

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Bereich Nuklearmedizin,  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Untersuchung des Einflusses der point spread function (PSF)- und  
time-of-flight (TOF)- Bilddatenrekonstruktion auf die F18-FDG-  
PET/CT-basierte Zielvolumendefinition kolorektaler  
Lebermetastasen**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von	Julian Manuel Michael Rogasch
aus	Marburg
Magdeburg	2015

### Bibliographische Beschreibung:

Rogasch, Julian Manuel Michael:

Untersuchung des Einflusses der point spread function (PSF)- und time-of-flight (TOF)- Bilddatenrekonstruktion auf die F18-FDG-PET/CT-basierte Zielvolumendefinition kolorektaler Lebermetastasen. – 2015. - 77 Bl., 18 Abb., 11 Tab., 11 Anl.

### Kurzreferat:

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand von Phantommessungen und Untersuchungen an einem klinischen Kollektiv methodische Einflussfaktoren – im Speziellen PSF- und TOF-basierte PET-Bildrekonstruktionsalgorithmen – auf die FDG-PET/CT-basierte Zielvolumendefinition bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) evaluiert.

Es wurden Messungen an einem Phantom mit vier F-18-FDG-gefüllten Kugeln unter drei verschiedenen Kontrastverhältnissen (SBR) durchgeführt. Die Rohdaten wurden mittels 6 Algorithmen – FBP, FBP+TOF, 3D-OSEM, 3D-OSEM+TOF, PSF und PSF+TOF – rekonstruiert. Bei hoher SBR boten die beiden PSF-Algorithmen die höchste räumliche Auflösung und die geringsten SUVmean-Abweichungen, jedoch die höchsten SUVmax- und Volumenabweichungen vom Referenzwert. Bei geringem Kontrast zeigten alle untersuchten Parameter keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Algorithmen. Diese Beobachtungen erklären sich u.a. durch PSF-bedingte Kantenüberhöhungen in den radialen Aktivitätsprofilen der Kugeln (*Gibbs*-Artefakte), welche nur bei höherer SBR in relevanter Höhe auftraten.

Zudem wurde der Einfluss der PSF- und TOF-Integration auf die Quantifizierung in 28 CRLM mit der alleinigen iterativen Rekonstruktion verglichen. Die PSF- und TOF-bedingten Abweichungen in SUVmax, SUVmean und MTV waren jeweils signifikant mit der tumor-to-background ratio (TBR) der Läsionen korreliert. Die PSF-Algorithmen boten höhere SUV und geringere MTV in kontrastreichen Läsionen. TOF bewirkte vergleichbare Abweichungen, jedoch insbesondere bei geringer TBR. Schlussfolgernd treten bei Verwendung PSF- bzw. TOF-basierter Rekonstruktion in der Zielvolumendefinition bei CRLM in Abhängigkeit vom jeweiligen Kontrastverhältnis deutliche SUV- und MTV-Abweichungen auf.

### **Schlüsselwörter**

FDG-PET/CT, HDR-Brachytherapie, Zielvolumendefinition, Rekonstruktionsalgorithmus, PSF, TOF, Kontrastverhältnis, SUV, metabolisches Tumolvolumen, räumliche Auflösung, Gibbs'sches Phänomen, kolorektales Karzinom, Lebermetastasen

# Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	5
2. Einführung.....	7
2.1 Das kolorektale Karzinom (CRC).....	7
2.1.1 Epidemiologie.....	7
2.1.2 Therapieoptionen bei hepatischer Metastasierung.....	7
2.2 Interstitielle High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie.....	7
2.3 FDG-PET/CT und Zielvolumendefinition.....	9
2.3.1 Funktionsweise.....	9
2.3.2 Bedeutung für die Planung der lokalen Ablation von Lebermetastasen.....	15
2.3.3 Einfluss quantitativer FDG-PET-Parameter auf die Zielvolumendefinition.....	16
2.4 Eigene Studienziele.....	18
3. Material und Methoden.....	19
3.1 Phantommessungen.....	19
3.1.1 Phantomaufbau.....	19
3.1.2 FDG-PET/CT.....	20
3.1.3 FDG-PET-Quantifizierung.....	21
3.2 Explorative Patientenstudie.....	24
3.2.1 Patienten.....	24
3.2.2 Bildgebungsprotokolle.....	24
3.2.3 Abgrenzung des metabolischen Tumolvolumens (MTV).....	25
3.2.4 Definition der tumor-to-background ratio (TBR) der Läsionen.....	25
3.2.5 Kontrastmittelgestützte CT (CECT) und Magnetresonanztomographie (MRT).....	25
3.3 Statistik.....	26
4. Ergebnisse.....	27
4.1 Phantommessungen.....	27
4.1.1 Räumliche Auflösung.....	27
4.1.2 Gibbs-Artefakte.....	28
4.1.3 SUVmax.....	28
4.1.4 SUVmean.....	31
4.1.5 Relative MTV-Abweichungen vom Referenzvolumen.....	32
4.2 Explorative Patientenstudie.....	34
4.2.1 Relative Differenzen – PSF- vs. non-PSF-Algorithmen.....	34
4.2.2 Relative Differenzen – TOF- vs. non-TOF-Algorithmen.....	35
4.2.3 Korrelation der relativen intermethodischen Differenzen mit der TBR.....	37
4.2.4 Abhängigkeit der intermethodischen Differenzen vom Läsionsvolumen.....	40
5. Diskussion.....	42
5.1 Phantommessungen.....	42
5.1.1 Räumliche Auflösung.....	42
5.1.2 Gibbs-Artefakte.....	42
5.1.3 SUVmax.....	43
5.1.4 SUVmean.....	44
5.1.5 MTV.....	44
5.1.6 Limitationen.....	45

5.2 Explorative Patientenstudie .....	47
5.2.1 Relative SUV-Differenzen .....	47
5.2.2 Relative MTV-Differenzen .....	49
5.2.3 Abhängigkeit der intermethodischen Differenzen vom Läsionsvolumen .....	49
5.2.4 Limitationen .....	50
5.3 Prospektive Studie.....	51
5.3.1 Studiendesign.....	51
5.3.2 Berücksichtigung der vorbereitenden Studienergebnisse und Empfehlungen für ein optimiertes PET-Untersuchungsprotokoll .....	51
6. Zusammenfassung .....	52
7. Literaturverzeichnis.....	54
8. Teilveröffentlichungen.....	63
9. Danksagungen.....	64
10. Ehrenerklärung .....	65
11. Darstellung des Bildungsweges.....	66
12. Anlagen.....	67

## 1. Abkürzungsverzeichnis

BGO	Bismutgermanat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CECT	kontrastmittelgestützte Computertomographie
CRLM	colorectal liver metastases (kolorektale Lebermetastasen)
CRC	colorectal cancer (kolorektales Karzinom)
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume (klinisches Zielvolumen)
$\Delta$ CTV	Änderung des klinisches Zielvolumens
d.h.	das heißt
EANM	European Association of Nuclear Medicine
eTHRIVE	enhanced T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation
FBP	filtered backprojection (gefilterte Rückprojektion)
FDG	Fluordesoxyglucose
FOV	field of view (Gesichtsfeld)
FWHM	full width at half maximum (Halbwertsbreite)
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure
GLM	general linear model (allgemeines lineares Modell)
GLUT	Glukose-Transporter
Gy	Gray
HCC	hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HDR	High-Dose-Rate (Hochdosis-)
HU	Hounsfield unit (Hounsfield-Einheit)
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
kBq	Kilobecquerel
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
LOR	line of response (Koinzidenzlinie)
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
mA	Milliampere
mAs	Milliamperesekunden
max.	maximal
MBq	Megabecquerel

MIP	maximum intensity projection
m	männlich
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MTV	metabolic tumor volume (metabolisches Tumolvolumen)
n	Anzahl
NEMA	National Electrical Manufacturers Association
OSEM	ordered subset expectation maximization
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ps	Pikosekunde(n)
PSF	point spread function (Punktabbildungsfunktion)
RFA	Radiofrequenzablation
s	Sekunde(n)
SBR	signal-to-background ratio (Kontrastverhältnis)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SNR	signal-to-noise ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SUV	standardized uptake value
TBR	tumor-to-background ratio (Kontrastverhältnis)
TOF	time-of-flight
TTLP	time to local progression
TTP	time to progression
Tx	Therapie
$\Delta$ Tx	Therapieänderung
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VOI	volume of interest
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

## 2. Einführung

### 2.1 Das kolorektale Karzinom (CRC)

#### 2.1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (CRC) stellt in Deutschland mit jährlich etwa 65.000 Neuerkrankungen die zweithäufigste Krebsart für beide Geschlechter dar. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate beträgt aktuell über alle Krankheitsstadien ca. 50%. Als Zeichen der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten sind bei etwa gleichbleibender Inzidenz die Sterbedaten für beide Geschlechter deutlich rückläufig – in den letzten 10 Jahren um über 20% [1]. Die Prognose sinkt mit Auftreten einer hepatischen Metastasierung allerdings dramatisch. Laut einer umfangreichen Erhebung aus dem Jahre 2006 werden bei ca. 15% der Patienten synchrone Lebermetastasen diagnostiziert, bei weiteren 13% treten innerhalb der ersten 5 Jahre nach kurativer Therapie des Primärtumors metachrone Lebermetastasen auf. Unter diesen Patienten betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nur 3 – 6% (Erkrankungszeitraum: 1976 bis 2000) [2].

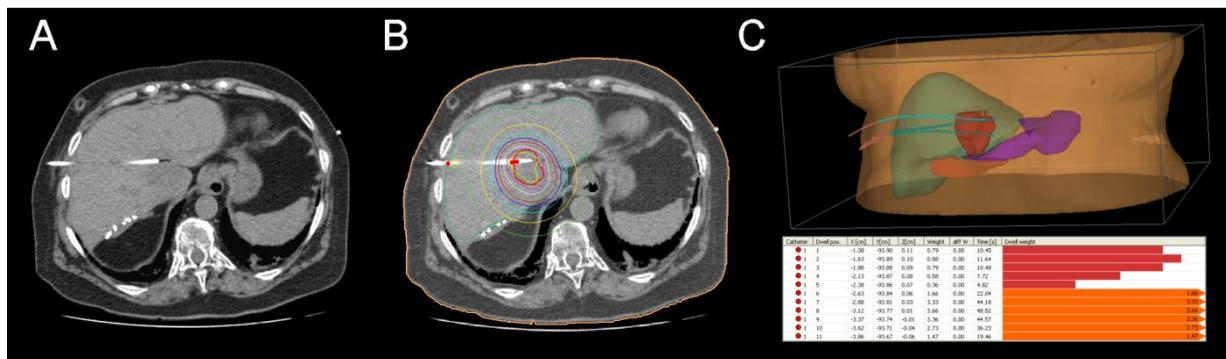
#### 2.1.2 Therapieoptionen bei hepatischer Metastasierung

Eine wichtige Ursache für diese schlechte Prognose liegt in dem niedrigen Anteil primär operabler und damit potentiell kurativ therapierbarer Lebermetastasen von 5 bis 20% [3]. Für den Großteil der verbleibenden Patienten stellt die systemische Chemotherapie die primäre Behandlungsoption dar. Heutzutage bilden bei ausschließlich hepatischer oder leberdominanter Metastasierung, insbesondere bei chemotherapie-refraktärer Erkrankung, verschiedene lokal-ablative Verfahren wie die interstitielle Brachytherapie oder die Radiofrequenzablation (RFA) eine mögliche Behandlungsalternative. Diese minimal-invasiven Techniken können wiederholt und auch in Kombination mit einer begleitenden Chemotherapie zum Einsatz kommen [4]. Liegt bereits eine disseminierte Lebermetastasierung vor und sind die systemtherapeutischen Behandlungsoptionen ausgeschöpft, hat die selektive interne Radiotherapie (SIRT) das Potential, das Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen supportiven Therapie (*best supportive care*) zu verlängern [5, 6].

### 2.2 Interstitielle High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie

Die interstitielle HDR-Brachytherapie dient der Bestrahlung von Tumorgewebe mittels perkutan in Afterloading-Technik eingebrachter <sup>192</sup>Iridium-Quellen. Die Positionierung der benötigten Katheter wird bildgestützt (CT- oder MRT-gestützt) vorgenommen. Nach Lokalisierung der Zielläsion(en) werden je nach Morphologie einer oder mehrere Katheter

perkutan eingebracht (Abbildung 1). Auf Grundlage des abschließend akquirierten Bilddatensatzes bei liegenden Kathetern wird in einem zweiten Schritt die softwaregestützte Bestrahlungsplanung vorgenommen. Diese umfasst zunächst die Definition des klinischen Zielvolumens (CTV) sowie der angestrebten minimalen tumorumschließenden Dosis (an unserer Einrichtung typischerweise 20 Gy [4]) unter Beachtung einer maximal tolerierten Strahlenexposition umliegender Risikoorgane. Entsprechend dieser Planung werden nachfolgend die Katheter für eine definierte Zeitdauer mit einer  $^{192}\text{Ir}$ -Quelle bestückt (Afterloading) und im Anschluss an die Behandlung wieder entfernt [7]. Die intraläsionale Lage der Katheter, welche von Atembewegungen weitgehend unbeeinflusst ist, sowie die bildgestützte Planung ermöglichen dabei die gezielte, lokal begrenzte Bestrahlung des Tumors [8]. Somit sind auch wiederholte Bestrahlungen kleinerer Volumina ohne erhöhte Gefahr eines zunehmenden Funktionsausfalls des gesunden Leberparenchyms möglich [9].



**Abbildung 1: CT-gestützte HDR-Brachytherapie**

Nach Kontrolle der regelrechten Katheterlage wird eine abschließende CT-Aufnahme (A) für die Definition des Zielvolumens (B und C, rote Kontur) vorgenommen. Basierend auf der geplanten tumorumschließenden Dosis und der Lagebeziehung zu Risikoorganen (C) geschieht nachfolgend die zeitliche und räumliche Planung der Katheterbelegung mit einer  $^{192}\text{Ir}$ -Quelle (C, Belegungsliste). *Eigene Daten.*

## **2.3 FDG-PET/CT und Zielvolumendefinition**

### **2.3.1 Funktionsweise**

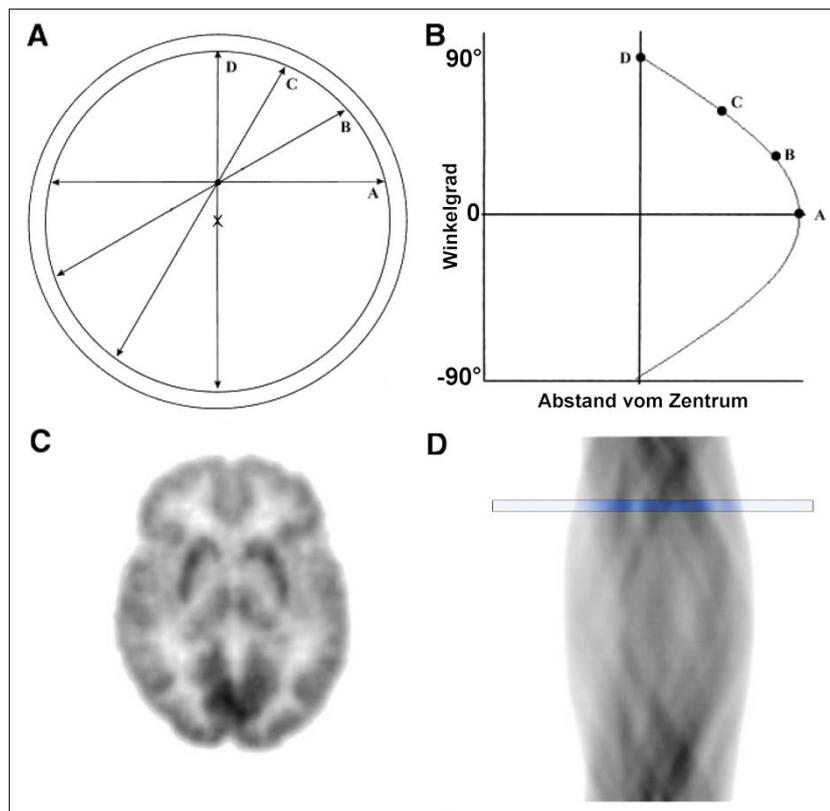
#### **2.3.1.1 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie (PET/CT) verbindet die morphologische Bildgebung der CT-Untersuchung mit der Darstellung von Stoffwechselprozessen oder Rezeptorbindungen mittels PET. Das Prinzip der PET-Bildgebung liegt im Nachweis der räumlichen Verteilung von Radiopharmaka (Tracern) im Körper. Diese enthalten Positronen emittierende Isotope, das heißt  $\beta^+$ -Strahler. Bei Interaktion eines emittierten Positrons mit einem Elektron des Körpergewebes entstehen im Zuge des sogenannten Annihilationsereignisses unter Vernichtung der beiden Teilchen zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV. Diese Photonen entfernen sich (im Idealfall) in einem Winkel von  $180^\circ$  zueinander. Mit der Detektion dieser Photonen in gegenüberliegenden Detektorblöcken des PET-Detektors innerhalb eines Koinzidenzfensters (ca. 6 bis 12 ns) kann deshalb auf die Koinzidenzlinie (line of response; LOR) rückgeschlossen werden, auf welcher die Paarvernichtung stattgefunden hat [10]. Dabei besteht ein Detektorblock jeweils aus mehreren planar angeordneten Szintillationskristallen, die bei Eintreffen eines 511 keV-Photons eine Kaskade von Photonen im sichtbaren Bereich emittieren. Über nachgeschaltete Photomultiplier kann durch Freisetzung von Elektronen ein Spannungssignal generiert werden [11, 12]. Die so gemessenen Koinzidenzen werden nun entsprechend der Entfernung der LOR vom Zentrum des axialen Gesichtsfeldes und ihrem Winkel relativ zur Horizontalen aufgezeichnet. Daraus ergibt sich eine zweidimensionale Projektion in Form einer Sinuskurve (Abbildung 2B) bzw. bei komplexeren Objekten eine Vielzahl von Sinuskurven, welche als Sinogramm bezeichnet wird (Abbildung 2D). Jeder Punkt dieses Sinogramms kann somit eindeutig einer LOR zugeordnet werden und bildet mit seinem (Grau-)Wert die Anzahl der dort gemessenen Koinzidenzen ab. Wird das Objekt in mehreren Schichten gescannt, so wird für jede Schicht ein separates Sinogramm erstellt [10, 13].

#### **2.3.1.2 F-18-Fluor-desoxyglucose (FDG)**

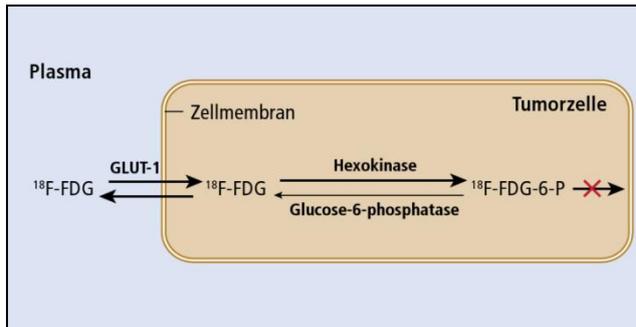
Im Rahmen onkologischer Fragestellungen kommt als radioaktiver Tracer vorrangig die F-18-Fluor-desoxyglucose (FDG) zum Einsatz. Analog zur D-Glucose wird diese über GLUT-Transporter in die Zelle aufgenommen (Abbildung 3). Dort katalysiert die Hexokinase die Umwandlung in F-18-FDG-6-phosphat, welches aufgrund der veränderten chemischen Struktur allerdings nicht mittels Glucose-6-phosphat-Isomerase als Teil der anaeroben Glykolyse verstoffwechselt werden kann („metabolic trapping“) [10]. Da neoplastische Zellen eine vermehrte Expression von GLUT1- und GLUT3-Transportern [14-16] und eine

verminderte Glucose-6-phosphatase-Aktivität [17] aufweisen, sind diese typischerweise durch eine besonders hohe FDG-Aufnahme (Uptake) charakterisiert. Besondere Beachtung in der FDG-PET-Befundung muss darüber hinaus jedoch auch die erhöhte Traceraufnahme durch Organe mit physiologisch ausgeprägter Expression verschiedener GLUT-Transporter (v.a. Gehirn, Leber, Herz und Nieren) [18] sowie der erhöhte Glukosestoffwechsel bestimmter Entzündungszellen finden [19, 20].



**Abbildung 2: Koinzidenzlinien und Sinogramm**

Ausgehend von einer Punktquelle (A) gelangen die Photonen entlang der Koinzidenzlinien (Pfeile) zum Detektor. Der minimale Abstand dieser LOR vom Zentrum und ihre Orientierung relativ zur Horizontalen ergeben einen Punkt auf einer Sinuskurve (B). Bei komplexeren Objekten (C) bildet eine Vielzahl von Sinuskurven das Sinogramm (D). Eine Waagerechte durch das Sinogramm (blau) entspricht allen unter einem bestimmten Winkel parallel verlaufenden LOR und somit der Projektion des Objektes unter diesem Winkel. *Abbildung nach [13].*



**Abbildung 3: FDG-Metabolismus**

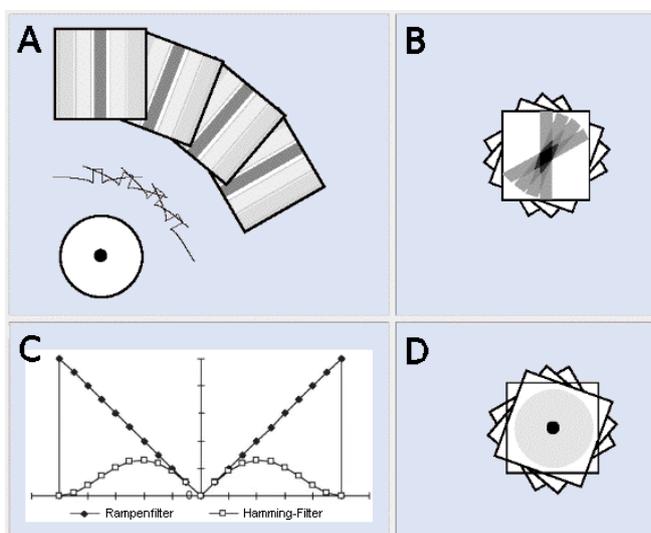
Nach der Aufnahme der FDG über GLUT-Transporter in die Zelle wird sie mittels Hexokinase phosphoryliert, stellt jedoch kein geeignetes Substrat für die Glykolyse dar („metabolic trapping“). *Abbildung entnommen aus [10].*

### 2.3.1.3 PET-Bilddatenrekonstruktion

#### a) Gefilterte Rückprojektion (filtered backprojection; FBP)

Wie bereits erläutert, liegen die Messdaten als Projektionen in Form eines Sinogramms vor. Für die Rekonstruktion des Bilddatensatzes können diese Rohdaten nun aus allen Richtungen in die Bildebene rückprojiziert werden. Da jedoch methodisch bedingt keine Aussage über die korrekte Lokalisation der zu projizierenden Daten entlang ihrer Koinzidenzlinie möglich ist, müsste hierbei allen Punkten auf dieser Linie ein gleicher Wert zugeschrieben werden. Daraus würden allerdings besonders im Zentrum des Gesichtsfeldes (field of view; FOV) Überlagerungseffekte (Abbildung 4B) sowie insgesamt ein deutlich verschmiertes Bild („blurring“) resultieren. Um diese Artefakte zumindest weitestgehend zu minimieren, wird noch vor der Rückprojektion ein entsprechender Filter (typischerweise als Rampenfilter oder HAMMING-Filter; Abbildung 4C) auf das Bild angewendet [21].

In den Anfangszeiten der klinischen FDG-PET-Bildgebung stellte die FBP den Standardalgorithmus für die Bildrekonstruktion dar. In der visuellen Beurteilung (z.B. im Beckenbereich aufgrund der hohen Aktivitätskonzentration der Harnblase) und auch in der quantitativen Auswertung (limitierte räumliche Auflösung, fehlende Berücksichtigung von Schwächungs- und Streueffekten) zeigen sich deutliche Limitationen [10, 22, 23].

