstruktionszeiten führen.

Eine nächste Überlegung ist die eigentliche Fragestellung bzw. die Anforderung an eine onkologische PET-Studie. Die PET ist ein sehr sensitives Verfahren sowohl zum Primärstaging als auch zur Therapiekontrolle verschiedener maligner Erkrankungen. Klinische Studien haben gezeigt, daß durch die PET das Staging von Tumorerkrankungen erheblich beeinflußt werden kann (Avril et al., 1997; Folpe et al., 2000; Garner, 1997; Inoue, 1999; Knopp et al., 1996; Lau et al., 2000; Moog et al., 1999; Weber et al., 1999). Ein entscheidendes Kriterium hierbei ist die Detektierbarkeit kleiner Läsionen. Einige Autoren fanden, daß die gefilterte

Rückprojektion ohne Schwächungskorrektur anderen Verfahren überlegen ist, sowohl was die Dauer der Untersuchung, da hier keine Transmissionsmessung erforderlich ist, als auch die Detektierbarkeit von Läsionen bei signifikant höheren Tumor zu Untergrundverhältnissen betrifft. Bengel et al. folgern daher, daß eine Schwächungskorrektur bei onkologischen Fragestellungen nicht erforderlich ist (Bengel et al., 1997). Bleckmann et al. schlußfolgern sogar eine Verschlechterung der Detektierbarkeit von Läsionen durch die Schwächungskorrektur (Bleckmann et al., 1999). Für den Zweck der Läsionsdetektion scheint der Einsatz eines technisch aufwendigeren Verfahrens nicht erforderlich. Allerdings entstehen bei der gefilterten Rückprojektion vor allem in der Umgebung von sehr aktiven Läsionen vermehrt sog. Gibbs-Artefakte, welche durch eine Unterschätzung der Hintergrundaktivität zu einer Überschätzung des Tumor zu Untergrundverhältnisses führen und somit die Vergleichbarkeit dieses Parameters zwischen gefilterter Rückprojektion und iterativen Methoden, wo dieses Phänomen nicht auftritt, in Frage gestellt wird. Aber auch die Vorteile der Korrektur liegen auf der Hand. Durch die Schwächungskorrektur werden geometrische Verzerrungen verringert und dadurch eine exaktere anatomische Zuordnung von Läsionen ermöglicht (Ostertag et al., 1989). Die Interpretierbarkeit wie auch die Reliabilität der Studien wird dadurch verbessert. Die Verschlechterung des Tumor- zu Untergrund - Verhältnisses ist hauptsächlich durch die Zunahme des Rauschens zu erklären. In zahlreichen Studien wurde die verbesserte Detektierbarkeit von Läsionen in nicht schwächungskorrigierten Studien beschrieben. Unter Berücksichtigung der in der Vergangenheit klinischen Praxis der gefilterten Rückprojektion ist dies sicher zutreffend, da lange Akquisitionszeiten für Transmissionsmessungen sowie nicht zufriedenstellende Methoden der Transmissionsverarbeitung eine Schwächungskorrektur häufig schlecht praktikabel machten. Durch Methoden der Transmissionsverarbeitung wie z.B. die Segmentierung der Transmissionsdaten kann jedoch eine erhebliche Verringerung des Hintergrundrauschens bei zugleich noch verkürzter Transmissionszeit erreicht werden (Karp et al., 1995; Meikle et al., 1995; Thompson et al., 1991; Xu et al., 1991). So konnte Raylman in einer Phantomstudie erstmals zeigen, daß sich zwischen schwächungskorrigiert und nicht schwächungskorrigiert keine Unterschiede bezüglich des Tumor- zu Untergrund-Verhältnis ergeben (Raylman et al., 1999). Glatting et al. schlußfolgern, daß der Einsatz eines maximum likelihood Algorithmus für die Rekonstruktion von

Transmission und Blank-Scan bei PET Studien vorteilhaft ist. Dies gilt sowohl für Sinogramme mit schlechter wie auch mit guter Zählstatistik (Glatting et al., 1999).

Der größte Gewinn durch eine Schwächungskorrektur ist die Möglichkeit einer quantitativen Auswertung. Sowohl für die klinische Praxis bei der Bestimmung des Ansprechverhaltens auf Therapien in onkologischen Erkrankungen als auch für wissenschaftliche Fragestellungen bei der Bestimmung von Stoffwechselkonstanten oder Durchblutungswerten ist die Quantifizierung unerlässlich. Die Frage nach der Durchführbarkeit einer Schwächungskorrektur erübrigt sich demzufolge und kann keinen Einfluß mehr auf die Entscheidung für oder gegen ein iteratives Verfahren haben. Zudem ist mit einem sehr geringen Aufwand auch ein nicht schwächungskorrigiertes Bild zu rekonstruieren wenn der Bedarf besteht.

Die Möglichkeit der Veränderung mehrerer Rekonstruktionsparameter bei iterativen Verfahren erschwert die Evaluation eines speziellen Algorithmus. Eine entscheidende Fragestellung bei der Betrachtung aller iterativen Verfahren ist die Wahl des geeigneten Abbruchkriteriums der Iteration. Durch das unterschiedliche Konvergenzverhalten der verschiedenen Algorithmen, welches bei dem verwendeten OSEM-Algorithmus - wie gezeigt wurde - offensichtlich zählratenbasiert ist, werden durch eine unterschiedliche Zahl an Iterationen andere Ergebnisse bezüglich der räumlichen Auflösung und des Rauschverhaltens im rekonstruierten Bild erzielt. Dieses Problem ist bekannt und allgemeingültige Regeln zur Terminierung der Iteration stehen nicht zur Verfügung (deJonge et al., 1999; Falcon et al., 1998; Llacer et al., 1989; Llacer et al., 1991; Martin et al., 1999; Yao et al., 2000). Dies ist nicht zuletzt darin begründet, dass eine Vielzahl von iterativen Verfahren mit unterschiedlichen theoretischen Ansätzen beschrieben wurden (Alenius et al., 1997; Brailean, 1992; Egger et al., 1998; Fessler, 1992; Gordon et al., 1970; Herman et al., 1976; Jones et al., 1988; Katoh et al., 1999; Kauppinen et al., 1999; Reader et al., 1998; Shepp et al., 1982; Yao et al., 2000). Zu Beginn dieser Arbeit bestand das Hauptziel darin, einen Vergleich mit statischen onkologischen Studien zu schaffen und die Möglichkeit zu prüfen, inwieweit der Einsatz eines iterativen Algorithmus in der klinischen Praxis möglich ist. Daher wurde zunächst das Hauptaugenmerk auf Parameter gelegt, welche die Interpretierbarkeit unmittelbar beeinflussen, wie das Signal zu Rauschverhältnis und Signal zu Untergrundverhältnis. Zur Bestimmung

