

AUS DER ABTEILUNG  
FÜR NUKLEARMEDIZIN  
PROF. DR. CHR. EILLES  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

BILDREKONSTRUKTION DURCH GEFILTERTE RÜCKPROJEKTION  
UND ITERATIVE BILDREKONSTRUKTION IN DER  
SINGLE-PHOTONEN-EMISSIONS-COMPUTER-TOMOGRAPHIE  
SUPRATENTORIELLER HIRNTUMOREN MIT  
TECHNETIUM-METHYL-OXY-ISOBUTYL-ISONITRIL ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI)

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Franz Hübner

2008

DEKAN: Prof. Dr. Bernhard Weber  
1. Berichterstatter: PD Dr. Jörg Marienhagen  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Bogdahn  
Tag der mündlichen Prüfung: 04. Februar 2009

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	2
2.1	Epidemiologie und Charakteristika des Glioms	2
2.2	WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems	5
2.3	Nuklearmedizinische Verfahren zur Diagnostik von Hirntumoren	6
2.4	<sup>99m</sup> Tc-MIBI	7
2.5	Bildrekonstruktion mittels gefilterter Rückprojektion	10
2.6	Iterative Bildrekonstruktion	11
3	Patientengut und Methoden	13
3.1	Allgemeine Patientendaten	13
3.2	Histologische Daten	14
3.3	SPECT-Untersuchungsprotokoll	15
3.4	Visuelle Auswertung	24
3.5	Semiquantitative Auswertung	26
3.6	Methodenvergleich nach Altman und Bland	27
3.7	Messung der räumlichen Auflösung: FWHM	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Rekonstruktionsergebnisse beider Verfahren (Demonstration)	29
4.2	Visuelle Auswertung	34
4.2.1	Bildhomogenität	34
4.2.2	Abgrenzbarkeit anreichernder Strukturen	35
4.2.3	Reliabilität der visuellen Auswertung	36
4.3	Methodenvergleich der semiquantitativ ausgewerteten Daten nach Altman und Bland	39
4.4	Auflösungsvermögen: FWHM von gefilterter Rückprojektion und iterativer Bildrekonstruktion	43
5	Diskussion	45
6	Zusammenfassung	51
	Literaturverzeichnis	52
	Anhang	57

## **1 Einleitung**

Die ständige Weiterentwicklung der Technik ermöglicht auch in der Medizin eine stetige Erweiterung verschiedenster Möglichkeiten. Dies gilt insbesondere für den Einsatz medizinischer Großgeräte, die computergestützt zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken verwendet werden. Gerade die elektronische Datenverarbeitung wurde in den letzten Jahren in beeindruckendem Tempo weiterentwickelt, so daß Verfahren, die zwar bereits seit längerem bekannt waren, aber aufgrund fehlender Rechenleistung als wenig praktikabel galten, nun unter verhältnismäßig geringem Aufwand realisiert werden können.

Ein solches Verfahren ist die iterative Bildrekonstruktion von SPECT-Aufnahmen, die eine hohe Rechenleistung der angeschlossenen Computer erfordert. Bislang hat sich für SPECT-Aufnahmen die Rekonstruktion mit Hilfe der gefilterten Rückprojektion (FBP, filtered-back-projection) im klinischen Alltag bewährt. Die Anwendung beider Verfahren wurde erstmals in den 1960er Jahren beschrieben [1].

In dieser Arbeit sollen am Beispiel der Hirntumordiagnostik beim hochmalignen Gliom beide Verfahren unter folgenden Gesichtspunkten miteinander verglichen werden:

- Abgrenzbarkeit der anreichernden Strukturen in visueller Auswertung
- Bildhomogenität in visueller Auswertung
- Reliabilität der visuellen Auswertung
- Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung
- Räumliches Auflösungsvermögen

Zu diesem Zweck wurden transverse SPECT-Aufnahmen des Gehirns von 33 Patienten mit Rezidiverkrankung des hochmalignen Glioms bei bekannter Histologie des operierten Primärtumors sowohl durch die gefilterte Rückprojektion, als auch iterativ rekonstruiert und unter oben genannten Gesichtspunkten miteinander verglichen. Die SPECT-Aufnahmen wurden zu zwei Zeitpunkten, 15 Minuten und 180 Minuten, nach Injektion von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI angefertigt.

## **2 Grundlagen**

### **2.1 Epidemiologie und Charakteristika des Glioms**

Die Mortalitätsrate der Gehirntumoren liegt für Männer bei etwa 2%, für Frauen bei 1,4%. Innerhalb der Altersgruppe 15 – 34-jähriger sind Gehirntumoren die dritthäufigste tödliche Tumorart. Am häufigsten sind Tumoren neuroepithelialen Ursprungsgewebes, einschließlich des Glioblastoma multiforme, das 39% aller Gehirntumoren ausmacht. Es handelt sich dabei um einen hochgradigen astrozytischen Tumor WHO Grad IV. Nur 6% der Patienten überleben einen Zeitraum von zwei Jahren. Weitere, weniger maligne Formen neuroepithelialer Tumoren sind: Anaplastisches Astrozytom (Grad III), diffuses Astrozytom (Grad II), pleomorphes Xanthoastrozytom (Grad II), pilozytisches Astrozytom (Grad I) und subependymales Riesenzellastrozytom (Grad I). Diese Astrozytome, die etwa 33% aller Gehirntumoren ausmachen, weisen ebenfalls ein sehr geringes outcome auf. 46% der Patienten überleben einen Zeitraum von zwei Jahren [2].

Die Ursachen für die Entstehung von Gliomen sind weitgehend unbekannt. Vergleichende Untersuchungen der internationalen Inzidenz ergeben lediglich geringe Unterschiede. Es finden sich keine kulturellen oder regionalen Merkmale oder solche, die immigrierende Gruppen hervorheben würden. So könnte die geringe bestehende Varianz auch aufgrund länderspezifischer Unterschiede wie etwa den Stand der medizinischen Versorgung oder die Registrierung von Tumoren zustande kommen. Als bislang einziger erwiesener Umweltfaktor für die Entstehung des Glioms gilt ionisierende Strahlung, jedoch erklärt dieser Faktor lediglich einen geringen Anteil der Erkrankungen. Untersuchungen der Einflüsse Ernährung, Traumata, Infektionen, Strahlung und Pestizide erbrachten keine relevanten Ergebnisse [3-5]. Für Gliome wird eine Progression von differenzierten, weniger malignen Tumoren hin zum hochmalignen Phänotyp, dem Glioblastoma multiforme, beobachtet (Konzept der Tumorprogression). In den letzten Jahren wurden zunehmend molekularpathologische Charakteristika neuroepithelialer Tumoren entdeckt, dies gilt vor allem für die astrozytische Reihe. Die meisten molekulargenetischen Untersuchungen am Gliom konzentrieren sich auf den durch genetische Veränderungen verursachten Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen (TSG), sowie die Überexpression von Proto-Onkogenen.

Zur Genese des Glioblastomes gibt es Hinweise auf verschiedene Arten der Entstehung. Tumoren, die primär als Glioblastom diagnostiziert werden, weisen vor allem Amplifikationen des EGFR-Gens und Verluste von Chromosom 10 auf, während Glioblastome, die als Rezidiv eines zuvor niedergradigen oder anaplastischen Astrozytoms auftreten vor allem durch Mutationen des TP53-Gens charakterisiert zu sein scheinen. Das TP53-Tumorsuppressorgen auf Chromosom 17p13.1 kodiert für ein Protein mit 53kDa Molekulargewicht (p53), das für die Kontrolle der genomischen Integrität aller Zellen eine Rolle spielt. p53 erkennt Schäden an der DNA und blockiert den Zellzyklus, um Reparaturmechanismen zu ermöglichen. Ist dies nicht möglich wird p53-abhängig die Apoptose eingeleitet. Diese Abläufe finden innerhalb eines Systems komplexer Interaktionen statt, von denen die Hemmung des Zellzyklus über p21, die Apoptose-Regulation über BAX und die Reparatursteuerung über GADD45 am besten charakterisiert sind. Es besteht ferner ein Auto-Feedback-Mechanismus über MDM2, der vom alternativen Spleißprodukt des CDKN2A-Gens p14ARF kontrolliert wird. In ca. 1/3 aller Astrozytome ist das TP53-Gen selbst von Mutationen betroffen, MDM2 weist in ca. 10% der primären Glioblastome ohne TP53-Mutation Genamplifikationen auf, die zu einer erhöhten Inaktivierung von p53 führen. Schließlich finden sich auch Mutationen am CDKN2A-Genlokus, die auch die Expression des p14ARF-Spleißproduktes betreffen. Auch direkt an der Zellzyklus-Regulation beteiligte Gene sind in höhergradigen Gliomen von Mutationen betroffen. So findet sich eine CDK4-Genamplifikation (Chr. 12q13) in ca. 15% aller Gliome, selten ist CDK6 (Chr. 7q21) betroffen. CDK4 und CDK6 sind Cyclin-abhängige Kinasen zur Phosphorylierung des Retinoblastom-Gens RB (Chr. 13q14), das im phosphorylierten Zustand die Transkriptionsfaktoren der E2F-Familie freigibt. Folge der Genamplifikationen ist eine Überaktivität des Kinase-Komplexes. Einen ähnlichen Effekt hat der Verlust des p16-Inhibitors und der RB-Bindungskapazität durch inaktivierende Mutationen und Deletionen des CDKN2A- und des RB-Gens, die sich in einem hohen Prozentsatz maligner Gliome nachweisen lassen. Interessanterweise scheinen genetische Veränderungen in der Zellzyklus-Regulation komplementär zu sein, d.h. fast alle malignen Gliome WHO-Grad III/IV zeigen Mutationen in einem der beteiligten Gene, Mehrfach-Mutationen sind dagegen sehr selten [2, 6].

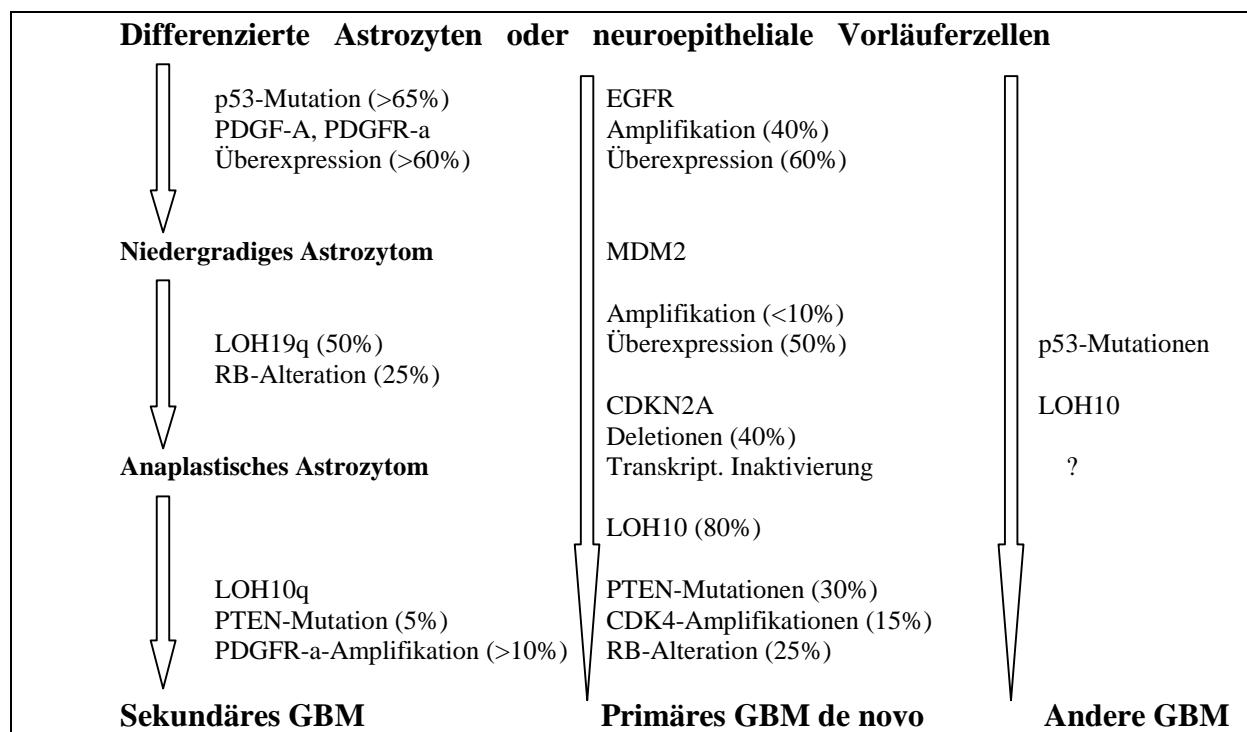
In weiteren Untersuchungen wurden verschiedene weitere genetische Alterationen in neuroepithelialem Tumorgewebe beobachtet: Verlust von 17p (einschließlich p53), 13q, 9p, 19, 10, 22q (unter der Annahme der Tumor-Suppressor-Gene) und Amplifizierung von 7 und 12q (unter der Annahme der Proto-Onkogene). Diese Alterationen führen zu veränderter

Expression verschiedener Gene: Interferon (INF), phosphatase- und tensin homologue (PTEN), deleted-in-colon carcinoma (DCC), epidermal growth-factor receptor (EGFR), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), mouse double minute 2 (MDM2), glioma-associated oncogene homologue (GLI), cyclin-abhängige Kinase 4(CDK4) und sarcoma amplified sequence (SAS) [2].

All diese Studien legen den Schluss nahe, daß bei der Entstehung neuroepithelialer Tumoren viele genetische Faktoren beteiligt sind. Dies führte zu der Annahme, daß eine Kaskade genetischer Ereignisse noch vor der klinischen Manifestation des Tumors stattfindet [2].

Abbildung 1 zeigt zwei Pfade zur Genese des Glioblastomes auf (modifiziert nach Kleihues und Ohgaki [7] ).

*Abb. 2.1 - Progressionswege zum Glioblastom, nach [7]*



## **2.2 WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems**

Mit der Weiterentwicklung der neurochirurgischen operativen Techniken im Sinne mikrochirurgischer Eingriffe wurde mit der Zeit das biologische Verhalten eines Tumors bedeutsamer für die Prognosestellung als das operative Vorgehen. So musste ein Klassifikationssystem erstellt werden, das eine prognostische Beurteilung der einzelnen Tumorentitäten erlaubte. In diesem Zusammenhang sind die Namen Cushing und Bailey zu nennen, die sich ihrerseits auf vorausgegangene Arbeiten von Cajal und Rio Ortega beziehen. Sie entwarfen eine histopathologische Klassifikation verschiedener Tumoren und versuchten prognostische Korrelationen anzugeben. In der Folgezeit wurden weitere Versuche zur Erstellung eines einheitlichen Graduierungssystems unternommen. 1979 wurde von der WHO eine Klassifikation aufgenommen und publiziert [8]. Das System beruht auf der Annahme einer Entdifferenzierungsreihe, deren einzelne Stufen den Malignitätsgraden (WHO-Grade I bis IV) entsprechen, die wiederum mit dem mittleren postoperativen rezidivfreien Intervall korrelieren [6]. 1993 erschien die zweite Auflage, in der versucht wurde eine einheitliche Nomenklatur zu sichern. Wesentlich waren immunhistochemische Techniken zur Abgrenzung biologischer Tumorentitäten [9]. Die dritte Auflage folgte 2000. Hier wurde erstmals die Tumogenetik umfassend in die WHO-Klassifikation aufgenommen. Die Tumoren des Nervensystems wurden nach Gewebeursprung in sieben (vormals zehn) unterschiedlichen Kategorien unterteilt: Neuroepitheliale Tumoren, Tumoren peripherer Nerven, meningeale Tumoren, intrakranielle Lymphome und hämatopoetische Neoplasien, germinative Tumoren, Tumoren der Sellaregion, Tumormetastasen [10].