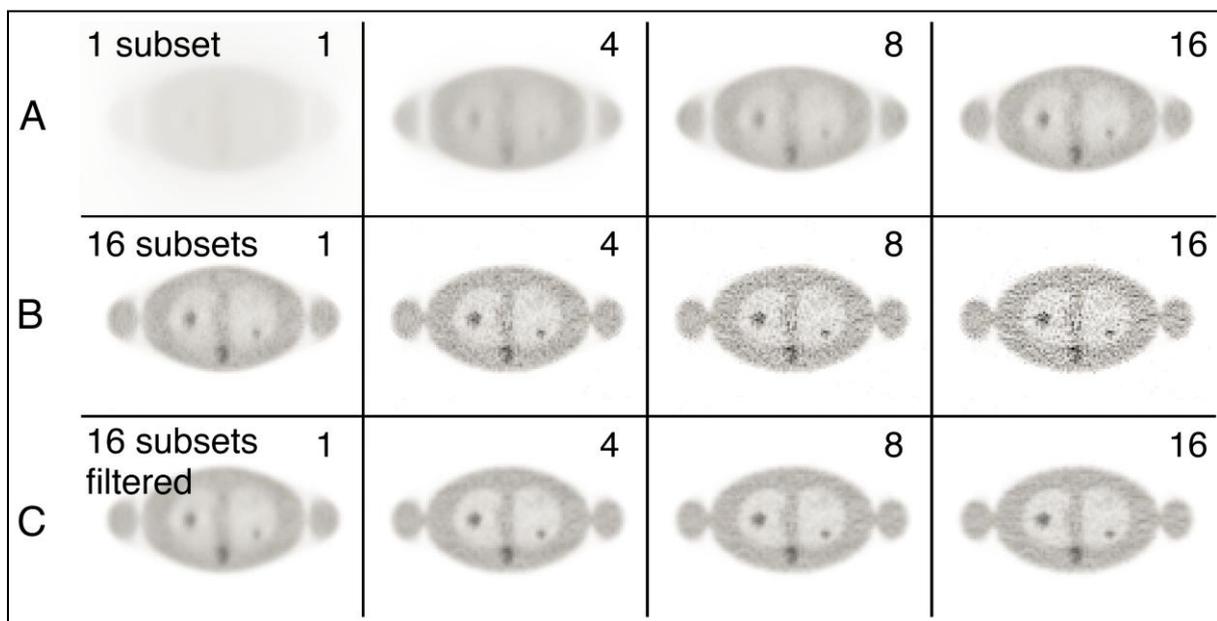


**Abbildung 4: Funktionsweise der FBP**

Aus den unterschiedlichen Projektionen (A) der zentralen Punktquelle wird das Sinogramm (s.o.) generiert. Bei ungefilterter Rückprojektion der Daten käme es zu deutlichen Überlagerungs- und Schmiereffekten (B). Deshalb wird zuvor ein spezieller Filter angewandt (C), sodass das rekonstruierte Bild deutlich freier von Artefakten wird (D). *Abbildung nach [24] und [25].*

b) *Iterative Bildrekonstruktion mittels Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM)-Algorithmus*

OSEM-Algorithmen basieren auf dem Ansatz, durch mehrere Berechnungsschleifen (Iterationen) diejenige Bildgeometrie (Aktivitätsverteilung) zu ermitteln, welche am wahrscheinlichsten zu den gemessenen Projektionen geführt hat. Hierzu wird je Iterationsschritt ein simuliertes Sinogramm mit dem tatsächlich generierten Sinogramm abgeglichen. Aus diesem Abgleich werden Korrekturfaktoren für jede Projektion berechnet, mittels derer vor der nächsten Iteration eine angepasste Aktivitätsverteilung rekonstruiert wird. So nähert sich die simulierte Verteilung zunehmend der wahrscheinlichsten wahren Aktivitätsverteilung an. Da jedoch die Zählrate und die räumliche Auflösung limitiert sind, kann dieses nicht vollends erreicht werden („bias“); und so nimmt mit weiteren Iterationen vor allem das Bildrauschen („noise“, Varianz) zu [21]. Neben der Anzahl der Iterationen ist ebenso die Zahl der Subsets benutzerdefiniert. Mittels letzterer werden die Projektionen in Gruppen unterteilt und der jeweilige Iterationsschritt für diese nacheinander durchgeführt. Dadurch kann die benötigte Rechenzeit etwa proportional zur Zahl der Subsets verringert werden [26]; bei Verwendung zu vieler Subsets nimmt allerdings ebenfalls das Bildrauschen in den rekonstruierten Bilddaten zu (Abbildung 5) [27]. Durch Anwendung eines *post-processing*-Filters (typischerweise als Gauß-Filter) kann dieses Bildrauschen vermindert werden, wodurch ein ruhigerer Bildeindruck resultiert, der *bias* aber zunimmt [21].

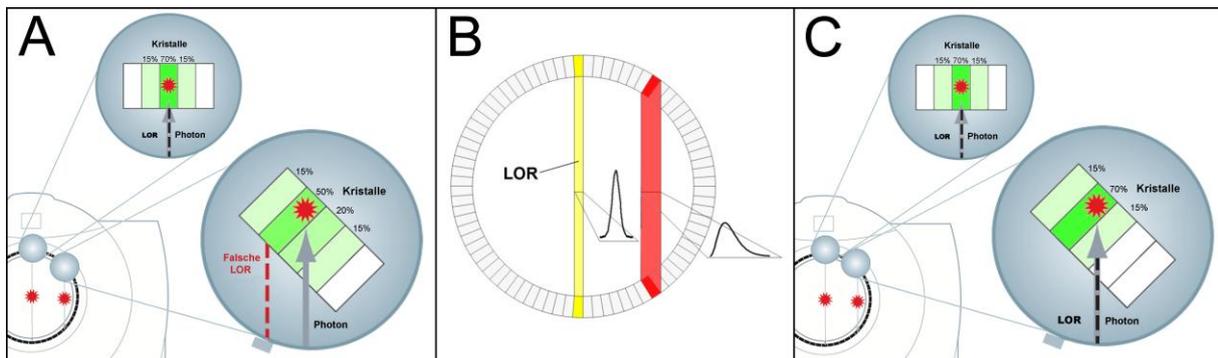


**Abbildung 5: OSEM – Einfluss der Iterationen und Subsets**

Darstellung eines simulierten Bildes mit zunehmenden Iterationen (links – rechts) sowie unterschiedlich vielen Subsets (A, B). Reduziertes Rauschen durch Gauß-Filter (C). *Nach [21].*

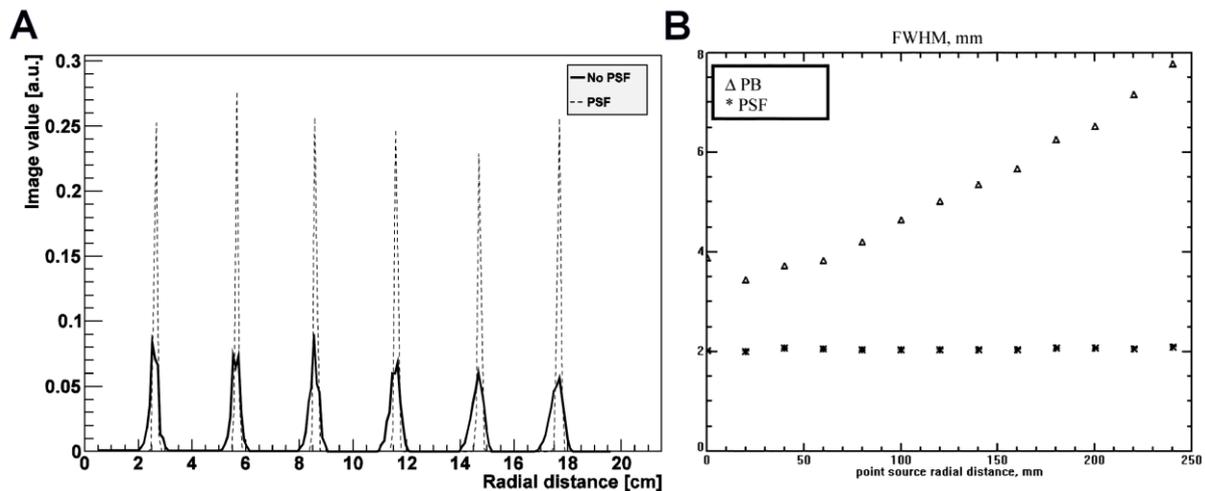
c) *Iterative Bildrekonstruktion mit Integration der Punktabbildungsfunktion (z.B. Siemens TrueX®-Algorithmen)*

Die Punktabbildungsfunktion (point spread function; PSF) eines Detektorsystems repräsentiert dessen Abbildungseigenschaften für eine Punktquelle an einem bestimmten Ort innerhalb des FOV. Je größer die Entfernung vom Zentrum des FOV ist, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit, dass die Photonen einen oder mehrere Kristalle schräg durchqueren, bevor sie in einem benachbarten Kristall detektiert werden (Abbildung 6). Dadurch wird die tatsächliche Aktivitätsverteilung nicht korrekt abgebildet (insbesondere wird die maximale Aktivität unterschätzt) und die räumliche Auflösung nimmt ab (Abbildung 7). Die Messung der PSF an verschiedenen Lokalisationen, z.B. mittels  $^{22}\text{Na}$ - oder  $^{68}\text{Ge}$ -Punktquellen, kann deshalb genutzt werden, um die Detektionseigenschaften des Scanners besser zu charakterisieren und anschließend in den Rekonstruktionsprozess zu integrieren [28-30]. Daraus resultieren gegenüber der Rekonstruktion mittels OSEM eine höhere *recovery* (insbesondere bei höherer Anzahl von Iterationen), eine verbesserte räumliche Auflösung sowie ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise ratio; SNR) [30-32]. Dies könnte sich in einer verbesserten Detektionsrate klinischer Läsionen widerspiegeln [33].



**Abbildung 6: Grundprinzip der Punktabbildungsfunktion (PSF)**

In Abhängigkeit von der Lokalisation einer Punktquelle innerhalb des Gesichtsfeldes treffen die Photonen nicht direkt auf einen Kristall des Detektors, sondern können einige Szintillationskristalle durchqueren, bevor sie detektiert werden (A). Nach der ortsabhängigen Messung der PSF für eine definierte Scanner-Geometrie (B) kann dieser Effekt in der Rekonstruktion berücksichtigt werden (C). Nach [34], [35] und [36]; © Siemens Healthcare GmbH.



### Abbildung 7: Rekonstruierte Aktivitätsverteilung und räuml. Auflösung; OSEM vs. PSF

Die Rekonstruktion der Aktivitätsverteilung einer Punktquelle mittels OSEM ist mit zunehmendem Abstand zum Zentrum des FOV charakterisiert durch eine relativ geringe maximale Aktivität („recovery“) mit asymmetrischem Aktivitätsprofil (A; durchgezogene Linie) sowie eine abnehmende räumliche Auflösung (B; Dreiecke). Durch Integration der systemspezifischen PSF in die Rekonstruktion (A: gestrichelte Linie; B: Quadrate) können diese Effekte minimiert werden. *Nach [30] und [29]; © 2006 IEEE.*

#### d) Bildrekonstruktion mit Integration der Time-of-flight (TOF)-Information

Moderne PET-Scanner mit zeitlich hochauflösenden Lutetiumoxyorthosilicat (LSO)-Kristallen (ca. 550 bis 590 ps) erlauben zudem die Analyse des Zeitabstandes (TOF) zwischen den Detektionen beider Photonen, wodurch näherungsweise auf die Lokalisation der Annihilation entlang der Koinzidenzlinie rückgeschlossen werden kann. Die Genauigkeit dieser Zuordnung ist hierbei umgekehrt proportional zur zeitlichen Auflösung des Scanners [34, 37, 38]. Für die iterative Bildrekonstruktion ist deshalb eine geringere Anzahl von Iterationen bis zum Erreichen eines zufriedenstellenden Bildeindrucks nötig (schnellere Konvergenz) [39]. Somit kann das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Bildqualität und die Detektion kleiner Herde verbessert werden. Umgekehrt wäre bei gleichbleibender Bildqualität eine kürzere Akquisitionszeit pro Bettposition oder eine geringere Tracerdosis möglich [38, 40].

#### 2.3.1.4 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie stellt ein Schnittbildverfahren basierend auf Röntgenstrahlung dar, welche bei Durchtritt durch Materie abgeschwächt und anschließend mittels Detektor registriert wird. Der Grad der Schwächung im menschlichen Körper ist gewebespezifisch und wird durch die Hounsfield-Einheit (HU) ausgedrückt. Durch die Rotation von Röhre und Detektor um den Patienten während der Scanprozedur ist eine Messung von

Schwächungsprofilen unter unterschiedlichen Projektionen möglich. Nach der Rekonstruktion der Messdaten kann jedem erfassten Volumenelement (Voxel) ein entsprechender Schwächungswert zugeordnet und als Grauwert abgebildet werden. Heutige Tomographen sind mit mehreren, bis zu 320, parallel angeordneten Zeilen (Mehrzeilen-CT, *Multislice-CT*) ausgestattet [41], wodurch abhängig von den jeweiligen Bedürfnissen eine kürzere Untersuchungszeit und somit eine Reduktion von Bewegungsartefakten (kardiale Bildgebung sowie bei Kindern oder Schwerverletzten) [42, 43] oder dünnere Schichtdicken und damit eine verbesserte räumliche Auflösung [44] ermöglicht werden kann. Die Datenakquisition bei rotierender Gantry und kontinuierlichem Tischvorschub (Spiral-CT) erlaubt zudem die Aufnahme echter Volumendatensätze als Grundlage beispielsweise der CT-Angiographie [45].

In der kombinierten PET/CT-Bildgebung unterliegt die CT-Komponente verschiedenen Anforderungen. Zum einen umfasst dies die CT-basierte Berechnung von Dichteverteilungen im menschlichen Körper für die Schwächungskorrektur der Emissionsdaten. Aus Strahlenschutzgründen und zur Vermeidung Kontrastmittel bedingter Artefakte in der Schwächungskorrektur erfolgt diese üblicherweise in Form einer nativen *low-dose-CT*. Zum anderen ist sie Basis der anatomischen Korrelation der PET-Befunde. Je nach klinischer Notwendigkeit erfolgt diese als Nativaufnahme oder kontrastmittelgestützte diagnostische CT-Aufnahme [46].

### **2.3.2 Bedeutung für die Planung der lokalen Ablation von Lebermetastasen**

#### **2.3.2.1 Lokale Tumorlast und Ganzkörper-Staging**

Eine grundlegende Voraussetzung für die korrekte Indikationsstellung und Zielvolumendefinition für die HDR-Brachytherapie von Lebermetastasen ist die genaue Erfassung der lokalen und systemischen Tumorlast. Heutzutage stellen die CT und MRT die Diagnostik der Wahl dar [8]. Konnte der Zusatznutzen der FDG-PET-Bildinformation gegenüber der alleinigen CT-Bildgebung in der Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen gut belegt werden [47-50], so ist die Datenlage hinsichtlich des Vergleichs mit der MRT, v.a. bei Verwendung hepatozytenspezifischer MRT-Kontrastmittel, uneinheitlicher. Die tendenziell geringere Sensitivität der FDG-PET/CT (60 bis 94%; MRT, 81 bis 100%) ist insbesondere durch eine geringere räumliche Auflösung und damit höhere Gefahr falsch-negativer Befunde der FDG-PET/CT bei Läsionen <10 mm bedingt (PET/CT, 36 bis 50%; MRT, 63 bis 100%) [51-55].

Darüber hinaus stellen Patienten vor lokal-ablativer Therapie, welche in den Therapiealgorithmen klassischerweise erst nach (multiplen) Vortherapien Anwendung findet, die Bildgebung jedoch vor die Herausforderung, posttherapeutische Alterationen des

Lebergewebes sicher von einem möglichen Rezidiv abzugrenzen. Limitationen bestehen hier insbesondere für die CT-Bildgebung [56-58]. In einer Studie von Selzner *et al.* konnte durch die zusätzliche metabolische Bildinformation bei voroperierten Patienten die Spezifität in der Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen signifikant verbessert werden (100% vs. 50%;  $P=0,04$ ) [57]. Hingegen beobachteten andere Autoren infolge der zytotoxisch bedingten Stoffwechsellinderung eine erhöhte Rate falsch negativer Befunde [59, 60], weshalb laut aktueller S3-Leitlinie eine FDG-PET/CT-Untersuchung nicht innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende durchgeführt werden soll [6].

### **2.3.2.2 Zielvolumendefinition**

Dass die aufgeführten Limitationen der rein morphologischen Bildgebung auch eine direkte Auswirkung auf die Definition des Zielvolumens besitzen, zeigten Bundschuh *et al.* an 18 Patienten mit Lebermetastasen (CRC und Mammakarzinom) vor stereotaktischer Bestrahlung. Durch die Definition FDG-PET-basierter Zielvolumina konnte die Interobserver-Variabilität verglichen mit der MRT-basierten Abgrenzung deutlich gesenkt werden – insbesondere bei vortherapierten Läsionen [61]. In der einzigen vorliegenden Studie zur CT-gestützten Brachytherapie von Lebermetastasen untersuchten Steffen *et al.* retrospektiv die CT- und FDG-PET/CT-basierten Zielvolumina (CTV) bei 19 Patienten mit kolorektalem Karzinom. Die Übereinstimmung der Zielvolumina war geringer in Fällen vorbehandelter Läsionen (Spearmans Rho, 0,69 vs. 0,89). Zudem trat eine unzureichende lokale Kontrolle insbesondere in Läsionen mit nur unvollständiger Abdeckung des kombinierten PET/CT-CTV auf (27% vs. 100%;  $P=0,004$ ). Hingegen zeigte sich keine Korrelation mit der Dosisabdeckung des CT-CTV. Die Autoren schlussfolgerten deshalb, dass durch die kombinierte Bestrahlungsplanung die Rate der frühen lokalen Rezidive hätte gesenkt werden können [62].

Jedoch kann eine exakte Korrelation der metabolischen und anatomischen Befunde als Voraussetzung für eine zielgerichtete Bestrahlung nur durch eine entsprechend genaue Koregistrierung erreicht werden. Besonders bei kleinen und stark von Bewegungsartefakten betroffenen Leberläsionen kann deshalb eine atemgetriggerte (4D) Akquisition der PET/CT-Daten notwendig sein, um eine ausreichende Detektbarkeit und Abgrenzbarkeit zu gewährleisten [61, 63].

## **2.3.3 Einfluss quantitativer FDG-PET-Parameter auf die Zielvolumendefinition**

### **2.3.3.1 (Halb-)automatische Volumensegmentation**

Für eine möglichst exakte Abgrenzung des Gewebeanteils mit pathologischem FDG-Uptake bedarf es neben adäquater Bildgebung auch der geeigneten Volumensegmentation. Da die rein visuelle Abgrenzung zeitaufwändig ist und infolge verschiedener benutzerabhängiger

Einflüsse (u. a. klinische Erfahrung und Fensterung der Darstellung) eine hohe Inter-Operator-Variabilität aufweist [64], wurde eine Vielzahl unterschiedlicher, besser reproduzierbarer Segmentationsalgorithmen beschrieben [65-70]. In der klinischen Anwendung finden sich in diesem Zusammenhang vor allem Algorithmen basierend auf dem *standardized uptake value* (SUV), welcher dem Verhältnis der fokalen Aktivitätskonzentration zur durchschnittlichen Aktivitätskonzentration im Körper entspricht (siehe Seite 22). Die Abgrenzung erfolgt in der Regel entweder auf Basis eines fixen, benutzerdefinierten Schwellwerts relativ zum SUVmax oder gemäß einem hintergrundadaptiert ermittelten Schwellwert [71]. Nichtsdestotrotz weist auch die Genauigkeit dieser Algorithmen eine teils deutliche Variabilität auf, welche u. a. von der Tumorgröße und –heterogenität, dem Kontrastverhältnis des Tumors zum Hintergrund sowie dem verwendeten Rekonstruktionsalgorithmus abhängt [66, 72].

### **2.3.3.2 Beeinflussung durch Rekonstruktionsalgorithmen**

Schon länger ist bekannt, dass die Wahl des Rekonstruktionsalgorithmus einen Einfluss auf quantitative FDG-PET-Parameter und somit die Zielvolumendefinition besitzt. So fanden schon Ramos *et al.* in Phantommessungen und Patientenstudien für die iterative Rekonstruktion verglichen mit der FBP um 20% höhere SUVavg sowie um 8% höhere SUVmax und damit eine bessere Übereinstimmung mit der wahren Aktivität innerhalb des untersuchten Phantoms [23]. Entsprechend zeigten Ford *et al.* anhand von Phantommessungen, dass bei Rekonstruktion mit FBP bzw. OSEM unterschiedliche Schwellwerte nötig sind, um ein bestimmtes Volumen zu reproduzieren [73]. Auch ist bekannt, dass bei Verwendung des OSEM-Algorithmus die Anzahl der Iterationen und, in einem geringeren Maße, der Subsets einen Einfluss auf die Höhe des durchschnittlichen und maximal gemessenen SUV innerhalb von Tumorkläsionen nimmt [74, 75]. Knäusl *et al.* zeigten zudem in Phantommessungen und volumetrischen Analysen an Lungenkarzinomherden, dass die PSF-Algorithmen (hier Siemens TrueX<sup>®</sup>) verglichen mit dem OSEM-Algorithmus wiederum um ca. 50% höhere SUVmax- und SUVmean-Werte generieren und somit für eine vergleichbare Volumenabgrenzung ein niedrigerer Schwellwert relativ zum SUVmax angewandt werden muss [76]. Prieto *et al.* demonstrierten darüber hinaus, dass bei Anwendung der kombinierten PSF+TOF-Rekonstruktion (ebenfalls TrueX<sup>®</sup>-Algorithmus) der durchschnittliche SUV (SUV50) am besten mit dem ermittelten Referenzwert übereinstimmt [77]. Akamatsu *et al.* untersuchten 41 Lymphknotenmetastasen und fanden bis zu 43% höhere SUVmax und SUVmean bei PSF- und TOF-basierter Rekonstruktion gegenüber OSEM. Die alleinige TOF-Information bewirkte insgesamt vergleichsweise geringe mittlere SUV-Änderungen (ca. 3%), diese jedoch insbesondere bei Lymphknoten mit geringem SUVmax sowie in den frühen Iterationsschritten [78].

## **2.4 Eigene Studienziele**

Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluation und Validierung verschiedener Einflussgrößen der PET-Diagnostik (Bildrekonstruktion, Kontrastverhältnis und Läsionsvolumen) in Vorbereitung einer randomisierten, kontrollierten Studie zum Einsatz der FDG-PET/CT für die Bestrahlungsplanung der interstitiellen HDR-Brachytherapie bei Patienten mit hepatischen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms.

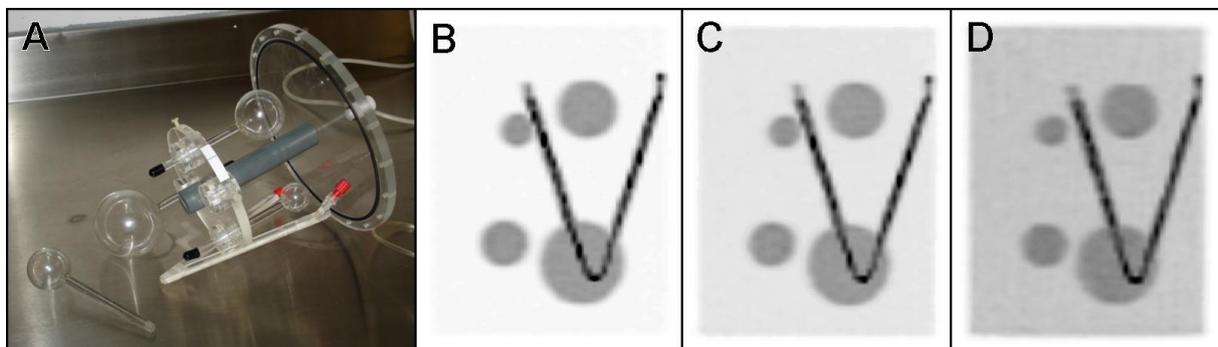
In einem ersten Schritt wurden Phantommessungen durchgeführt, um die wichtigsten Einflussfaktoren auf quantitative FDG-PET-Parameter im Zusammenhang mit der Zielvolumendefinition charakterisieren zu können. Die untersuchten Zielparameter umfassten den SUVmax, den SUVmean, das metabolische Tumolvolumen (MTV) sowie die räumliche Auflösung unter verschiedenen Kontrastverhältnissen. In einem weiteren Schritt erfolgte die klinische Validierung an Datensätzen von 15 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, welche zur weiteren Therapieplanung eine FDG-PET/CT-Diagnostik erhalten hatten. Hierbei wurde retrospektiv die Volumenabgrenzung der Metastasen basierend auf 3D-OSEM-, PSF- und TOF-rekonstruierten FDG-PET-Bilddaten vorgenommen und der Einfluss von PSF und TOF auf SUVmax, SUVmean und das MTV unter verschiedenen tumor-to-background ratios (TBR) ermittelt. Abschließend wurden Empfehlungen für ein optimiertes Untersuchungsprotokoll abgeleitet.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Phantommessungen

##### 3.1.1 Phantomaufbau

Für die Messungen wurde ein zylindrisches Phantom (Durchmesser, 20 cm; Volumen, 6595 ml) verwendet, welches 4 Kugeln und einen füllbaren, v-förmigen Schlauch (Volumen, 2.35 ml) enthielt (Abbildung 8). Alle Kugeln (Durchmesser 1, 29,9 mm; Durchmesser 2, 39,8 mm; Durchmesser 3, 49,9 mm; Durchmesser 4, 69,7 mm) wurde initial (Messung 1) mit einer Lösung aus F-18-FDG in einer Aktivitätskonzentration von 36,8 kBq/ml gefüllt. Der Schlauch wurde mit einer Lösung aus F-18-FDG (Aktivitätskonzentration, 1,7 MBq/ml) und nichtionischem iodhaltigen Kontrastmittel (Iomeprol, Imeron 300<sup>®</sup>, Bracco ALTANA Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland) versehen. Er diente der Verifizierung der korrekten Bildfusion. Das Hintergrundvolumen enthielt eine initiale Aktivitätskonzentration von 2,3 kBq/ml F18-FDG und bot damit ein Kontrastverhältnis (signal-to-background ratio; SBR) von 16,2:1 (SBR1). Um den Einfluss verschiedener Kontrastverhältnisse untersuchen zu können, wurde anschließend weitere F18-Aktivität zum Hintergrund hinzugefügt, bevor der Scanvorgang zweimal wiederholt wurde (SBR2, 6,0:1; SBR3, 2,3:1). Details dazu sind in Tabelle 1 dargestellt.