dieser Parameter wurden Phantommessungen durchgeführt. Es kann dadurch eine Situation simuliert werden welche in onkologischen Patientenstudien zu finden ist. Entsprechend wurden die Aktivitäten und Meßzeiten gewählt. Die aus den Phantommessungen erhaltenen Signal- zu- Untergrund-Verhältnisse lieferten für die gewählten OSEM-Parameter wie auch für die PWLS-Parameter gute Übereinstimmungen mit dem verwendeten FBP. Diese Parameter wurden daher für alle durchgeführten Rekonstruktionen beibehalten. Es zeigte sich, daß die absolut gemessenen Zählraten in den unterschiedlich rekonstruierten Bildern für die Tumoren sehr gut korrelierten. Dies gilt sowohl für PWLS als auch für OSEM. Es fanden sich jedoch bereits hier wenn auch geringe aber doch signifikante Differenzen zugunsten von OSEM, das heißt OSEM lieferte im Durchschnitt höhere Werte für mittlere Tumorzählraten. Auch bezüglich der Untergrundmessungen ergaben sich gute Korrelationen jedoch waren für sämtliche Referenzregionen die Unterschiede der durchschnittlichen Zählraten signifikant unterschiedlich. Bei der Betrachtung der Standardabweichung im Untergrund wird dieser Unterschied noch deutlicher. Die niedrigere Standardabweichung für alle Gewebe mit Ausnahme der Leber ist stellt den entscheidenden Vorteil der iterativen Verfahren im Vergleich zu FBP dar. Dadurch verbessert sich sowohl der subjektive Bildeindruck als auch objektive Parameter wie Signal zu Rausch- und Tumor zu Untergrundverhältnisse. Dieser Unterschied ist am ehesten durch die oben beschriebene Weise der Transmissionsverarbeitung durch die Verfahren zu erklären. Durch die Sinogrammkorrektur bei PWLS und FBP wird zusätzliches Rauschen im Bild erzeugt, welches bei OSEM durch die fehlende Korrektur und lediglich Gewichtung der Daten vermieden wird. Ähnliche Beobachtungen sind auch in der Arbeit von Lonneux beschrieben. Bezüglich der höheren Standardabweichung in der Leber wird hier die Hypothese aufgestellt, OSEM rekonstruierte Bilder könnten durch eine Verstärkung des Hintergrundrauschens der Leber zu falsch positiver Interpretation der Daten führen (Lonneux et al., 1999). Das verstärkte Leberrauschen ist in den von uns durchgeführten Studien sowohl visuell als auch quantitativ durch eine im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion für OSEM höhere Standardabweichung in Referenzregionen in der Leber zu bestätigen. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür, welche auch von Lonneux herangezogen wird, besteht eventuell in einer Inhomogenität in der Tracerverteilung, welche durch eine höhere räumliche Auflösung nach FWHM der iterativen Verfahren Bedeutung erlangt. Der Effekt wäre

demzufolge bei weicheren Bildern nicht in dem Maße ausgeprägt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es allerdings keine systematischen Studien, welche sich speziell mit der Läsionsdetektion in der Leber bei iterativen Verfahren beschäftigen. Lonneux et al. kommen dabei zu sehr ähnlichen Ergebnissen was die Tumor- zu- Untergrund-Verhältnisse sowie den Vergleich der Bildqualitäten angeht. Allerdings ist ein Vergleich mit nicht schwächungskorrigierten Bildern nicht als sinnvoll anzusehen. Es wird nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien die Rekonstruktionsparameter für das verwendete OSEM-Verfahren ausgewählt wurden. Wie sich in den Phantomstudien zeigte und wie es auch von Rosé et al. dargestellt wurde ist die Wahl der Rekonstruktionsparameter für statische onkologische Studien von großer Bedeutung. Eine Veränderung der Anzahl der Iterationen oder der Subsets hat erhebliche Auswirkungen auf das Ergebnis der Rekonstruktion betreffend sowohl die FWHM und das Tumor - Untergrund, bzw. Signal – Rausch - Verhältnis wie auch den subjektiven Bildeindruck (Rose et al., 2001). Für die statischen Studien erwiesen sich die von uns gewählten Parameter mit 5 Iterationen und 4 Subsets als gut geeignet, eine Verbesserung der subjektiven Bildqualität bei vergleichbaren quantitativen Parametern zu bedingen. Wie bereits beschrieben, differierten die Signal – Rausch und Tumor – Untergrund - Verhältnisse dabei für unterschiedliche Gewebe. Hieraus wird erneut die Schwierigkeit der Wahl von Rekonstruktionsparametern deutlich. Die in den Phantomstudien ermittelten Werte sind nicht unbedingt auf Patientenstudien anzuwenden. Die sehr homogene Tracerverteilung im Phantom spiegelt nicht Gegebenheiten bei klinischen Studien wieder. Eine weitere Schwierigkeit ist durch die gänzlich unterschiedlichen Methoden zu erklären. Ein übereinstimmendes Tumor- zu Untergrund-Verhältnis kann eine vollkommen andere Auflösung nach FWHM von OSEM bzw. FBP bedeuten. Eine OSEM Rekonstruktion führt zu höheren Tumor zu Untergrund Verhältnissen und höherer Ortsauflösung bei gleichem Rauschen bzw. zu weniger verrauschten Bildern bei gleicher Ortsauflösung im Vergleich zu FBP. Insgesamt erzeugt der OSEM Algorithmus bei onkologischen Fragestellungen Studien von verbesserter Interpretierbarkeit mit vergleichbaren quantitativen statischen Parametern im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion.