Die aktuelle WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervengewebes wurde 2007 veröffentlicht. In dieser neuen Klassifikation spiegelt sich eine Aktualisierung der genetischen Faktoren und die Aufnahme einiger neuer Tumorentitäten wieder [11].

Eine gekürzte Übersicht der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems ist im Anhang aufgeführt.

## **2.3 Nuklearmedizinische Verfahren zur Diagnostik von Hirntumoren**

Die nuklearmedizinischen Verfahren werden zur weiteren Charakterisierung von in der morphologischen Bildgebung (CT, MRT) beschriebenen Veränderungen eingesetzt. Radioaktiv markierte Rezeptorliganden oder Stoffwechselsubstrate reichern in bestimmten Arealen an. Aufgrund der emittierten Strahlung können somit biologische Eigenschaften des Tumorgewebes bildlich dargestellt und quantifiziert werden. Als bildgebende Verfahren werden die „single photon emission computed tomography“ (SPECT) und die „Positronenemissionstomographie“ (PET) verwendet. Beide Verfahren sind bedeutsam für die Primärdiagnostik von Hirnläsionen, aber auch für die Beurteilung von vitalem Resttumorgewebe nach chirurgischer Resektion, der Entdeckung früher Rezidive noch vor anderen diagnostischen Verfahren, der Unterscheidung strahleninduzierter Nekrosen von Tumorgewebe und einer individuellen Prognoseabschätzung für den Patienten [12, 13].

Von entscheidender Bedeutung sind die verwendeten Radiopharmaka. Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über die für die Hirntumordiagnostik relevanten Substanzen sowie die von ihnen dargestellten Gewebeeigenschaften:

*Tab. 2.1 - Zusammenstellung der für die Hirntumordiagnostik angewendeten Radiopharmaka, der jeweiligen bildgebenden Methode, der vorwiegenden Anwendung und der dargestellten Funktion: (aus [14]):*

Radiopharmakon	Methode	Anwendung	Dargestellte Funktion
[ <sup>18</sup> F] Fluordeoxyglukose (FDG)	PET	klinisch / wissenschaftlich	Glukosemetabolismus
[ <sup>11</sup> C]Methionin (MET)	PET	klinisch / wissenschaftlich	Aminosäuretransport (partiell Synthese)
[ <sup>18</sup> F]Fluorethyltyrosin (FET)			
[ <sup>18</sup> F]Fluormethyltyrosin (FMT)			
[ <sup>18</sup> F]Fluortyrosin			
[ <sup>18</sup> F]Fluordopa (FDOPA)			
[ <sup>123</sup> I]Iodomethyltyrosin (IMT)	SPECT		
[ <sup>18</sup> F]Fluorcholin (FCH)	PET	vorwiegend wissenschaftlich	Membranbiosynthese
[ <sup>11</sup> C]Cholin			
[ <sup>18</sup> F]Fluorthymidin (FLT)	PET	vorwiegend wissenschaftlich	Proliferationsrate
[ <sup>111</sup> IN]Octreotid	SPECT	klinisch / wissenschaftlich	Somatostatin- rezeptorbesatz
[ <sup>68</sup> Ga]DOTATOC	PET	vorwiegend wissenschaftlich	
[ <sup>201</sup> Thallium	SPECT	klinisch / wissenschaftlich	unspezifischer Tumormarker
[ <sup>99m</sup> TC]Mibi	SPECT	klinisch / wissenschaftlich	unspezifischer Tumormarker

## 2.4 <sup>99m</sup>Tc-MIBI

<sup>99m</sup>Tc-MIBI (Synonym Sestamibi, Technetium-methyl-oxy-isobutyl-isonitril) wurde ursprünglich für die Myokard-Perfusions-Szintigraphie entwickelt, wo die Substanz nach wie vor verwendet wird [15-20]. Der Tracer erwies sich jedoch auch als unspezifischer Tumormarker. So wird er auch in der Mammaszintigraphie, der Hirntumorszintigraphie und bei der Diagnostik des Schilddrüsenkarzinomes eingesetzt [21-30]. Weiter kann die Substanz zur Diagnostik des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus verwendet werden [31-36].

Bereits vor Jahren konnte festgestellt werden, daß <sup>99m</sup>Tc-MIBI viele ähnliche Eigenschaften wie das in der Hirntumorszintigraphie verwendete <sup>201</sup>Tl besitzt und auch spezifisch in Hirntumoren anreichert. Normales Hirngewebe zeigt keinen <sup>99m</sup>Tc-MIBI oder <sup>201</sup>Tl-Uptake. Beide Tracer besitzen hohe Aktivität in den Speicheldrüsen sowie im Nasopharynx. <sup>99m</sup>Tc-MIBI wird im Plexus choroideus aufgenommen. Ein <sup>99m</sup>Tc-MIBI-Uptake konnte beim Astrozytom, Glioblastom, Medulloblastom sowie beim Meningeom gezeigt werden. Beim Astrozytom konnte ein möglicher Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und <sup>99m</sup>Tc-MIBI -Uptake beobachtet werden. [37].

Der Uptake in folgende maligne Tumoren wurde inzwischen beschrieben: Mammacarcinom, Bronchialcarcinom, Lymphom, Melanom, Schilddrüsentumoren, Osteosarkom, Hirntumoren sowie deren Metastasen. Insbesondere zeigte sich ein <sup>99m</sup>Tc-MIBI-uptake in kindlichen Hirntumoren [21, 22, 25-29, 38-49].

Technetium-methyl-oxy-isobutyl-isonitril ist ein kationischer Komplex. Die meisten Erkenntnisse über die intrazellulären Mechanismen entstammen der Forschung an Myokardzellen. Bedeutsam für die intrazelluläre Aufnahme ist das lipophile Verhalten sowie die Ladungsverteilung der Substanz [50]. Mousa et al. nahmen ursprünglich an, <sup>99m</sup>Tc-MIBI würde mit hoher Affinität an cytosolische Proteine binden [51], jedoch konnten Piwinca-Worms et al. später anhand direkter Analyse von Hühnermyokardzellkulturen zeigen, daß intrazellulär vor allem eine mitochondriale Retention des Tracers stattfindet [52]. Auch Crane et al. konnten durch subzelluläre Fraktionierungstechniken bestätigen, daß vor allem die Mitochondrien den Ort der Sestamibi-Retention darstellen [53]. Der zelluläre Eintritt von Sestamibi scheint sowohl von der Ladung und dem lipophilen Verhalten von Sestamibi, als auch von der negativ geladenen inneren Mitochondrienmembran, die den Tracer innerhalb des

Zellorganells hält, abhängig zu sein [50]. Crane et al. konnten zeigen, daß die mitochondriale Retention von Sestamibi nicht organspezifisch ist und in verschiedenen Geweben stattfindet. In der selben Arbeit wurde auch der Einfluss von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen auf das Bindungsverhalten der Substanz untersucht. So wurde beschrieben, daß sich in vitro bei Anwesenheit von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen Sestamibi von den Mitochondrien löst, ein Umstand der in vivo in pathologisch verändertem Gewebe bedeutsam sein könnte [53]. Die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration, die nötig ist um in vitro 50% Sestamibi von den Mitochondrien zu lösen (2,54 mM) ist mit der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im zirkulierenden Blut vergleichbar, intrazellulär liegen wesentlich niedrigere  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen vor [54].

In den letzten Jahren wurde  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI auch zur Erforschung von Zytostatika-Resistenzgenen eingesetzt [55-57]. Die Resistenz gegen Zytostatika, die mit verminderter Akkumulation der Medikamente in den Tumorzellen einhergeht, wird zu einem großen Teil durch das 170kDa-P-Glykoprotein (gp-170) oder das 190 kDa-multidrug-resistance-protein (MRP) vermittelt. Beide Moleküle gehören zu der ATP-bindenden (ABC)-Superfamilie von Transportproteinen [58]. Bei den MRP handelt es sich um Membranproteine, die den ATP-abhängigen Transport von Glutathion-S-Konjugaten mediieren. Die Konjugation von Glutathion und der Transport der Glutathion-gekoppelten Metabolite spielt eine entscheidende Rolle bei der Detoxifizierung von Tumorzellen [59]. Durch die Koppelung mit Glutathion bilden sich weniger toxische und besser wasserlösliche Konjugate, die durch die GS-X-Pumpen (Glutathion-S-Konjugat-Export-Pumpen) aus der Zelle entfernt werden.

Das Genprodukt von mdr-1, das gp-170, ist ein membranständiges 170 kDa-Glykoprotein, das ebenfalls zur Gruppe der GS-X-Pumpen gehört. Es ist in der Lage Zytostatika ATP-abhängig aus Zellen zu entfernen.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI bindet an das gp-170. Somit ist der Tracer als prognostischer Faktor besonders interessant [60]. Möglicherweise wird Sestamibi zunächst in die Zelle aufgenommen und dann bei Expression von mdr-1 aus der Zelle wieder entfernt.

Über die Strahlenexposition gibt Tabelle 2.2 Auskunft.

Tab. 2.2 -  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , durchschnittliche Strahlenexposition eines erwachsenen Patienten (70kg) [61]

Organ	Ruhe		Stress	
	mGy/MBq	rad/mCi	mGy/MBq	rad/mCi
Gallenblasenwand	0,253 E-1	0,095	0,249 E-1	0,092
Dünndarm	0,266 E-1	0,098	0,216 E-1	0,080
Oberer Dickdarm	0,497 E-1	0,184	0,398 E-1	0,147
Unterer Dickdarm	0,364 E-1	0,135	0,293 E-1	0,108
Herzwand	0,042 E-1	0,016	0,048 E-1	0,018
Nieren	0,180 E-1	0,066	0,149 E-1	0,055
Leber	0,52 E-2	0,019	0,37 E-2	0,014
Lungen	0,22 E-2	0,008	0,22 E-2	0,008
Milz	0,51 E-2	0,019	0,41 E-2	0,015
Schilddrüse	0,74 E-2	0,027	0,64 E-2	0,024
Ovarien	0,138 E-1	0,051	0,116 E-1	0,043
Testes	0,32 E-2	0,012	0,31 E-2	0,011
Rotes Knochenmark	0,43 E-2	0,016	0,40 E-2	0,015
Blasenwand	0,364 E-1	0,135	0,268 E-1	0,099
Gesamtkörper	0,41 E-2	0,015	0,38 E-2	0,014
Effektive Dosis mSv/MBq)	0,15 E-2	0,056	0,13 E-2	0,047
$^{99m}\text{Tc}$ zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu $^{99}\text{Tc}$ , das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von $2,14 \times 10^5$ Jahren als stabil zu betrachten ist. Bei einer applizierten Aktivität von maximal 925 MBq beträgt die effektive Dosis für den Erwachsenen (70 kg) 1,34 mSv.				

## 2.5 Bildrekonstruktion mittels gefilterter Rückprojektion (FBP)

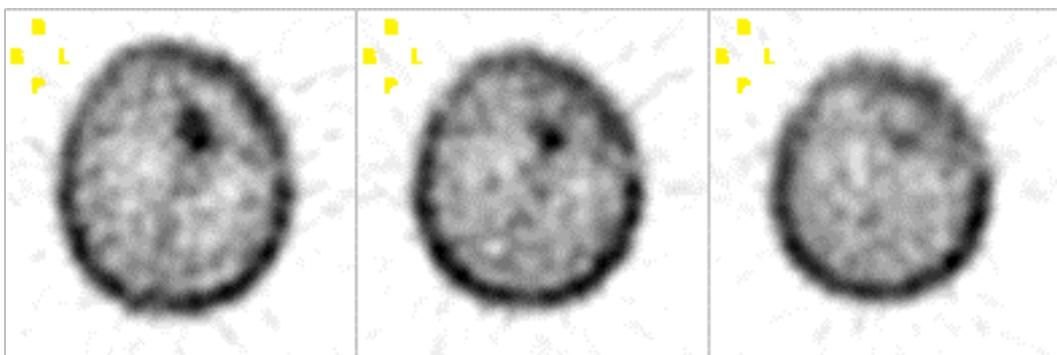
Bei der Single-Photon-Computer-Tomographie (SPECT) kommt eine um den Patienten rotierende Gammakamera zur Anwendung. Mit dieser Kamera werden in Schichtbildaufnahmetechnik Projektionsdaten unterschiedlicher Ansichten des Patienten gesammelt. Die Vielzahl von Einzelansichten wird entweder in „continuous motion“ oder mit einem „step-and-shoot“ Protokoll akquiriert. Aus dem so entstandenen Rohdatensatz werden dann Transversalschnitte senkrecht zur Rotationsachse der Kamera rekonstruiert, aus denen weitere Schnittbilder in beliebiger Orientierung berechnet werden können [62].

Die meisten SPECT-Systeme arbeiten mittels gefilterter Rückprojektion (FBP, filtered-back-projection), die FBP gilt als ein Standardverfahren [63, 64]. Die einzelnen Projektionen werden dabei gleichmäßig auf die rekonstruierte Bildebene rückprojiziert.

Das Rekonstruktionsergebnis hängt entscheidend von der Wahl des Projektionsfilters ab. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Butterworth-Filter verwendet, das einen guten Kompromiss zwischen Auflösung und Rauschunterdrückung bietet [65].

Abbildung 2.2 zeigt drei mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierte Schnitte, die unter Einsatz eines Butterworth-Filters rekonstruiert wurden.

*Abb. 2.2 – Bildbeispiel: Gefilterte Rückprojektion, Butterworth-Filter. Rekonstruktion aus dem Patientengut der vorliegenden Arbeit, SPECT-Untersuchungsprotokoll siehe Kapitel 3.3*



## **2.6 Iterative Bildrekonstruktion**

Bei der iterativen Rekonstruktion wird aus den gemessenen Aktivitätsprofilen die räumliche Aktivitätsverteilung geschätzt. Die einzelnen Projektionszeilen werden aus der Schätzung rückwärts berechnet. Das berechnete Bild wird immer wieder neu mit den gemessenen Aktivitätsprofilen verglichen, bis die Abweichungen zwischen gemessenen und errechneten Profilen minimal sind:

1. Anfangsannahme: Es wird eine erste Version des Schnittbildes angenommen, die glatt sein muss, typischerweise eine homogene Scheibe, die gerade noch in die Bildmatrix hineinpasst.
2. Projektion: Aus der ersten Annahme oder dem bis zu einer Iterationsstufe angenäherten Bild werden durch Projektion für alle Winkelrichtungen zugehörige Messwertprofile errechnet.
3. Vergleich und Korrektur: Die simulierten Messwerte werden mit den tatsächlichen verglichen und daraus werden für alle Pixel des Schnittbildes Korrekturen errechnet. Das so korrigierte Bild wird wieder in den obigen Projektionsprozess eingespeist, sodass es im Wechsel von Projektion einerseits und Vergleich und Korrektur andererseits zu einer stetigen Bildverbesserung kommt. Das so wiederholte Durchlaufen eines Algorithmus nennt man Iteration [64].

Das rekonstruierte Objekt baut sich aus vielen einzelnen kleinen Volumenelementen (Voxel) auf. Ebenso sind die gemessenen Projektionen aus vielen kleinen Bildelementen (Pixel) aufgebaut. Bei der iterativen Rekonstruktion kommen verschiedene meist multiplikative Algorithmen zur Anwendung. Multiplikativ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Belegung jedes individuellen Voxels mit einem individuellen Korrekturfaktor multipliziert wird. Multiplikation von Voxelinhalten und Korrekturfaktoren bilden dann die modifizierte reifere Objektverteilung der nachfolgenden Iterationsstufe. Die Objektverteilung strebt gegen einen stationären Zustand, ab dem sich das Rekonstruktionsergebnis auch durch weitere Iterationen praktisch nicht mehr ändert [66].