**Abbildung 8: Phantomaufbau**

Dargestellt ist das Zylinderphantom mit den befüllbaren Einsätzen vor dem Zusammenbau (A). Die *maximum intensity projections* (MIP) der FDG-PET-Datensätze (jeweils PSF+TOF) für SBR1 (B), SBR2 (C) und SBR3 (D) illustrieren den Einfluss der zunehmenden Hintergrundaktivität auf das Kontrastverhältnis. *Basierend auf [79] und eigenen Daten.*

Messung	Applizierte Aktivität in MBq	Aktivitätskonzentration (Kugeln) in kBq/ml	Aktivitätskonzentration (Hintergrund) in kBq/ml	SBR
1	34,2	36,8	2,3	16,2
2	53,6	28,9	4,8	6,0
3	124,8	20,9	9,0	2,3

**Tabelle 1: Aktivitätskonzentrationen zu jedem Messzeitpunkt**

Die zerfallskorrigierten Aktivitäten (Kugeln + Hintergrund), Aktivitätskonzentrationen innerhalb der Kugeln und des Hintergrundvolumens sowie die resultierenden SBR sind für jede Messung aufgelistet.

### 3.1.2 FDG-PET/CT

#### 3.1.2.1 Untersuchungsprotokoll

Die PET/CT-Bildgebung wurde unter Verwendung des Tracers F-18-Fluorodesoxyglucose (FDG) und eines kombinierten PET/CT-Scanners mit einer 64-Zeilen-CT-Einheit (Biograph mCT 64<sup>®</sup>; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) realisiert. Dazu wurde das Phantom zentral im Sichtfeld platziert und die Gesamtdistanz von 345 mm über 2 Bettpositionen (Overlap, 87 mm) mit jeweils 3 Minuten pro Bettposition gemessen. Eine low-dose-CT diente jeweils zur Schwächungskorrektur (Röhrenstrom, 50 mAs; Röhrenspannung, 120 kV; Rotationszeit, 0,5 s/Rotation; Pitch, 0,8). Der effektive Röhrenstrom resultierte aus der automatischen Modulation entsprechend der Phantomgeometrie (CARE Dose4D<sup>®</sup>, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland).

#### 3.1.2.2 FDG-PET-Bilddatenrekonstruktion

Die FDG-PET-Rohdaten wurden mithilfe von je 6 Algorithmen rekonstruiert:

- Gefilterte Rückprojektion (FBP)
- FBP + TOF-Analyse (FBP+TOF)
- 3D-Ordered Subset Expectation Maximization (3D-OSEM; Iterationen, 2; Subsets, 24)
- 3D-OSEM + TOF (Iterationen, 2; Subsets, 21)
- Iterative Rekonstruktion unter Einbeziehung der systemspezifischen PSF (Siemens TrueX<sup>®</sup>, „HD-PET<sup>®</sup>“; Iterationen, 2; Subsets, 24)
- PSF + TOF („ultraHD-PET<sup>®</sup>“; Iterationen, 2; Subsets, 21) [80]

Die Projektionsdaten wurden in Bildmatrizen von 200 x 200 x 116 (Schichtdicke, 3 mm) und 200 x 200 x 71 (Schichtdicke, 5 mm) rekonstruiert. In der Transversalebene betrug die Voxelgröße immer 4,1 x 4,1 mm. Als Postprocessing-Filter fand ein Gauß-Filter mit einer Halbwertsbreite (full width at half maximum, FWHM) von 2,0 mm Anwendung. Die

Rekonstruktion der CT-Rohdaten geschah ebenfalls mit einer Schichtdicke von 3 mm und 5 mm sowie einem speziellen Filter für die low-dose-CT (B19f Low Dose ECT).

### 3.1.3 FDG-PET-Quantifizierung

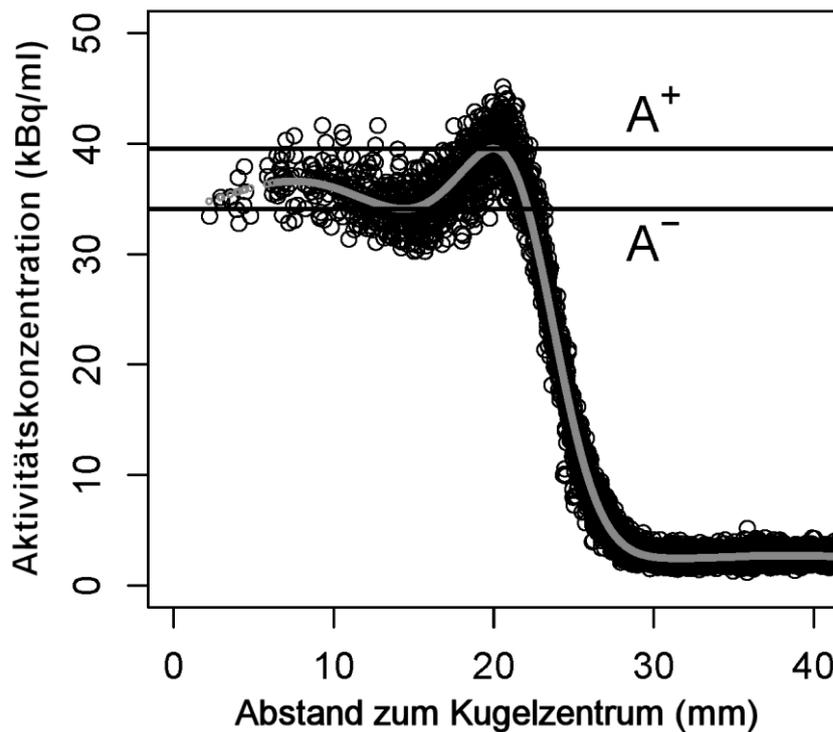
#### 3.1.3.1 Räumliche Auflösung / Gibbs-Artefakte

Die räumliche Auflösung wurde als Halbwertsbreite der Punktabbildungsfunktion (PSF) der rekonstruierten Bilddaten nach Modellierung anhand einer 3D-Gauß-Funktion definiert. Die FWHM wurde entsprechend der Methodik, welche im Detail in einer Publikation von Hofheinz *et al.* [81] beschrieben ist, bestimmt. Sie basiert auf der Anpassung der analytischen Lösung des radialen Aktivitätsprofils einer homogen gefüllten Kugel nach Faltung mit einer 3D-Gauß-Funktion an die rekonstruierten Bilddaten. Für die Aktivitätsprofile der gemessenen Daten wurden die Voxel innerhalb der Kugeln und deren 3D-Umgebung in Koordinaten relativ zum Kugelzentrum transformiert. Auf diesem Wege werden alle Voxel innerhalb der Kugel beim Bestimmen der FWHM berücksichtigt, wodurch das Verfahren deutlich stabiler bezüglich Rauschen in den Bilddaten wird als unter Verwendung von Linienprofilen (siehe [81]). Die nachfolgend angewandte analytische Lösung besitzt 5 Parameter: Das Signal (wahre Aktivität innerhalb der Kugel), die Hintergrundaktivität, die FWHM der PSF und den Kugelradius sowie die Dicke der (kalten) Kugelwände. Die Wanddicke betrug 1,2 mm; die verbleibenden Parameter wurden mithilfe der Methode der nicht-linearen kleinsten Quadrate berechnet. Der Ansatz basiert auf der Annahme, dass die PSF lokal (in etwa über die Länge des Kugeldurchmessers) homogen ist und keine nennenswerten Unterschiede zwischen axialer und transaxialer Auflösung bestehen. Da die Kugeln nahe dem Zentrum des FOV lokalisiert waren, ist diese Annahme zulässig (siehe Diskussion in [81]).

Dieselben Profile wurden verwendet, um die Höhe der *Gibbs*-Artefakte zu bestimmen, wie es methodisch durch Lougovski *et al.* [82] vorbeschrieben ist. Zu diesem Zweck wurde je Profil ein glättender Spline [83] gebildet. Daraufhin wurden das lokale Minimum und Maximum des Splines ( $A^-$  und  $A^+$ ) bestimmt. Daraus ergibt sich die Höhe der *Gibbs*-Artefakte ( $GA$ ) nach

$$GA = \frac{A^+ - A^-}{A^+ + A^-} \quad (1)$$

Die Bestimmung von  $GA$  ist in Abbildung 9 illustriert. Die Berechnung erfordert einen ausreichend großen Kugeldurchmesser, sodass grundsätzlich ein lokales Minimum innerhalb der Kugel auftreten kann. Anderenfalls kann das Minimum einer Seite der Kugel mit den *Gibbs*-Artefakten der Gegenseite überlappen und dadurch  $GA$  unterschätzt werden. Deshalb wurde  $GA$  nur für die beiden größeren Kugeln (50 und 70 mm) bestimmt.



**Abbildung 9: Bestimmung von GA.** Die schwarzen Kreise repräsentieren Messpunkte entlang des Kugelradius. Die graue Linie entspricht dem glättenden Spline. A<sup>+</sup> und A<sup>-</sup> entsprechen dem lokalen Maximum bzw. Minimum dieses Splines. *Eigene Daten.*

### 3.1.3.2 Referenz-SUV und -volumen

Der Referenz-SUV für die Aktivität innerhalb der Kugeln wurde entsprechend der Standardformel [84] errechnet:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration (kBq/ml)}}{\text{applizierte Aktivität (MBq) / Gewicht (kg)}} \quad (2)$$

Basierend auf der zerfallskorrigierten applizierten Aktivität ergaben sich die Referenz-SUV-Werte 7,1 (SBR1), 3,6 (SBR2) und 1,1 (SBR3).

Das Referenzvolumen jeder Kugel entsprach ihrem bekannten physikalischen Volumen (Volumen 1, 13,6 ml; Volumen 2, 33,3 ml; Volumen 3, 64,7 ml; Volumen 4, 176,8 ml).

### 3.1.3.3 Abgrenzung des metabolischen Tumervolumens (MTV)

Basierend auf den rekonstruierten FDG-PET-Bilddaten wurden die Kugelvolumina mithilfe einer dedizierten Software (ROVER<sup>®</sup>, Version 2.1.4, ABX advanced biochemical compounds GmbH, Radeberg, Deutschland) segmentiert. Diese Segmentierung wurde getrennt für die unterschiedlichen PET-Rekonstruktionen, Schichtdicken und SBR unter Verwendung halbautomatischer Algorithmen vorgenommen. Die erste Methode basiert auf einem festen Schwellwert, welcher sich aus einem benutzerdefinierten Prozentwert und der maximalen Aktivitätskonzentration innerhalb der Läsion ergibt. Für die Abgrenzung wurde ein

Prozentwert von 40%, 50% bzw. 60% gewählt ( $t_{40}$ ,  $t_{50}$ ,  $t_{60}$ ). Der zweite Algorithmus ( $tBC$ ) berechnet einen hintergrundkorrigierten Schwellwert ( $T$ ). Basierend auf einem benutzerdefinierten Startschwellewert (hier: 50% der maximalen Aktivitätskonzentration) werden eines oder mehrere vorläufige *volumes of interest* (VOI) abgegrenzt. Anschließend wird iterativ der lokale Hintergrund dieser Zielstrukturen definiert. In einem nächsten Schritt wird die Hintergrundaktivität ( $BG$ ) subtrahiert und ein Schwellwert von 39% der maximalen Aktivität ( $max$ ) für die endgültige Volumenabgrenzung angewandt

$$T = 0,39 * (max - BG) + BG \quad (3)$$

Solange der benutzerdefinierte Startschwellewert oberhalb der Hintergrundaktivität liegt, ist diese finale Abgrenzung unabhängig vom Startwert (für Details siehe [71]). Abschließend wurden anhand des jeweiligen Referenzvolumens die absoluten und relativen Volumenabweichungen bestimmt.

## **3.2 Explorative Patientenstudie**

### **3.2.1 Patienten**

Diese retrospektive, explorative Studie umfasste fünfzehn Patienten (weiblich, n=6; männlich, n=9; mittleres Alter, 58,8 Jahre; Spannweite, 31,8 bis 72,2 Jahre), welche der Klinik für Nuklearmedizin zwischen Mai 2011 und Juli 2014 für eine FDG-PET/CT-Untersuchung überwiesen wurden, um mögliche palliative Therapieoptionen einschließlich systemischer Chemotherapie und / oder lokal-ablativer Therapien zu evaluieren. Alle Patienten litten unter FDG-aviden Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (Rektumkarzinom, n=9; Kolonkarzinom, n=6) und hatten in der Vergangenheit mindestens eine Linie systemischer Chemotherapie erhalten (Median, 2 Linien; Spannweite, 1 bis 5 Linien).

Die explorative Studie (interne Kennung: RAD196) wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg zustimmend bewertet (Zeichen, 123/12).

### **3.2.2 Bildgebungsprotokolle**

#### **3.2.2.1 FDG-PET/CT**

Die FDG-PET/CT-Diagnostik wurde unter Verwendung des oben genannten Siemens Biograph mCT 64<sup>®</sup> entsprechend den Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM) zur onkologischen PET-Bildgebung [84] vorgenommen. Es wurde eine mediane Aktivität von 237 MBq F-18-FDG (Spannweite, 231 bis 252 MBq) intravenös appliziert. Nach einer mittleren Uptake-Zeit von 61 Minuten (Spannweite, 55 bis 67 Minuten) erfolgte zunächst eine low-dose-CT als Ganzkörper-Aufnahme von der Schädelbasis bis zum proximalen Femur für die anatomische Zuordnung und die Schwächungskorrektur (max. Röhrenstrom, 50 mAs; Röhrenspannung, 120 kV; Rotationszeit, 0,5 s/Rotation; Pitch, 0,8). Die anschließende FDG-PET-Untersuchung geschah in 6 bis 8 Bettpositionen mit einem erweiterten Sichtfeld von 216 mm (Siemens TrueV<sup>®</sup>; Overlap der Bettpositionen, 89 mm) und einer Messzeit von 3 Minuten pro Position.

#### **3.2.2.2 FDG-PET-Bilddatenrekonstruktion**

Die FDG-PET-Rohdaten wurden mithilfe von 4 der oben genannten Algorithmen (3D-OSEM, 3D-OSEM+TOF, PSF, PSF+TOF) unter Verwendung derselben Parameter mit einer Schichtdicke von 3 mm rekonstruiert (Reihen, 200; Spalten, 200; Voxelgröße, 4,1x4,1x3,0 mm). Als Postprocessing-Filter fand ein Gauß-Filter mit einer FWHM von 2,0 mm Anwendung. Die Rekonstruktion der CT-Rohdaten zur Schwächungskorrektur geschah ebenfalls mit einer Schichtdicke von 3 mm sowie einem Filter für die low-dose-CT des Abdomens (Kernel, B30f).

### 3.2.3 Abgrenzung des metabolischen Tumervolumens (MTV)

Alle SUV und MTV wurden mithilfe der oben genannten Software ROVER gemessen. Für die MTV-Abgrenzung wurden relative Schwellwerte bezogen auf die maximale Aktivität (ohne Hintergrundkorrektur) verwendet (siehe 3.1.3.3). Um eine Vergleichbarkeit der Methoden zu gewährleisten, wurde je Zielläsion der gleiche relative Schwellwert für alle rekonstruierten Bilddaten verwendet. Der jeweils angemessene Schwellwert (Median, 60,0%; Spannweite, 30,0 bis 80,0%) wurde nach visueller Kontrolle einer plausiblen Tumorabgrenzung von gesundem Gewebe ausgewählt. Die Abgrenzung wurde nicht manuell verändert.

### 3.2.4 Definition der tumor-to-background ratio (TBR) der Läsionen

Die TBR jeder Zielläsion wurde für die jeweilige Bildrekonstruktion als Verhältnis des SUVmax der Läsion zum SUVmean des gesunden Leberparenchyms definiert. Letzterer wurde für jeden Patienten innerhalb eines sphärischen VOI (Durchmesser, 50 mm) innerhalb eines Areals physiologischen Lebergewebes ermittelt. Der mediane SUVmean war für alle Rekonstruktionsalgorithmen etwa gleich (medianer SUVmean, 2,8; Spannweite, 2,0 bis 4,1).

### 3.2.5 Kontrastmittelgestützte CT (CECT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Das anatomische Läsionsvolumen (gemessen in ml) wurde mittels manueller Abgrenzung unter Verwendung von MRT-Bilddaten (7 Patienten) bzw. CECT-Daten (8 Patienten) bestimmt. Die CECT- oder MRT-Untersuchungen wurden innerhalb von 8 Wochen um die FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt (Median, 1 Tag; IQR, 0 bis 14 Tage; Spannweite, 0 bis 48 Tage). Die CECT-Daten wurden 70 Sekunden nach intravenöser Injektion von 80 bis 150 ml nichtionischen jodhaltigen Kontrastmittels akquiriert (Imeron 300, iomeprol 300, Bracco ALTANA Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland). Die CT-Scans wurden jeweils von den Lungenspitzen zu den Oberschenkeln erstellt (automatische Modulation des Röhrenstroms; maximaler Röhrenstrom, 230 mAs; Röhrenspannung, 120 kV; Gantry-Rotationszeit, 0,5 s). Die MRT-Aufnahmen der Leber geschahen unter Verwendung eines 1,5 Tesla Philips Acheiva<sup>®</sup> (Philips, Best, Niederlande) im „enhanced T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation“ (eTHRIVE)-Modus nach intravenöser Applikation von 0,025 mmol/kg Körpergewicht Gd-EOB-DTPA (Primovist<sup>®</sup>, Bayer, Leverkusen, Deutschland).

### 3.3 Statistik

Die statistische Auswertung für beide Teilanalysen wurde mithilfe der Software SPSS 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) und R 3.1.3 (Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, 2015, <http://www.R-project.org>) durchgeführt. Deskriptive Werte sind als Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Interquartilsabstand (IQR) und Spannweite angegeben. Die Normalverteilung wurde mithilfe von Histogrammen und QQ-Plots überprüft. Die Messdaten der Patientenstudie wurden zudem mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft (alle  $P < 0,01$ ). Multivariate allgemeine lineare Modelle (GLM), welche die Rekonstruktionsalgorithmen, Kugeldurchmesser, SBR sowie die Schichtdicke der rekonstruierten FDG-PET-Daten beinhalteten, wurden verwendet, um die Assoziation zwischen ebendiesen Faktoren zu untersuchen. Um SUV-Abweichungen von den Referenzwerten im Phantom zu analysieren, wurde der Ein-Stichproben-Wilcoxon-Test verwendet. Unterschiede bezüglich quantitativer Bildparameter (SUV, MTV, TBR) sowie der räumlichen Auflösung zwischen den Rekonstruktionsmethoden wurden in beiden Teilstudien mithilfe des Friedman-Tests und des Wilcoxon-Tests für abhängige, nicht-parametrische Daten untersucht. Korrelationen zwischen Messwerten wurden mittels Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho) beurteilt. Zudem wurde in der Patientenstudie eine Binarisierung der gemessenen TBR entsprechend ihrem medianen Messwert in den nach 3D-OSEM rekonstruierten Bilddaten ( $< 4,8$  /  $> 4,8$ ) vorgenommen. Der anschließende Mann-Whitney-U-Test diente der Untersuchung von Differenzen zwischen Läsionen mit niedriger bzw. hoher TBR. Analog dazu wurden die anatomischen Läsionsvolumina nach ihrem Median (9,3 ml) binarisiert, um kleine und große Läsionen zu vergleichen. GLM unter Einschluss der TBR in 3D-OSEM rekonstruierten Daten, des anatomischen Läsionsvolumens sowie deren Interaktion (TBR \* Volumen) wurden berechnet, um die Assoziation beider Variablen mit SUV- und MTV-Differenzen zu untersuchen. Ebenso wurden entsprechende Interaktionsplots für die binarisierte TBR und Läsionsvolumina erstellt. Ein  $P$ -Wert von  $< 0,05$  wurde jeweils als statistisch signifikant gewertet.

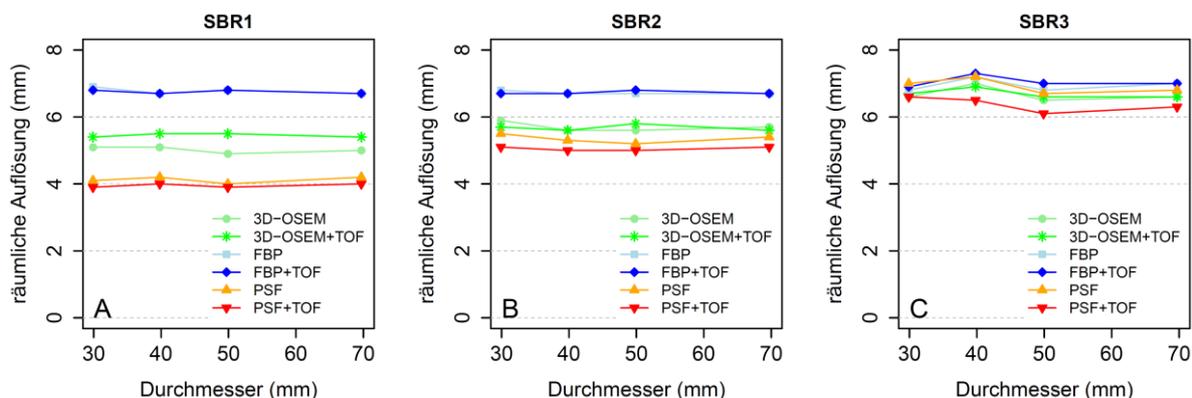
## 4. Ergebnisse

### 4.1 Phantommessungen

#### 4.1.1 Räumliche Auflösung

Die räumliche Auflösung der iterativ rekonstruierten Bilddaten nahm mit sinkender SBR ab, wohingegen die Ergebnisse für FBP und FBP+TOF relativ konstant blieben (Abbildung 10). Die höchste mittlere Auflösung bei SBR1 sowie SBR2 bot PSF+TOF gefolgt von PSF, 3D-OSEM / 3D-OSEM+TOF und FBP / FBP+TOF. Bei SBR3 zeigten sich die geringsten Differenzen in den mittleren räumlichen Auflösungen aller Rekonstruktionsverfahren. Alle Details finden sich in Tabelle 2 (Anlage 1).

Die gemeinsame Auswertung der räumlichen Auflösungen für die Schichtdicken 3 mm und 5 mm zeigte signifikante Unterschiede im Vergleich der Rekonstruktionsalgorithmen (Friedman Rangsummen-Test,  $P < 0,001$ ). Der sich anschließende Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben wies für alle SBR signifikant höhere mittlere räumliche Auflösungen für PSF+TOF verglichen mit 3D-OSEM, 3D-OSEM+TOF, FBP und FBP+TOF auf (jedes  $P < 0,05$ ). Auch verglichen mit PSF bot PSF+TOF über alle SBR eine signifikant höhere mittlere räumliche Auflösung (SBR1, 4,0 vs. 4,1 mm; SBR2, 5,0 vs. 5,3 mm; SBR3, 6,4 vs. 6,9 mm; jedes  $P < 0,05$ ). PSF hingegen wies nur bei SBR1 und SBR2 eine signifikant höhere räumliche Auflösung im Vergleich zu 3D-OSEM- und FBP-basierter Rekonstruktion auf (jedes  $P < 0,05$ ). Bei SBR3 fanden sich hingegen signifikant niedrigere Werte als für 3D-OSEM / 3D-OSEM+TOF (jedes  $P < 0,05$ ), nicht aber verglichen mit FBP und FBP+TOF. Die Rekonstruktion der Bilddaten mit einer Schichtdicke von 3 mm verbesserte die räumliche Auflösung gegenüber 5 mm signifikant für alle Rekonstruktionsalgorithmen (jedes  $P < 0,01$ ) mit mittleren relativen Differenzen zwischen 1,1% (PSF; Spannweite, 0,0 bis 1,5%) und 7,0% (PSF+TOF; Spannweite, 5,1 bis 7,7%).



**Abbildung 10: Räumliche Auflösung und Rekonstruktionsalgorithmen**

Die räumliche Auflösung bei 3 mm-Schichtdicke als Funktion von Rekonstruktionsalgorithmus, Kugeldurchmesser und SBR.