Die statischen Patientenstudien wurden ebenfalls zur Beurteilung der Bildqualität herangezogen. Wie aus den Abbildungen 11 und 12 leicht ersichtlich wird, bieten iterative Verfahren sowohl für niedrige als auch für hohe Zählraten erhebliche

Vorteile. In dem von uns bestimmten QUAK zeigten sich die iterativen Verfahren nicht zuletzt wegen dieser demonstrierten Aspekte überlegen. Die Bewertung der Bildqualität ist jedoch ein problematisches Thema, weil dieser Parameter nicht rein objektiv definiert werden kann. Es spielen zu viele subjektive Faktoren eine Rolle, die im Wesentlichen von den Präferenzen der einzelnen Untersucher abhängen. Eine Beurteilung von Phantommessungen ist zu diskutieren, da hier die Bildqualität beeinflussenden Parameter bekannt, bzw. frei wählbar sind. Ein Transfer auf klinische Studien ist jedoch nicht einfach, wie bei Martin et al. beschrieben ist. Die Autoren fordern die Definition von Qualitätskriterien, anhand welcher die Bildqualität gemessen werden soll. Da bei der hier vorliegenden Arbeit die objektivierbaren, quantitativen Parameter im Vordergrund standen, erfolgte keine exakte Festlegung der Bewertungsmaßstäbe und die Untersucher wurden lediglich auf die zu berücksichtigenden Werte hingewiesen (Martin et al., 1999). Fest steht in jedem Fall das deutliche Ergebnis bezüglich des QUAK zugunsten der OSEM-Rekonstruktion, auch wenn für die Ausprägung der „verbesserten“ Bildqualität ein quantitativer Wert nur schwer zu erheben ist.

Ein weiterer aus den statischen Patientenstudien erhobener Parameter ist der SUV-Wert. Hierbei zeigte sich wiederum eine enge Korrelation der Ergebnisse mit allerdings signifikant höheren Werten für OSEM im Vergleich zu FBP. In Anlehnung an die extensiven Untersuchungen von Visvikis et al. (Visvikis et al., 2001) wurden für die SUV Berechnung die mittleren Zählraten der ROI verwendet, da sich gezeigt hatte, dass bei Verwendung der maximalen Zählraten ein deutlicher Unterschied zwischen FBP und OSEM entstanden war, allerdings unter der Prämisse, daß vor Durchführung der Studien hier keine Anpassung der Auflösung der untersuchten Verfahren stattgefunden hatte. Das Ziel unserer Untersuchungen zum SUV – Wert war die Vergleichbarkeit für die klinische Routine bei statischen onkologischen Studien. Bei dem nur gering, aber systematisch höheren Wert für OSEM im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion ist dem Einsatz von OSEM zur Rekonstruktion SUV normierten Bildern nichts entgegenzusetzen.

Für die ersten Untersuchungen zur iterativen Rekonstruktion in der nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München stand zunächst der von Fessler entwickelte PWLS - Algorithmus zur Verfügung. Es wurden bereits

Rekonstruktionsparameter für die Vergleichbarkeit mit FBP ermittelt (Becker, 1996). Ebenso gelang es die Rekonstruktion der Studien zu parallelisieren, was zu einer erheblichen Reduktion der Rekonstruktionszeit führte (Munz, 1995). Aus diesem Grund wurde die hier vorliegende Arbeit zunächst mit dem PWLS - Algorithmus begonnen. Für die Korrelation der Zählraten von Tumoren und der verschiedenen Untergrundgewebe zeigt sich zunächst eine bessere Korrelation der erhaltenen Werte für FBP und PWLS als für FBP und OSEM. Diese Beobachtung ist am ehesten durch eine bessere Übereinstimmung der Auflösung nach FWHM von FBP und PWLS zu erklären. Wie bereits erwähnt, wurde die OSEM – Parameter für ein entsprechendes Signal - Untergrund bzw. Signal – Rausch Verhältnis abgestimmt. Bezüglich der Standardabweichung im Untergrund fanden sich für OSEM – mit Ausnahme der Leber – signifikant niedrigere Werte, was sich als geringeres Hintergrundrauschen im Bildeindruck im Vergleich zu PWLS darstellt. Dieser Effekt entsteht aus der unterschiedlichen Verarbeitung der Transmissionsdaten, wie bereits beschrieben. Das gleiche Kontrastverhältnis ist bei niedrigerem Rauschen im Bild als Vorteil für die Interpretierbarkeit anzusehen, zumal wenn dabei kein Verlust an räumlicher Auflösung hinzunehmen ist. Der OSEM Algorithmus erschien daher vorteilhafter. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist im Vergleich zu FBP durch einen iterativen Algorithmus erzeugte Rechenlast bzw. die daraus resultierende Rekonstruktionszeit. Trotz der parallelisierten Rekonstruktion belief sich Rekonstruktionszeit für PWLS auf das ca. 10-fache der benötigten Rekonstruktionszeit für FBP. Bereits 1998 beschrieben Egger et al. sehr starke Unterschiede in der Rekonstruktionszeit für Rekonstruktionsverfahren in Abhängigkeit vom theoretischen Ansatz (Egger et al., 1998). Der OSEM Algorithmus erwies sich daher als besser geeignet als Routineverfahren in der klinischen Praxis eingesetzt zu werden. Es wurde daher vom PWLS Algorithmus Abstand genommen und die weiteren Untersuchungen wurden als Vergleich zwischen OSEM und FBP angelegt.