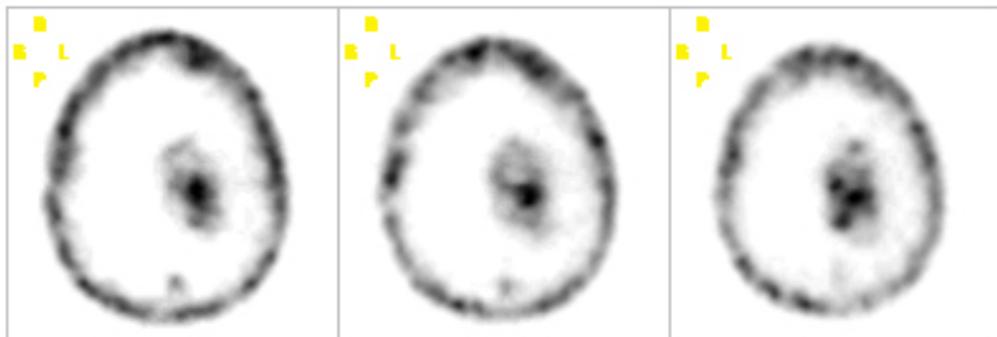
Die voxelweisen Korrekturfaktoren werden über eine bestimmte Art der Mittelwertbildung berechnet. Durch sie unterscheiden sich eine Reihe von multiplikativen iterativen Algorithmen.

Beispiele multiplikativer Algorithmen:

- MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization)
- MISR (Multiplikative Iterative SPECT Rekonstruktion)
- MAPEM (Maximum A Posteriori Expectation Maximization)
- GMA (Geometric Mean Algorithm)

In der vorliegenden Arbeit wurde unter Berücksichtigung der Empfehlung des Softwareherstellers (RESPECT®, Scivis wissenschaftliche Bildverarbeitung GmbH, Göttingen) der GMA-Algorithmus verwendet, da dieser das schnellste und stabilste Konvergenzverhalten biete und in Phantom- und klinischen Untersuchungen insbesondere unter schwierigen Bedingungen das artefaktfreieste Rekonstruktionsergebnis liefere [66]. Abbildung 2.3 zeigt drei mit dem GMA-Algorithmus iterativ rekonstruierte Schnitte.

*Abb. 2.3 – Bildbeispiel: Iterative Bildrekonstruktion, Geometric Mean Algorithm (GMA)  
Rekonstruktion aus dem Patientengut der vorliegenden Arbeit, SPECT- Untersuchungs-  
protokoll siehe Kapitel 3.3*



### **3 Patientengut und Methoden**

#### **3.1 Allgemeine Patientendaten**

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Sinne einer Subgruppen-Sekundär-Analyse retrospektiv aufgearbeitet. Ursprünglich wurden die Daten von einer anderen Arbeitsgruppe für eine Therapiestudie erhoben. In diese Therapiestudie eingeschlossen wurden 33 Patienten, die folgende Kriterien erfüllten [67]:

- Alter: Patienten über 18 Jahre und unter 68 Jahren
- Patienten mit V.a. Rezidiv eines malignen Glioms (WHO Grad III und IV) bei vorangegangener histologischer Verifizierung im Rahmen der Exstirpation des Primärtumors, die im Rahmen der Diagnose den notwendigen SPECT-Untersuchungen zugeführt werden können
- Karnofsky-Index: über 70
- Adäquate Knochenmarksreserve mit einer peripheren Leukozytenzahl  $> 1.500/\mu\text{l}$  und einer Thrombozytenzahl  $> 80.000/\mu\text{l}$ , Bilirubin  $< 2.00\text{mg/dl}$ , SGOT  $<$  dreifaches der oberen Normgrenze und adäquate Nierenfunktion mit einem Kreatinin von unter 2 mg/dl.
- Ausführliche Aufklärung und Einwilligung des Patienten

Ausschlusskriterien:

- Andere, die Lebenserwartung limitierende, systemisch maligne oder entzündliche Erkrankung
- Ausgeprägte Knochenmarksdepression mit Leukozyten  $< 1.500 / \mu\text{l}$  oder Thrombozyten  $< 80.000/\mu\text{l}$
- Laborchemisch nachgewiesener Leberschaden mit Bilirubin  $> 2.0 \text{ mg/dl}$ , pathologische Erhöhung der Transaminasen über ein Dreifaches der Norm, Nierenfunktionsstörung mit einem Kreatinin  $> 2.0 \text{ mg/dl}$
- Vorausgegangene oder gleichzeitige Chemotherapie
- Zustand nach Organtransplantation

- Mögliche oder gesicherte Schwangerschaft und Stillzeit
- Psychische Erkrankung
- Fehlende Einwilligung des Patienten in die Studie oder in eine der therapeutischen Optionen (Operation, Radiatio, Chemotherapie)

Diese Patientengruppe setzte sich aus 24 Männern und 9 Frauen zusammen.

Das Alter lag zwischen 28 und 68 Jahren.

Das mediane Alter betrug 47 Jahre.

Das mediane Alter der männlichen Patienten betrug 45 Jahre.

Das mediane Alter der weiblichen Patienten betrug 53 Jahre.

### **3.2 Histologische Daten**

In allen Fällen ist der histologische Befund aus der vorausgegangenen Exstirpation des Primärtumors bekannt, histologische Daten der Tumorrezidive liegen nicht vor.

Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über die histologischen Daten der Primärtumoren.

*Tab. 3.1 - Histologische Befunde der Primärtumoren*

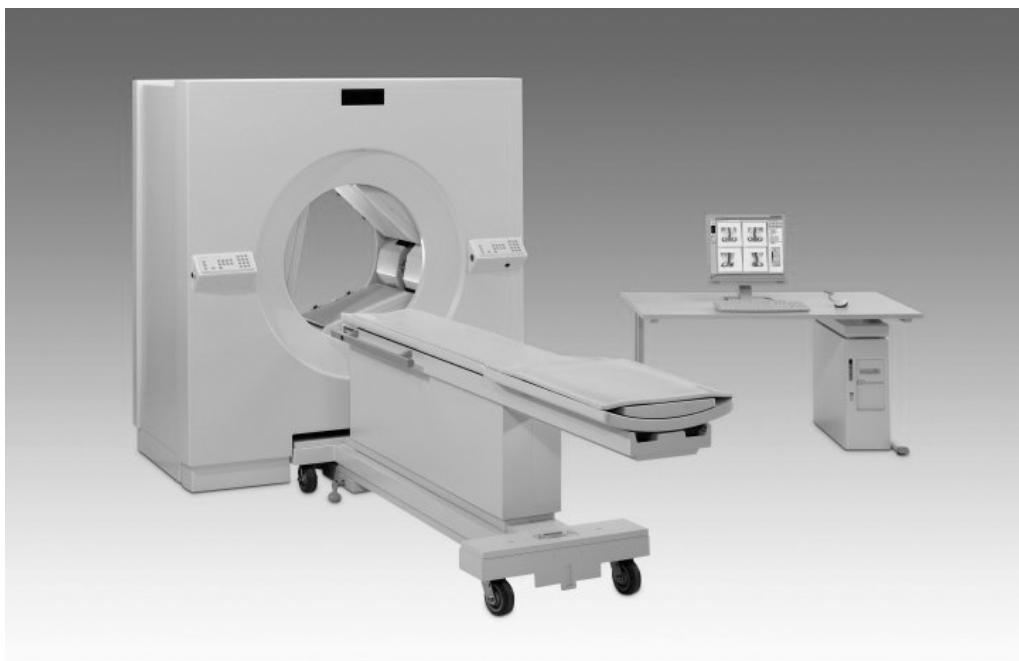
Diagnose	WHO	Frauen	Männer	$\Sigma$
Glioblastom	IV	6	16	22
anaplastisches Astrozytom	III	3	6	9
Gliosarkom	IV	0	1	1
anaplastisches Oligoastrozytom	III	0	1	1
$\Sigma$	-	9	24	33

### **3.3 SPECT-Untersuchungsprotokoll**

Nach Aufklärung und Einverständniserklärung der Patienten wurden 350 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI intravenös appliziert. Bezeichnung des Arzneimittels: Cardiolite®-Kit, DuPont Pharma GmbH, Bad Homburg v.d.H, Deutschland.

Anschließend wurden zweizeitig ca. 15 Minuten und ca. 180 Minuten nach Tracerapplikation szintigraphische Aufnahmen in SPECT-Technik angefertigt. Hierfür wurde eine Siemens Multispect 3®-Kamera (Dreikopf-Gammakamera), Siemens Medical System Inc., Illinois, USA, zusammengeschaltet mit einem Siemens ICON®-Computersystem, verwendet. Die Lagerung des Patienten wurde mit Hilfe einer Laservorrichtung durchgeführt. Die Bildaquisition erfolgte in einem 360° Bogen mit 120° je Detektor. Es wurden 40 Views bei 3° und 45 Sekunden pro View aufgenommen, Bildmatrix: 128 x 128.

*Abb. 3.1: Siemens Multispect 3®-Kamera, Siemens Medical System Inc., Illinois, USA*



### Gefilterte Rückprojektion:

Aus dem erhaltenen Rohdatensatz wurden unter Verwendung der Siemens ICON<sup>®</sup>-Software (Version 8.1, Siemens Medical System Inc., Illinois, USA) transversale Schnittbilder mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruiert. Als Rekonstruktionsfilter kam ein Butterworth-Filter mit einem Cut-off von 0.5 Nyquist, 2. Ordnung zur Anwendung.

### Iterative Bildrekonstruktion:

Der erhaltene Rohdatensatz wurde mit Hilfe der Siemens ICON<sup>®</sup>-Software (Version 8.1 Siemens Medical System Inc., Illinois, USA) in ein „Interfile“-Dateiformat geschrieben. Diese Bilddaten wurden auf einen Windows-Rechner übertragen. Unter Verwendung von RESPECT für Windows<sup>®</sup> (Version 2.0, Scivis wissenschaftliche Bildbearbeitung GmbH, Göttingen, Deutschland) wurden iterativ unter Berücksichtigung der vom Softwarehersteller für optimale Bildrekonstruktion empfohlenen Voreinstellungen der allgemeinen Parameter (siehe Tabelle 3.2) transversale Schnittbilder rekonstruiert. Zur Rekonstruktion wurde der GMA-Algorithmus (Geometric Mean Algorithm) eingesetzt.

*Tab. 3.2: allgemeine Parameter RESPECT für Windows*

Schwelle Objekt-Hintergrund	0
Statistische Signifikanz axial	3
Statistische Signifikanz transversal	3
Schwächungskoeffizient	0.14 [1/cm]
Transiente Rauschunterdrückung	100

Für die in Tabelle 3.2 genannten Einstellungen gibt der Hersteller die nachfolgenden Informationen [66]:

### Schwelle Objekt-Hintergrund:

Einstellmöglichkeit zum Setzen einer Schwelle, die in den Rohdaten die Projektion des eigentlichen Untersuchungsobjektes vom Hintergrund separiert. Diese Trennung ermöglicht die initiale Berechnung der Körperkontur des Patienten. Diese wiederum ist nötig, um die Schwächungseffekte der Gammaquanten direkt schon in der ersten Iteration mit den richtigen Schwächungswegen durch das Innere des Patienten zu berechnen. Mit dem Setzen der Schwelle werden alle Pixelwerte in den Rohdaten, die unterhalb der Schwelle liegen, zum Zwecke der Objektkonturfindung auf Null gesetzt. Alle Pixel, deren Werte unterhalb der Schwelle liegen, werden grau dargestellt, so dass das Objekt mit steigender Schwelle mehr und mehr eingegrenzt wird [66].

### Statistische Signifikanz:

Die Erhöhung der statistischen Signifikanz wird durch eine Faltung der Projektionen im Ortsraum erreicht. Die Projektionen erscheinen durch die Erhöhung der statistischen Signifikanz ruhiger, das Rauschen in ihnen nimmt ab. Unvermeidlich ist jedoch mit zunehmend ruhigerem Bildeindruck der Projektionen ein Verlust an räumlicher Auflösung der Projektionen verbunden.

Die Erhöhung der statistischen Signifikanz ist im Hinblick auf ihre Wirkung auf das Rekonstruktionsergebnis implementiert. Auf die Rekonstruktionsergebnisse wirkt sie sich in zweierlei Hinsicht aus:

- Der Rauscheindruck der Tomogramme wird zurückgedrängt, sie erscheinen also ruhiger: Primär dient die Erhöhung der statistischen Signifikanz zur Einstellung des gewünschten Grades an Bildruhe in den Tomogrammen.
- Bei äußerst schlechter Statistik der Projektionen, wie sie z.B. bei gering anlagernden Tracern oder schlechter Kamerasensitivität auftritt, muss die statistische Signifikanz soweit erhöht werden, dass die Patientenkontur geschlossen erscheint.

Die Zahlenwerte zur Einstellung (1 – 8) beschreiben einen linearen Zusammenhang, der sich auf die angewendeten Faltungskerne bezieht: Das Verhältnis des zentralen Faltungskernelements zur Summe aller restlichen, die Nachbarschaftsbeziehungen

aufbauenden, Faltungskernelemente nimmt linear zu. Somit nimmt die Bildruhe in den Projektionen mit steigender Einstellung der statistischen Signifikanz kontinuierlich zu:

1 bedeutet keine Faltung

2 Verhältnis von 1 : 0,25

3 Verhältnis von 1 : 0,75

4 Verhältnis von 1 : 1,25

...

8 Verhältnis von 1 : 3,25

Standardmäßig stehen die Werte auf 3 für Projektionen vom Rastermaß 128 x 128.

In der vorliegenden Arbeit wurde entsprechend dem Rastermaß diese Einstellung gewählt.