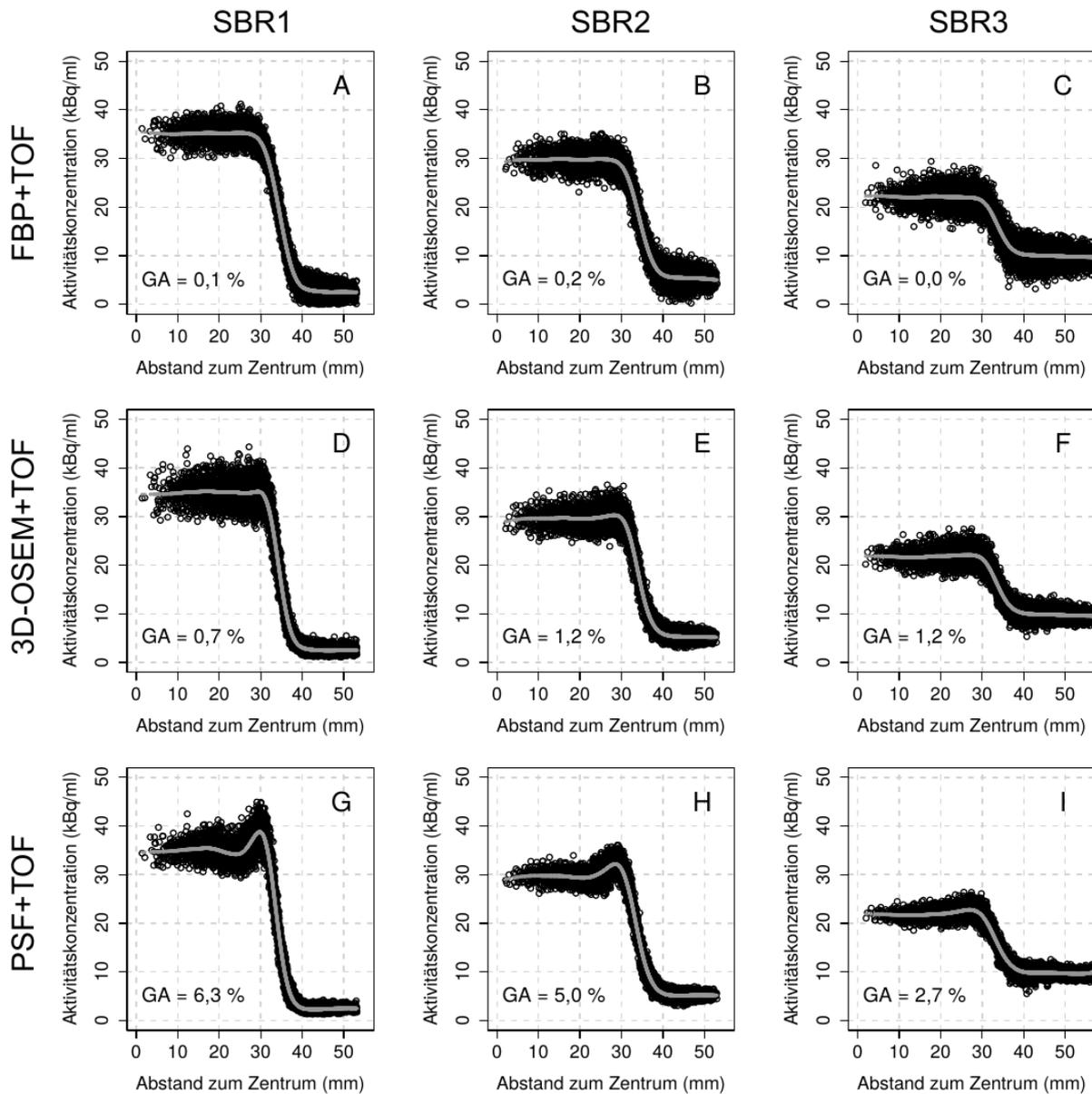
#### 4.1.2 Gibbs-Artefakte

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die radialen Aktivitätskonzentrationsprofile der größten Kugel (70 mm) und kleinsten Kugel (30 mm) in Abhängigkeit vom verwendeten Rekonstruktionsalgorithmus (FBP+TOF vs. 3D-OSEM+TOF vs. PSF+TOF) und SBR. Dabei bildet jedes Profil die Aktivitätsverteilung vom Kugelzentrum bis zum umgebenden Hintergrund ab. Die graue Linie entspricht dem glättenden Spline. Bei SBR1 und SBR2 sind deutliche Kantenüberhöhungen in den Aktivitätskonzentrationsprofilen der PSF-Algorithmen für alle Kugeldurchmesser erkennbar, nicht jedoch bei 3D-OSEM, 3D-OSEM+TOF, FBP oder FBP+TOF. Diese Artefakte, welche am Übergang von der Innenseite zur Oberfläche der Kugel lokalisiert sind, werden auch als *Gibbs-Artefakte* oder *ringing-artifacts* bezeichnet [85]. Bei SBR3 sind diese Artefakte für die PSF-Algorithmen erheblich geringer ausgeprägt. Die Ergebnisse der Quantifizierung der *Gibbs-Artefakte* (GA) für die Kugeln mit dem Durchmesser von 50 mm bzw. 70 mm sind in Tabelle 2 (Anlage 1) dargestellt.

#### 4.1.3 SUVmax

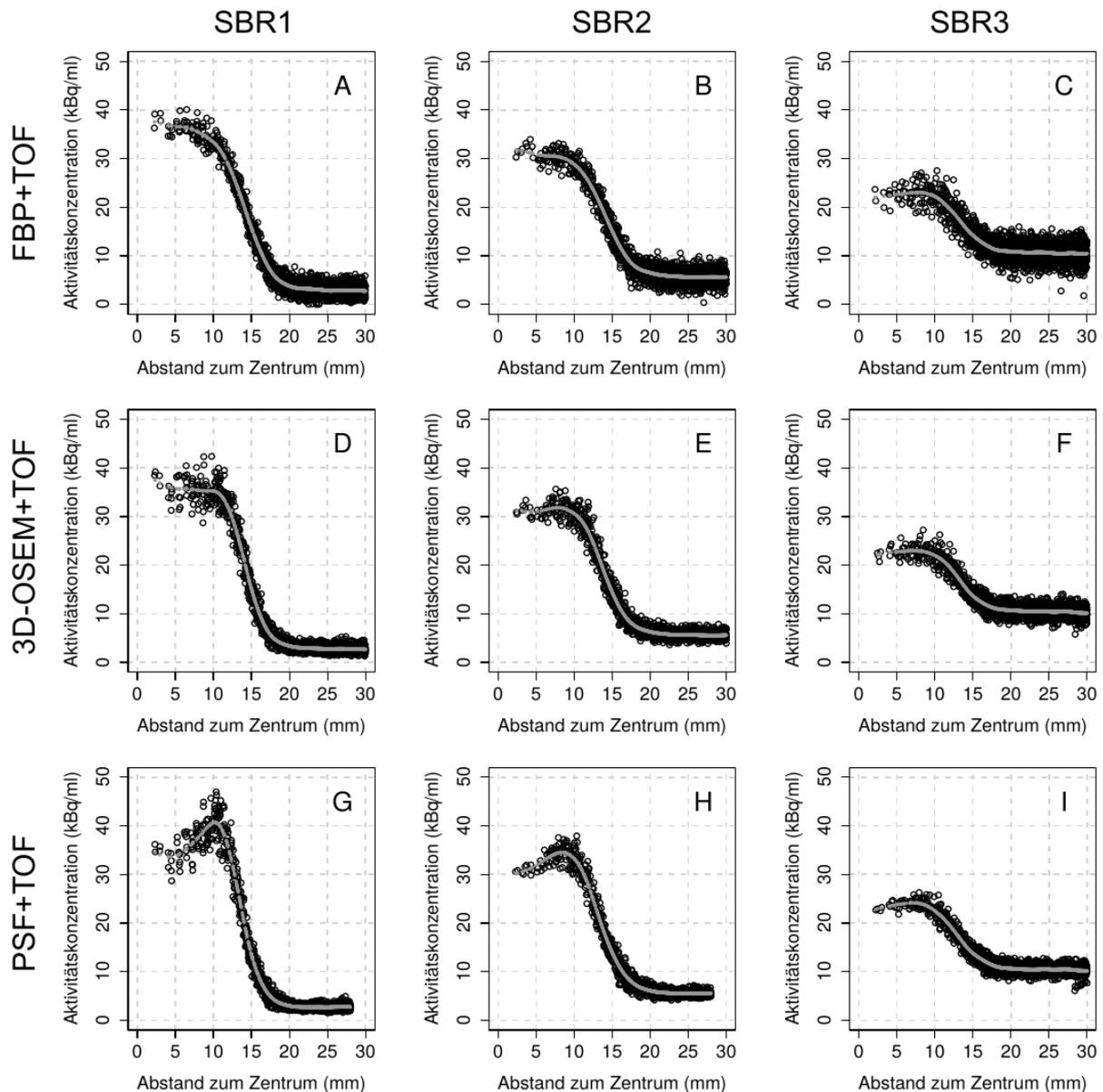
Im Vergleich des SUVmax mit dem Referenz-SUV zeigte der Ein-Stichproben-Wilcoxon-Test signifikante Differenzen für alle Rekonstruktionsalgorithmen und alle SBR (Abbildung 13A-C; jedes  $P < 0,01$ ). Die PSF-Algorithmen führten zu den höchsten mittleren relativen Abweichungen für SBR1 und SBR2 verglichen mit 3D-OSEM, 3D-OSEM+TOF, FBP und FBP+TOF. Für SBR3 wiesen alle Algorithmen vergleichbare SUVmax-Abweichungen auf. Siehe Tabelle 3 (Anlage 2) für Details.

Der SUVmax zeigte im GLM eine signifikante Assoziation mit dem verwendeten Rekonstruktionsalgorithmus (Referenzmethode, 3D-OSEM; jedes  $P < 0,01$ ), dem Kugeldurchmesser ( $P < 0,001$ ), der SBR (Referenz-SBR, SBR1; jedes  $P < 0,001$ ) und der Schichtdicke der rekonstruierten FDG-PET-Bilddaten ( $P < 0,001$ ).



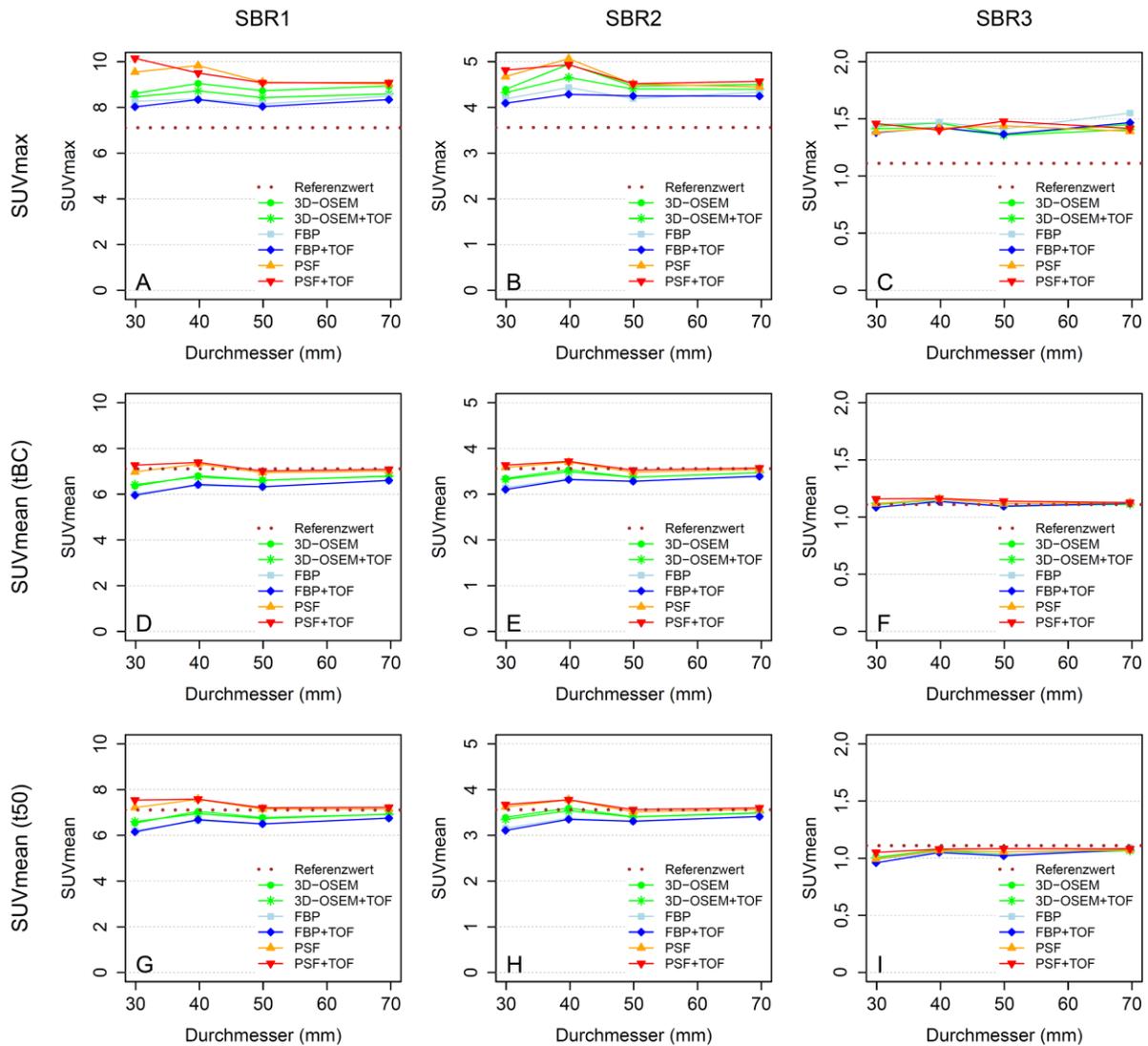
**Abbildung 11: Radiale Aktivitätskonzentrationsprofile für die größte Kugel (70 mm)**

Die radialen Aktivitätskonzentrationsprofile sind in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsalgorithmus und der SBR dargestellt. Nach Rekonstruktion mit PSF+TOF und PSF (*nicht abgebildet*) zeigen sich bei SBR1 und SBR2 artifizielle Überhöhungen an den Kugeloberflächen (*Gibbs-Artefakte*). Bei SBR3 sind hingegen keine Artefakte abzugrenzen. Die grauen Linien entsprechen dem jeweiligen glättenden Spline.



**Abbildung 12: Radiale Aktivitätskonzentrationsprofile für die kleinste Kugel (30 mm)**

Die radialen Aktivitätskonzentrationsprofile sind in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsalgorithmus und der SBR dargestellt. Nach Rekonstruktion mit PSF+TOF und PSF (*nicht abgebildet*) zeigen sich analog zu Abbildung 11 bei SBR1 und SBR2 artifizielle Überhöhungen an den Kugeloberflächen (*Gibbs-Artefakte*). Bei SBR3 sind hingegen keine Artefakte abzugrenzen. Die grauen Linien entsprechen dem jeweiligen glättenden Spline.



**Abbildung 13: SUVmax und SUVmean in Relation zum Referenz-SUV**

SUVmax und SUVmean als eine Funktion des Rekonstruktionsalgorithmus, Kugeldurchmessers und der SBR. Der SUVmean ist basierend auf Segmentation mit *tBC* bzw. *t50* abgebildet.

#### 4.1.4 SUVmean

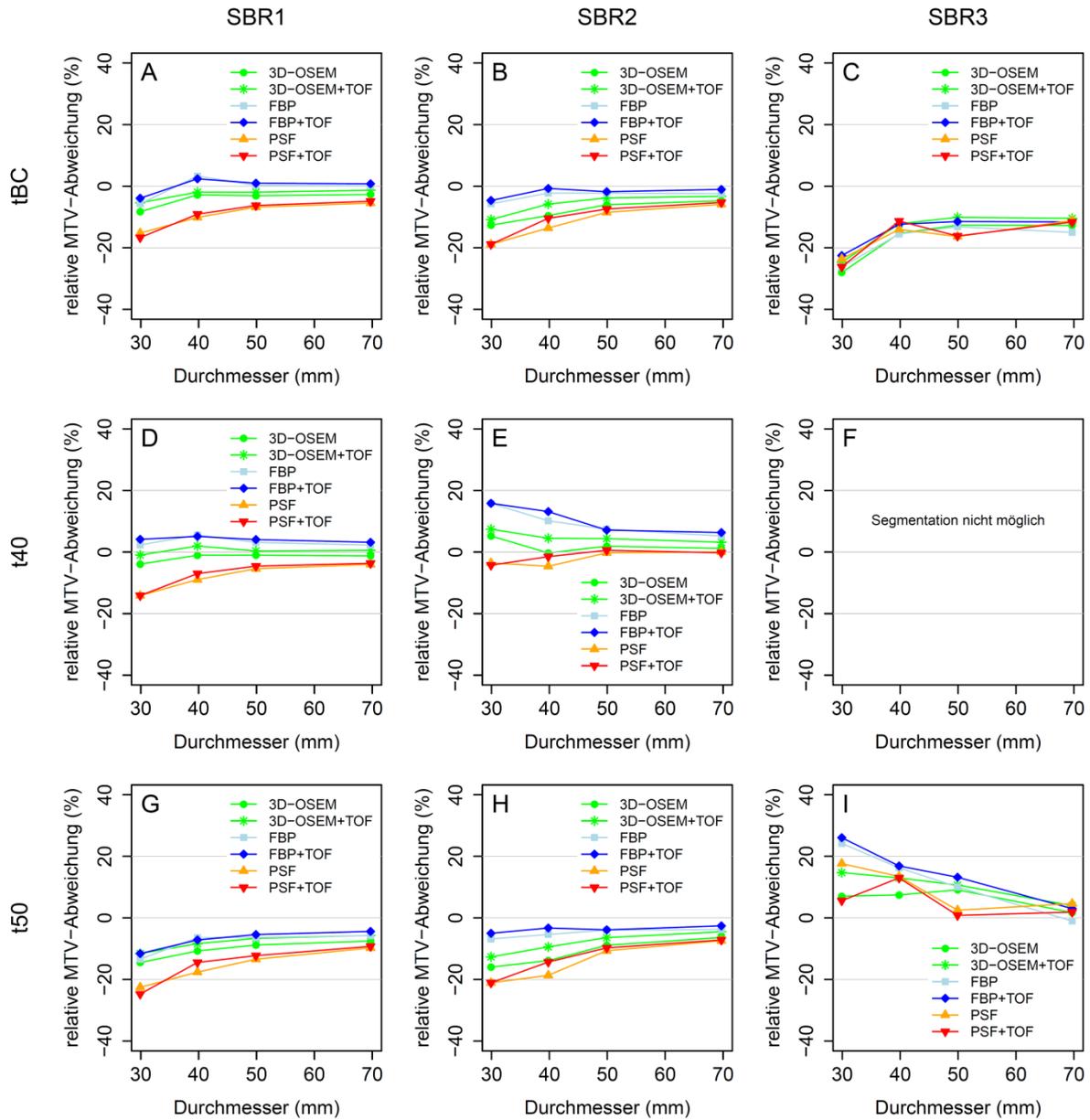
Verglichen mit dem SUVmax zeigte der gemessene SUVmean nach Segmentation mit *tBC* insgesamt eine höhere Übereinstimmung mit dem Referenz-SUV (Abbildung 13D-F). Im Gegensatz zu ersterem lieferten beide PSF-Algorithmen die geringsten mittleren relativen Abweichungen des SUVmean vom Referenz-SUV bei SBR1 sowie SBR2 gegenüber 3D-OSEM, 3D-OSEM+TOF, FBP und FBP+TOF. Für SBR3 ergaben sich wiederum geringere Unterschiede zwischen den untersuchten Rekonstruktionsverfahren. Siehe Tabelle 3 (Anlage 2) für Details. Zu Vergleichszwecken ist in Abbildung 13G-I ebenfalls der SUVmean nach Segmentation mit festem Schwellwert (*t50*) dargestellt.

Im GLM zeigte der SUVmean eine signifikante Assoziation mit dem verwendeten Rekonstruktionsalgorithmus (Referenzmethode, 3D-OSEM; FBP,  $P < 0,05$ ; FBP+TOF,  $P < 0,05$ ; 3D-OSEM+TOF,  $P = 0,7$ ; PSF,  $P < 0,001$ ; PSF+TOF,  $P < 0,001$ ), dem Kugeldurchmesser ( $P < 0,05$ ) und der SBR (Referenz-SBR, SBR1; jedes  $P < 0,001$ ), nicht jedoch mit der Schichtdicke der FDG-PET-Bilddaten ( $P = 0,17$ ).

#### 4.1.5 Relative MTV-Abweichungen vom Referenzvolumen

Abbildung 14 stellt die relativen MTV-Abweichungen nach Segmentation mittels hintergrundadaptierten sowie mittels festen Schwellwerts dar. Insgesamt führte die Anwendung steigender relativer Schwellwerte zu abnehmenden MTV während höhere Abweichungen bei kleineren Kugeln beobachtet wurden. Bei SBR1 und SBR2 boten PSF und PSF+TOF unabhängig von der Segmentationsmethode eine deutliche Unterschätzung des MTV gegenüber 3D-OSEM, 3D-OSEM+TOF, FBP und FBP+TOF. Am geringsten waren diese Abweichungen nach Segmentation mit  $t40$ . Bei SBR3 zeigten sich nur geringe Differenzen zwischen den untersuchten Rekonstruktionsalgorithmen.  $t40$  war nicht anwendbar, wohingegen  $t50$  die geringsten mittleren relativen Abweichungen für PSF und PSF+TOF bewirkte. Eine Übersicht aller Ergebnisse findet sich in Tabelle 4 (Anlage 3).

Das entsprechende GLM zeigte eine signifikante Assoziation der relativen MTV-Abweichungen mit dem jeweiligen Rekonstruktionsalgorithmus (Referenzmethode, 3D-OSEM; FBP,  $P = 0,15$ ; FBP+TOF,  $P < 0,05$ ; 3D-OSEM+TOF,  $P = 0,08$ ; PSF,  $P < 0,01$ ; PSF+TOF,  $P < 0,05$ ), dem Kugeldurchmesser ( $P < 0,001$ ) und der SBR (Referenz-SBR, SBR1; SBR2,  $P < 0,05$ ; SBR3,  $P < 0,001$ ), nicht jedoch mit der Schichtdicke der rekonstruierten FDG-PET-Bilddaten ( $P = 0,2$ ).



**Abbildung 14: Relative MTV-Abweichungen und Rekonstruktionsalgorithmen**

Relative MTV-Abweichungen für alle untersuchten Segmentationsverfahren als Funktion des Rekonstruktionsalgorithmus, Kugeldurchmessers und der SBR.

## 4.2 Explorative Patientenstudie

Die Messwerte für SUVmax, SUVmean, TBR und MTV sind in Tabelle 5 (Anlage 4) aufgeführt. Die intermethodischen Differenzen sowie deren Korrelation mit der TBR wurden separat für PSF und TOF untersucht. Dementsprechend werden nachfolgend jeweils korrespondierende PSF- und non-PSF-Algorithmen (PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF; PSF vs. 3D-OSEM) bzw. TOF- und non-TOF-Algorithmen (PSF+TOF vs. PSF; 3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM) verglichen.

### 4.2.1 Relative Differenzen – PSF- vs. non-PSF-Algorithmen

#### 4.2.1.1 Läsionen mit geringer TBR (<4,8)

##### *PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF*

PSF+TOF bot vergleichbare SUVmax (mediane Differenz, +2,6%;  $P=0,1$ ) und signifikant höhere SUVmean (+4,6%;  $P<0,05$ ) als 3D-OSEM+TOF. Die MTV waren vergleichbar (–2,4%;  $P=0,89$ ).

##### *PSF vs. 3D-OSEM*

PSF zeigte ähnliche SUVmax (+0,7%;  $P=0,73$ ), SUVmean (+1,2%;  $P=0,88$ ) und MTV (+7,1%;  $P=0,08$ ) wie 3D-OSEM.

Die relativen Differenzen sind in Tabelle 6 (Anlage 5) aufgelistet sowie in Abbildung 15 als Boxplots dargestellt.

#### 4.2.1.2 Läsionen mit hoher TBR (>4,8)

##### *PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF*

PSF+TOF wies signifikant höhere SUVmax (mediane Differenz, +9,1%) und SUVmean (+9,7%) sowie geringere MTV (–11,2%; jedes  $P<0,05$ ) als 3D-OSEM+TOF auf.

##### *PSF vs. 3D-OSEM*

PSF zeigte höhere SUVmax (+6,4%) und SUVmean (+5,6%), aber vergleichbare MTV (–9,2%;  $P=0,22$ ) wie 3D-OSEM.

Die Differenzen in SUVmax, SUVmean und MTV für PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF und PSF vs. 3D-OSEM waren signifikant höher in kontrastreichen verglichen mit kontrastarmen Läsionen (Mann-Whitney- $U$ -Test; jedes  $P<0,05$ ).

## 4.2.2 Relative Differenzen – TOF- vs. non-TOF-Algorithmen

### 4.2.2.1 Läsionen mit geringer TBR (<4,8)

#### *PSF+TOF vs. PSF*

PSF+TOF bot signifikant höhere SUVmax (mediane Differenz, +10,4%) und SUVmean (+10,0%), jedoch ähnliche MTV (–15,0%;  $P=0,23$ ) verglichen mit PSF.

#### *3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM*

3D-OSEM+TOF zeigte höhere SUVmax (+8,6%) und SUVmean (+8,8%), aber vergleichbare MTV (–12,1%;  $P=0,55$ ) wie 3D-OSEM.

Die relativen Differenzen sind in Tabelle 7 (Anlage 6) aufgelistet sowie in Abbildung 15 als Boxplots dargestellt. Abbildung 16 zeigt repräsentative Beispiele.

### 4.2.2.2 Läsionen mit hoher TBR (>4,8)

#### *PSF+TOF vs. PSF*

PSF+TOF wies vergleichbare SUVmax (mediane Differenz, +1,8%;  $P=0,2$ ) und höhere SUVmean (+3,5%;  $P<0,05$ ) im Vergleich zu PSF auf. Die MTV waren wiederum vergleichbar (+3,3%;  $P=0,16$ ).

#### *3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM*

3D-OSEM+TOF zeigte ähnliche SUVmax (–0,1;  $P=0,73$ ) und SUVmean (–0,1%;  $P=0,83$ ), jedoch signifikant höhere MTV (+7,8%;  $P<0,05$ ) als 3D-OSEM.

Die Differenzen in SUVmax und SUVmean für PSF+TOF vs. PSF sowie 3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM waren bei geringer TBR signifikant höher als bei hoher TBR (jedes  $P<0,05$ ). Die entsprechenden MTV-Differenzen waren nur tendenziell größer (jeweils  $P=0,09$ ).