Zur Untersuchung des Einflusses der Emissionszeit auf das Ergebnis der Rekonstruktion wurden dynamische Patientenstudien durchgeführt. Es sollte untersucht werden, ob mit dem OSEM Algorithmus eine Verkürzung der Rekonstruktionszeit bei vergleichbarer Bildqualität zu FBP erreicht werden kann. In Abbildung 11 gewinnt der Betrachter einen Eindruck von der raschen Konvergenz des Algorithmus auch für vergleichsweise kurze Zeiten. Die prozentuale

Standardabweichung im Untergrund als Ausdruck des Bildrauschens zeigte eine deutliche Abnahme mit zunehmender Aufnahmedauer für FBP von 49 % auf 31 %, während diese für OSEM von 27% auf 24 % abfiel. Die Standardabweichung im Untergrund hat einen direkten Einfluß auf das Signal zu Rauschverhältnis. Wie bereits aus den statischen Studien ermittelt, lieferte OSEM für klinisch gebräuchliche Emissionszeiten ein höheres Verhältnis als FBP. Der prozentuale Unterschied steigt hierbei nochmals mit sinkender Akquisitionszeit an, was durch das starke Hintergrundrauschen in FBP rekonstruierten Studien zu erklären ist. In einer aktuellen Studie von Riddell et al. hatte sich gezeigt, daß der OSEM Algorithmus besonders für niedrige Zählraten ein deutlich vermindertes Bildrauschen im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion erzeugte. Für hohe Zählraten als Ausdruck von stark stoffwechselaktiven Tumoren war dieser Effekt nicht vorhanden bzw. sogar umgekehrt, was aber aufgrund des hohen Kontrastes bei ohnehin sehr aktiven Läsionen keine Rolle bei der Detektion spielt (Riddell et al., 2001). Aus eben diesem Grund zeigte sich auch das Tumor zu Untergrundverhältnis mit steigender Akquisitionszeit nicht wesentlich unterschiedlich und lieferte dabei initial für kurze Zählraten sogar höhere Werte für FBP als für OSEM. Dies steht im Widerspruch zu den in den statischen Patientenstudien gefundenen Ergebnissen. Eine Erklärungsmöglichkeit ist hier die anatomische Lage der Läsionen. Während in den statischen Studien zahlreiche unterschiedliche Tumoren mit divergenter Lage im Körper untersucht wurden, war das Patientengut bei den dynamisch aufgenommen Sequenzen sehr homogen. Der Einfluß der Lage von Läsionen auf das Detektionsverhalten ist bekannt (Kouris, 1984; Rousset et al., 1998). Tumoren nahe bei Strukturen mit hoher physiologischer Aktivität wie z.B. Harnblase oder Nieren können in der FBP Studie sowohl eine geringere als auch eine höhere Stoffwechselaktivität durch Rekonstruktionsartefakte simulieren. Das höhere Tumor zu Untergrundverhältnis in den dynamischen Studien ist als Effekt aus sehr aktiven Läsionen in einem relativ homogenen Untergrund zu sehen. Wie jedoch bei Riddell schon festgestellt, ist dieses Phänomen bei ohnehin gut kontrastierten Läsionen zu vernachlässigen. Insgesamt bedeutet der OSEM Algorithmus eine deutliche Zeitersparnis, da mit erheblich kürzerer Akquisitionszeit vergleichbare Ergebnisse zur gefilterten Rückprojektion zu erhalten sind.

Es wurde gezeigt, daß der OSEM Algorithmus eine sehr gute Alternative zur gefilterten Rückprojektion bei klinischen Studien darstellt. Bei der Frage nach neuen Rekonstruktionsalgorithmen ist zudem deren Verhalten bei der Ermittlung von Parametern, die im Wesentlichen aus wissenschaftlichem Interesse erhoben werden, entscheidend. Stoffwechselforgänge sind schnell ablaufende dynamische Prozesse. Die Abläufe bei der Akkumulation von FDG sind vielfältig (Pauwels et al., 1998). Um gegebene Stoffwechselkonstanten durch die PET ermitteln zu können, sind dynamische Aufnahmesequenzen erforderlich. Als ein relativ günstiges Verfahren zur Bestimmung der Einflußkonstanten hat sich die Patlak- Gjedde- Analyse bewährt. Dafür ist jedoch die Kenntnis der Blut-Aktivitätskonzentration im zeitlichen Verlauf erforderlich. Diese wiederum ist durch multiple Blutabnahmen oder aber auch aus dem rekonstruierten Bild zu gewinnen (Chen et al., 1992; Hoekstra et al., 1999). Hierbei gibt es unterschiedliche Auffassungen zur Lage der ROI in den großen Gefäßen. Von uns wurde die Aorta descendens gewählt da sich hier die Platzierung der ROI einfach gestaltet und, wie bei Hoekstra beschrieben, im Gegensatz zum linken Vorhof hier eine relevante Aktivitätseinstrahlung aus dem linken Ventrikel vermieden werden kann.

Bei der Betrachtung der Zeitintegrale über den Aktivitätskurven aus den aortalen ROI zeigte sich unerwartet eine schwache Korrelation der Werte für OSEM und FBP, die Spannbreite der Werte war mit 17 % relativ hoch. Für die Zeitaktivitätskurven der Tumor-ROI war die Korrelation mit 0,98 deutlich höher, jedoch bestand auch hier eine signifikante Differenz zugunsten von FBP. Einen wesentlichen Einfluß haben hier die hohen Aktivitätskonzentrationen in der ROI sowohl für die Aorta in den frühen frames als auch für Tumoren zu späten Meßzeitpunkten. Wie bei Riddell beschrieben, ist die Abweichung des OSEM-Algorithmus für hohe Zählraten größer im Vergleich zu FBP (Riddell et al., 2001). Riddell schildert eine Proportionalität zwischen Aktivität und Rauschen für OSEM rekonstruierte Studien. Je höher die Aktivität einer Läsion, desto höher der Rauschanteil und umgekehrt. Dieses Rauschen ist dabei für jeden Bildpunkt im Einzelnen definiert und setzt sich auf benachbarte Pixel fort, wie bei FBP zu beobachten. Daraus wiederum resultiert der insgesamt niedrigere Rauschanteil in den OSEM-Bildern. Dieses Phänomen ist jedoch nicht als einziger Grund für die Abweichungen der Zeitaktivitätskurven zu betrachten. Bei der Analyse der mittleren Blutkonzentrationen zu den