Die Abbildungen 3.2 und 3.3 zeigen die Effekte des Parameters „statistische Signifikanz“. Die Rekonstruktionen erfolgten unter der minimalen Einstellung „1“ und der maximalen Einstellung „8“:

Abb. 3.2 - statistische Signifikanz: 1

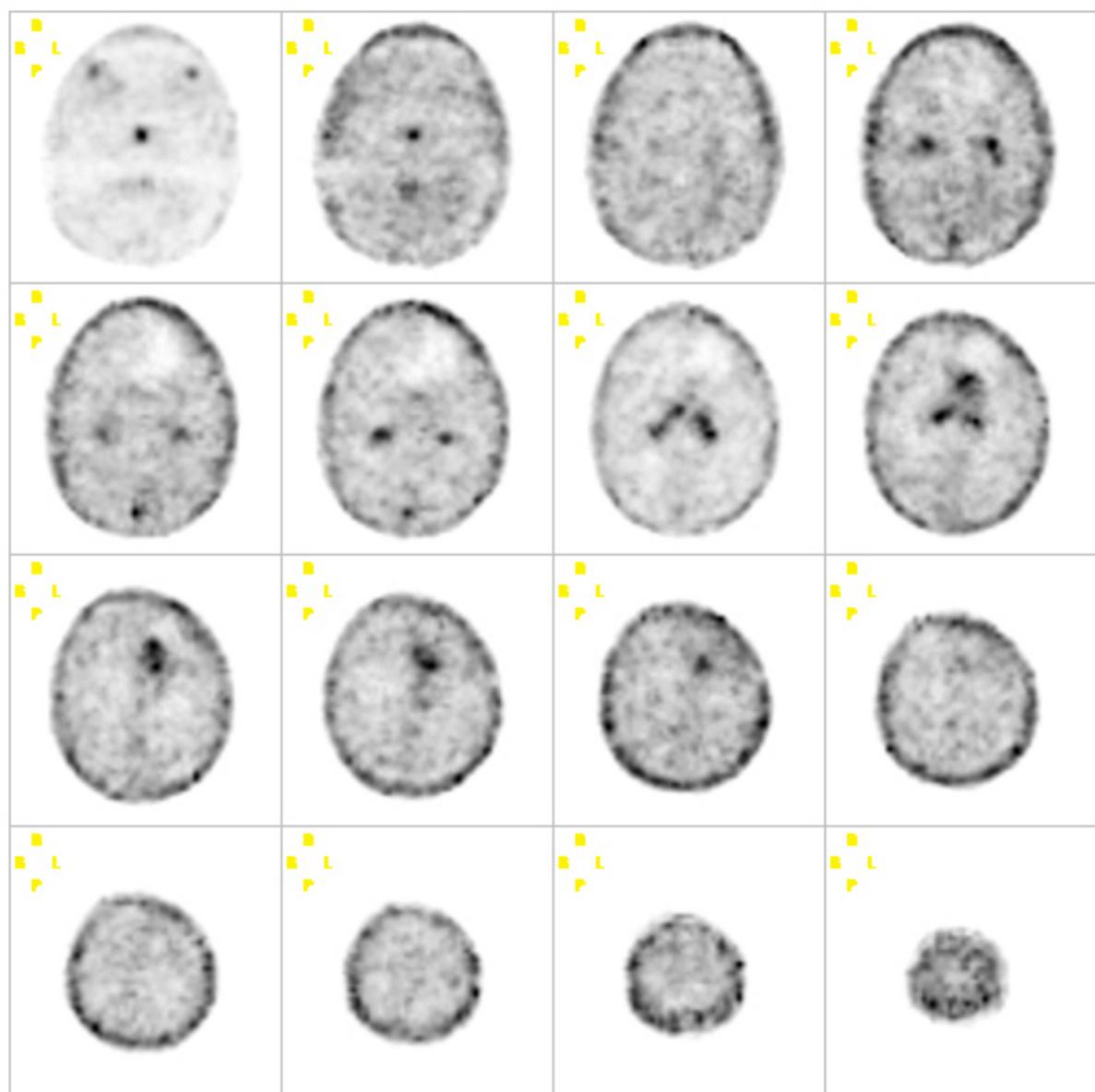
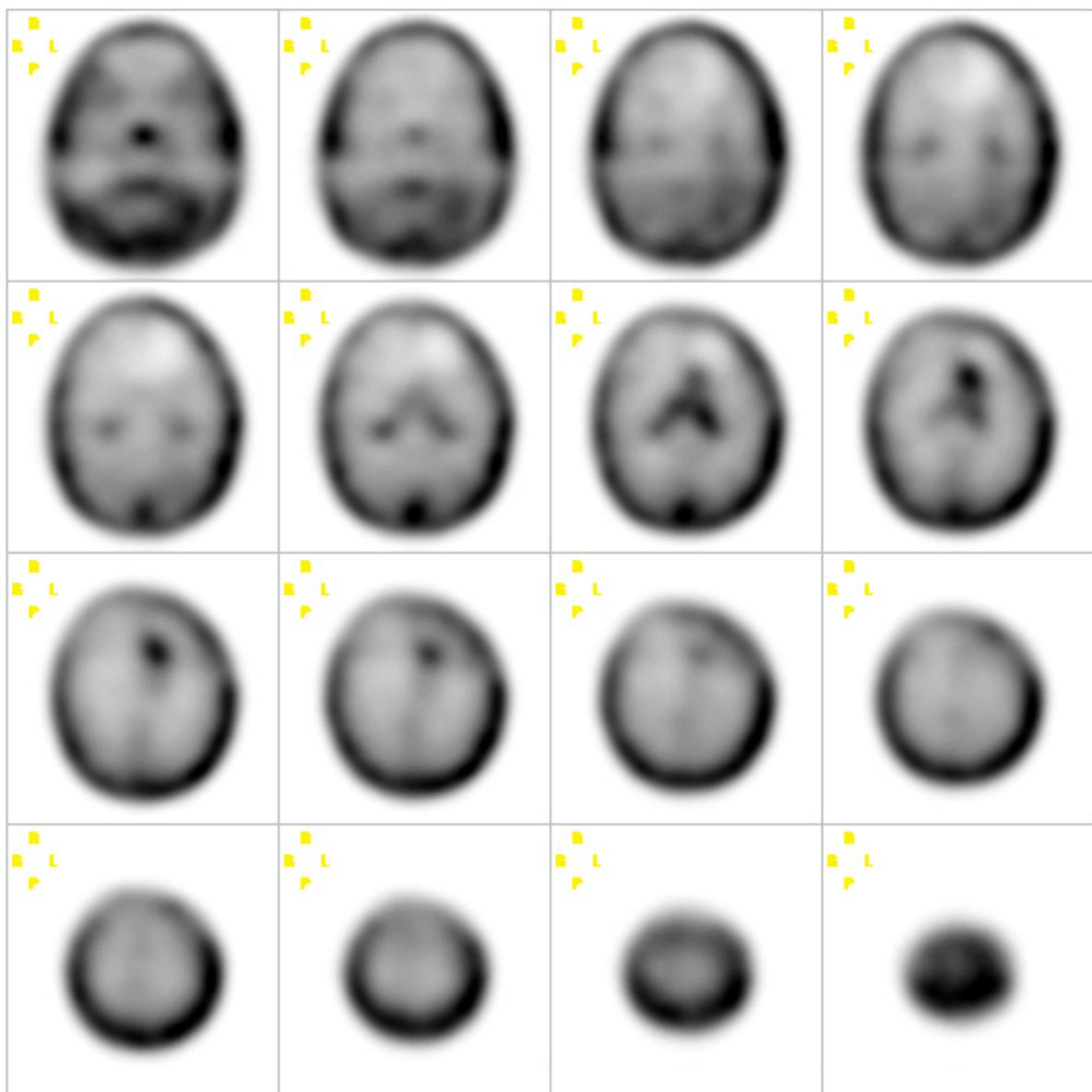


Abb. 3.3 - Statistische Signifikanz: 8



### Schwächungskoeffizient:

Der Schwächungskoeffizient dient der Berücksichtigung der homogenen Schwächung im Inneren des Patienten. Ist im Informationsteil der Rohdaten der verwendete Tracer oder das verwendete Radionuklid verzeichnet und einer Analyse zugänglich, so wird automatisch der für Wasser (entsprechend dem Weichteilgewebe des Patienten) gültige Schwächungskoeffizient (Einheit 1/cm) für die Gammaquantenenergie des Radionuklids eingesetzt.

### Transiente Rauschunterdrückung:

Die transiente Rauschunterdrückung stellt ein zusätzliches Verfahren zur Regularisierung, d.h. zur Unterdrückung eines übermäßigen Rauscheindruckes in den Tomogrammen dar. Das Verfahren wirkt nicht postrekonstruktiv wie in anderen Implementationen zur iterativen Rekonstruktion. Die transiente Rauschunterdrückung wirkt auf die Iterationsergebnisse, d.h. die Tomogramme, direkt vor dem Beginn einer neuen Iteration und sucht somit artifizielle Sprünge in den Objektvoxelinhalteten zu dämpfen.

Das solcherart modifizierte Objekt geht dann als Vorlage in den nächsten Iterationsschritt ein. Durch die selbstkorrigierenden Eigenschaften des iterativen Prozesses wird diese Maßnahme der Regularisierung daraufhin überprüft, ob sie im Sinne der Konvergenz richtig war. Dies ist der wesentliche Vorteil des transienten Verfahrens gegenüber postrekonstruktiven Verfahren. Da die selbstkorrigierenden Eigenschaften mit Abschluss der letzten Iteration nicht mehr wirken können, wird die transiente Rauschunterdrückung nach dem Ende der letzten Iteration nicht mehr angewendet.

Die Stärke der transienten Rauschunterdrückung kann im Bereich 0 (keine) bis 1000 (maximale Wirkung) eingestellt werden.

Die Abbildungen 3.4 und 3.5 zeigen die Effekte des Parameters „transiente Rauschunterdrückung“. Die Rekonstruktionen erfolgten unter der minimalen Einstellung „0“ und der maximalen Einstellung „1000“:

Abb. 3.4 - transiente Rauschunterdrückung 0

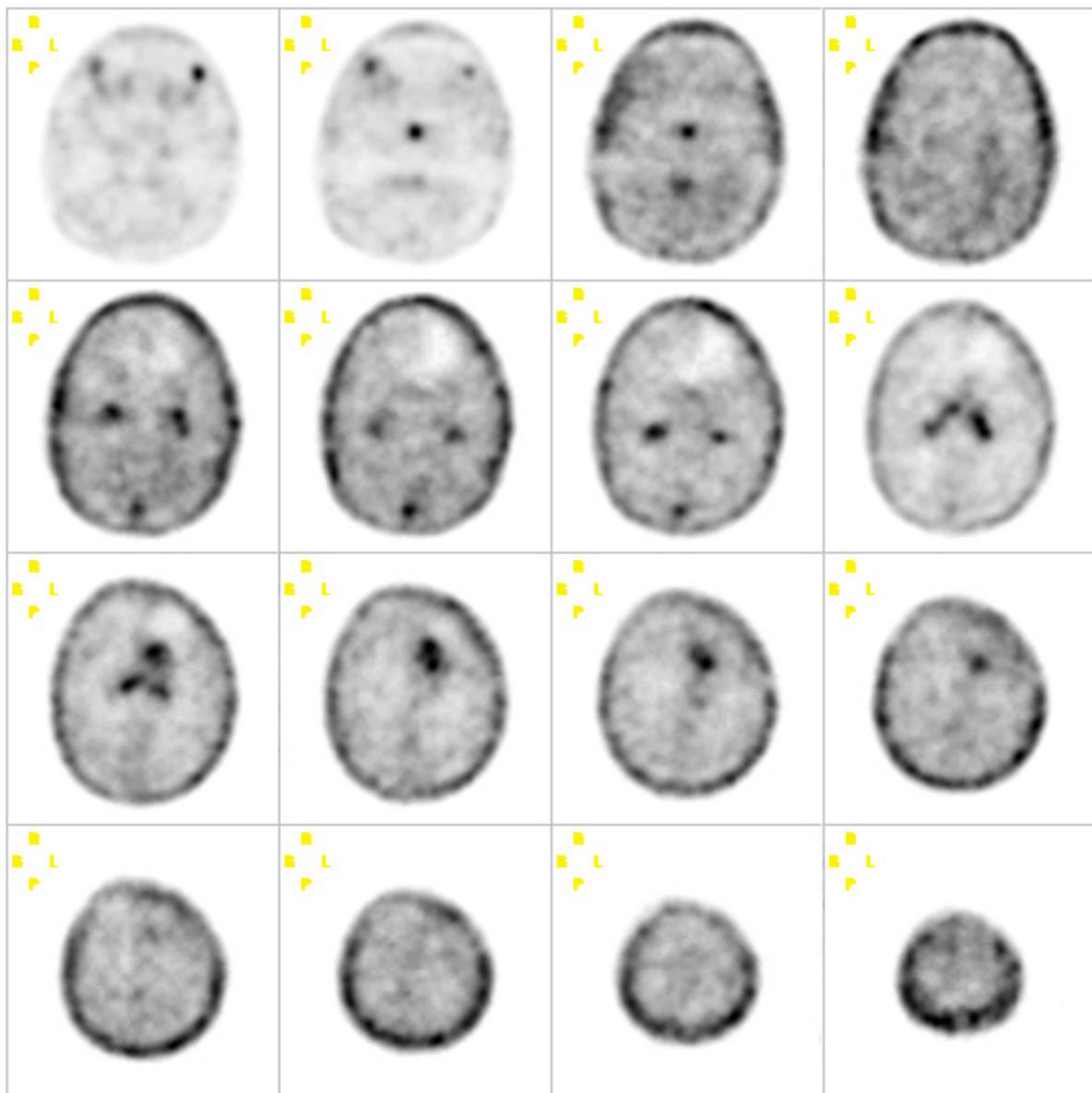
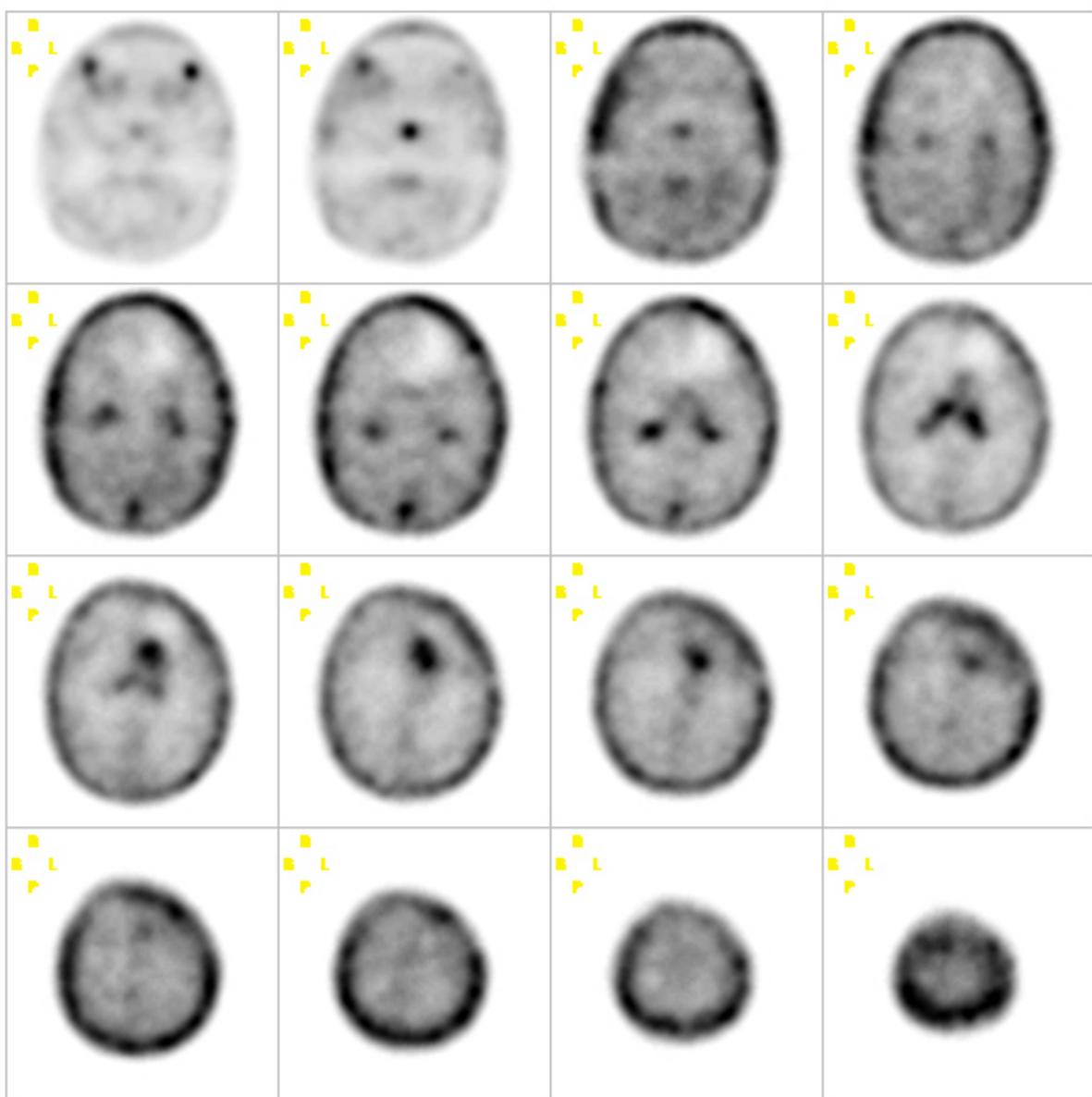


Abb. 3.5 - transiente Rauschunterdrückung 1000



### **3.4 Visuelle Auswertung**

Die visuelle Auswertung erfolgte durch einen unabhängigen Untersucher ohne Kenntnis der histologischen Befunde unter Verwendung der Siemens ICON®-Software (Version 8.1, Siemens Medical System Inc., Illinois, USA). Die Auswertung der mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten sowie der iterativ rekonstruierten Bilder erfolgte voneinander getrennt. Bewertet wurden die Kriterien **Bildhomogenität** und **Abgrenzbarkeit anreichernder Strukturen** nach dem Schulnotensystem.