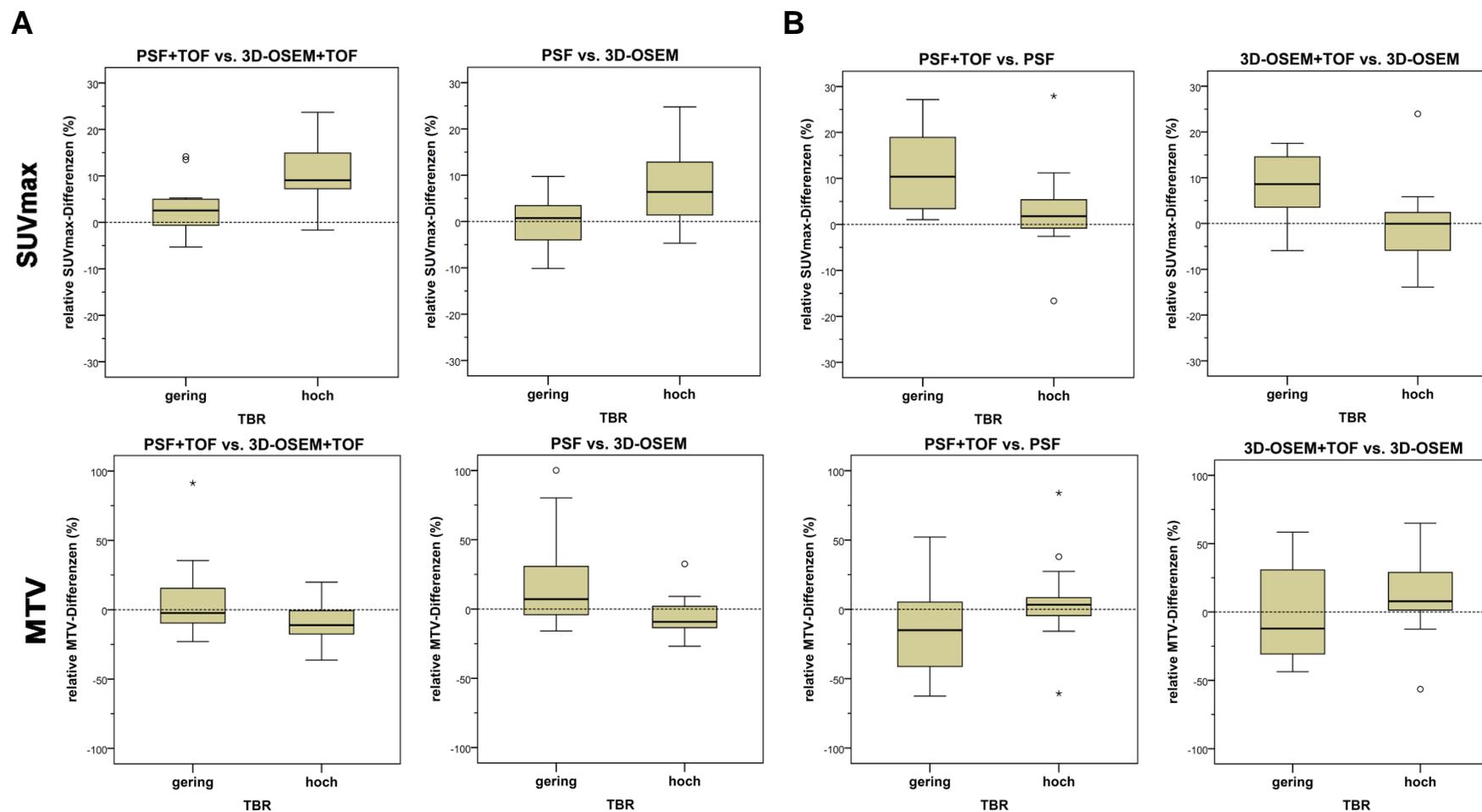
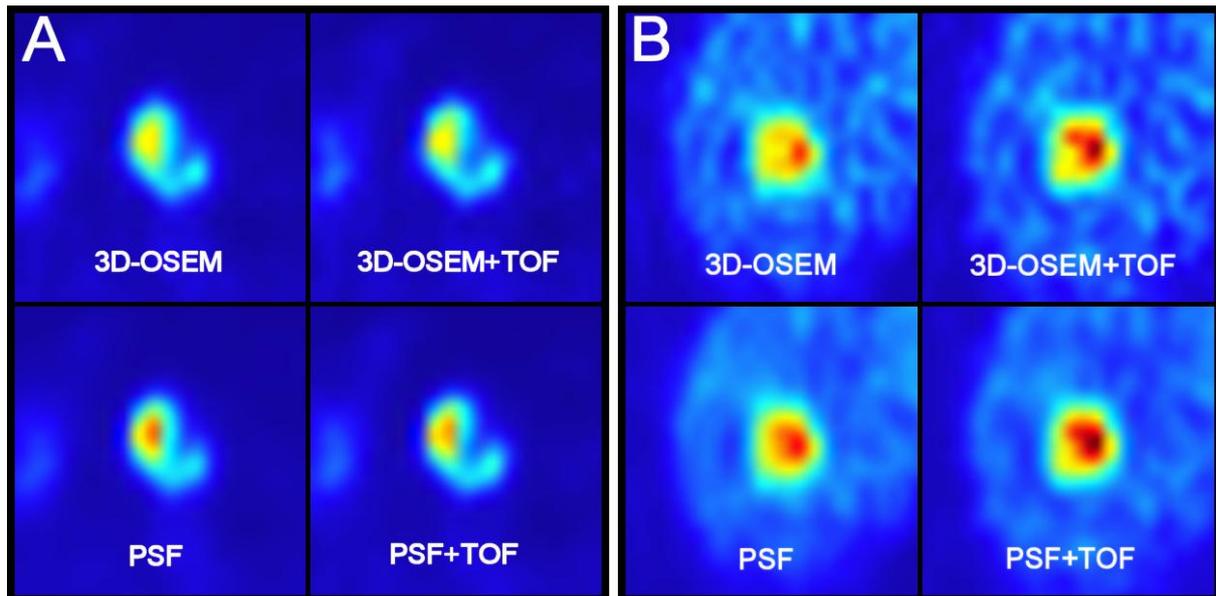


Abbildung 15: Boxplots der relativen SUVmax- und MTV-Differenzen

Boxplots der relativen SUVmax- und MTV-Differenzen in Läsionen mit geringer und hoher TBR. Vergleich von PSF- und non-PSF-Algorithmen (A) bzw. TOF- und non-TOF-Algorithmen (B). Ausreißer sind als Kreise oder Sternchen dargestellt.



**Abbildung 16: Repräsentative Beispiele von Läsionen mit hoher bzw. geringer TBR**

Diese Abbildung zeigt die axialen FDG-PET-Bilder ("jet"-Farbtafel) einer Läsion mit hoher TBR (**A**; TBR, 11,4; Volumen, 10,0 ml) und einer Läsion mit geringer TBR (**B**; TBR, 3,6; Volumen, 7,9 ml) für alle analysierten Rekonstruktionsalgorithmen. Die Fensterung wurde für alle unterschiedlich rekonstruierten Bilddaten vereinheitlicht (jedoch nicht zwischen A und B). Bei hohem Kontrast (**A**) wird der SUVmax insbesondere durch die PSF-Integration erhöht (+22% und +25%), jedoch nur geringfügig durch TOF (+0,2% und +2%). Bei geringem Kontrast (**B**) verhält es sich umgekehrt (PSF, +3% und +4%; TOF, +15% und +16%).

#### 4.2.3 Korrelation der relativen intermethodischen Differenzen mit der TBR

##### 4.2.3.1 PSF- vs. non-PSF-Algorithmen

###### *PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF*

Die relativen Differenzen zwischen PSF+TOF und 3D-OSEM+TOF für SUVmax ( $\rho=0,6$ ) und SUVmean ( $\rho=0,57$ ) waren positiv mit der TBR korreliert, während die MTV-Differenzen eine negative Korrelation aufwiesen ( $\rho=-0,5$ ; jedes  $P<0,01$ ).

###### *PSF vs. 3D-OSEM*

Die relativen Differenzen in SUVmax ( $\rho=0,68$ ) und SUVmean ( $\rho=0,65$ ) zwischen PSF und 3D-OSEM zeigten eine positive Korrelation mit der TBR (jedes  $P<0,001$ ). Die entsprechenden MTV-Differenzen wiesen eine negative Korrelation mit der TBR auf ( $\rho=-0,52$ ;  $P<0,01$ ).

Tabelle 8 (Anlage 7) zeigt Details hierzu. Die Abbildung 17 bietet die entsprechenden Korrelationsplots der relativen SUVmax- und MTV-Differenzen mit der TBR.

#### 4.2.3.2 TOF- vs. non-TOF-Algorithmen

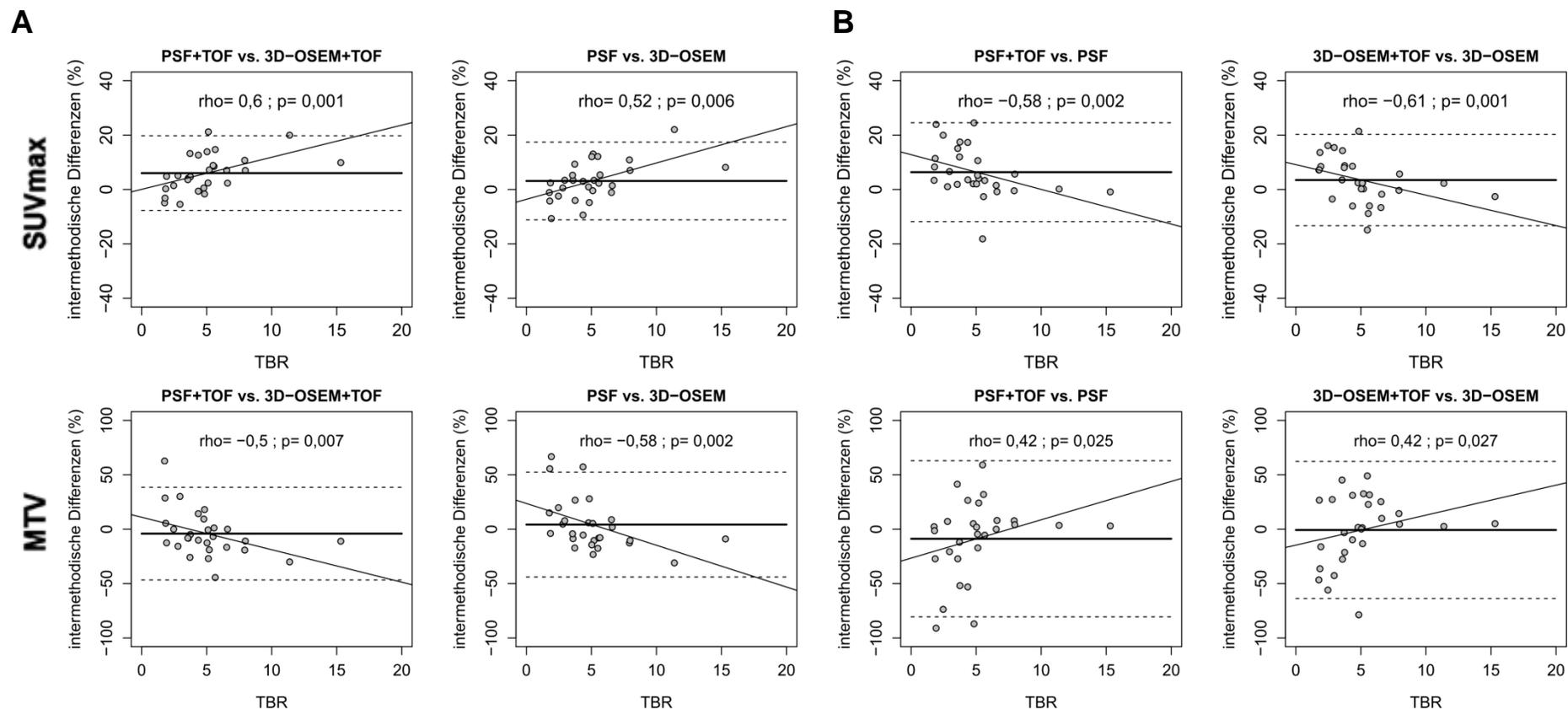
##### *PSF+TOF vs. PSF*

Die relativen Differenzen zwischen PSF+TOF und PSF für SUVmax ( $\rho=-0,58$ ) und SUVmean ( $\rho=-0,54$ ) waren negativ mit der TBR korreliert, während die entsprechenden MTV-Differenzen eine positive Korrelation zeigten ( $\rho=0,42$ ; jedes  $P<0,05$ ).

##### *3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM*

Die relativen Differenzen in SUVmax ( $\rho=-0,61$ ) und SUVmean ( $\rho=-0,59$ ) zwischen 3D-OSEM+TOF und 3D-OSEM wiesen eine negative Korrelation mit der TBR auf, die MTV-Differenzen hingegen waren positiv korreliert ( $\rho=0,42$ ; jedes  $P<0,05$ ).

Siehe Tabelle 9 (Anlage 8) für Details.



**Abbildung 17: Korrelationsplots der relativen SUVmax- und MTV-Differenzen und der TBR**

Korrelationsplots der relativen SUVmax- und MTV-Differenzen zwischen entsprechenden PSF- und non-PSF-Algorithmen **(A)** bzw. TOF- und non-TOF-Algorithmen **(B)** mit der TBR. Die durchgezogenen und gestrichelten Linien entsprechen dem jeweiligen Mittelwert  $\pm 2$  Standardabweichungen.

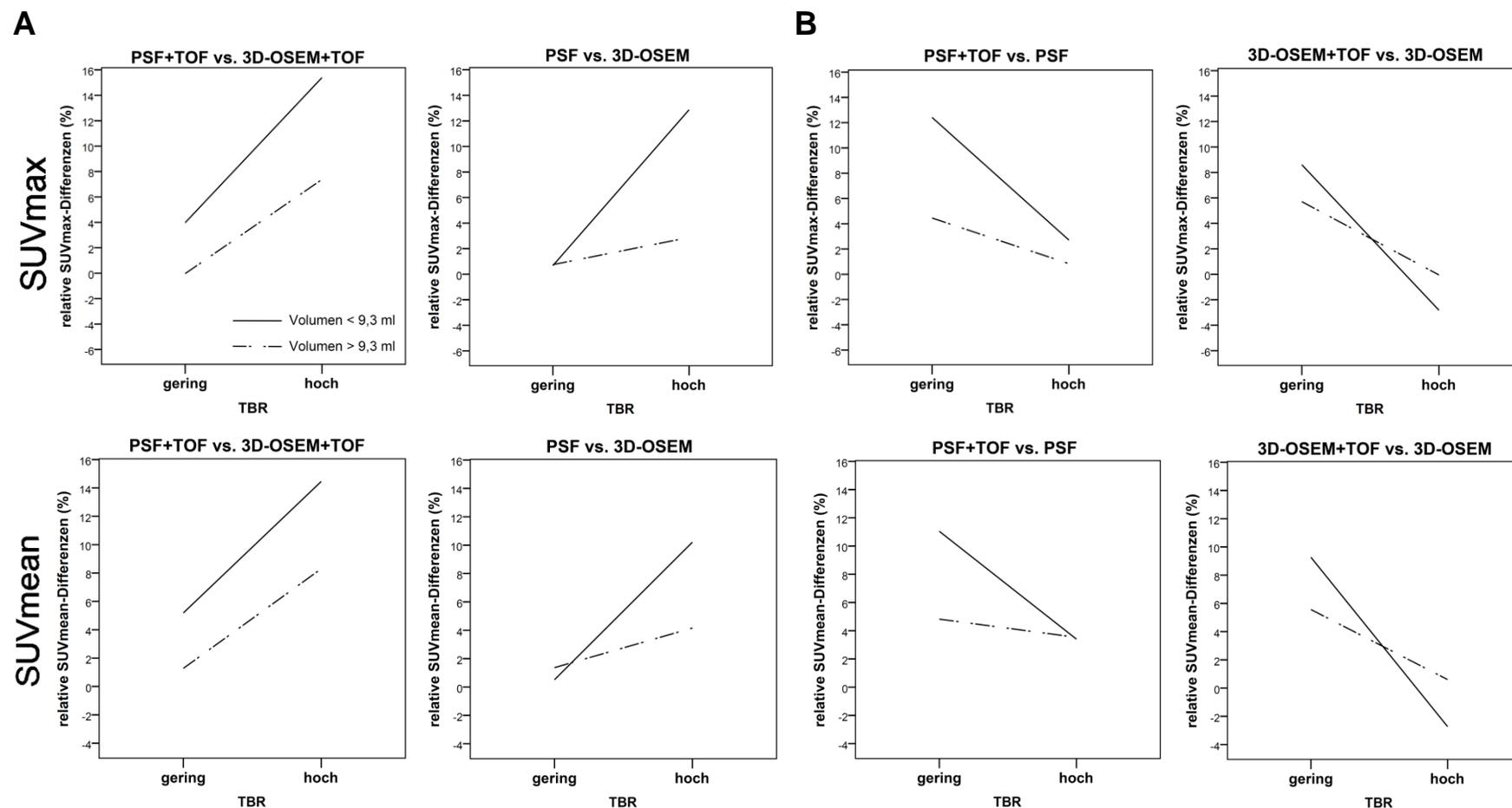
#### 4.2.4 Abhängigkeit der intermethodischen Differenzen vom Läsionsvolumen

Das anatomische Läsionsvolumen betrug zwischen 0,8 bis 60,3 ml (Median, 9,3 ml; IQR, 2,8 bis 29,3 ml). Es bestand eine signifikante Korrelation des Läsionsvolumens mit der TBR in 3D-OSEM rekonstruierten Daten ( $\rho=0,56$ ;  $P<0,01$ ). Läsionen mit hoher TBR waren signifikant größer (Median, 18,5 ml; IQR, 8,1 bis 45,1 ml) als Läsionen mit geringer TBR (Median, 3,7 ml; IQR, 2,1 bis 14,1 ml;  $P<0,01$ ).

Weder die PSF-bedingten SUVmax- oder SUVmean-Differenzen noch die MTV-Differenzen wiesen eine signifikante Korrelation mit dem anatomischen Läsionsvolumen auf (jedes  $P>0,05$ ). Die SUVmax- und SUVmean-Differenzen zwischen TOF- und non-TOF-Algorithmen zeigten eine signifikante negative Korrelation mit dem Läsionsvolumen (jedes  $P<0,05$ ). Die entsprechenden MTV-Differenzen waren nicht mit dem anatomischen Volumen korreliert (jedes  $P>0,05$ ). Details hierzu sind in Tabelle 10 (Anlage 9) zu finden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den PSF- oder TOF-bedingten SUV- oder MTV-Differenzen zwischen kleinen und großen Läsionen gesehen (jedes  $P>0,05$ ).

Die GLM (Tabelle 11 [Anlage 10]) offenbarten eine signifikante Assoziation der SUVmax- und SUVmean-Differenzen zwischen PSF- und non-PSF-Algorithmen mit der TBR (alle  $P<0,001$ ), aber nicht mit dem Läsionsvolumen (alle  $P>0,5$ ). Die Interaktion zwischen TBR und Volumen war signifikant (alle  $P<0,05$ ; Abbildung 18A). Aufgrund der fehlenden Korrelation der intermethodischen MTV-Differenzen mit der TBR wurde auf entsprechende GLM verzichtet.

Die TOF-bedingten SUVmax- und SUVmean-Differenzen waren mit der TBR assoziiert oder zeigten eine Tendenz (PSF+TOF vs. PSF,  $P<0,05$  /  $P=0,066$ ; 3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM,  $P=0,054$  /  $P<0,05$ ). Eine signifikante Assoziation nicht mit dem anatomischen Volumen bestand nicht (alle  $P>0,05$ ). Die Interaktion zwischen TBR und Läsionsvolumen war nicht signifikant (alle  $P>0,05$ ; Abbildung 18B).



**Abbildung 18: Interaktionsplots zwischen der TBR und dem Läsionsvolumen**

Interaktionsplots der TBR und des Läsionsvolumens in der Assoziation mit relativen SUVmax- und SUVmean-Differenzen zwischen PSF- und non-PSF-Algorithmen (**A**) bzw. TOF- und non-TOF-Algorithmen (**B**). Die TBR und das Läsionsvolumen wurden jeweils nach ihrem Medianwert binarisiert. Insgesamt kann in kleineren Läsionen ein deutlicherer Effekt der TBR auf SUVmax- und SUVmean-Differenzen gesehen werden. Diese Interaktion zwischen der TBR und dem Läsionsvolumen ist an nicht-parallelem Verlauf der schwarzen und gestrichelten Linien erkennbar.

## 5. Diskussion

### 5.1 Phantommessungen

#### 5.1.1 Räumliche Auflösung

Die räumliche Auflösung wurde für jede SBR unter Verwendung radialer Aktivitätsprofile bestimmt. Für PSF+TOF wurde über alle untersuchten Kugelgrößen eine signifikant höhere Auflösung (bis zu 4,0 mm) verglichen mit PSF, 3D-OSEM, 3D-OSEM+TOF, FBP und FBP+TOF beobachtet. Die Unterschiede zeigten sich jedoch abhängig von der SBR – auch für die untersuchten OSEM-Algorithmen. Grund hierfür ist am ehesten die kontrastabhängige Konvergenz iterativer Rekonstruktionsalgorithmen. Dieser Umstand legt eine Anpassung der Rekonstruktionsparameter für jede SBR nahe. Dies wäre für klinische Läsionen jedoch nicht umsetzbar, da diese Strukturen eine große Spannweite von Kontrastverhältnissen aufweisen können und eine Optimierung der Rekonstruktionsparameter für alle SBR zu einem Zeitpunkt nicht möglich ist. Entsprechend der klinischen Routine verwendeten wir deshalb die jeweiligen Voreinstellungen des Herstellers.

Abweichend von der vorliegenden Auswertung empfiehlt die *National Manufacturers Association* (NEMA) für die Bestimmung der räumlichen Auflösung einen standardisierten Phantomaufbau mit 6 Punktquellen von jeweils < 1 mm Durchmesser umgeben von Luft. Die räumliche Auflösung wird anschließend aus der gemittelten Halbwertsbreite mehrerer eindimensionaler Aktivitätsprofile bestimmt [86]. Basierend auf diesem Protokoll wurde die höchste Auflösung des verwendeten Scanners mit 4,4 mm (bei 1 cm Entfernung vom Zentrum des FOV) bzw. 5,3 mm (bei 10 cm) für die FBP und 2,6 / 2,5 mm für PSF ermittelt [31]. Diese Werte wurden jedoch unter idealisierten Bedingungen (kein streuendes Medium und fehlende Hintergrundaktivität) zum Zweck des Vergleichs verschiedener Scanner untereinander erhoben und sind nicht direkt mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar. Darüber hinaus erlaubt dieses Messprotokoll keine Untersuchung größerer Volumina und stellt nicht den soeben diskutierten Einfluss unterschiedlicher SBR heraus.

#### 5.1.2 Gibbs-Artefakte

Die radialen Aktivitätsprofile der mittels PSF-Verfahren rekonstruierten Bilddaten offenbarten Kantenüberhöhungen an der Kugeloberfläche. Diese als *Gibbs-Artefakte* bezeichneten Signalüberhöhungen sind für Rekonstruktionsalgorithmen mit PSF-Integration vorbeschrieben [87]. Sie treten nach Fourier-Transformation einer Sprungstelle in der zugrundeliegenden Funktion auf, wobei ihr absoluter Betrag durch die Höhe der Unstetigkeit (entspricht in der vorliegenden Auswertung der SBR) und die räumliche Auflösung bestimmt wird [88]. Die relative Höhe hingegen ist nur von der Auflösung abhängig (zunehmende

Artefakte mit abnehmender FWHM) – weshalb sie nur bei SBR1 und SBR2 sichtbar waren (Abbildungen 11 und 12). Auch die Quantifizierung der Artefakte ( $GA$ ) offenbarte eine direkte Abhängigkeit vom Kontrastverhältnis (Tabelle 2 [Anlage 1]). Bei SBR1 betrug  $GA$  für PSF+TOF für die größte Kugel (Durchmesser, 70 mm) 6,3% der Höhe des geglätteten Aktivitätsprofils, bei SBR2 noch 5,0%, und sank bis auf 2,7% ab (SBR3). Auch für die 50 mm-Kugel zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Da der Durchmesser der beiden kleineren Kugeln zu gering war, um das lokale Minimum des glättenden Splines zu bestimmen, war eine Quantifizierung der *Gibbs*-Artefakte hier nicht möglich. Abbildung 12 lässt jedoch auch für diese Kugelgröße bei hohem Kontrast entsprechende Artefakte erkennen, welche bei niedrigem Kontrast praktisch nicht detektierbar sind. In der Vergangenheit wurden bereits einige Ansätze diskutiert, um die *Gibbs*-Artefakte zu minimieren – entweder durch die methodische Trennung der Bildrekonstruktion von der PSF-Kompensation oder durch Aufteilung der Rohdaten, um die Unstetigkeit und damit die resultierenden Artefakte zu reduzieren [85, 89].

Die Kantenüberhöhungen sind ihrerseits ursächlich für einen höheren Kontrast – ein Effekt, der sich neben der bereits diskutierten verbesserten räumlichen Auflösung in einer optimierten Bildqualität infolge eines günstigeren Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) zeigen könnte [32]. Schaefferkoetter *et al.* und Kadrmas *et al.* berichteten von einer verbesserten visuellen Detektion von simulierten Läsionen verglichen mit der OSEM-basierten Bildrekonstruktion – insbesondere bei Kombination von PSF und TOF sowie für kleine und gering anreichernde Läsionen [33, 90]. Wie oben erläutert, stehen die aktuellen Ergebnisse jedoch nicht mit diesen Beobachtungen im Einklang, offenbarten sie doch nur bei höherem Kontrast eine verbesserte räumliche Auflösung. Dem Effekt unterschiedlicher Kontrastverhältnisse sollte deshalb bei der Bewertung des Einflusses der PSF-Rekonstruktionsverfahren sowohl auf die visuelle als auch die quantitative FDG-PET-Auswertung besondere Aufmerksamkeit gelten.