unterschiedlichen Zeitpunkten zeigte sich eine Abnahme der prozentualen Unterschiede von ca. 25 % auf ca. 10 % in den späten frames (>30 min) zugunsten von FBP. Auch diese Beobachtung könnte mit der Feststellung von Riddell erklärt werden, da die Aktivitätskonzentration im Blut im zeitlichen Verlauf ständig abnimmt. Im Umkehrschluß sollte demnach der Unterschied zwischen OSEM und FBP in den Tumor – ROI mit steigender Zeit nach Injektion durch eine zunehmende Tracerakkumulation in den Tumoren ebenfalls zunehmen. Es zeigte sich jedoch auch hier wiederum ein Abfall der mittleren Unterschiede von OSEM und FBP von 27 % auf ca. 10 % zugunsten von FBP. Die Korrelation der Tumoren näherte sich dabei ab dem sechsten frame dem Wert von 0,99. Bei eine Analyse der mittleren Zählraten aus den Tumor ROI findet sich dabei in den frühen frames eine schwache Korrelation mit $r = 0,59$. In den späteren frames lieferte wiederum FBP höhere Werte, jedoch bei einer guten Korrelation von $r=0,99$. Die frühen frames 1-5 hatten eine Dauer von 1 Minute, während den späteren frames 6-11 eine Emissionszeit von jeweils 5 Minuten zugrunde lag. Die Konvergenz des OSEM Algorithmus ist offenbar zählratenbasiert und für adäquate Emissionszeiten ergibt sich ein akzeptables Resultat im Vergleich zu FBP. Für sehr schlechte Zählstatistiken wiederum erreicht der OSEM Algorithmus noch keinen verwertbaren Endpunkt, das heißt die Schätzung ist noch sehr ungenau und FBP scheint in diesem Falle überlegen. Die von uns gewählten Rekonstruktionsparameter für OSEM lieferten gut vergleichbare Ergebnisse mit FBP für statische Studien zu definierten späten Meßzeitpunkten. Dabei war die Akquisitionsdauer im Vergleich zu den dynamischen Studien deutlich länger. Offensichtlich ist dieser spezielle Parametersatz nur bedingt für die Rekonstruktion sehr kurzer frames geeignet. Es ist also davon auszugehen, dass durch eine geeignete Anzahl von Iterationen und Subsets gut korrelierende Ergebnisse für OSEM und FBP auch für kurze Akquisitionszeiten zu erzielen sind. Unsere Beobachtungen unterstützen nicht die These von Boellaard et al. welcher die stark schwankenden Blutkurven in Beziehung zum Bildkontrast setzen und eine Anwendung des OSEM Algorithmus für die Bestimmung des Glukoseumsatzes eher ablehnen (Boellaard et al., 2001). Diese Studie stütz sich dabei auf eine nur geringe Patientenzahl aus einem sehr inhomogenen Kollektiv. Zu erwartende Effekte durch eine inkorrekte Wahl der Rekonstruktionsparameter bzw. eine nicht adäquate Filterung des rekonstruierten Bildes werden gänzlich außer auch gelassen. Die inkorrekte Bestimmung von Glukoseumsatzraten kann nicht bestätigt werden. Bei der

Analyse der Patlak K_i -Werte zeigte sich eine enge Korrelation mit $r=0,97$. Die mittlere Differenz der K_i -Werte lag dabei bei lediglich 4,7 %. Die oben beschriebenen zählratenbasierten Effekte spielen bei der Bestimmung der K_i -Werte keine Rolle, da die Patlak-Gjedde-Analyse erst 10 Minuten nach Injektion gestartet wurde. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Emissionszeiten für jeden frame bereits bei 5 Minuten. Die Aktivität im Blut hat dabei schon merklich abgenommen, die Zeitaktivitätskurven zeigen einen glatteren Verlauf für OSEM, die geringere Varianz der OSEM Rekonstruktion für niedrigere Zählraten gewinnt wieder an Bedeutung. Bei der Analyse der residuellen Varianz der Patlak-Gjedde Darstellung fand sich daher diese für OSEM im Vergleich zu FBP statistisch signifikant geringer ausgeprägt. Dies lässt auf eine verbesserte, in jedem Fall jedoch gleichwertige Parameterbestimmung schließen.

Der untersuchte OSEM Algorithmus wird zwischenzeitlich routinemäßig in der onkologischen Diagnostik im Klinikum rechts der Isar eingesetzt. Der OSEM Algorithmus verspricht jedoch auch eine Verbesserung der Rekonstruktion bei wissenschaftlichen Fragestellungen. Die Bestimmung der Rekonstruktionsparameter für onkologische klinische Studien ist abgeschlossen. Für Weitere Anwendungen, z.B. in kardiologischen und neurologischen Studien ist es erforderlich, andere, besser geeignete Rekonstruktionsparameter festzulegen, da hier häufig dynamische Sequenzen und kurze Emissionszeiten verwendet werden. Aus den oben beschriebenen Gründen ist ein Einsatz bei dynamischen Studien zudem noch genauer zu evaluieren.

Alle in dieser Arbeit aufgeführten Studien wurden im 2D – Modus akquiriert. Bisher werden 3D-akquirierte Studien häufig in einen 2D-Datensatz überführt, das sog. rebinning, um dann rekonstruiert zu werden (Matej et al., 1998). Echte 3D-Algorithmen haben durch die Cross-plane Registrierung, mit retrahierten Septen über mehrere Schichten hinweg erheblich höhere Datenmengen zu bewältigen. Durch die 3D-Akquisition sollen dabei vergleichbare Ergebnisse zur 2D-Akquisition bei niedrigeren applizierten Aktivitäten und kürzerer Akquisitionszeit erreicht werden. Durch die erheblich größere Datenmenge steigt auch der Rauschanteil im Bild. Mit iterativen Verfahren, speziell dem OSEM-Algorithmus ist eine Verbesserung der Bildqualität möglich (Liu et al., 2001). Insgesamt werden die iterativen Verfahren mit steigender Rechenleistung durch die überlegene Bildqualität weiter an Bedeutung gewinnen

E. Zusammenfassung

Ziel: Die vorgelegte Arbeit untersucht, ob durch neue, iterative Rekonstruktionsverfahren die qualitative und quantitative Auswertung von onkologischen PET Untersuchungen mit dem Glukoseanalogon ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG) verbessert werden kann.

Methodik: Zum systematischen Vergleich wurden statische ($n=20$) und dynamische ($n=25$) FDG-PET Untersuchungen bei Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen mittels gefilterter Rückprojektion (FBP), penalized-weighted-least-squares (PWLS) und schwächungsgewichteter ordered-subsets-expectation-maximization (OSEM) rekonstruiert. Die Rekonstruktionsparameter wurden so gewählt, daß sich für FBP, PWLS und OSEM in Messungen mit einem Körperphantom eine weitgehend identische Kontrastauflösung ergab. In den statischen Patientenstudien wurde dann der Einfluß des Rekonstruktionsverfahrens auf den Bildkontrast und das Rauschverhalten bestimmt und die allgemeine Bildqualität von 2 unabhängigen Untersuchern auf einer 5-Punkt Skala beurteilt. Aus den dynamischen PET-Studien wurden FDG-Transportkonstanten mittels Patlak-Gjedde-Analyse ermittelt und die Ergebnisse für FBP und OSEM verglichen.