Zur Bewertung der Bildhomogenität wurde die nach der jeweiligen Bildrekonstruktion erzielte Bildruhe und die Glattheit der jeweiligen Rekonstruktionsergebnisse betrachtet, während zur Bewertung der Abgrenzbarkeit anreichernder Strukturen vor allem Bildschärfe und Kontrast von Bedeutung waren.

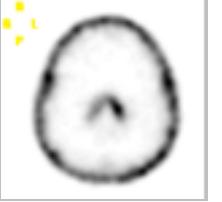
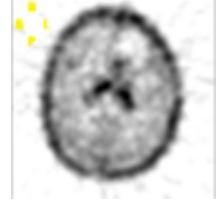
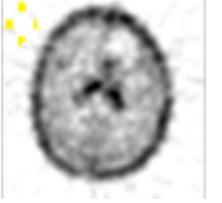
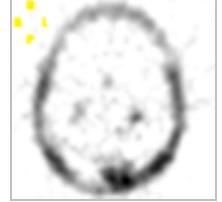
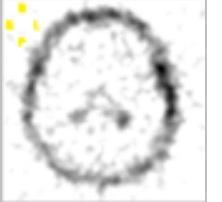
Das Schulnotensystem und zugehörige Bildbeispiele sind in Tabelle 3.3 dargestellt.

Zur Überprüfung der Reliabilität erfolgte die Auswertung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, nämlich im zeitlichen Abstand von vier Jahren. Anhand der Befunde wurde der Konkordanzkoeffizient berechnet. Software: MedCalc® Version 9.5.2.0 (MedCalc® Software, 9030 Mariakerke, Belgien). Der Konkordanzkoeffizient (Syn. Konkordanz-Korrelations-Koeffizient, Übereinstimmungskoeffizient) bewertet den Winkel, mit dem die Einzelwerte der verschiedenen Methoden die  $45^\circ$ -Ursprungsgerade schneiden. Die Berechnung beinhaltet eine Messung der Präzision p und der Genauigkeit  $C_b$ :

$$p_c = pC_b$$

- p ist der Pearson-Korrelations-Koeffizient, der die Abweichung der Einzelwerte von der höchsten Übereinstimmung („best fit line“) mißt. Dies ist eine Messung der Präzision.
- $C_b$  ist ein bias-Korrekturfaktor, der mißt wie weit die höchste Übereinstimmung („best fit line“) von der  $45^\circ$ -Ursprungsgeraden abweicht. Dies ist eine Messung der Genauigkeit [68, 69].

*Tab. 3.3 - Visuelle Auswertung von Bildhomogenität und Abgrenzbarkeit anreichernder Strukturen*

„Note“	Bewertung	Bildbeispiel <b>Homogenität</b>	Bildbeispiel <b>Abgrenzbarkeit der anreichernden Strukturen</b>
1	sehr gut	-	
2	gut		
3	befriedigend		
4	ausreichend		
5	ungenügend	-	-
6	mangelhaft	-	-

Die Beispiele zeigen sowohl mittels gefilterter Rückprojektion, als auch iterativ rekonstruierte Bilder.

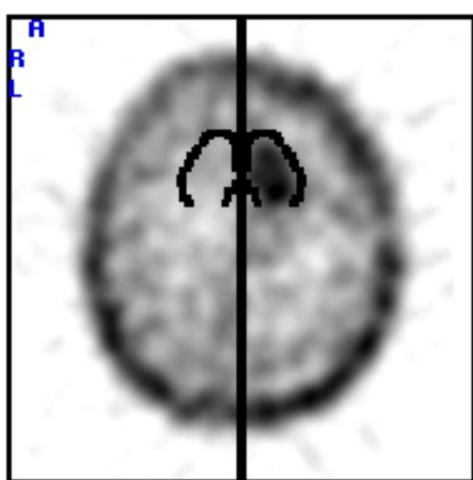
### **3.5 Semiquantitative Auswertung**

Die semiquantitative Auswertung erfolgte durch einen unabhängigen Untersucher ohne Kenntnis der histologischen Befunde unter Verwendung der Siemens ICON®-Software (Version 8.1, Siemens Medical System Inc., Illinois, USA). Die Auswertung der mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten sowie der iterativ rekonstruierten Bilder erfolgte voneinander getrennt.

Zur Ermittlung eines Tumor / Non-Tumor – Quotienten wurde um den Tumor eine Region of Interest (ROI) eingezeichnet und auf die Gegenseite als kontralaterale Referenzregion gespiegelt. Bei mittelliniennahem oder die Mittellinie überschreitenden Prozessen wurde als Referenzregion eine tumorfreie Region gewählt. Der Tumor / Non-Tumor – Quotient wurde nach folgender Formel berechnet:

$$G_{1,2} = \frac{\text{Counts}_{\text{Tumor ROI}} / \text{Pixel}_{\text{Tumor ROI}}}{\text{Counts}_{\text{Referenz ROI}} / \text{Pixel}_{\text{Referenz ROI}}}$$

*Abb. 3.6 - Region of Interest-Technik (ROI)*



### 3.6 Methodenvergleich nach Altman und Bland

Die Ergebnisse der Semiquantitativen Datenanalyse der Transversalschnitte beider Bildrekonstruktionsverfahren wurden einem Methodenvergleich nach Altman und Bland zugeführt. Verwendete Software: MedCalc® Version 9.5.2.0 (MedCalc® Software, 9030 Mariakerke, Belgien).

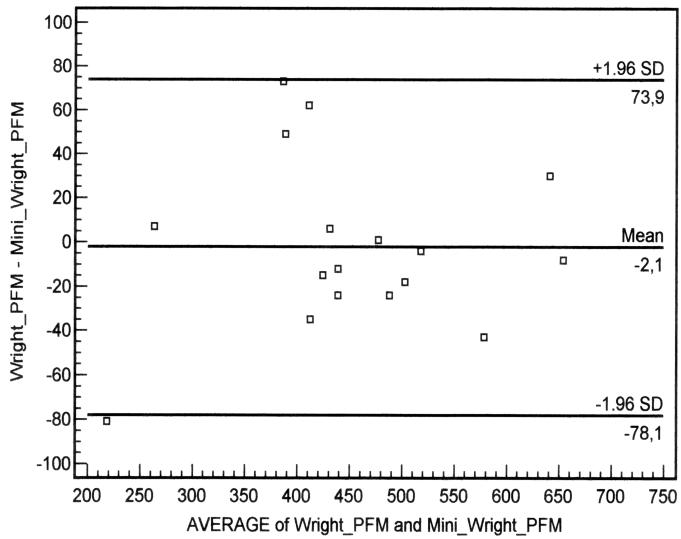
Der Methodenvergleich nach Altman und Bland beruht auf der graphische Darstellung der zu vergleichenden Ergebnisse in einem Plot, der als Korrelationsgrafik dient. Das Verhältnis der verschiedenen Einzelwerte beider Verfahren zum Mittelwert der Einzelwerte wird dargestellt, ebenso das 1,96-fache der Standardabweichung. Altman und Bland schlagen das 1,96-fache der Standardabweichung als Akzeptanzgrenze zur Abschätzung der Übereinstimmung zweier Methoden vor [70].

Beispiel: Vergleich Wright Peak Flow Meter und Wright Mini Peak Flow Meter mit 17 Probanden. Im Beispiel liegen alle Messungen innerhalb der Akzeptanzgrenze (aus [70] ).

*Tab. 3.4 - Beispiel Altman und Bland PEFR Messung mit Wright PFM und Mini Wright PFM*

Nr.	Wright peak flow meter [l/min]	Mini Wright peak flow meter [l/min]
1	494	512
2	395	430
3	516	520
4	434	428
5	476	500
6	557	600
7	413	364
8	442	380
9	650	658
10	433	445
11	417	432
12	656	626
13	267	260
14	478	477
15	178	259
16	423	350
17	427	451

*Abb. 3.7 - Beispiel Methodenvergleich nach Altman und Bland, Messung mit Wright PFM und Mini Wright PFM*



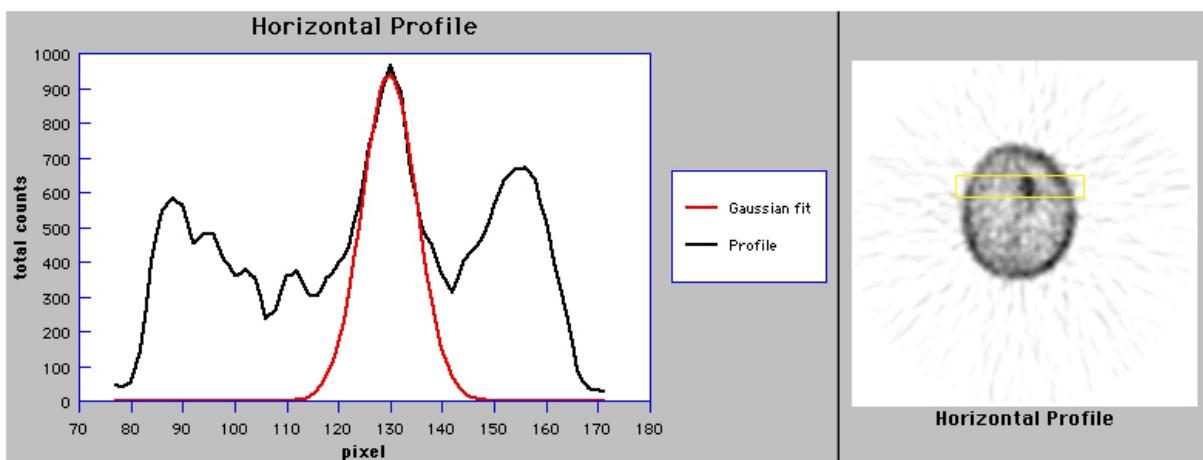
### 3.7 Messung der räumlichen Auflösung: FWHM

Die räumliche Auflösung ist allgemein die Fähigkeit eines abbildenden Systems eine punktförmige Quelle möglichst scharf darzustellen. Als Maß hierfür gilt die „FWHM“ („Full Width at Half Maximum“), synonym „Halbwertsbreite“. Durch das Legen eines Profils durch die Abbildung einer Linienquelle erhält man eine Linienbildfunktion, die einer Gauß'schen Parabel ähnelt. Als FWHM oder Halbwertsbreite bezeichnet man die Gesamtbreite dieser Funktion auf halber Höhe des Maximums [71].

Je schmäler die FWHM ausfällt, desto höher ist das Auflösungsvermögen.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde das FWHM für beide Verfahren sowohl in der Früh- (15 Min.) als auch in der Spätphase (180 Min.) exemplarisch an einer visuell gut abgrenzbaren und homogenen SPECT-Aufnahme bestimmt.

Abb. 3.8 - FWHM



## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Rekonstruktionsergebnisse beider Verfahren (Demonstration)**

Auf den folgenden Seiten werden in den Abbildungen 4.1 bis 4.8 anhand zweier Beispiele die Rekonstruktionsergebnisse beider Verfahren sowohl in der Frühphase ( $t=15$  Min), als auch in der Spätphase ( $t=180$  Min) demonstriert.

Abb. 4.1 - Fall 14, Phase 1 (15 Min.), gefilterte Rückprojektion, kein Tumoruptake

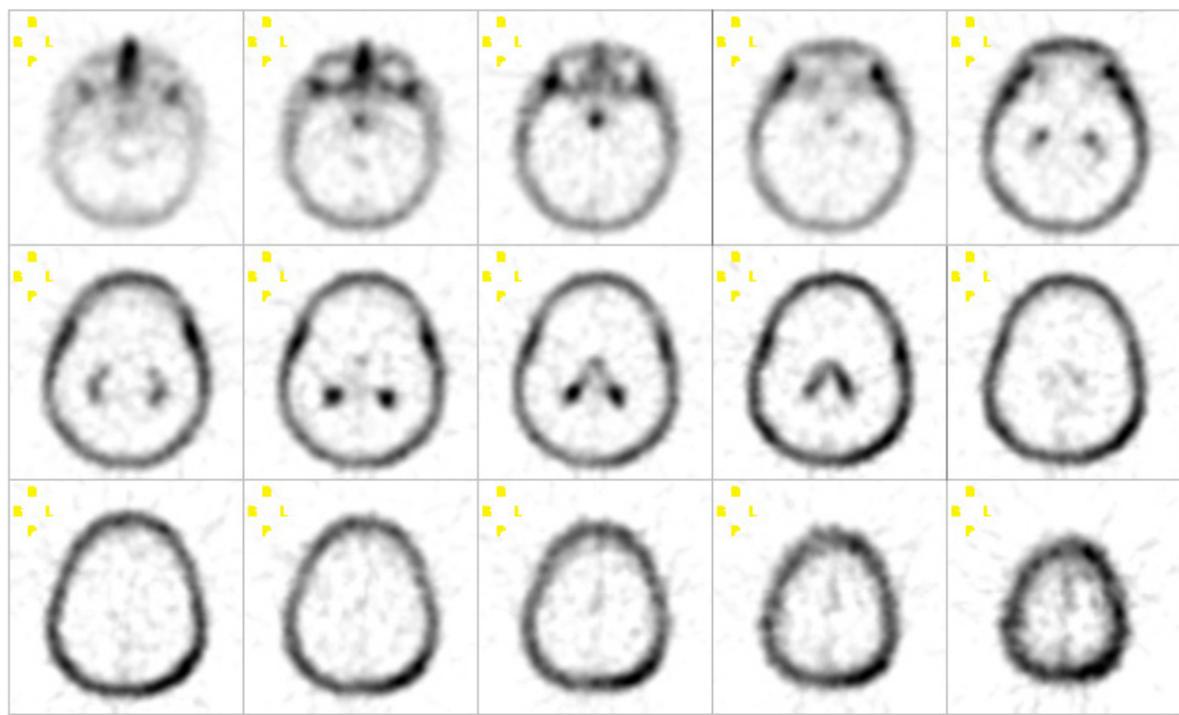


Abb. 4.2 - Fall 14, Phase 1 (15 Min.), iterativ rekonstruiert, kein Tumoruptake

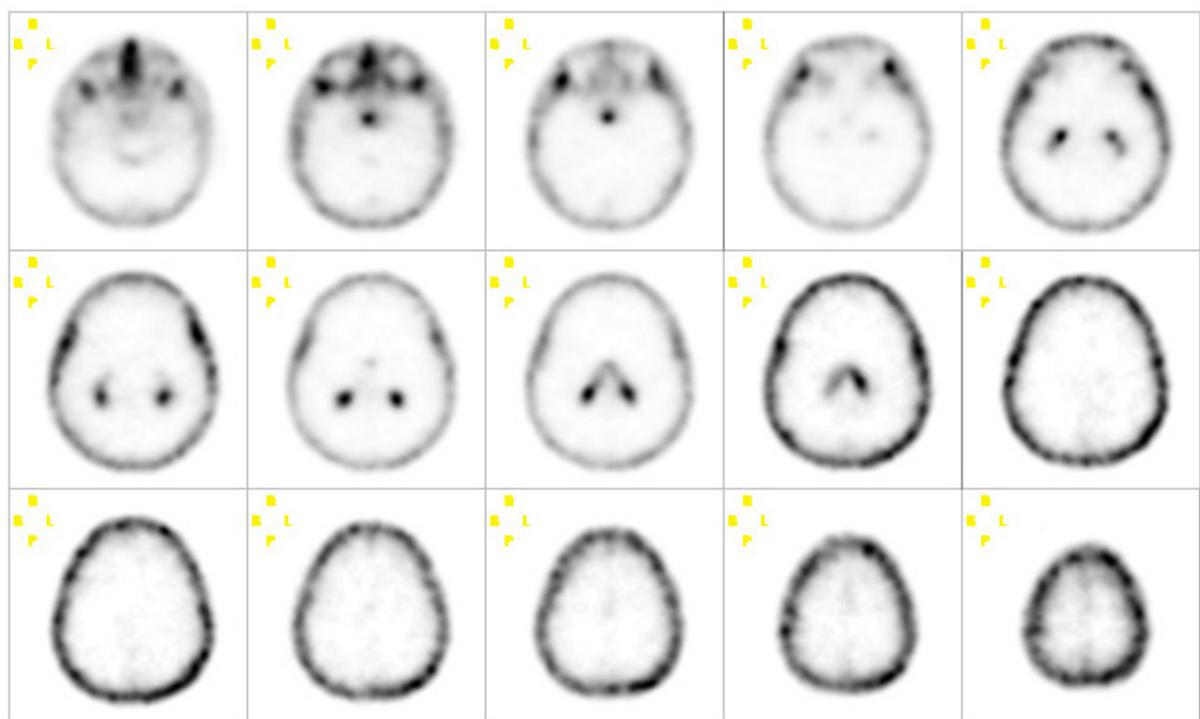


Abb. 4.3 - Fall 14, Phase 2 (180 Min.), gefilterte Rückprojektion, kein Tumoruptake