### 5.1.3 SUVmax

Der SUVmax wies eine signifikante Abhängigkeit von dem verwendeten Rekonstruktionsverfahren, dem Kugeldurchmesser, der Schichtdicke sowie der SBR auf. Als direkte Konsequenz der *Gibbs*-Artefakte resultierten die PSF-Algorithmen verglichen mit 3D-OSEM- und FBP-basierten Daten bei SBR1 und SBR2 in einer signifikant höheren Abweichung des SUVmax vom Referenz-SUV (bis zu +40% für die kleinste Kugel). Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit Phantommessungen von Prieto *et al.*, welche unter Verwendung des gleichen PET/CT-Scanners (Siemens Biograph mCT 64) Kugeldurchmesser von 10,1 bis 37,6 mm untersuchten. Die Autoren verglichen ebenfalls

PSF+TOF, PSF, OSEM und FBP und beobachteten SUVmax-Abweichungen vom Referenz-SUV in einer ähnlichen Größenordnung [77].

Jedoch gilt es bei der Bewertung dieser Ergebnisse zu beachten, dass der SUVmax keinen tatsächlichen Referenzwert besitzt, da er deutlich von Ausreißern und einer inhomogenen Tracerverteilung beeinflusst sein kann und deshalb nicht repräsentativ für die Aktivitätskonzentration innerhalb der Kugeln sein muss. Nichtsdestotrotz stellt der SUVmax momentan den meistgebräuchlichen quantitativen Parameter hinsichtlich prognostischer Abschätzungen, Beurteilung eines Therapieansprechens und der schwellwertabhängigen Zielvolumendefinition in der Onkologie dar [84, 91-95]. Insofern können Differenzen des SUVmax infolge unterschiedlicher Rekonstruktionsverfahren von substantieller klinischer Bedeutung sein – sei es in der Dignitätsbeurteilung möglicher Lymphknotenmetastasen [78], in multizentrischen Studien oder seriellen FDG-PET-Untersuchungen.

### 5.1.4 SUVmean

Im Vergleich zum SUVmax wies der SUVmean über alle Rekonstruktionsalgorithmen geringere Abweichungen vom Referenz-SUV auf (bis zu +16,3% für die kleinste Kugel). Diese Abweichungen stimmen gut mit Messungen von Kupferschläger *et al.* überein, die 20 Läsionen (Durchmesser, 14 bis 34 mm) von 11 onkologischen Patienten untersuchten. Im Vergleich des PSF+TOF mit dem 3D-OSEM-Algorithmus zeigten sich SUVmean-Differenzen von +20% für Volumina > 10 ml (d. h. Durchmesser > 27 mm) [96]. Jedoch wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dadurch gemindert, dass die Autoren eine andere Segmentationsmethode (fester Schwellwert von 40% des SUVmax) und Läsionen mit variablen SBR untersuchten – entsprechend unserer Analyse zwei signifikanten Einflussgrößen in Bezug auf den SUVmean. In der vorgenannten Studie von Prieto *et al.* wurde die Assoziation des SUVmean innerhalb einer Isokontur entsprechend 50% des SUVmax (genannt SUV50) mit verschiedenen Rekonstruktionsverfahren (FBP, OSEM, PSF, PSF+TOF) untersucht. PSF+TOF bot unter allen Verfahren die geringste relative Abweichung vom Referenzwert (Median, 0,3%;  $P=0,34$ ) [77]. Auch in der vorliegenden Auswertung zeigte sich unter vergleichbaren Bedingungen (Segmentation mit  $t50$ ) die geringste relative Abweichung für PSF+TOF (Mittelwert, -2,6%;  $P=0,14$ ).

### 5.1.5 MTV

Die Volumenabgrenzung basierte auf einem hintergrundadaptierten Schwellwert entsprechend den Empfehlungen der *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) [84]. Da darüber hinaus feste relative Schwellwerte weiterhin Anwendung finden [97], wurde zum Vergleich außerdem die Segmentation mittels drei verschiedener relativer Schwellwerte

untersucht. Bei hohem Kontrastverhältnis zeigten alle Segmentationsverfahren für PSF- bzw. PSF+TOF-rekonstruierte Bilddaten signifikant höhere MTV-Abweichungen vom Referenzvolumen als für 3D-OSEM / 3D-OSEM+TOF und FBP / FBP+TOF.

Knäusl *et al.* untersuchten 9 Lungenkarzinomherde mit Zielvolumina von 0,3 bis 11,5 ml und berichteten von bis zu 39% geringeren MTV für PSF-rekonstruierte Bilddaten (ebenso Siemens TrueX<sup>®</sup>-Algorithmus) im Vergleich zu OSEM [76]. Für die kleinste Kugel in der aktuellen Studie (14 ml) ergab die Abgrenzung mit *t40* nur Differenzen von 9% zwischen PSF und OSEM. Durch Extrapolation der Daten in Abbildung 14 (SBR1, *t40*) zu geringeren Volumina würden jedoch vergleichbare Unterschiede zwischen PSF und OSEM resultieren wie von Knäusl *et al.* berichtet.

In einer weiteren Studie zeigten Knäusl *et al.*, dass für die Abgrenzung des wahren Kugelvolumens unter Verwendung PSF-rekonstruierter Bilddaten ein niedrigerer relativer Schwellwert nötig ist als für die OSEM-basierte Rekonstruktion [98]. Dass laut dieser Publikation eine höhere SBR mit höheren Schwellwertdifferenzen zwischen PSF und OSEM einhergeht, zeigte sich auch in der vorliegenden Auswertung an zunehmenden relativen MTV-Differenzen zwischen diesen Algorithmen von SBR3 zu SBR1 (Abbildung 14). Knäusl *et al.* zeigten, dass MTV-Abweichungen infolge erhöhten SUV<sub>max</sub> in mittels PSF rekonstruierten Bilddaten durch Anpassung des relativen Schwellwertes an das gewählte Rekonstruktionsverfahren minimiert werden können [76]. Dieser Ansatz wurde jedoch nur an Lungenrundherden demonstriert (mit typischerweise hohem Kontrastverhältnis zum gesunden Parenchym). Da die aktuellen Ergebnisse die Bedeutung einer differenzierten Betrachtung der PSF-bedingten MTV-Abweichungen unter Berücksichtigung der jeweiligen SBR unterstreichen, ist es fraglich, ob ein solcher Ansatz auch unter klinischen Bedingungen ein zuverlässiges und praktikables Vorgehen darstellen könnte.

### 5.1.6 Limitationen

Eine Limitation der vorliegenden Phantommessungen ist die Verwendung von Kugeleinsätzen mit kalten Wänden, das heißt solchen ohne Traceraktivität. Diese kalten Wände bedingen einen Fehler in der Volumenabgrenzung durch schwellwertabhängige Verfahren, welcher von der Wanddicke, der räumlichen Auflösung sowie dem Kontrastverhältnis abhängt [81]. Dieser Fehler ist bei hohem Kontrast jedoch sehr gering. Deshalb wird die Beobachtung, die PSF-Verfahren führten bei schwellwertabhängiger Segmentation besonders bei hohem Kontrast zu einer Unterschätzung des MTV, nicht von diesen kalten Wänden beeinflusst. Anders verhält es sich bei geringem Kontrastverhältnis (SBR3). Zum einen ergab die Segmentation nach *tBC* in dieser Konstellation keine nennenswerten Unterschiede zwischen den PSF-basierten Algorithmen und den verbleibenden Verfahren. Zum anderen resultierte diese Abgrenzung für alle untersuchten

Kugeldurchmesser und Rekonstruktionsalgorithmen in zu geringen MTV. Diese Beobachtung ist hauptsächlich durch die kalten Kugelwände bedingt. Da der hintergrundadaptierte Schwellwert für klinische Zielläsionen, d. h. solche ohne kalte Wände, optimiert ist, resultiert die Abgrenzung unter den gegebenen Bedingungen bei niedriger SBR in einer Unterschätzung des MTV [71]. Alternativ könnten Kugeln ohne kalte Wände verwendet werden, wie durch Bazañez-Borgert *et al.* gezeigt [99]. Das entscheidende Ergebnis jedoch, dass die MTV-Abgrenzung nach *tBC* bei geringem Kontrastverhältnis keine relevanten Unterschiede zwischen den unterschiedlich rekonstruierten Bilddaten aufzeigt, konnte auch unter den gegebenen Bedingungen erhoben werden.

In diesem Zusammenhang sei jedoch auf eine weitere Limitation hingewiesen, welche in der alleinigen Verwendung schwellwertbasierter Segmentationsalgorithmen besteht. Die ermittelten MTV-Abweichungen sind deshalb letztlich auch nur für solche Verfahren repräsentativ. Alternativ könnten schwellwertunabhängige Verfahren (z.B. [68-70, 100-102]) die Genauigkeit der Volumenabgrenzung auch für mittels PSF rekonstruierte Bilddaten verbessern. Solche Algorithmen sind an unserer Einrichtung jedoch nicht verfügbar und konnten deshalb nicht untersucht werden.

## 5.2 Explorative Patientenstudie

### 5.2.1 Relative SUV-Differenzen

#### 5.2.1.1 PSF- vs. non-PSF-Algorithmen

Die explorative Patientenstudie offenbarte vielfältige Effekte einer Integration von PSF und TOF in die Bilddatenrekonstruktion auf die Quantifizierung. Die resultierenden Differenzen wurden besonders sichtbar nach der Trennung der Zielläsionen entsprechend ihrer TBR gemessen in 3D-OSEM rekonstruierten Bilddaten. In Läsionen mit hoher TBR boten sowohl PSF+TOF als auch PSF signifikant höhere SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>mean</sub> als die jeweiligen non-PSF-Algorithmen. Diese Differenzen waren etwas höher für PSF+TOF (SUV<sub>max</sub> / SUV<sub>mean</sub>, PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF, +9,1% / +9,7%) als für PSF alleine (PSF vs. 3D-OSEM, +6,4% / +5,6%). Knäusl *et al.* untersuchten in der bereits genannten Studie 9 Lungenherde und berichteten von noch höheren SUV<sub>max</sub>- und SUV<sub>mean</sub>-Differenzen von durchschnittlich etwa 20% zwischen PSF und OSEM [76]. Dies könnte durch typischerweise höhere TBR pulmonaler Läsionen mit entsprechend deutlicheren SUV-Differenzen sowie aufgrund einer größeren Varianz („noise level“) durch ein höheres Produkt aus Iterationen und Subsets bedingt sein (4 Iterationen, 21 Subsets). Akamatsu *et al.* analysierten die SUV in 41 Lymphknotenmetastasen und beobachteten SUV<sub>max</sub>-/ SUV<sub>mean</sub>-Differenzen in Höhe von etwa +40% / +25% zwischen PSF+TOF und OSEM+TOF bzw. PSF und OSEM. Die Differenzen nahmen auch hier mit zunehmender Anzahl von Iterationen zu [78].

In der vorliegenden Analyse zeigten sich diese PSF-bedingten SUV-Differenzen jedoch in signifikanter positiver Korrelation mit der TBR und entsprechend signifikant geringere Differenzen bei niedriger TBR. Diese Beobachtungen stützen die Erkenntnisse der Phantommessungen und dürften auf die bereits diskutierten *Gibbs*-Artefakte bei hohem Kontrastverhältnis zurückzuführen sein. Sie sind in klinischen FDG-PET-Datensätzen aufgrund inhomogener Tarcerverteilungen innerhalb der Läsionen, unbekannter wahrer Läsionsgrenzen und uneinheitlicher Läsionsgrößen jedoch weitaus schwieriger zu identifizieren oder gar zu quantifizieren.

Denkbar wäre jedoch folgende Situation in der Beurteilung des Therapieansprechens von Lebermetastasen: Das gesunde Leberparenchym bietet typischerweise einen mittleren SUV von 2,5. Eine Metastase mit einem SUV<sub>max</sub> von 15 entspräche in diesem Fall einer relativ hohen TBR – und entsprechend würde der SUV aufgrund von *Gibbs*-Artefakten überschätzt werden. Würde es therapiebedingt zu einem Abfall des SUV<sub>max</sub> auf 5 kommen, wären posttherapeutisch im Grunde keine *Gibbs*-Artefakte mehr vorhanden. Die Beurteilung des Therapieansprechens könnte demnach beeinträchtigt werden, da die gemessene SUV-Differenz größer als die tatsächliche Differenz wäre.

Somit unterstreichen die aktuellen Ergebnisse, dass quantitative Analysen für die Bestrahlungsplanung, für Follow-up- oder multizentrische Studien nicht nur durch unterschiedliche Rekonstruktionsparameter verzerrt werden können. Auch im Vergleich von Zielläsionen verschiedener Organe (z.B. Lunge und Leber) oder einer Läsion mit wechselnden TBR im zeitlichen Verlauf können die aktuellen Beobachtungen von Bedeutung sein.

### **5.2.1.2 TOF- vs. non-TOF-Algorithmen**

Die Integration der TOF-Analyse führte zu SUVmax- und SUVmean-Differenzen vergleichbar mit jenen der PSF-Algorithmen. Diese wurden jedoch in Läsionen mit geringer TBR beobachtet, während kontrastreiche Läsionen signifikant geringer von TOF beeinflusst wurden. Diese gegensätzlichen Befunde könnten die fehlende Korrelation der Unterschiede zwischen kombiniertem PSF+TOF und 3D-OSEM (non-PSF, non-TOF) und der TBR erklären. Hier kann über die gesamte Spannweite der TBR eine Zunahme der SUV beobachtet werden (*Korrelationsplots nicht dargestellt*). Die Phantommessungen ließen zunächst nur geringe Unterschiede in SUV- und MTV-Abweichungen zwischen TOF- und non-TOF-Rekonstruktionsverfahren erkennen – wenngleich sowohl die untersuchten Kontrastverhältnisse als auch die unterschiedlichen Kugel- bzw. Läsionsvolumina zwischen beiden Teilauswertungen Übereinstimmungen zeigen. Die explorative Patientenstudie unterstreicht somit zusätzlich, dass bei unterschiedlichen Kontrastverhältnissen auch eine differenzierte Bewertung von PSF+TOF und PSF notwendig wird.

Für klinische Daten liegen bisher kaum Untersuchungen zum unabhängigen Einfluss der TOF-Analyse auf SUV-Werte vor. In der obengenannten Studie berichteten Akamatsu *et al.* SUVmax- und SUVmean-Differenzen von nur +2% bis +3% zwischen PSF+TOF und PSF bzw. OSEM+TOF und OSEM – vermutlich aufgrund der relativ hohen TBR der analysierten Lymphknoten. Nichtsdestotrotz wurde, in Übereinstimmung mit den aktuellen Befunden, eine TOF-bedingte SUVmax-Zunahme v.a. in Läsionen mit geringem SUVmax beobachtet [78]. Schaefferkoetter *et al.* untersuchten die SNR FDG-avidier Foci, welche künstlich zu FDG-PET-Datensätzen von 23 Patienten hinzugefügt wurden. Die Autoren fanden zunehmende SNR von OSEM+TOF über PSF und PSF+TOF gegenüber OSEM. Analog zu der vorliegenden Auswertung wurde in Läsionen mit geringer Zählrate (20.000 vs. 60.000 Counts) eine höhere relative SNR-Zunahme für OSEM+TOF gegenüber OSEM gemessen [33].

### 5.2.2 Relative MTV-Differenzen

Die MTV-Abgrenzung wurde mittels SUVmax-abhängiger Schwellwertfindung vorgenommen. Dementsprechend zeigten die PSF-Algorithmen bei hoher TBR kleinere MTV als die jeweiligen non-PSF-Verfahren (PSF+TOF,  $-11,2\%$ ; PSF,  $-9,2\%$ ). Hingegen wurden bei geringem Kontrastverhältnis für PSF+TOF vergleichbare MTV wie für 3D-OSEM+TOF gemessen ( $-2,4\%$ ). PSF bot sogar etwas höhere MTV als 3D-OSEM ( $+7,1\%$ ). In der obengenannten Studie von Knäusl *et al.* fanden die Autoren in Lungenherden entsprechend den bereits zitierten hohen SUVmax-Differenzen zwischen PSF und OSEM ebenso höhere MTV-Differenzen von etwa  $-20\%$  [76]. Im Gegensatz zu PSF führte die TOF-Integration bei geringer TBR zu kleineren MTV, während bei hohem Kontrast (etwas) höhere MTV als für non-TOF-Algorithmen gemessen wurden.

Schlussfolgernd ist Vorsicht geboten, wenn die Volumendefinition basierend auf PSF- oder TOF-rekonstruierten Bilddaten vorgenommen wird, da eine mögliche Konsequenz bei Anwendung in der Bestrahlungsplanung die unzureichende Dosisabdeckung peripherer Tumoranteile wäre. In Abhängigkeit von der jeweiligen TBR muss mit SUV- und MTV-Differenzen v.a. durch PSF oder TOF gerechnet werden. Dies gilt insbesondere für hepatische Zielläsionen, welche eine Spannweite von Kontrastverhältnissen aufweisen, in der sowohl PSF- als auch TOF-bedingte Effekte relevant sein können.

### 5.2.3 Abhängigkeit der intermethodischen Differenzen vom Läsionsvolumen

Die beobachtete positive Korrelation der Läsionsgröße mit der TBR dürfte v.a. auf Partialvolumeneffekte zurückzuführen sein, welche insbesondere in kleineren Läsionen zu beachten sind und direkt die TBR beeinflussen [103, 104]. Die SUVmax- und SUVmean-Differenzen zwischen TOF- und non-TOF-, jedoch nicht zwischen PSF- und non-PSF-Algorithmen, wiesen zudem eine negative Korrelation mit dem Läsionsvolumen auf. Deshalb untersuchten wir die Assoziation des anatomischen Läsionsvolumens mit der TBR und den SUV- und MTV-Differenzen mittels GLM.

Für die PSF-Integration zeigten die GLM keine Assoziation zwischen SUV-Differenzen und dem Läsionsvolumen, wohingegen eine hochsignifikante Assoziation mit der TBR beobachtet wurde. Außerdem zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen der TBR und dem Läsionsvolumen, d.h. der Effekt der TBR auf PSF-bedingte SUV-Differenzen ist wiederum von der Läsionsgröße abhängig (stärkere Effekte bei kleinen Läsionen).

Auch für die TOF-Integration konnte nach Adjustierung für das Läsionsvolumen eine signifikante oder tendenzielle Assoziation beobachtet werden. Im Vergleich zu PSF zeigten die Interaktionsplots auch hier einen ähnlichen Einfluss des Läsionsvolumens. Die entsprechenden GLM wiesen für den Interaktionsterm jedoch keine Signifikanz aus –

vermutlich bedingt durch eine hohe Varianz der SUV-Differenzen in Kombination mit einer geringen Fallzahl. Diese Abhängigkeit der TOF-bedingten Effekte von dem Läsionsvolumen ist in Übereinstimmung mit früheren Studien, welche ebenso einen stärkeren Einfluss des TOF in kleineren Läsionen fanden [38, 105].

### 5.2.4 Limitationen

Die Auswertung ist insgesamt durch den retrospektiven Einschluss von lediglich 15 Patienten mit 28 Zielläsionen limitiert, wodurch die Ergebnisse durch relativ große Interquartilsabstände charakterisiert sind.

Noch nicht abschließend geklärt ist, inwieweit die erhobenen MTV-Differenzen in der klinischen Praxis zu berücksichtigen sind. Bei strikt am SUVmax orientierter Volumenabgrenzung (ohne Hintergrundkorrektur), wie sie in der vorliegenden Untersuchung für eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Rekonstruktionsverfahren gewählt wurde, implizieren SUVmax-Differenzen auch entsprechende MTV-Änderungen. In der klinischen Praxis sind für eine adäquate Tumorabgrenzung jedoch häufig Algorithmen zur hintergrundkorrigierten Schwellwertfindung bzw. manuell-visuell angepasste Abgrenzungen nötig [61, 66, 84]. Derart definierte Volumina dürften in geringerem Maße durch (z.B. kontrastabhängige) Änderungen des SUVmax beeinflusst werden.

### **5.3 Prospektive Studie**

#### **5.3.1 Studiendesign**

Das prospektive Studiendesign ist als Flowchart in Anlage 11 dargestellt. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Rate der FDG-PET/CT-basierten Therapieänderungen verglichen mit der konventionellen Bildgebung definiert als CTV-Änderungen  $\geq 10\%$ . Sekundär wird der Einfluss auf die (lokale) Tumorkontrolle und die Verträglichkeit der Therapie untersucht. Der Vergleich der Zielvolumendefinition geschieht sowohl interindividuell (Studienarm A vs. B) als auch intraindividuell (kombinierte FDG-PET/CT vs. alleinige konventionelle Bildgebung).

#### **5.3.2 Berücksichtigung der vorbereitenden Studienergebnisse und Empfehlungen für ein optimiertes PET-Untersuchungsprotokoll**

Entsprechend der klinikinternen Routine wird aufgrund der vorteilhaften Bildqualität [29, 32, 33] die visuelle Bildbefundung auf Basis des kombinierten PSF+TOF geschehen. Da sich in der klinischen Validierung jedoch eine deutliche Heterogenität in den Kontrastverhältnissen der CRLM zeigte, kann der zu erwartende Effekt insbesondere einer kombinierten PSF+TOF-Rekonstruktion auf Quantifizierung und Zielvolumendefinition im Einzelfall nicht abgeschätzt werden. Besonders bei kleinen Läsionen könnte diese zu einer Unterschätzung des Volumens führen, weshalb für die Bestrahlungsplanung der Einsatz einer separaten Bildrekonstruktion zu empfehlen ist. Zwar bot die FBP-basierte Rekonstruktion in den Phantommessungen unter den simulierten Bedingungen homogener, runder FDG-avider Foci bei hohem und mittlerem Kontrastverhältnis die geringsten MTV-Abweichungen. Angesichts der bekannten Unzulänglichkeiten dieser Verfahren (limitierte räumliche Auflösung, fehlende Berücksichtigung von Schwächungs- und Streueffekten) [10, 22, 23] stellen sie jedoch unter klinischen Bedingungen keine akzeptable Alternative dar. So war bereits im Rahmen der explorativen Auswertung keine Abgrenzung aller Zielläsionen in FBP-basierten Bilddaten möglich, weshalb auf diese verzichtet werden musste. Als Alternative bliebe somit der weitverbreitete OSEM-Algorithmus.

Um die Einflüsse der Bildrekonstruktion auf die Zielvolumendefinition dennoch auf ihre klinische Relevanz zu untersuchen, wird eine entsprechende Subanalyse Teil der Auswertung sein. Die FDG-PET-basierte Volumendefinition wird mittels halbautomatischer, hintergrundkorrigierter Abgrenzung einschließlich visueller Kontrolle und gegebenenfalls manueller Anpassung geschehen. Da für die Zuverlässigkeit der alleinigen FDG-PET-basierten Bestrahlungsplanung hepatischer Zielläsionen bisher keine ausreichende Evidenz besteht, wird die Zielvolumendefinition im Rahmen der Brachytherapieplanung auf Basis der kombinierten FDG-PET/CT-Bildinformation vorgenommen werden.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Evaluation und Validierung verschiedener Einflussgrößen der PET-Diagnostik (Bildrekonstruktion, Kontrastverhältnis und Läsionsvolumen) in Vorbereitung einer randomisierten, kontrollierten Studie zum Einsatz der FDG-PET/CT für die Bestrahlungsplanung kolorektaler Lebermetastasen (CRLM) untersucht. Für die Charakterisierung physikalisch-technischer Einflussgrößen wurden zunächst Messungen an einem Phantom mit vier F-18-FDG-gefüllten Kugeln und drei unterschiedlichen Kontrastverhältnissen (SBR) durchgeführt. Im zweiten Teil der Arbeit folgte an CRLM die klinische Validierung des Einflusses der zusätzlichen PSF- und TOF-Information in der iterativen PET-Bildrekonstruktion auf standardized uptake values (SUV) und das metabolische Tumervolumen (MTV) der Läsionen.

Für die Phantommessungen wurden die PET-Rohdaten jeweils mittels 6 Algorithmen – FBP, FBP+TOF, 3D-OSEM, 3D-OSEM+TOF, PSF und PSF+TOF – rekonstruiert. Bei hoher SBR boten die beiden PSF-Algorithmen die höchste mittlere räumliche Auflösung (PSF+TOF, 4,0 mm) und die geringsten Abweichungen des SUV<sub>mean</sub> vom Referenz-SUV innerhalb der Kugeln (SBR1, PSF+TOF, 1,2%; 3D-OSEM+TOF, -6,6%, FBP+TOF, -11,0%). Beide Verfahren wiesen jedoch die höchsten mittleren SUV<sub>max</sub>-Abweichungen vom Referenzwert auf (PSF+TOF, 32,9%; 3D-OSEM+TOF, 20,2%; FBP+TOF, 15,1%). Entsprechend resultierten die PSF-Verfahren in der klinisch üblichen SUV-basierten Volumenabgrenzung in den größten mittleren Abweichungen vom Referenzvolumen (SBR1, PSF+TOF, -9,2%; 3D-OSEM+TOF, -2,6%; FBP+TOF, 0,1%). Bei geringstem Kontrast zeigte sich bei allen untersuchten Parametern kein relevanter Einfluss des Rekonstruktionsalgorithmus. Diese Beobachtungen erklären sich u.a. durch Kantenüberhöhungen in den radialen Aktivitätsprofilen der Kugeln (Gibbs-Artefakte), welche lediglich bei PSF-basierter Rekonstruktion und nur bei höherer SBR in relevanter Höhe auftraten (PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF, SBR1, 6,3% vs. 0,7%; SBR2, 5,0% vs. 1,2%; SBR3, 2,7% vs. 1,2%).