Ergebnisse: Aufgrund eines günstigeren Rauschverhaltens zeigte sich in den iterativ rekonstruierten Datensätzen ein signifikant ($p<0,01$) höheres Signal/Rauschverhältnis. Ebenso wurde die allgemeine Bildqualität von den beiden Untersuchern signifikant besser eingestuft ($p<0,01$). Dagegen waren die absoluten Impulsraten einzelner Regionen sowohl in Tumoren als auch im Untergrund zwischen den drei Rekonstruktionsverfahren sehr eng korreliert ($r>0,93$) und es ergaben sich nur minimale systematische Differenzen (relative Differenz $<15\%$). Auch die mittels Patlak-Gjedde-Analyse bestimmten FDG Transportkonstanten zeigten zwischen den Rekonstruktionsverfahren eine hohe Korrelation ($r>0,97$). Aufgrund einer niedrigeren residuellen Varianz der Patlak-Gjedde-Analyse verspricht jedoch der OSEM-Algorithmus eine erhöhte Verlässlichkeit der Parameterbestimmung.

Schlußfolgerung: Bei der Bildrekonstruktion von onkologischen FDG-PET-Untersuchungen sind iterative Verfahren der FBP aufgrund ihres günstigeren Rauschverhaltens überlegen. Damit Messwerte aus iterativ rekonstruierten Datensätzen mit bisher publizierten Daten vergleichbar sind, ist jedoch eine sorgfältige Definition der Rekonstruktionsparameter auf der Grundlage von Phantommessungen erforderlich.

F. Literaturverzeichnis

W. Abmayer.

Einführung in die digitale Bildverarbeitung.

Stuttgart, 1994.

S. Alenius and U. Ruotsalainen.

"Bayesian image reconstruction for emission tomography based on median prior root."

Eur J Nucl Med 1997; 24(3): S. 258-65

N. Avril, S. Bense, S. Ziegler, J. Dose, W. Weber, C. Laubenbacher, W. Römer, F. Jänicke and M. Schwaiger.

"FDG PET in breast cancer: quantitative image analysis."

Journal of nuclear medicine 1997; 38:S. 1186-91

F. Bengel, S. Ziegler, N. Avril, W. Weber, C. Laubenbacher and M. Schwaiger.

"Whole-body positron emission tomography in clinical oncology: comparison between attenuation-corrected and uncorrected images."

Eur J Nucl Med 1997; 24(9): S. 1091-8

C. Bleckmann, J. Dose, K. Bohuslavizki, S. Klutmann, J. Mester, F. Janicke and M. Clausen.

"Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG PET of breast cancer."

J Nucl Med 1999; 40(12): S. 2021-4

R. Boellaard, A. v. Lingen and A. Lammertsma.

"Experimental and clinical evaluation of iterative reconstruction (OSEM) in dynamic PET: quantitative characteristics and effects on kinetic modeling."

J Nucl Med 2001; 42(5): S. 808-17

J. Brailean.

"Application of the EM algorithm to radiographic images."

Medizinische Physik 1992; 19(5):S. 1175-82

R. Brooks.

"Principles of computer assisted tomography (CAT) in radiographic and radioisotopic imaging."

Physics in medicine and biology 1976; 21:S. 689-732

B. Chen, G. Germano, S. Huang, R. Hawkins, H. Hansen, M. Robert, D. Buxton, H. Schelbert, I. Kurtz and M. Phelps.

"A new noninvasive quantification of renal blood flow with N-13 ammonia, dynamic positron emission tomography, and a two-compartment model."

J Am Soc Nephrol 1992; 3(6): S. 1295-306

G. Chinn and S. Huang.

"A general class of preconditioners for statistical iterative reconstruction of emission computed tomography."

IEEE Transactions on medical imaging 1997; 16(1): S. 1-10

F. deJonge and K. Blokland.

"Statistical tomographic reconstruction: how many iterations to go ?"
European Journal of nuclear medicine 1999; 26(10): S. 1247-50

D. Delbeke, W. Martin, J. Patton and M. Sandler.

"Value of iterative reconstruction, attenuation correction, and image fusion in the interpretation of FDG PET images with an integrated dual-head coincidence camera and X-ray-based attenuation maps."
Radiology 2001; 218(1): S. 163-71

M. Egger and C. Morel.

"Execution times of five reconstruction algorithms in 3D positron emission tomography."
Phys-Med-Biol 1998; 43(3): S. 703-12

H. Erdogan and J. Fessler.

"Ordered subsets algorithms for transmission tomography."
Phys Med Biol 1999; 44:S. 2835-51

C. Falcon, I. Juvells, J. Pavia and D. Ros.

"Evaluation of a cross-validation stopping rule in MLE SPECT reconstruction."
Phys Med Biol 1998; 43(5): S. 1271-83

T. Farquhar, J. Llacer, C. Hoh, J. Czernin, S. Gambhir, M. Seltzer, D. Silverman, J. Qi, C. Hsu and E. Hoffman.

"ROC and localization ROC analyses of lesion detection in whole-body FDG PET: effects of acquisition mode, attenuation correction and reconstruction algorithm."
J Nucl Med 1999; 40(12): S. 2043-52

J. Fessler.

"Improved PET Quantification using Penalized Weighted Least Squares image reconstruction."
IEEE Transactions on medical imaging 1992;

A. Folpe, R. Lyles, J. Sprouse, r. EU Conrad and J. Eary.

"(F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma."
Clin Cancer Res 2000; 6(4): S. 1279-87

C. Garner.

"Positron emission tomography: new hope for early detection of recurrent brain tumors."
Cancer Nurs 1997; 20(4): S. 277-84

G. Germano, B. Chen, S. Huang, S. Gambhir, E. Hoffman and M. Phelps.

"Use of the abdominal aorta for arterial input function determination in hepatic and renal PET studies [see comments]."
J Nucl Med 1992; 33(4): S. 613-20