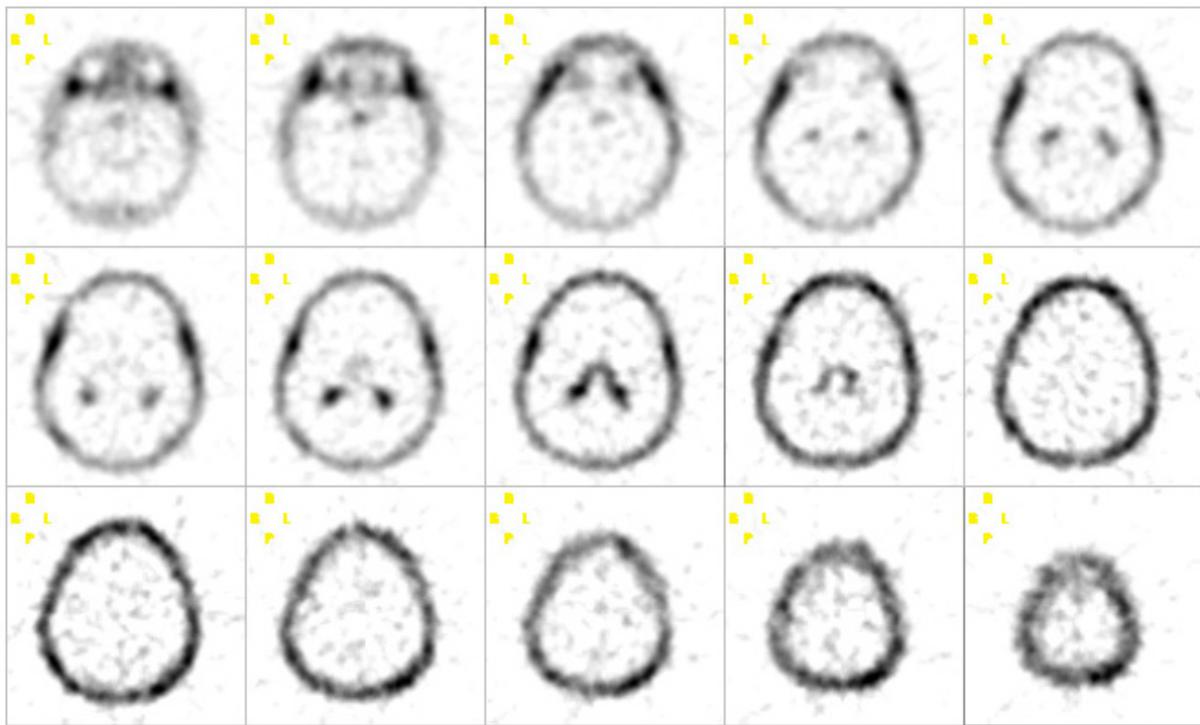


Abb. 4.4 - Fall 14, Phase 2 (180 Min.), iterativ rekonstruiert, kein Tumoruptake

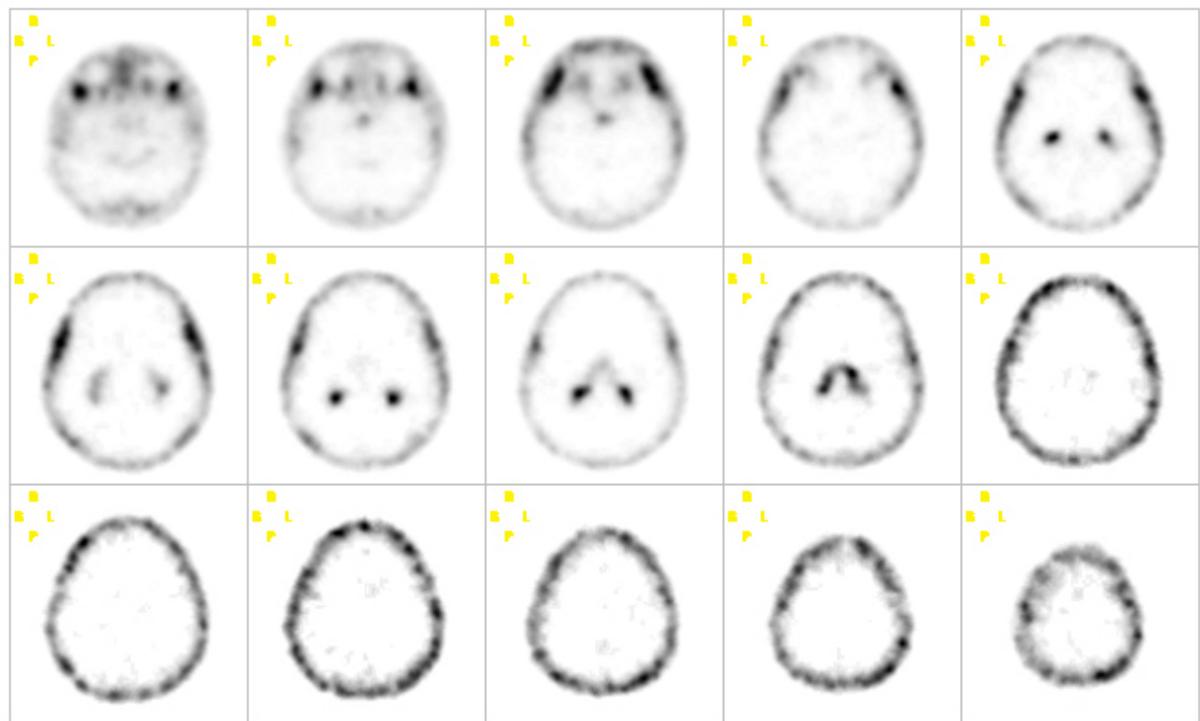


Abb. 4.5 - Fall 22, Phase 1 (15 Min.), gefilterte Rückprojektion, Tumor hochparietal li.

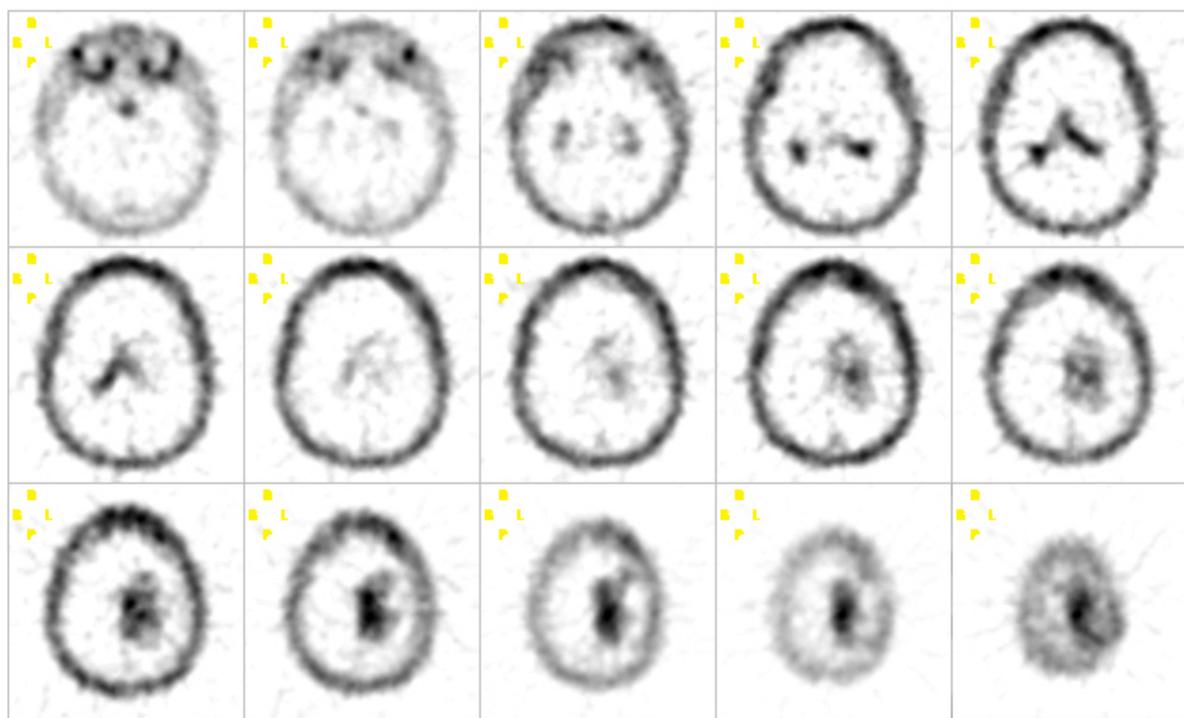


Abb. 4.6 - Fall 22, Phase 1 (15 Min.), iterativ rekonstruiert, Tumor hochparietal li.

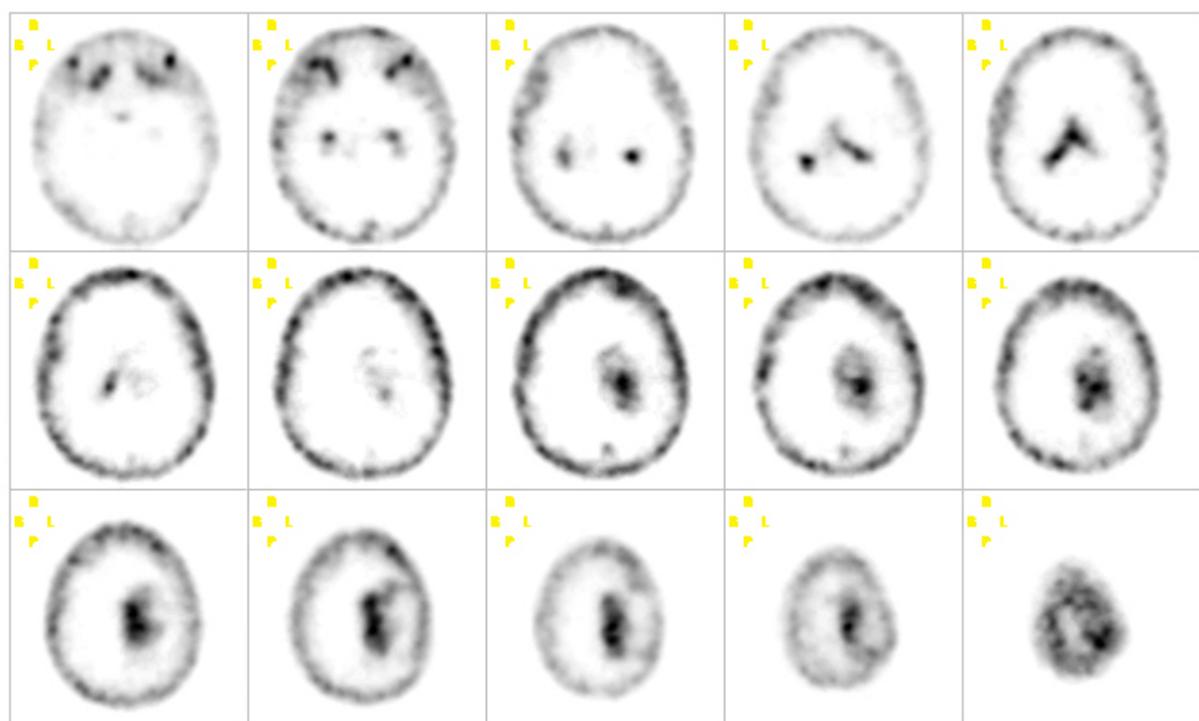


Abb. 4.7 - Fall 22, Phase 2 (180 Min.), gefilterte Rückprojektion, Tumor hochparietal li.

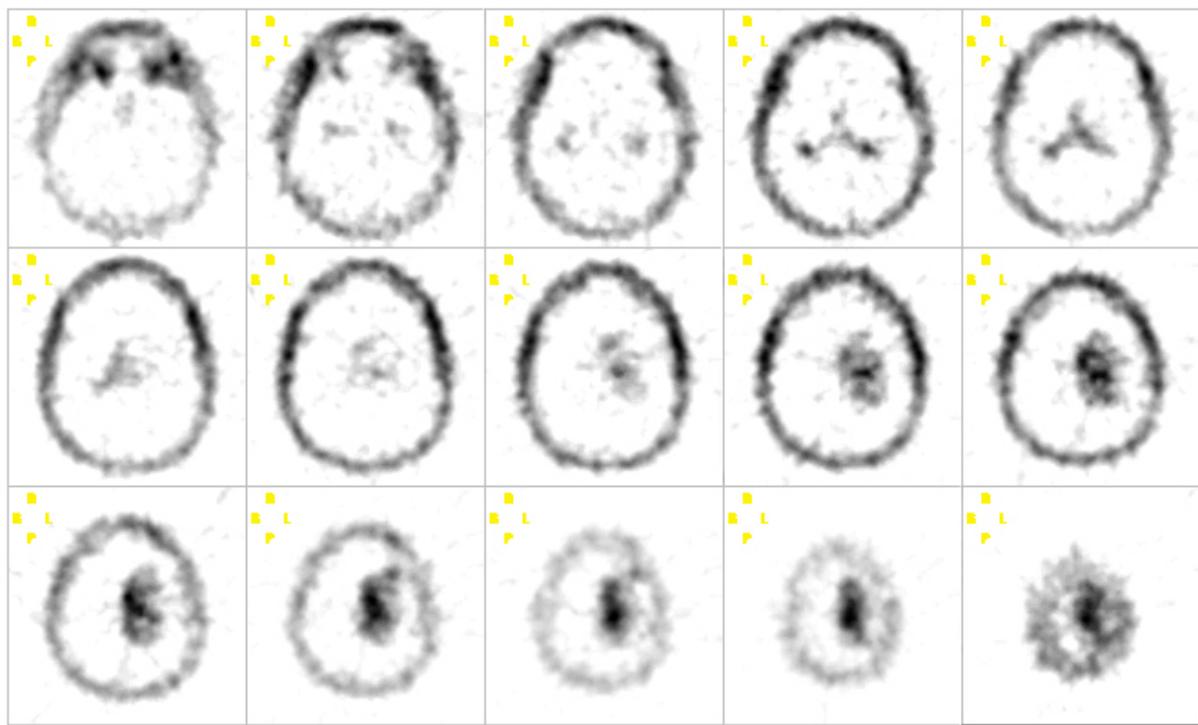
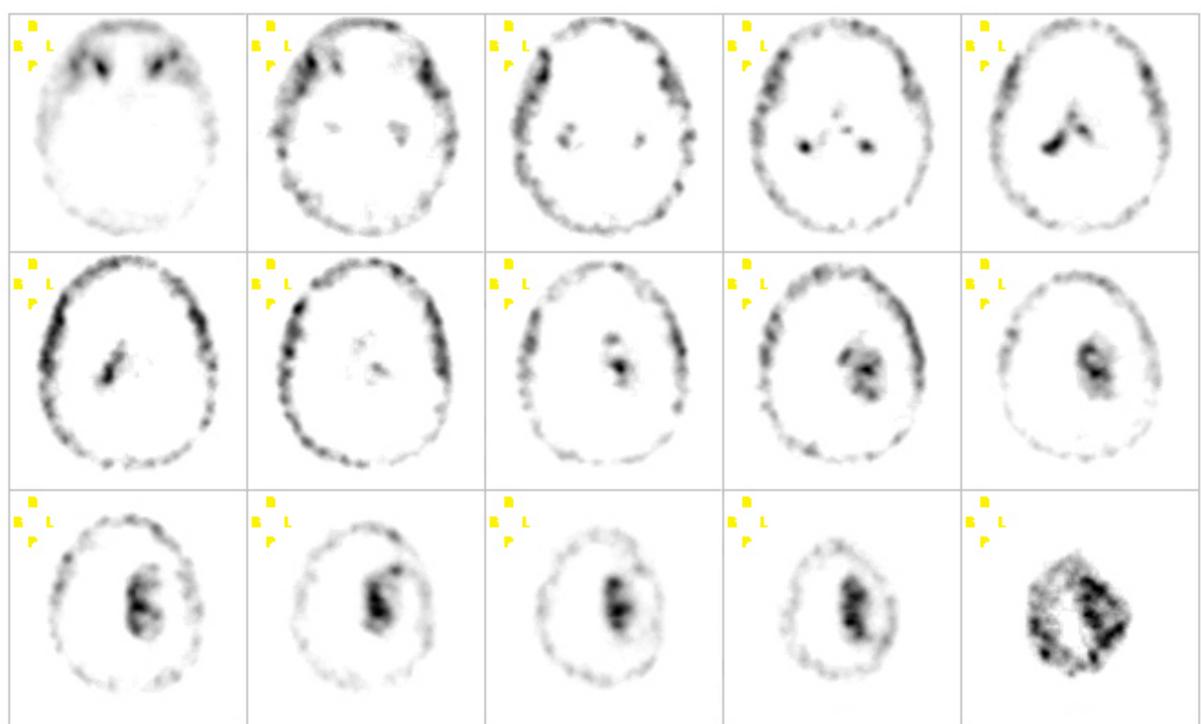