Die Untersuchung an 28 CRLM offenbarte eine jeweils signifikante Korrelation der PSF- und TOF-bedingten Abweichungen in SUV und MTV mit der tumor-to-background ratio (TBR) der Läsionen. Die PSF-Algorithmen boten höhere SUV sowie geringere MTV in kontrastreichen Läsionen (mediane SUV<sub>max</sub>-/MTV-Differenzen, PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF, +9,1% / -11,2%; PSF vs. 3D-OSEM, +6,4% / -9,2%). TOF bewirkte ebenfalls höhere SUV und geringere MTV (PSF+TOF vs. PSF, +10,4% / -15,0%; 3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM, +8,6% / -12,1%), jedoch insbesondere bei geringer TBR. Diese PSF- und TOF-bedingten Abweichungen waren jeweils in kleinen Läsionen besonders prominent.

Schlussfolgernd treten bei Verwendung PSF- bzw. TOF-basierter Rekonstruktion in der Zielvolumendefinition bei CRLM in Abhängigkeit von Kontrastverhältnis und Läsionsgröße

deutliche SUV- und MTV-Abweichungen auf. Die gewonnenen Ergebnisse wurden abschließend in eine Empfehlung zu einem optimierten PET-Untersuchungsprotokoll für die Zielvolumendefinition im Rahmen lokal-ablativer Verfahren überführt.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin 2012.  
URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Letzter Zugriff: 20.05.2015)
- [2] Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM: Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 244(2). 254–259 (2006)
- [3] Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR: Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 27(22). 3677–3683 (2009)
- [4] Ricke J, Mohnike K, Pech M, Seidensticker M, Rühl R, Wieners G, Gaffke G, Kropf S, Felix R, Wust P: Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78(2). 479–485 (2010)
- [5] Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, Kettner E, Hildebrandt B, Dudeck O, Pech M, Amthauer H, Ricke J: Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 35(5). 1066–1073 (2012)
- [6] Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Berlin 2014.
- [7] Damm R, Seidensticker R, Ricke J, Seidensticker M: [Interventional radiological procedures in the therapy for colorectal liver metastases]. *Zentralbl. Chir.* 138(1). 76–83 (2013)
- [8] Ricke J, Wust P: Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 21(4). 287–293 (2011)
- [9] Rühl R, Lüdemann L, Czarnecka A, Streitparth F, Seidensticker M, Mohnike K, Pech M, Wust P, Ricke J: Radiobiological restrictions and tolerance doses of repeated single-fraction HDR-irradiation of intersecting small liver volumes for recurrent hepatic metastases. *Radiat. Oncol.* 5. 44 (2010)
- [10] Schicha H, Schober O: Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung, 7. Auflage. Schattauer. Stuttgart 2013.
- [11] Lewellen TK: Recent developments in PET detector technology. *Phys. Med. Biol.* 53(17). R287–R317 (2008)
- [12] Kramme R (Hrsg.): Medizintechnik: Verfahren Systeme Informationsverarbeitung, 2. Auflage. Springer. Heidelberg 2002.
- [13] Fahey FH: Data acquisition in PET imaging. *J. Nucl. Med. Technol.* 30(2). 39–49 (2002) © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

- [14] Brown RS, Wahl RL: Overexpression of glut-1 glucose transporter in human breast cancer an immunohistochemical study. *Cancer* 72(10). 2979–2985 (1993)
- [15] Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, Wang XM, Xu L, Murakami M, Seki H, Oguchi M, Taki S, Nambu Y, Tonami H, Katsuda S, Yamamoto I: Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with [18F]FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 27(12). 1778–1785 (2000)
- [16] Park SG, Lee JH, Lee WA, Han KM: Biologic correlation between glucose transporters, hexokinase-II, Ki-67 and FDG uptake in malignant melanoma. *Nucl. Med. Biol.* 39(8). 1167–1172 (2012)
- [17] Paul R, Johansson R, Kellokumpu-Lehtinen PL, Söderström KO, Kangas L: Tumor localization with 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: comparative autoradiography, glucose 6-phosphatase histochemistry, and histology of renally implanted sarcoma of the rat. *Res. Exp. Med. (Berl)* 185(2). 87–94 (1985)
- [18] Wood IS, Trayhurn P: Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br. J. Nutr.* 89(1). 3–9 (2003)
- [19] Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T: Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J. Nucl. Med.* 33(11). 1972–1980 (1992)
- [20] Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N: High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J. Nucl. Med.* 36(7). 1301–1306 (1995)
- [21] Henkin RE: PET Image reconstruction. In: *Nuclear Medicine*. 2. Auflage, Mosby 2006. © Elsevier
- [22] Strauss LG: Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 23(10). 1409–1415 (1996)
- [23] Ramos CD, Erdi YE, Gonen M, Riedel E, Yeung HW, Macapinlac HA, Chisin R, Larson SM: FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered back-projection. *Eur. J. Nucl. Med.* 28(2). 155–164 (2001)
- [24] Maher K: Basic Physics of Nuclear Medicine/X-Ray CT in Nuclear Medicine 2006. URL: [http://en.wikibooks.org/wiki/Basic\\_Physics\\_of\\_Nuclear\\_Medicine/X-Ray\\_CT\\_in\\_Nuclear\\_Medicine](http://en.wikibooks.org/wiki/Basic_Physics_of_Nuclear_Medicine/X-Ray_CT_in_Nuclear_Medicine) (Letzter Zugriff: 20.05.2015)
- [25] Badawi R: Aspects of optimisation and quantification in three-dimensional Positron Emission Tomography. Dissertation for the degree of Ph.D. University of London, Großbritannien 1998. URL: [http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet\\_intro/intro\\_src/section4.html#fig14](http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet_intro/intro_src/section4.html#fig14) (Letzter Zugriff: 20.05.2015)
- [26] Hudson HM, Larkin RS: Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans. Med. Imaging* 13(4). 601–609 (1994)
- [27] Lalush DS, Tsui BM: Performance of ordered-subset reconstruction algorithms under conditions of extreme attenuation and truncation in myocardial SPECT. *J. Nucl. Med.* 41(4). 737–744 (2000)

- [28] Andersen FL, Klausen TL, Loft A, Beyer T, Holm S: Clinical evaluation of PET image reconstruction using a spatial resolution model. *Eur. J. Radiol.* 82(5). 862–869 (2013)
- [29] Panin VY, Kehren F, Michel C, Casey M: Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans. Med. Imaging* 25(7). 907–921 (2006) © *IEEE*
- [30] Rapisarda E, Bettinardi V, Thielemans K, Gilardi M: Image-based point spread function implementation in a fully 3D OSEM reconstruction algorithm for PET. *Phys. Med. Biol.* 55(14). 4131–4151 (2010) © *Institute of Physics and Engineering in Medicine. Reproduced by permission of IOP Publishing. All rights reserved.*
- [31] Martí-Climent JM, Prieto E, Domínguez-Prado I, García-Velloso MJ, Rodríguez-Fraile M, Arbizu J, Vigil C, Caicedo C, Peñuelas I, Richter JA: [Contribution of time of flight and point spread function modeling to the performance characteristics of the PET/CT Biograph mCT scanner]. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol.* 32(1). 13–21 (2013)
- [32] Akamatsu G, Ishikawa K, Mitsumoto K, Taniguchi T, Ohya N, Baba S, Abe K, Sasaki M: Improvement in PET/CT image quality with a combination of point-spread function and time-of-flight in relation to reconstruction parameters. *J. Nucl. Med.* 53(11). 1716–1722 (2012)
- [33] Schaefferkoetter J, Casey M, Townsend D, El Fakhri G: Clinical impact of time-of-flight and point response modeling in PET reconstructions: a lesion detection study. *Phys. Med. Biol.* 58(5). 1465–1478 (2013)
- [34] Pichler BJ, Wehrl HF, Judenhofer MS: Latest advances in molecular imaging instrumentation. *J. Nucl. Med.* 49 Suppl 2. 5S–23S (2008)
- [35] Siemens Healthcare GmbH: Biograph mCT-Foliensatz (Version MI-2550). Molecular Imaging. München, Deutschland 2015.
- [36] Inside Biograph mCT. Siemens Medical Solutions USA, Inc. Knoxville, TN, USA 2008.  
URL: <http://pdf.medicalexpo.com/pdf/siemens-healthcare/biograph-truepoint-technology-insert/70075-91635.html> (Letzter Zugriff: 20.05.2015)
- [37] Jakoby B, Bercier Y, Conti M, Casey M, Gremillion T, Hayden C, Bendriem B, Townsend D: Performance investigation of a time-of-flight PET/CT scanner. In: Nuclear Science Symposium Conference Record. NSS'08. IEEE, 3738–3743. IEEE 2008.  
URL: [http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs\\_all.jsp?arnumber=4774221](http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=4774221) (Letzter Zugriff: 20.05.2015)
- [38] Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, Karp JS: Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J. Nucl. Med.* 48(3). 471–480 (2007)
- [39] Conti M: Focus on time-of-flight PET: the benefits of improved time resolution. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 38(6). 1147–1157 (2011)
- [40] Lois C, Jakoby BW, Long MJ, Hubner KF, Barker DW, Casey ME, Conti M, Panin VY, Kadrmas DJ, Townsend DW: An assessment of the impact of incorporating time-of-flight information into clinical PET/CT imaging. *J. Nucl. Med.* 51(2). 237–245 (2010)

- [41] Rybicki FJ, Otero HJ, Steigner ML, Vorobiof G, Nallamshetty L, Mitsouras D, Ersoy H, Mather RT, Judy PF, Cai T, Coyner K, Schultz K, Whitmore AG, Di Carli MF: Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 24(5). 535–546 (2008)
- [42] Rubin GD, Shiau MC, Leung AN, Kee ST, Logan LJ, Sofilos MC: Aorta and iliac arteries: single versus multiple detector-row helical CT angiography. *Radiology* 215(3). 670–676 (2000)
- [43] Prokop M: Multislice CT: technical principles and future trends. *Eur. Radiol.* 13 Suppl 5. M3–13 (2003)
- [44] Flohr T, Stierstorfer K, Ulzheimer S, Bruder H, Primak A, McCollough C: Image reconstruction and image quality evaluation for a 64-slice CT scanner with z-flying focal spot. *Med. Phys.* 32(8). 2536–2547 (2005)
- [45] Hu HJ, Huang YW, Zhu YC: Tumor feeding artery reconstruction with multislice spiral CT in the diagnosis of pelvic tumors of unknown origin. *Diagn. Interv. Radiol.* (2013)
- [46] von Schulthess GK: Integrated modality imaging with PET-CT and SPECT-CT: CT issues. *Eur. Radiol.* 15 Suppl 4. D121–D126 (2005)
- [47] Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EFI, Pijl MEJ, Bossuyt PMM, Zwinderman AH, Stoker J: Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis–meta-analysis. *Radiology* 237(1). 123–131 (2005)
- [48] Grassetto G, Fornasiero A, Bonciarelli G, Banti E, Rampin L, Marzola MC, Massaro A, Galeotti F, Del Favero G, Pasini F, et al.: Additional value of FDG-PET/CT in management of “solitary” liver metastases: preliminary results of a prospective multicenter study. *Mol. Imaging Biol.* 12(2). 139–144 (2010)
- [49] Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME, Langsteger W: Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the staging and restaging of colorectal cancer: comparison with PET and enhanced CT. *Eur. J. Radiol.* 73(2). 324–328 (2010)
- [50] Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM: Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann. Surg.* 253(4). 666–671 (2011)
- [51] Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, Cunningham D, Cook GJR: The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases–comparison with CT and liver MRI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35(7). 1323–1329 (2008)
- [52] Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J, Rigauts H: Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. *Eur. Radiol.* 19(2). 370–379 (2009)
- [53] Niekel MC, Bipat S, Stoker J: Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 257(3). 674–684 (2010)

- [54] Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, Tanga M, Persico F, Addeo P, D'Antonio D, et al.: Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom. Imaging* 35(5). 511–521 (2010)
- [55] Seo HJ, Kim MJ, Lee JD, Chung WS, Kim YE: Gadoxetate Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Versus Contrast-Enhanced 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for the Detection of Colorectal Liver Metastases. *Invest. Radiol.* 46(9). 548–555 (2011)
- [56] Wallace JR, Christians KK, Quiroz FA, Foley WD, Pitt HA, Quebbeman EJ: Ablation of liver metastasis: is preoperative imaging sufficiently accurate? *J. Gastrointest. Surg.* 5(1). 98–107 (2001)
- [57] Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA: Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann. Surg.* 240(6). 1027–1034; discussion 1035–1036 (2004)
- [58] Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, Peeters M, Penninckx F, Filez L, Bleichrodt RP, Mortelmans L: Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur. J. Cancer* 37(7). 862–869 (2001)
- [59] Spatz J, Holl G, Sciuk J, Anthuber M, Arnholdt HM, Märkl B: Neoadjuvant chemotherapy affects staging of colorectal liver metastasis—a comparison of PET, CT and intraoperative ultrasound. *Int. J. Colorectal Dis.* 26(2). 165–171 (2011)
- [60] Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, Even-Sapir E, Figer A, Ben-Haim M: The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J. Gastrointest. Surg.* 11(4). 472–478 (2007)
- [61] Bundschuh R, Andratschke N, Dinges J, Duma M, Astner S, Brügel M, Ziegler S, Molls M, Schwaiger M, Essler M: Respiratory gated [18F] FDG PET/CT for target volume delineation in stereotactic radiation treatment of liver metastases. *Strahlenther. Onkol.* 188(7). 592–598 (2012)
- [62] Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T: Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 77(4). 1178–1185 (2010)
- [63] Fin L, Daouk J, Bailly P, Slama J, Morvan J, El Esper I, Regimbeau JM, Chatelain D, Diouf M, Meyer ME: Improved imaging of intrahepatic colorectal metastases with 18F-fluorodeoxyglucose respiratory-gated positron emission tomography. *Nucl. Med. Commun.* 33(6). 656–662 (2012)
- [64] Hatt M, Cheze-Le Rest C, Aboagye EO, Kenny LM, Rosso L, Turkheimer FE, Albarghach NM, Metges JP, Pradier O, Visvikis D: Reproducibility of 18F-FDG and 3'-

- deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET tumor volume measurements. *J. Nucl. Med.* 51(9). 1368–1376 (2010)
- [65] Prieto E, Lecumberri P, Pagola M, Gómez M, Bilbao I, Ecay M, Peñuelas I, Martí-Climent JM: Twelve automated thresholding methods for segmentation of PET images: a phantom study. *Phys. Med. Biol.* 57(12). 3963–3980 (2012)
- [66] Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rube C, Kirsch CM: Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.* 46(8). 1342–1348 (2005)
- [67] van Dalen JA, Hoffmann AL, Dicken V, Vogel WV, Wiering B, Ruers TJ, Karssemeijer N, Oyen WJ: A novel iterative method for lesion delineation and volumetric quantification with FDG PET. *Nucl. Med. Commun.* 28(6). 485–493 (2007)
- [68] Hatt M, Lamare F, Boussion N, Turzo A, Collet C, Salzenstein F, Roux C, Jarritt P, Carson K, Cheze-Le Rest C, Visvikis D: Fuzzy hidden Markov chains segmentation for volume determination and quantitation in PET. *Phys. Med. Biol.* 52(12). 3467–3491 (2007)
- [69] Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Grégoire V: A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34(9). 1427–1438 (2007)
- [70] Belhassen S, Zaidi H: A novel fuzzy C-means algorithm for unsupervised heterogeneous tumor quantification in PET. *Med. Phys.* 37(3). 1309–1324 (2010)
- [71] Hofheinz F, Pöttsch C, Oehme L, Beuthien-Baumann B, Steinbach J, Kotzerke J, van den Hoff J: Automatic volume delineation in oncological PET. Evaluation of a dedicated software tool and comparison with manual delineation in clinical data sets. *Nuklearmedizin* 51(1). 9–16 (2012)
- [72] Cheebsumon P, Yaqub M, van Velden FH, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Boellaard R: Impact of [18F] FDG PET imaging parameters on automatic tumour delineation: need for improved tumour delineation methodology. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 38(12). 2136–2144 (2011)
- [73] Ford EC, Kinahan PE, Hanlon L, Alessio A, Rajendran J, Schwartz DL, Phillips M: Tumor delineation using PET in head and neck cancers: threshold contouring and lesion volumes. *Med. Phys.* 33(11). 4280–4288 (2006)
- [74] Jaskowiak CJ, Bianco JA, Perlman SB, Fine JP: Influence of reconstruction iterations on 18F-FDG PET/CT standardized uptake values. *J. Nucl. Med.* 46(3). 424–428 (2005)
- [75] Westerterp M, Pruijm J, Oyen W, Hoekstra O, Paans A, Visser E, van Lanschot J, Sloof G, Boellaard R: Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34(3). 392–404 (2007)
- [76] Knäusl B, Rausch I, Bergmann H, Dudczak R, Hirtl A, Georg D: Influence of PET reconstruction parameters on the TrueX algorithm. A combined phantom and patient study. *Nuklearmedizin* 52(1). 28–35 (2013)

- [77] Prieto E, Domínguez-Prado I, García-Velloso MJ, Peñuelas I, Richter Jn, Martí-Climent JM: Impact of time-of-flight and point-spread-function in SUV quantification for oncological PET. *Clin. Nucl. Med.* 38(2). 103–109 (2013)
- [78] Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T, Tsutsui Y, Baba S, Sasaki M: Influences of point-spread function and time-of-flight reconstructions on standardized uptake value of lymph node metastases in FDG-PET. *Eur. J. Radiol.* (2013)
- [79] PET-Plan-Studie: Anleitung zur Durchführung von Phantommessungen. Arbeitsgemeinschaft Nuklearmedizin und Strahlentherapie der DEGRO und DGN 2008.  
URL: [http://www.ag-nuk-rt.de/dokumente/P10.2\\_Phantommessung\\_PET-Plan\\_V2\\_ISF\\_Register10.pdf](http://www.ag-nuk-rt.de/dokumente/P10.2_Phantommessung_PET-Plan_V2_ISF_Register10.pdf) (Letzter Zugriff: 20.05.2015)
- [80] Casey ME: Improving PET With HD-PET + Time of Flight. Siemens Medical Solutions USA, Inc. Knoxville, TN, USA 2008.  
URL: <http://www.medicexchange.com/images/whitepaper/siemens-improving-pet-with-hd-pettime-of-flight.pdf> (Letzter Zugriff: 26.06.2015)
- [81] Hofheinz F, Dittrich S, Pötzsch C, van den Hoff J: Effects of cold sphere walls in PET phantom measurements on the volume reproducing threshold. *Phys. Med. Biol.* 55(4). 1099–1113 (2010)
- [82] Lougovski A, Hofheinz F, Maus J, Schramm G, Will E, van den Hoff J: A volume of intersection approach for on-the-fly system matrix calculation in 3D PET image reconstruction. *Phys Med Biol* 59(3). 561–577 (2014)
- [83] Hastie T, Tibshirani R: Generalized Additive Models (Chapman & Hall/CRC Monographs on Statistics & Applied Probability). Chapman and Hall/CRC 1990.
- [84] Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, et al.: FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37(1). 181–200 (2010)
- [85] Zeng GL: Gibbs artifact reduction by nonnegativity constraint. *J. Nucl. Med. Technol.* 39(3). 213–219 (2011)
- [86] NEMA NU 2-2007. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. In: NEMA Standards Publication. National Electrical Manufacturers Association. Rosslyn, VA 2007.
- [87] Rahmim A, Qi J, Sossi V: Resolution modeling in PET imaging: theory, practice, benefits, and pitfalls. *Med Phys* 40(6). 064301 (2013)
- [88] Hewitt E, Hewitt RE: The Gibbs-Wilbraham phenomenon: an episode in Fourier analysis. *Arch. Hist. Exact Sci.* 21(2). 129–160 (1979)
- [89] Zeng GL, Allred RJ: Partitioned image filtering for reduction of the Gibbs phenomenon. *J. Nucl. Med. Technol.* 37(2). 96–100 (2009)
- [90] Kadrmas DJ, Casey ME, Conti M, Jakoby BW, Lois C, Townsend DW: Impact of time-of-flight on PET tumor detection. *J Nucl Med* 50(8). 1315–1323 (2009)
- [91] Liao S, Penney BC, Wroblewski K, Zhang H, Simon CA, Kampalath R, Shih MC, Shimada N, Chen S, Salgia R, et al.: Prognostic value of metabolic tumor burden on

- 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 39(1). 27–38 (2012)
- [92] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA: From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 50(Suppl 1). 122S–150S (2009)
- [93] Hendlisz A, Goulinopoulos V, Garcia C, Covas A, Emonts P, Ameye L, Paesmans M, Deleporte A, Machiels G, Toussaint E, et al.: Serial FDG–PET/CT for early outcome prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Ann. Oncol.* 23(7). 1687–1693 (2012)
- [94] Yoon HJ, Kim SK, Kim TS, Im HJ, Lee ES, Kim HC, Park JW, Chang HJ, Choi HS, Kim DY, Oh JH: New Application of Dual Point 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Neoadjuvant Chemoradiation Response of Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin. Nucl. Med.* 38(1). 7–12 (2013)
- [95] Miyata H, Yamasaki M, Takahashi T, Murakami K, Tanaka K, Yukinori K, Nakajima K, Takiguchi S, Morii E, Hatazawa J, et al.: Determinants of Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Cancer Using 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (18F-FDG-PET). *Ann. Surg. Oncol.* 1–8 (2013)
- [96] Kupferschläger J, Pfannenbergl C, Reimold M, Werner M, Bares R: Einfluss der Rekonstruktions- und Auswertemethodik auf die SUV-Quantifizierung am PET/CT (Siemens mCT). In: 51. Jahrestagung der DGN, Abstract V69. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 2013.  
URL: <http://www.schattauer.de/de/magazine/uebersicht/zeitschriften-a-z/nuklearmedizin/inhalt/archiv/issue/special/manuscript/19491/download.html> (Letzter Zugriff: 20.05.2015)
- [97] Zaidi H, El Naqa I: PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(11). 2165–2187 (2010)
- [98] Knäusl B, Hirtl A, Dobrozemsky G, Bergmann H, Kletter K, Dudczak R, Georg D: PET based volume segmentation with emphasis on the iterative TrueX algorithm. *Z Med Phys* 22(1). 29–39 (2012)
- [99] Bazañez-Borgert M, Bundschuh RA, Herz M, Martínez MJ, Schwaiger M, Ziegler SI: Radioactive spheres without inactive wall for lesion simulation in PET. *Z Med Phys* 18(1). 37–42 (2008)
- [100] Ciernik IF, Huser M, Burger C, Davis JB, Szekely G: Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62(3). 893–900 (2005)
- [101] Kim J, Cai W, Eberl S, Feng D: Real-time volume rendering visualization of dual-modality PET/CT images with interactive fuzzy thresholding segmentation. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 11(2). 161–169 (2007)
- [102] Aristophanous M, Penney BC, Martel MK, Pelizzari CA: A Gaussian mixture model for definition of lung tumor volumes in positron emission tomography. *Med. Phys.* 34(11). 4223–4235 (2007)

- [103] Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallires E, Wood DE: Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 6(10). 3837–3844 (2000)
- [104] Hallett WA, Marsden PK, Cronin BF, O’Doherty MJ: Effect of corrections for blood glucose and body size on [18F]FDG PET standardised uptake values in lung cancer. *Eur J Nucl Med* 28(7). 919–922 (2001)
- [105] Murray I, Kalemis A, Glennon J, Hasan S, Quraishi S, Beyer T, Avril N: Time-of-flight PET/CT using low-activity protocols: potential implications for cancer therapy monitoring. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(9). 1643–1653 (2010)

## 8. Teilveröffentlichungen

### Publikationen:

**Rogasch JMM**, Hofheinz F, Lougovski A, Furth C, Ruf J, Großer OS, Mohnike K, Hass P, Walke M, Amthauer H, Steffen IG: The influence of different signal-to-background ratios on spatial resolution and F18-FDG-PET quantification using point spread function and time-of-flight reconstruction. EJNMMI Physics. 2014; 1(1):12.

**Rogasch JMM**, Steffen IG, Hofheinz F, Großer OS, Furth C, Mohnike K, Hass P, Walke M, Apostolova I, Amthauer H: The association of tumor-to-background ratios and SUVmax deviations related to point spread function and time-of-flight F18-FDG-PET/CT reconstruction in colorectal liver metastases. EJNMMI Res. 2015; 5:31.

### Vortrag:

**Rogasch J**, Hofheinz F, Furth C, Ruf J, Grosser O, Mohnike K, Hass P, Amthauer H, Steffen IG: Comparison of current reconstruction algorithms for F18-FDG-PET based volume definition – phantom measurements. 51. Jahrestagung der DGN, Abstract V67. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Bremen April 2013.

### Posterpräsentation:

**Rogasch J**, Furth C, Ulrich G, Mohnike K, Steffen IG, Kettner E, Ruf J, Ricke J, Amthauer H: Impact of F18-FDG-PET/CT on treatment planning in non-surgical cancer patients before oncological microtherapy. EANM'12 Annual Congress, Poster P0730. European Association of Nuclear Medicine. Mailand Oktober 2012.

### 9. Danksagungen

Ich möchte allen Personen sehr danken, die es mir ermöglicht haben, diese Dissertation zu verfassen.