- A. Gjedde, H. Kuwabara and A. Evans.
 "Metabolic brain imaging. Direct regional measurement of transfer coefficients and lumped constant."
Acta Radiol Suppl 1990; 374:S. 117-21
- A. Gjedde, K. Wienhardt, W. Heiss, G. Kloster, N. Diemer, K. Herholz and G. Pawlik.
 "Comparative regional analysis of 2-fluorodeoxyglucose and methylglucose uptake in brain of four stroke patients. With special reference to the regional estimation of the lumped constant."
J Cereb Blood Flow Metab 1985; 5(2): S. 163-78
- G. Glatting and S. Reske.
 "Treatment of radioactive decay in pharmacokinetic modeling: influence on parameter estimation in cardiac ¹³N-PET."
Med Phys 1999; 26(4): S. 616-21
- R. Gordon, R. Bender and G. Herman.
 "Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron."
J Theor Biol 1970; 29(3): S. 471-81
- G. Herman.
 Image reconstruction from projections.
 Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
- G. Herman and A. Lent.
 "Iterative reconstruction algorithms."
Comput-Biol-Med 1976; 6(4): S. 273-94
- C. Hoekstra, O. Hoekstra and A. Lammertsma.
 "On the use of image-derived input functions in oncological fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies."
Eur J Nucl Med 1999; 26(11): S. 1489-92
- E. Hoffman, S. Huang, M. Phelps and D. Kuhl.
 "Quantitation in positron emission computed tomography: 4. Effect of accidental coincidences."
J Comput Assist Tomogr 1981; 5(3): S. 391-400
- H. Hudson and R. Larkin.
 "Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data."
IEEE Trans Med Imaging 1994; 13:S. 601-9
- T. Inoue.
 "Present status of PET images: clinical FDG PET in oncology."
Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1999; 59(13): S. 737-44
- W. Jones, L. Byars and M. Casey.
 "Positron emission Tomographic images and Expectation Maximization: a VLSI architecture for multiple iterations per second."
IEEE Trans. Nucl. Sc. 1988; NS 35:S. 620 ff

- J. Karp, G. Muehllehner, H. Qu and X. Yan.
 "Singles transmission in volume-imaging PET with a ^{137}Cs source."
Phys Med Biol 1995; 40(5): S. 929-44
- C. Katoh, U. Ruotsalainen, H. Laine, S. Alenius, I. Iida, P. Nuutila and J. Knuuti.
 "Iterative reconstruction based on median root prior in quantification of myocardial blood flow and oxygen metabolism."
J Nucl Med 1999; 40(5): S. 862-7
- T. Kauppinen, S. Alenius, M. Koskinen and J. Kuikka.
 "A comparison of two iterative reconstruction methods with non uniform attenuation correction."
Journal of nuclear medicine 1999; 40(5) Suppl.): S. 301P
- M. Knopp, H. Bischoff, A. Rimac, F. Oberdorfer and v. G. Kaick.
 "Bone marrow uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose following treatment with hematopoietic growth factors: initial evaluation."
Nucl Med Biol 1996; 23(6): S. 845-9
- K. Kouris.
 "Emission tomography: a concise theoretical overview."
Nucl Med Commun 1984; 5(12): S. 733-9
- J. Lagrange, J. Maublant and J. Darcourt.
 "Positron-emission tomography: role of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) imaging in oncology."
Bull Cancer 1995; 82(8): S. 611-22
- K. Lange and R. Carson.
 "EM reconstruction algorithms for for emission and transmission tomography."
J Comput Assisted Tomogr. 1984; 8:S. 306-16
- C. Lau, D. H. Jr and E. Patz.
 "Staging techniques for lung cancer."
Chest Surg Clin N Am 2000; 10(4): S. 781-801
- X. Liu, C. Comtat, C. Michel, P. Kinahan, M. Defrise and D. Townsend.
 "Comparison of 3-D reconstruction with 3D-OSEM and with FORE+OSEM for PET."
IEEE Trans Med Imaging 2001; 20(8): S. 804-14
- J. Llacer and E. Veklerov.
 "Feasible images and practical stopping rules for iterative algorithms in emission tomography."
IEEE Trans. Med. Imag. 1989; 8(2): S. 186-93
- J. Llacer, E. Veklerov and J. Nunez.
 "Stopping rules, Bayesian reconstructions and sieves."
Prog Clin Biol Res 1991; 363:S. 81-93

M. Lonneux, I. Borbath, A. Bol, A. Coppens, M. Sibomana, R. Bausart, M. Defrise, S. Pauwels and C. Michel.

"Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: the role of statistical reconstruction."

Eur J Nucl Med 1999; 26(6): S. 591-8

C. Martin, P. Sharp and D. Sutton.

"Measurement of image quality in diagnostic radiology."

Appl Radiat Isot 1999; 50(1): S. 21-38

S. Matej, J. Karp, R. Lewitt and A. Becher.

"Performance of the Fourier rebinning algorithm for PET with large acceptance angles."

Phys Med Biol 1998; 43(4): S. 787-95

S. Meikle, D. Bailey, P. Hooper, S. Eberl, B. Hutton, W. Jones, R. Fulton and M. Fulham.

"Simultaneous emission and transmission measurements for attenuation correction in whole-body PET."

J Nucl Med 1995; 36(9): S. 1680-8

D. Moka, W. Eschner, E. Voth, M. Dietlein, A. Larena-Avellaneda and H. Schicha.

"Iterative reconstruction: an improvement of technetium-99m MIBI SPET for the detection of parathyroid adenomas?"

Eur J Nucl Med 2000; 27(5): S. 485-9

F. Moog, J. Kotzerke and S. Reske.

"FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma."

J Nucl Med 1999; 40(9): S. 1407-13

H. Newiger.

"Development and future perspectives of PET technology."

Radiologe 1992; 32(6): S. 262-5

H. Ostertag, W. Kubler, J. Doll and W. Lorenz.

"Measured attenuation correction methods."

Eur J Nucl Med 1989; 15(11): S. 722-6

C. Patlak and R. Blasberg.

"Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data: generalizations."

journal of cerebral blood flow and metabolism 1985; 5:S. 584-90

C. Patlak, RG Blasberg and F. Fenstermacher.

"Graphical evaluation of blood-to-brain-transfer constants from multiple-time uptake data."