Abb. 4.8 - Fall 22, Phase 2 (180 Min.), iterativ rekonstruiert, Tumor hochparietal li.



## **4.2 Visuelle Auswertung**

### **4.2.1 Bildhomogenität**

Die Bewertung erfolgte nach dem Schulnotensystem (vgl. Kapitel 3.4). Für beide Verfahren wurde zu den jeweiligen Phasen der gleiche Median ermittelt. Tabelle 4.1 gibt einen Überblick über die Einzelbewertungen sowie den Median beider Verfahren:

*Tab. 4.1 - Wertung der Bildhomogenität nach dem Schulnotensystem für gefilterte Rückprojektion und iterative Bildrekonstruktion*

Nr.	FBP Phase 1	IT Phase 1	FBP Phase 2	IT Phase 2
1	2	1	3	2
2	2	2	3	2
3	2	2	2	2
4	2	2	3	3
5	3	2	4	4
6	2	2	3	3
7	2	2	3	3
8	2	2	3	2
9	2	2	3	4
10	2	1	2	2
11	2	2	3	3
12	2	2	3	2
13	2	2	3	3
14	2	2	3	2
15	2	2	3	2
16	2	2	3	3
17	2	2	2	2
18	2	2	3	3
19	3	2	3	3
20	2	2	3	3
21	2	2	4	4
22	2	2	3	3
23	2	2	3	3
24	2	2	3	3
25	2	2	3	3
26	2	2	3	2
27	3	2	2	2
28	4	4	4	4
29	2	2	3	4
30	2	2	3	3
31	2	2	2	2
32	2	2	2	2
33	2	2	3	3
<b>Median</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

#### **4.2.2 Abgrenzbarkeit anreichernder Strukturen**

Die Bewertung erfolgte nach dem Schulnotensystem (vgl. Kapitel 3.4). Für beide Verfahren wurde zu den jeweiligen Phasen der gleiche Median ermittelt. Tabelle 4.2 gibt einen Überblick über die Einzelbewertungen sowie den Median beider Verfahren.

*Tab. 4.2 - Wertung der Abgrenzbarkeit anreichernder Strukturen nach dem Schulnotensystem für gefilterte Rückprojektion (FBP) und iterative Bildrekonstruktion (IT)*

Nr.	FBP Phase 1	IT Phase 1	FBP Phase 2	IT 2
1	3	2	3	2
2	3	2	3	2
3	3	2	3	3
4	3	2	4	4
5	3	2	4	4
6	3	2	3	3
7	2	2	3	4
8	2	2	3	3
9	3	2	4	4
10	2	2	3	2
11	2	2	3	3
12	2	2	3	3
13	3	2	3	3
14	2	2	3	3
15	2	2	3	3
16	2	2	4	4
17	2	2	2	2
18	2	2	3	3
19	3	2	4	4
20	2	2	3	3
21	3	2	4	4
22	2	2	3	3
23	3	2	3	3
24	2	2	4	3
25	2	2	3	3
26	2	2	3	3
27	3	2	2	2
28	4	4	4	4
29	3	2	3	4
30	3	2	3	3
31	2	2	3	3
32	2	2	3	2
33	3	2	4	3
<b>Median</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

### **4.2.3 Reliabilität der visuellen Auswertung**

Nach einem Zeitraum von 4 Jahren erfolgte eine erneute Auswertung durch den selben Untersucher, anhand der Befunde wurde der Konkordanzkoeffizient ermittelt.

*Tab. 4.3 - Erneute visuelle Auswertung durch den selben Untersucher, Ergebnisse nach 4 Jahren*

Nr	FBP Ph.1	FBP Ph.2	iterativ Ph.1	iterativ Ph. 2	FBP Ph.1	FBP Ph. 2	iterativ Ph.1	iterativ Ph.2
Abgrenzbarkeit der anreichernden Strukturen					Bildhomogenität			
1	2	2	1	2	2	2	2	2
2	2	3	2	2	2	3	2	2
3	2	3	2	2	2	3	2	3
4	2	3	2	3	2	3	2	4
5	4	4	2	4	3	4	2	4
6	2	3	2	3	2	3	2	3
7	2	3	2	3	2	2	2	4
8	2	3	2	2	2	3	2	3
9	3	3	2	4	3	4	2	4
10	2	2	1	2	2	3	2	2
11	2	3	2	3	2	2	2	3
12	2	3	2	2	2	3	2	3
13	2	3	2	3	2	3	2	4
14	2	3	2	2	2	3	2	3
15	2	3	2	2	2	3	2	4
16	2	3	2	3	2	3	2	4
17	2	2	2	2	2	2	2	2
18	2	3	2	3	2	3	2	3
19	2	3	2	4	3	4	2	4
20	2	3	2	3	2	3	2	3
21	2	4	2	4	3	4	2	4
22	2	3	2	3	2	3	2	3
23	2	3	2	4	3	3	2	3
24	2	3	2	3	2	3	2	3
25	2	3	2	3	2	3	2	3
26	2	3	2	2	2	3	2	3
27	2	3	2	2	2	3	2	2
28	4	4	4	4	4	4	4	4
29	2	3	2	4	3	3	2	4
30	2	2	2	3	2	3	2	3
31	2	2	2	2	2	3	2	3
32	2	2	2	2	2	3	2	2
33	2	3	2	3	3	4	2	3
<b>Median</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

**Konkordanz der jeweiligen Auswertungen zu zwei Untersuchungszeitpunkten im zeitlichen Abstand von 4 Jahren:**

*Tab. 4.4 - gefilterte Rückprojektion Frühphase: Abgrenzbarkeit der anreichernden Strukturen zu zwei Untersuchungszeitpunkten durch denselben Untersucher nach 4 Jahren*

Variable Y	fbp : Phase 1 – Auswertung 1, Abgrenzbarkeit
Variable X	fbp : Phase 1 – Auswertung 2, Abgrenzbarkeit
Sample size	33
Concordance correlation coefficient	0,7238
95% Confidence interval	0,5159 to 0,8512
Pearson $\rho$ (precision)	0,7308
Bias correction factor $C_b$ (accuracy)	0,9904

*Tab. 4.5 - gefilterte Rückprojektion Frühphase: Bildhomogenität zu zwei Untersuchungszeitpunkten durch denselben Untersucher nach 4 Jahren*

Variable Y	fbp : Phase 1 – Auswertung 1, Homogenität
Variable X	fbp : Phase 1 – Auswertung 2, Homogenität
Sample size	33
Concordance correlation coefficient	0,6140
95% Confidence interval	0,3765 to 0,7758
Pearson $\rho$ (precision)	0,6802
Bias correction factor $C_b$ (accuracy)	0,9027

*Tab. 4.6 - gefilterte Rückprojektion Spätphase: Abgrenzbarkeit der anreichernden Strukturen zu zwei Untersuchungszeitpunkten durch denselben Untersucher nach 4 Jahren*

Variable Y	fbp : Phase 2 – Auswertung 1, Abgrenzbarkeit
Variable X	fbp : Phase 2 – Auswertung 2, Abgrenzbarkeit
Sample size	33
Concordance correlation coefficient	0,7708
95% Confidence interval	0,5852 to 0,8797
Pearson $\rho$ (precision)	0,7708
Bias correction factor $C_b$ (accuracy)	1,0000

**Tab. 4.7 - gefilterte Rückprojektion Spätphase: Bildhomogenität zu zwei Untersuchungszeitpunkten durch denselben Untersucher nach 4 Jahren**

Variable Y	fbp : Phase 2 – Auswertung 1, Homogenität
Variable X	fbp : Phase 2 – Auswertung 2, Homogenität
Sample size	33
Concordance correlation coefficient	0,6526
95% Confidence interval	0,4135 to 0,8075
Pearson $\rho$ (precision)	0,6782
Bias correction factor $C_b$ (accuracy)	0,9622

**Tab. 4.8 - iterative Bildrekonstruktion Frühphase: Abgrenzbarkeit der anreichernden Strukturen zu zwei Untersuchungszeitpunkten durch denselben Untersucher nach 4 Jahren**

Variable Y	it. Rekon : Phase 1 – Auswertung 1, Abgrenzbarkeit
Variable X	it. Rekon : Phase 1 – Auswertung 2, Abgrenzbarkeit
Sample size	33
Concordance correlation coefficient	1,0000
95% Confidence interval	-1,0000 to -1,0000
Pearson $\rho$ (precision)	1,0000
Bias correction factor $C_b$ (accuracy)	1,0000

**Tab. 4.9 - iterative Bildrekonstruktion Frühphase: Bildhomogenität zu zwei Untersuchungszeitpunkten durch denselben Untersucher nach 4 Jahren**

Variable Y	it. Rekon: Phase 1 – Auswertung 1, Homogenität
Variable X	it. Rekon: Phase 1 – Auswertung 2, Homogenität
Sample size	33
Concordance correlation coefficient	1,0000
95% Confidence interval	-1,0000 to -1,0000
Pearson $\rho$ (precision)	1,0000
Bias correction factor $C_b$ (accuracy)	1,0000

**Tab. 4.10 - iterative Bildrekonstruktion Spätphase: Abgrenzbarkeit der anreichernden Strukturen zu zwei Untersuchungszeitpunkten durch denselben Untersucher nach 4 Jahren**

Variable Y	it. Rekon : Phase 2 – Auswertung 1, Abgrenzbarkeit
Variable X	it. Rekon : Phase 2 – Auswertung 2, Abgrenzbarkeit
Sample size	33
Concordance correlation coefficient	0,9430
95% Confidence interval	0,8906 to 0,9707
Pearson $\rho$ (precision)	0,9494
Bias correction factor $C_b$ (accuracy)	0,9932

*Tab. 4.11 - iterative Bildrekonstruktion Spätphase: Bildhomogenität zu zwei Untersuchungszeitpunkten durch denselben Untersucher nach 4 Jahren*

Variable Y	it. Rekon : Phase 2 – Auswertung 1, Homogenität
Variable X	it. Rekon : Phase 2 – Auswertung 2, Homogenität
Sample size	33
Concordance correlation coefficient	0,9357
95% Confidence interval	0,8753 to 0,9673
Pearson $\rho$ (precision)	0,9405
Bias correction factor $C_b$ (accuracy)	0,9949

Beide Methoden weisen hohe Konkordanzkoeffizienten bei hoher Präzision ( $\rho$ ) und Genauigkeit ( $C_b$ ) und somit eine hohe Reliabilität auf. Die Konkordanz der iterativ rekonstruierten Bilder erscheint geringgradig höher.

### **4.3 Methodenvergleich der semiquantitativ ausgewerteten Daten nach Altman und Bland**

Zur semiquantitativen Datenanalyse wurden die Tumor-/Nontumor-Quotienten (T/NT) beider Verfahren ermittelt und einem Methodenvergleich nach Altman und Bland zugeführt.

In 6 Fällen ergab sich keine tumorverdächtige Anreicherung. Diese Fälle wurden der semiquantitativen Auswertung nicht zugeführt (In Tab. 4.3 mit n gekennzeichnet). Tabelle 4.3 gibt einen Überblick über die ermittelten Werte.

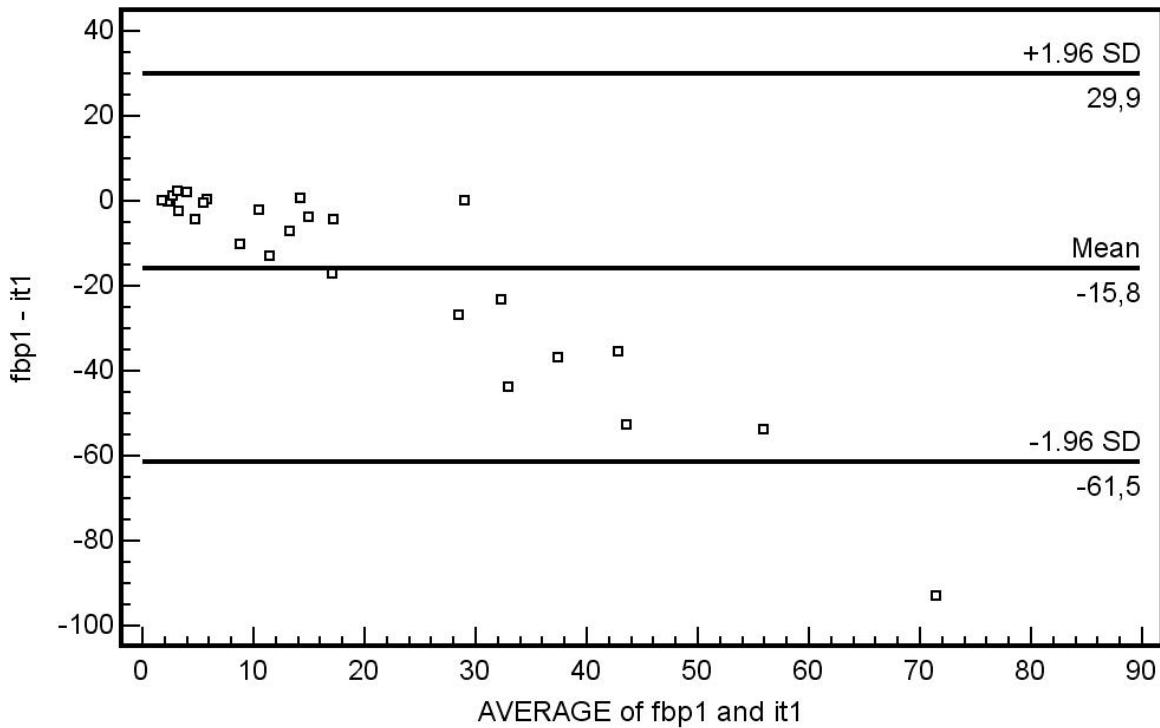
Tab. 4.3 - Semiquantitative Datenanalyse (ROI-Technik): Tumor-/Nontumor-Verhältnis gefilterte Rückprojektion (FBP) und iterative Bildrekonstruktion (IT)