Ich danke herzlich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Holger Amthauer, für die freundliche Überlassung dieses Themas, die von Beginn an warmherzige und zeitintensive Betreuung und die stetige Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten. In ihm habe ich jederzeit einen Ansprechpartner gefunden.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich wie selbstverständlich auf verschiedenste Weise während des gesamten Studiums unterstützt haben und mich ermutigt haben, ein zusätzliches Studiensemester für die Fertigstellung der Arbeit zu nehmen.

Ebenfalls sei Herrn Dr. Oliver Großer und Herrn Heiko Wissel für die Durchführung der Phantommessungen gedankt sowie allen Mitarbeitern der Klinik für die wohlwollende Aufnahme im Team während der gesamten Promotionszeit.

Im Speziellen danke ich auch Herrn Dr. Ingo Steffen und Herrn Dr. Frank Hofheinz (Dresden) für die unermüdliche Hilfe, fachliche Unterstützung und hilfreiche Kritik in der Realisierung der Doktorarbeit und der damit verbundenen wissenschaftlichen Publikationen. Explizit möchte ich Herrn Dr. Ingo Steffen für die Unterstützung in der statistischen Auswertung danken.

## 10. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Untersuchung des Einflusses der point spread function (PSF)- und time-of-flight (TOF)-Bildrekonstruktion auf die F18-FDG-PET/CT-basierte Zielvolumendefinition kolorektaler Lebermetastasen**

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Bereich Nuklearmedizin,

mit Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer

Herrn Dr. Ingo Steffen

Herrn Dr. Frank Hofheinz

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Die Verwendung von Bildmaterial Dritter geschieht in jedem Fall mit Erlaubnis des jeweiligen Eigentümers, welche mir schriftlich vorliegen, und unter Einhaltung eventueller Auflagen zur Nutzung. Insbesondere sind entsprechende Abbildungen mit der zutreffenden Originalquelle gekennzeichnet.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 26.06.2015

**11. Darstellung des Bildungsweges**

Name	<u>Julian</u> Manuel Michael Rogasch
Geburtsdatum	08.05.1989
Geburtsort	Marburg
Anschrift	Norderstedter Straße 11 19348 Perleberg
Telefonnummer	0151 / 27108190
E-Mail-Adresse	julian.rogasch@st.ovgu.de julianrogasch@gmx.de

**Hochschulstudium**

Oktober 2008 – Juni 2015	Studium der Humanmedizin, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Oktober 2010	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juni 2015	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Schulbildung**

1995 – 1998	Grundschule Marburg-Wehrda
1998 – 2001	1. Grundschule Perleberg
2001 – 2008	Gottfried-Arnold-Gymnasium Perleberg
Juni 2008	Abitur

Julian Rogasch

## 12. Anlagen

## Anlage 1

	Räumliche Auflösung (mm)	GA (%)	
		50 mm	70 mm
<b>SBR1</b>			
FBP	6,8 (6,7 bis 6,9)	0,0	0,4
FBP+TOF	6,8 (6,7 bis 6,8)	0,0	0,1
3D-OSEM	5,0 (4,9 bis 5,1)	0,7	0,5
3D-OSEM+TOF	5,5 (5,4 bis 5,5)	0,7	0,7
PSF	4,1 (4,0 bis 4,2)	7,3	6,3
PSF+TOF	4,0 (3,9 bis 4,0)	7,4	6,3
<b>SBR2</b>			
FBP	6,7 (6,7 bis 6,8)	0,1	0,3
FBP+TOF	6,7 (6,7 bis 6,8)	0,0	0,2
3D-OSEM	5,7 (5,6 bis 5,9)	1,4	1,2
3D-OSEM+TOF	5,7 (5,6 bis 5,8)	0,7	1,2
PSF	5,3 (5,2 bis 5,5)	5,0	4,6
PSF+TOF	5,0 (5,0 bis 5,1)	5,1	5,0
<b>SBR3</b>			
FBP	7,0 (6,8 bis 7,2)	0,1	0,2
FBP+TOF	7,1 (6,9 bis 7,3)	0,0	0,0
3D-OSEM	6,7 (6,5 bis 7,0)	0,2	1,2
3D-OSEM+TOF	6,7 (6,6 bis 6,9)	0,5	1,2
PSF	6,9 (6,7 bis 7,2)	1,6	2,6
PSF+TOF	6,4 (6,1 bis 6,6)	2,6	2,7

**Tabelle 2: Räumliche Auflösung und Höhe der *Gibbs*-Artefakte (GA)**

Darstellung der mittleren (Spannweite) räumlichen Auflösung aller vier Kugeln sowie GA der beiden größeren Kugeln für jede SBR und Rekonstruktionsalgorithmus basierend auf der Schichtdicke 3 mm.

## Anlage 2

	$\Delta$ SUVmax (%)	$\Delta$ SUVmean (%) [tBC]	$\Delta$ SUVmean (%) [t50]
<b>SBR1</b>			
FBP	17,0 (14,7 bis 19,5) **	-11,0 (-15,4 bis -7,3) **	-8,2 (-12,7 bis -5,0) **
FBP+TOF	15,1 (12,8 bis 17,2) *	-11,0 (-16,3 bis -7,1) **	-8,3 (-13,5 bis -5,0) **
3D-OSEM	24,2 (21,1 bis 27,2) **	-6,6 (-10,6 bis -4,2) **	-4,1 (-8,1 bis -0,9) **
3D-OSEM+TOF	20,2 (18,5 bis 22,6) **	-6,6 (-9,7 bis -4,5) **	-4,3 (-7,2 bis -2,3) **
PSF	31,9 (26,9 bis 38,2) **	-0,6 (-2,4 bis 3,1)	2,3 (0,5 bis 6,6) *
PSF+TOF	32,9 (27,7 bis 42,7) **	1,2 (-1,3 bis 4,0)	3,9 (1,4 bis 6,7) **
<b>SBR2</b>			
FBP	20,4 (17,6 bis 24,5) **	-7,6 (-11,7 bis -4,4) **	-6,9 (-11,4 bis -3,9) *
FBP+TOF	18,5 (14,9 bis 20,3) **	-8,0 (-12,8 bis -4,8) **	-7,5 (-12,7 bis -4,2) **
3D-OSEM	28,5 (23,4 bis 38,8) **	-3,6 (-6,0 bis -0,7) **	-2,5 (-4,7 bis 1,0) **
3D-OSEM+TOF	24,8 (21,4 bis 30,7) **	-4,1 (-6,6 bis -2,0) **	-3,3 (-5,9 bis -0,6) **
PSF	31,3 (24,9 bis 42,3) **	0,5 (-2,2 bis 4,0)	1,7 (-1,3 bis 6,1)
PSF+TOF	32,3 (26,9 bis 38,5) **	1,5 (-0,9 bis 4,4)	2,6 (0,1 bis 6,1) *
<b>SBR3</b>			
FBP	32,4 (27,1 bis 39,6) **	1,4 (-1,1 bis 3,5)	-6,1 (-10,9 bis -1,4) *
FBP+TOF	26,9 (23,0 bis 32,1) **	-0,1 (-2,3 bis 2,3)	-7,5 (-13,5 bis -3,2) **
3D-OSEM	28,7 (22,9 bis 31,8) **	0,7 (-1,5 bis 3,4)	-5,8 (-9,3 bis -3,2) **
3D-OSEM+TOF	26,1 (22,2 bis 28,1) **	0,8 (-0,9 bis 2,9)	-6,2 (-9,6 bis -4,0) **
PSF	26,9 (24,8 bis 29,6) **	1,8 (0,6 bis 4,4) *	-5,6 (-10,5 bis -3,4) **
PSF+TOF	29,6 (26,2 bis 33,2) **	3,3 (1,5 bis 4,8) **	-3,2 (-5,3 bis -2,3) **

**Tabelle 3: Abweichungen des SUVmax und SUVmean vom Referenz-SUV**

Darstellung der mittleren (Spannweite) relativen Abweichungen aller vier Kugeln vom Referenz-SUV für jede SBR und Rekonstruktionsalgorithmus. Ein-Stichproben-Wilcoxon-Test: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

## Anlage 3

	$\Delta$ MTV (%) [ <i>tBC</i> ]	$\Delta$ MTV (%) [ <i>t40</i> ]	$\Delta$ MTV (%) [ <i>t50</i> ]	$\Delta$ MTV (%) [ <i>t60</i> ]
<b>SBR1</b>				
FBP	-0,5 (-5,7 bis 3,3)	3,3 (2,3 bis 5,5)	-8,0 (-13,4 bis -5,7)	-20,0 (-29,5 bis -13,3)
FBP+TOF	0,1 (-3,9 bis 2,4)	4,1 (3,2 bis 5,1)	-7,1 (-11,6 bis -4,4)	-18,4 (-25,8 bis -11,7)
3D-OSEM	-4,2 (-8,3 bis -2,7)	-1,8 (-3,9 bis -1,0)	-10,4 (-14,5 bis -7,5)	-20,3 (-28,0 bis -13,7)
3D-OSEM+TOF	-2,6 (-5,4 bis -1,3)	0,5 (-1,0 bis 2,0)	-8,1 (-11,6 bis -5,7)	-17,6 (-24,4 bis -11,8)
PSF	-9,4 (-15,2 bis -5,5)	-8,1 (-14,1 bis -4,0)	-15,8 (-22,5 bis -9,7)	-24,6 (-35,7 bis -14,9)
PSF+TOF	-9,2 (-16,7 bis -4,9)	-7,3 (-14,1 bis -3,7)	-15,2 (-24,7 bis -9,2)	-23,0 (-35,3 bis -14,2)
<b>SBR2</b>				
FBP	-3,2 (-5,7 bis -2,2)	9,7 (5,2 bis 15,8)	-5,0 (-6,8 bis -3,8)	-17,9 (-23,6 bis -12,2)
FBP+TOF	-2,1 (-4,6 bis -0,7)	10,6 (6,3 bis 15,8)	-3,7 (-5,0 bis -2,6)	-17,0 (-23,6 bis -10,7)
3D-OSEM	-8,2 (-12,7 bis -4,7)	2,0 (-0,3 bis 5,2)	-11,3 (-16,0 bis -6,4)	-21,7 (-28,0 bis -13,9)
3D-OSEM+TOF	-5,9 (-10,9 bis -3,3)	4,9 (3,2 bis 7,4)	-8,3 (-12,7 bis -4,5)	-18,8 (-25,1 bis -11,7)
PSF	-11,7 (-18,9 bis -5,9)	-2,1 (-4,6 bis 0,0)	-14,5 (-21,1 bis -7,4)	-24,0 (-33,5 bis -14,1)
PSF+TOF	-10,5 (-18,9 bis -5,3)	-1,4 (-4,3 bis 0,6)	-13,1 (-21,1 bis -7,2)	-22,7 (-33,1 bis -14,0)
<b>SBR3</b>				
FBP	-17,5 (-26,2 bis -13,2)		12,4 (-1,0 bis 24,2)	-15,4 (-21,5 bis -11,2)
FBP+TOF	-14,5 (-22,5 bis -11,5)	<i>Segmentation nicht</i>	14,8 (3,0 bis 26,1)	-11,2 (-16,3 bis -8,3)
3D-OSEM	-17,2 (-28,0 bis -12,7)	<i>möglich</i>	6,3 (1,7 bis 9,1)	-15,0 (-23,6 bis -10,3)
3D-OSEM+TOF	-14,4 (-24,7 bis -10,1)		10,6 (4,0 bis 14,7)	-11,6 (-20,7 bis -7,5)
PSF	-16,3 (-23,6 bis -11,2)		9,6 (2,5 bis 17,7)	-13,1 (-17,4 bis -9,4)
PSF+TOF	-16,3 (-26,2 bis -11,3)		5,3 (0,8 bis 13,0)	-14,3 (-24,4 bis -7,5)

Tabelle 4: Relative MTV-Abweichungen

Darstellung der mittleren (Spannweite) relativen MTV-Abweichungen aller vier Kugeln für jeden Segmentationsalgorithmus, SBR und Rekonstruktionsalgorithmus.

## Anlage 4

Parameter	PSF+TOF	PSF	3D-OSEM+TOF	3D-OSEM
<b>SUVmax</b>				
Median	12,2	11,0	11,6	11,1
IQR	10,5 bis 17,4	9,3 bis 17,2	9,9 bis 16,0	9,4 bis 16,8
Spannweite	5,5 bis 47,1	4,4 bis 47,5	5,3 bis 42,6	4,8 bis 43,8
<b>SUVmean</b>				
Median	9,0	8,1	8,5	7,9
IQR	7,4 bis 11,2	6,5 bis 11,5	6,8 bis 10,2	6,3 bis 11,0
Spannweite	4,4 bis 24,0	3,5 bis 23,8	4,3 bis 22,0	3,8 bis 22,1
<b>TBR</b>				
Median	5,0	4,7	4,6	4,8
IQR	3,3 bis 6,3	3,2 bis 6,1	3,4 bis 5,8	3,1 bis 5,6
Spannweite	1,8 bis 16,9	1,7 bis 16,5	1,9 bis 15,3	1,8 bis 15,3
<b>MTV</b>				
Median	4,5	4,6	4,9	4,2
IQR	1,7 bis 9,9	1,9 bis 12,2	1,9 bis 10,8	1,8 bis 11,9
Spannweite	0,7 bis 46,8	1,1 bis 45,4	0,8 bis 52,3	0,6 bis 49,7

**Tabelle 5: Messwerte für quantitative FDG-PET-Parameter**

Median, IQR und Spannweite der quantitativen Parameter sind für alle untersuchten Rekonstruktionsalgorithmen dargestellt.

## Anlage 5

Parameter	PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF		PSF vs. 3D-OSEM	
	Geringe TBR	Hohe TBR	Geringe TBR	Hohe TBR
<b>SUVmax</b>		**		**
Median	2,6	9,1	0,7	6,4
IQR	-1,2 bis 5,0	6,0 bis 15,2	-4,0 bis 3,4	0,9 bis 12,9
Spannweite	-5,3 bis 14,2	-1,6 bis 23,7	-10,1 bis 9,8	-4,7 bis 24,8
<b>SUVmean</b>	*	**		**
Median	4,6	9,7	1,2	5,6
IQR	-0,3 bis 6,9	6,2 bis 14,6	-5,7 bis 2,9	2,7 bis 10,1
Spannweite	-2,4 bis 18,5	-0,9 bis 24,1	-8,2 bis 14,0	-3,9 bis 17,8
<b>MTV</b>		*		
Median	-2,4	-11,2	7,1	-9,2
IQR	-10,2 bis 19,9	-19,1 bis -0,5	-4,4 bis 42,3	-14,1 bis 2,8
Spannweite	-23,0 bis 91,3	-36,4 bis 19,8	-15,9 bis 100,1	-26,8 bis 32,5

**Tabelle 6: Relative Differenzen in quantitativen FDG-PET-Parametern – PSF- vs. non-PSF-Algorithmen**

Median, IQR und Spannweite der relativen Differenzen in quantitativen Parametern zwischen PSF- und non-PSF-Algorithmen sind getrennt nach geringer und hoher TBR dargestellt. Wilcoxon-Test: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

## Anlage 6

Parameter	PSF+TOF vs. PSF		3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM	
	Geringe TBR	Hohe TBR	Geringe TBR	Hohe TBR
<b>SUVmax</b>	**		**	
Median	10,4	1,8	8,6	-0,1
IQR	3,1 bis 19,0	-0,8 bis 5,5	3,3 bis 14,8	-6,0 bis 2,4
Spannweite	1,0 bis 27,2	-16,7 bis 27,9	-5,9 bis 17,5	-13,9 bis 24,0
<b>SUVmean</b>	**	*	**	
Median	10,0	3,5	8,8	-0,1
IQR	4,0 bis 20,8	0,7 bis 6,1	1,8 bis 11,5	-3,6 bis 2,9
Spannweite	2,0 bis 30,9	-12,9 bis 22,5	-3,5 bis 18,8	-13,8 bis 18,8
<b>MTV</b>				*
Median	-15,0	3,3	-12,1	7,8
IQR	-41,4 bis 5,7	-4,7 bis 13,1	-31,9 bis 31,0	1,0 bis 31,0
Spannweite	-62,5 bis 52,1	-60,6 bis 83,9	-43,7 bis 58,4	-56,5 bis 64,9

**Tabelle 7: Relative Differenzen in quantitativen FDG-PET-Parametern – TOF- vs. non-TOF-Algorithmen**

Median, IQR und Spannweite der relativen Differenzen in quantitativen Parametern zwischen TOF- und non-TOF-Algorithmen sind getrennt nach geringer und hoher TBR dargestellt. Wilcoxon-Test: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

## Anlage 7

Parameter	vs.	3D- OSEM+TOF	3D-OSEM
<b>SUVmax</b>	PSF+TOF	$\rho = 0,6$ <b><math>P = 0,001</math></b>	$\rho = -0,23$ $P = 0,269$
	PSF	$\rho = 0,68$ <b><math>P &lt; 0,001</math></b>	$\rho = 0,52$ <b><math>P = 0,006</math></b>
<b>SUVmean</b>	PSF+TOF	$\rho = 0,57$ <b><math>P = 0,002</math></b>	$\rho = -0,22$ $P = 0,282$
	PSF	$\rho = 0,65$ <b><math>P &lt; 0,001</math></b>	$\rho = 0,63$ <b><math>P &lt; 0,001</math></b>
<b>MTV</b>	PSF+TOF	$\rho = -0,5$ <b><math>P = 0,007</math></b>	$\rho = 0,29$ $P = 0,159$
	PSF	$\rho = -0,52$ <b><math>P = 0,007</math></b>	$\rho = -0,58$ <b><math>P = 0,002</math></b>

**Tabelle 8: Korrelation zwischen relativen Differenzen in quantitativen FDG-PET-Parametern und der TBR – PSF- vs. non-PSF-Algorithmen**

Spearman's Rho ( $\rho$ ) und Signifikanzniveaus für die Korrelationen der relativen Differenzen zwischen PSF- und non-PSF-Algorithmen mit der TBR. Signifikante Ergebnisse sind fett markiert.

## Anlage 8

Parameter	PSF+TOF vs. PSF	3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM
<i>SUV<sub>max</sub></i>	$\rho = -0,58$ <b><i>P = 0,002</i></b>	$\rho = -0,61$ <b><i>P = 0,001</i></b>
<i>SUV<sub>mean</sub></i>	$\rho = -0,54$ <b><i>P = 0,003</i></b>	$\rho = -0,59$ <b><i>P = 0,001</i></b>
<i>MTV</i>	$\rho = 0,42$ <b><i>P = 0,025</i></b>	$\rho = 0,42$ <b><i>P = 0,027</i></b>

**Tabelle 9: Korrelation zwischen relativen Differenzen in quantitativen FDG-PET-Parametern und der TBR – TOF- vs. non-TOF-Algorithmen**

Spearman's Rho ( $\rho$ ) und Signifikanzniveaus für die Korrelationen der relativen Differenzen zwischen TOF- und non-TOF-Algorithmen mit der TBR. Signifikante Ergebnisse sind fett markiert.

## Anlage 9

Parameter	PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF	PSF vs. 3D- OSEM	PSF+TOF vs. PSF	3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM
<b>SUVmax</b>	$\rho = 0,03$ $P = 0,877$	$\rho = 0,08$ $P = 0,678$	$\rho = -0,5$ <b><math>P = 0,007</math></b>	$\rho = -0,41$ <b><math>P = 0,032</math></b>
<b>SUVmean</b>	$\rho = -0,02$ $P = 0,908$	$\rho = 0,23$ $P = 0,244$	$\rho = -0,56$ <b><math>P = 0,002</math></b>	$\rho = -0,4$ <b><math>P = 0,037</math></b>
<b>MTV</b>	$\rho = -0,06$ $P = 0,757$	$\rho = -0,14$ $P = 0,486$	$\rho = 0,36$ $P = 0,061$	$\rho = 0,27$ $P = 0,17$

**Tabelle 10: Korrelation zwischen relativen Differenzen in quantitativen FDG-PET-Parametern und dem Läsionsvolumen**

Spearman's Rho ( $\rho$ ) und Signifikanzniveaus für die Korrelationen der relativen intermethodischen Differenzen mit dem anatomischen Volumen. Signifikante Ergebnisse sind fett markiert.

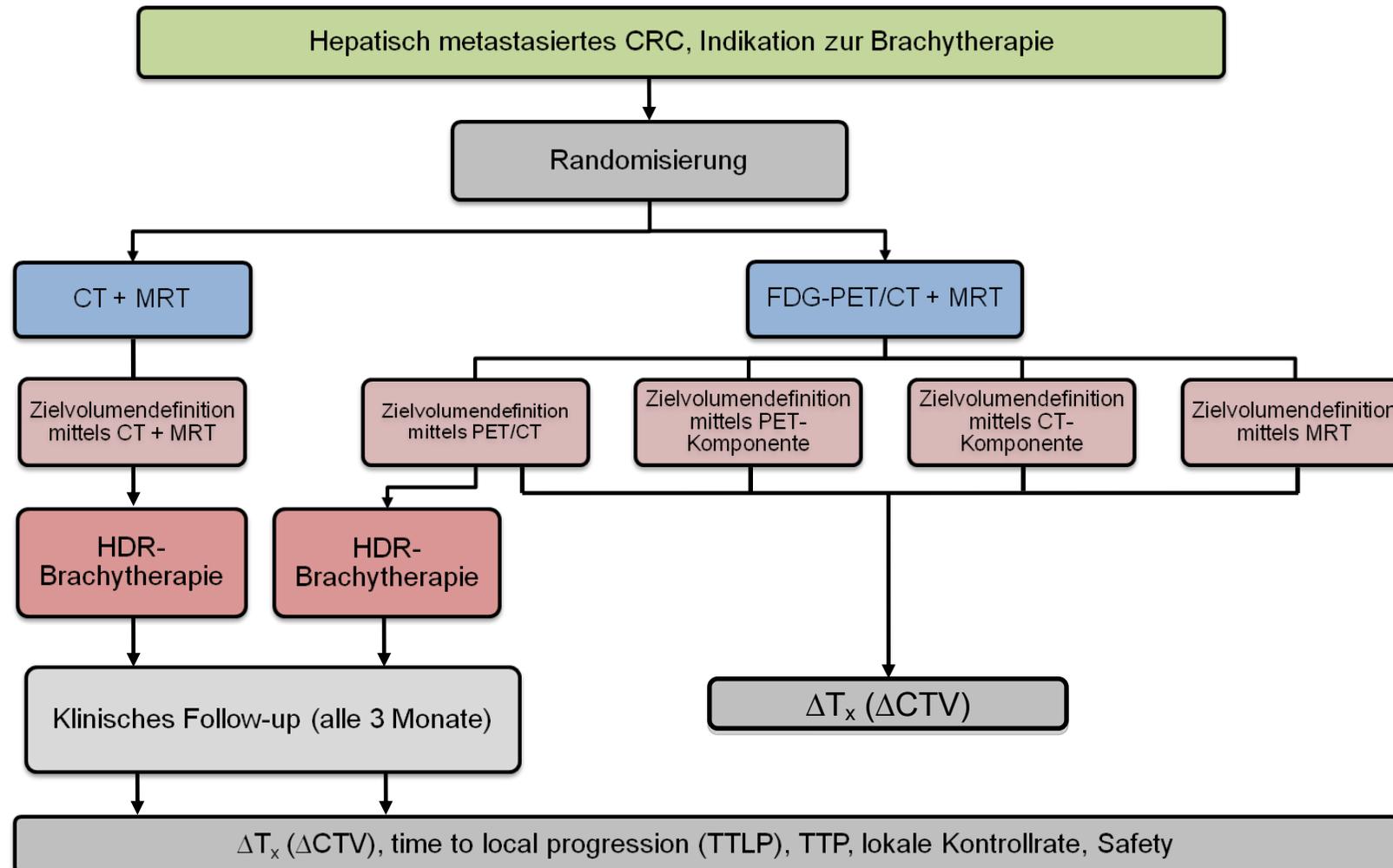
## Anlage 10

Parameter	PSF+TOF vs. 3D-OSEM+TOF	PSF vs. 3D- OSEM	PSF+TOF vs. PSF	3D-OSEM+TOF vs. 3D-OSEM
<b>SUVmax</b>				
TBR	<b><math>P &lt; 0,001</math></b>	<b><math>P &lt; 0,001</math></b>	<b><math>P = 0,037</math></b>	$P = 0,052$
Volumen	$P = 0,941$	$P = 0,884$	$P = 0,192$	$P = 0,19$
TBR*Vol.	<b><math>P = 0,045</math></b>	<b><math>P = 0,018</math></b>	$P = 0,187$	$P = 0,21$
<b>SUVmean</b>				
TBR	<b><math>P &lt; 0,001</math></b>	<b><math>P &lt; 0,001</math></b>	$P = 0,061$	<b><math>P = 0,033</math></b>
Volumen	$P = 0,981$	$P = 0,558$	$P = 0,085$	$P = 0,106$
TBR*Vol.	<b><math>P = 0,049</math></b>	<b><math>P = 0,039</math></b>	$P = 0,166$	$P = 0,115$

**Tabelle 11: Ergebnisse der GLM zur Assoziation zwischen relativen SUV-Differenzen mit der TBR und dem Läsionsvolumen**

Signifikanzniveaus für die Assoziation der relativen intermethodischen SUV-Differenzen mit der TBR, dem anatomischen Volumen sowie deren Interaktion (TBR\*Vol.) in einem gemeinsamen univariaten GLM. Signifikante Ergebnisse sind fett markiert.

## Anlage 11



$\Delta T_x$ , Therapieänderung;  $\Delta CTV$ , Änderung des klinischen Zielvolumens; TTP, time to progression