Journal of cerebral blood flow and metabolism 1983; 3:S. 1-7

E. Pauwels, V. McCready, J. Stoot and D. vanDeurzen.

"The mechanism of accumulation of tumor-localising radiopharmaceuticals."

European Journal of nuclear medicine 1998; 25(3): S. 277-305

M. Phelps, E. Hoffmann, N. Mullani and M. Ter-Pogossian.

"Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography."

Journal of nuclear medicine 1975; 16(3): S. 210-24

R. Raylman, P. Kison and R. Wahl.

"Capabilities of two- and three-dimensional FDG-PET for detecting small lesions and lymph nodes in the upper torso: a dynamic phantom study."

Eur J Nucl Med 1999; 26(1): S. 39-45

A. Reader, D. Visvikis, K. Erlandsson, R. Ott and M. Flower.

"Intercomparison of four reconstruction techniques for positron volume imaging with rotating planar detectors."

Phys-Med-Biol 1998; 43(4): S. 823-34

D. Rich.

"A brief history of positron emission tomography."

J-Nucl-Med-Technol 1997; 25(1): S. 4-11

C. Riddell, R. Carson, J. Carrasquillo, S. Libutti, D. Danforth, M. Whatley and S. Bacharach.

"Noise reduction in oncology fdg pet images by iterative reconstruction: a quantitative assessment."

J Nucl Med 2001; 42(9): S. 1316-23

C. Rose, S. Ziegler, W. Weber, S. Fuerst, M. Schwaiger and N. Avril.

"Influence of reconstruction-algorithms on the image quality of breast-imaging with FDG-PET."

Journal of Nuclear medicine 2001; 42(Suppl.): S. OS 306

O. Rousset, Y. Ma and A. Evans.

"Correction for partial volume effects in PET: principle and validation."

J Nucl Med 1998; 39(5): S. 904-11

P. Schmidlin and J. Doll.

"Implementation of iterative reconstruction in positron emission tomography."

Prog Clin Biol Res 1991; 363:S. 59-67

L. Shepp and Y. Vardi.

"Maximum likelihood reconstruction for emission tomography."

IEEE transactions on medical imaging 1982; MI 1:S. 113-21

A. Stahl, W. Weber, N. Avril and M. Schwaiger.

"Effect of N-butylscopolamine on intestinal uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in PET imaging of the abdomen."

Nuklearmedizin 2000; 39(8): S. 241-5

L. Strauss and P. Conti.

"The applications of PET in clinical oncology."

J Nucl Med 1991; 32(4): S. 623-48; discussion 649-50

Ter-Pogossian.

"A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT)."
Radiology 1975; 114(1): S. 89-98

C. Thompson, N. Ranger, A. Evans and A. Gjedde.

"Validation of simultaneous PET emission and transmission scans."
J Nucl Med 1991; 32(1): S. 154-60

D. Visvikis, C. Cheze-LeRest, D. Costa, J. Bomanji, S. Gacinovic and P. Ell.

"Influence of OSEM and segmented attenuation correction in the calculation of standardised uptake values for [18F]FDG PET."
Eur J Nucl Med 2001; 28(9): S. 1326-35

N. Volkow, N. Mullani and B. Bendriem.

"Positron emission tomography instrumentation: an overview."
Am-J-Physiol-Imaging 1988; 3(3): S. 142-53

W. Weber, N. Avril and M. Schwaiger.

"Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology."
Strahlenther Onkol 1999; 175(8): S. 356-73

W. Weber, S. Ziegler, R. Thodtman, A. Hanauske and M. Schwaiger.

"Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET."
J Nucl Med 1999; 40(11): S. 1771-7

R. Wells, M. King, P. Simkin, P. Judy, A. Brill, H. Gifford, R. Licho, P. Pretorius, P. Schneider and D. Seldin.

"Comparing filtered backprojection and ordered-subsets expectation maximization for small-lesion detection and localization in 67Ga SPECT."
J Nucl Med 2000; 41(8): S. 1391-9

E. Xu, N. Mullani, K. Gould and W. Anderson.

"A segmented attenuation correction for PET."
J Nucl Med 1991; 32(1): S. 161-5

X. Xu, J. Liow and S. Strother.

"Iterative algebraic reconstruction algorithms for emission computed tomography: a unified framework and its application to positron emission tomography."
Med-Phys 1993; 20(6): S. 1675-84

R. Yao, J. Seidel, C. Johnson, M. Daube-Witherspoon, M. Green and R. Carson.

"Performance characteristics of the 3-D OSEM algorithm in the reconstruction of small animal PET images. Ordered-subsets expectation-maximization."
IEEE Trans Med Imaging 2000; 19(8): S. 798-804

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. W. A. Weber für die Bereitstellung des Themas. Durch seine unermüdliche Unterstützung hat er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Er stand stets für alle Fragen zur Verfügung und hat durch sein hohes Maß an wissenschaftlicher Kreativität und durch seinen persönlichen Einsatz entscheidenden Einfluß auf die Entwicklung des Themas genommen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger bedanken, der mir die Durchführung dieser Arbeit an seinem Institut ermöglicht hat.

Einen großen Dank richte ich an meine Freunde (und Kollegen) aus dem „Room of Doom“, Frau Dr. S. Spiegel, Herrn Dr. F. Bengel und Herrn Dr. A. Drzezga die durch ihr großes wissenschaftliches Engagement und den daraus resultierenden Erfolg stets ein Vorbild für mich waren und sind. Zudem haben sich mich in schwierigen Phasen freundschaftlich außerordentlich unterstützt.

Frau Dr. S. Ziegler stand mir bei allen physikalisch-theoretischen Fragen hilfreich zur Seite und ich möchte mich für alle aus dem Thema resultierenden Diskussionen herzlich bedanken. In vorbildlicher Weise löste Herr Dr. F. Munz alle auftretenden Datenverarbeitungsprobleme, herzlichen Dank hierfür.

Ebenso sei allen Mitarbeiter der nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik und hier besonders wiederum dem Personal der PET-Abteilung mein Dank für die gute Kooperation ausgesprochen.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern und meinen Großeltern.