Nr.	FBP Phase 1	IT Phase 1	FBP Phase 2	IT Phase 2
1	2,55	2,53	2,43	2,15
2	2,25	2,5	4	8
3	n	n	n	n
4	3,61	14	6,67	10
5	5,9	5,7	7	7
6	14,94	19,5	10,3	39
7	2,5	7	7	13
8	3,3	2,24	2,69	2,09
9	13	17	13	21
10	n	n	n	n
11	8,62	25,71	54	38,5
12	n	n	n	n
13	9,67	17	14	12
14	25	60,67	44	48
15	14,5	14	15	22
16	17,33	70	14	18
17	n	n	n	n
18	19	56	35	26
19	20,75	44	32	29
20	25	118	21	49
21	5	18	12	27
22	9,4	11,75	11	15
23	n	n	n	n
24	2,11	4,5	8	11
25	15	42	8	15
26	5,25	5,8	5	5
27	1,83	1,79	1,33	1,6
28	4,33	2	14	13
29	29	29	21	24
30	5	3	4	6
31	29	83	25	44
32	11	55	19	26
33	n	n	n	n

Die ermittelten Werte wurden dem Methodenvergleich nach Altman und Bland zugeführt (vgl. Kapitel 3.6). Die Abbildungen 4.9 und 4.10 zeigen die Resultate aus den Vergleichen der jeweiligen Phasen:

Abb. 4.9 - Methodenvergleich Altman-Bland, gefilterte Rückprojektion (fbp) vs. iterative Bildrekonstruktion (it)

## Phase 1

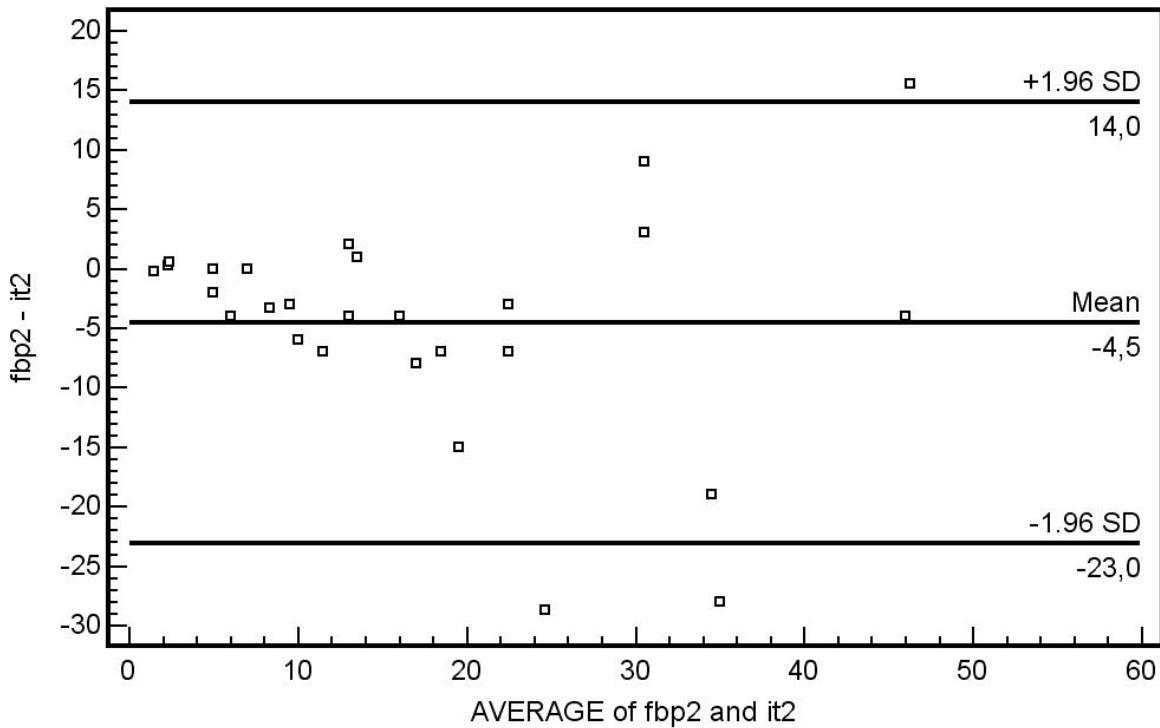


26 von 27 Fällen finden sich innerhalb des 1,96-fachen der Standardabweichung.

Nicht innerhalb dieser Akzeptanzgrenze liegt Fall 20 (Erläuterungen im Anhang).

Abb 4.10: Methodenvergleich Altman-Bland gefilterte Rückprojektion (fbp) vs. iterative Bildrekonstruktion (it)

Phase 2



24 von 27 Fällen finden sich innerhalb des 1,96-fachen der Standardabweichung.

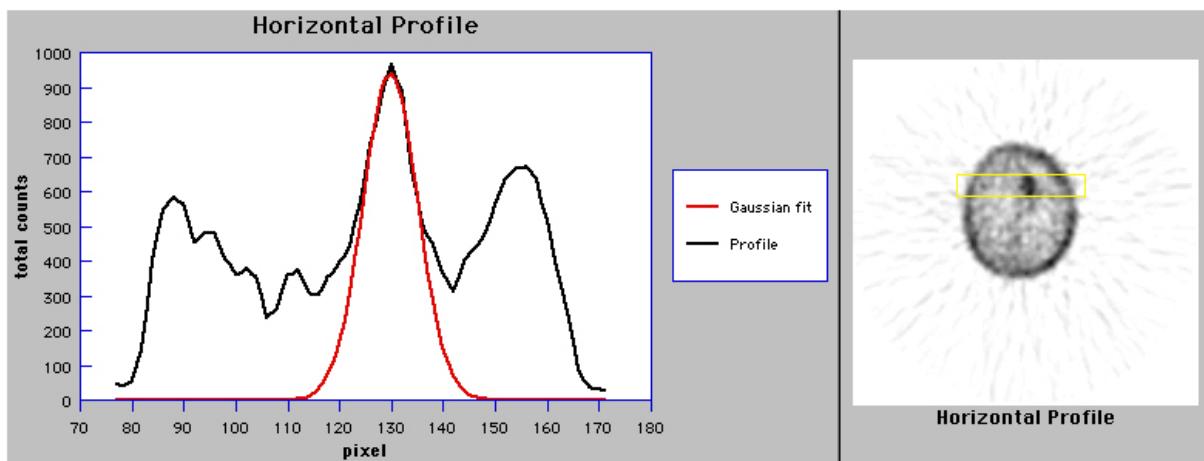
Nicht innerhalb dieser Akzeptanzgrenze liegen: Fall 6, Fall 20 und Fall 11 (Erläuterungen im Anhang).

Zu beiden Untersuchungsphasen zeigt sich ein systematischer Versatz. Dieser Shift liegt für beide Untersuchungszeitpunkte innerhalb des 1,96-fachen der Standardabweichung.

#### **4.4 Auflösungsvermögen: FWHM von gefilterter Rückprojektion und iterativer Bildrekonstruktion**

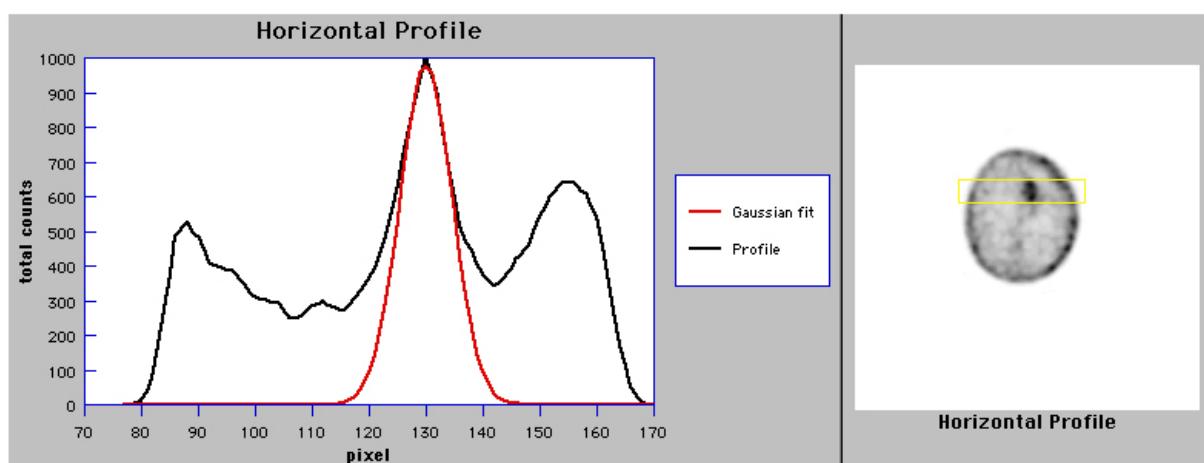
Für beide Verfahren wurde das FWHM ( vgl. Kapitel 3.7) sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase am Beispiel einer visuell gut abgrenzbaren und homogenen SPECT-Aufnahme bestimmt. Die Abbildungen 4.11 bis 4.14 zeigen die Ergebnisse.

*Abb. 4.11 - FWHM, gefilterte Rückprojektion, Phase 1*



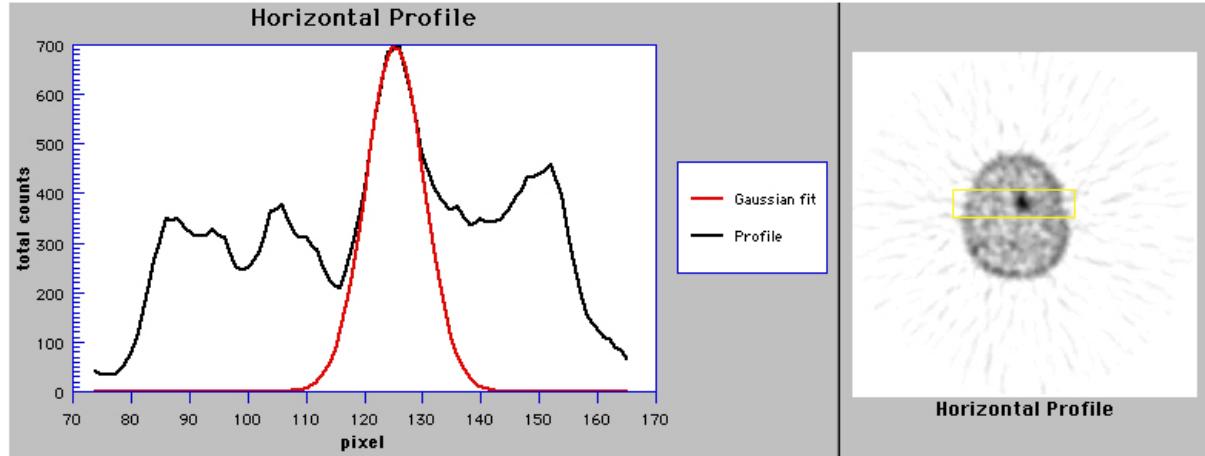
FWHM: 12,39 Pixel

*Abb. 4.12 - FWHM, iterativ rekonstruiert, Phase 1*



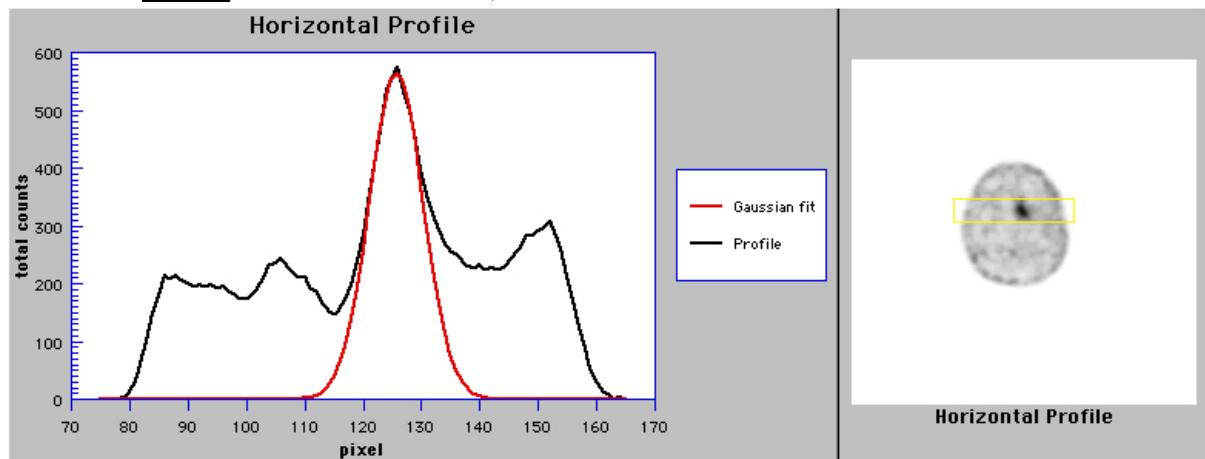
FWHM: 10,80 Pixel

Abb. 4.13 - FWHM, gefilterte Rückprojektion, Phase 2



FWHM: 11,77 Pixel

Abb. 4.14 - FWHM, iterativ rekonstruiert, Phase 2



FWHM: 10,82 Pixel

In beiden Phasen weisen die iterativ rekonstruierten Bilder geringere Werte und somit eine geringere Halbwertsbreite auf. Die hier vorgestellten Aufnahmen sprechen für ein höheres räumliches Auflösungsvermögen der iterativem Bildrekonstruktion.

## **5 Diskussion**

In der Literatur findet sich eine Vielzahl an Arbeiten zu verschiedensten Fragestellungen aus dem Bereich der Hirntumordiagnostik, in denen die Single-Photonen-Emissions-Tomographie mit Technetium-methyl-oxy-isobutyl-isonitril angewandt wurde. Darunter haben auch einige Arbeitsgruppen vergleichende Untersuchungen zwischen mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten und iterativ rekonstruierten SPECT-Aufnahmen angestellt [1, 63, 72-74]. Ein qualitativer Bildvergleich der Rekonstruktionsergebnisse aus der Sicht des Befunders findet sich darunter jedoch nicht. Die veröffentlichten Studien beschäftigten sich vor allem mit dem Ergebnis der Befundauswertungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sowie mit technischen Aspekten. Zudem wurden in den Studien andere Algorithmen verwendet, insbesondere der in der vorliegende Arbeit gewählte GMA-Algorithmus kam bei den genannten Studien nicht zur Anwendung.

### **Patientengut**

In einigen bisherigen Studien wurde unter Verwendung von Phantomsimulationen auf die Untersuchung *in vivo* verzichtet [63, 73]. Um der klinischen Situation möglichst nahe zu kommen wurden für die vorliegende Arbeit SPECT-Aufnahmen mit klinischer Relevanz gewählt. Die Daten wurden retrospektiv erhoben.

Es erfolgte eine Selektion von Patienten mit V.a. Tumorrezidiv maligner Gliome. Alle Patienten wurden bei der Erstmanifestation operiert, eine histologische Untersuchung wurde durchgeführt. Die hier untersuchte Rezidiverkrankung wurde anhand der üblichen bildgebenden Verfahren diagnostiziert. Eine erneute histologische Sicherung liegt nicht vor.

Aufgrund der fehlenden histologischen Daten der Rezidive konnte die Analyse von Sensitivität und Spezifität sowie der Receiver-Operating-Curves (ROC) nicht erfolgen.

## **Histologische Daten**

Die vorliegenden histologischen Daten (Kapitel 3.2) wurden anhand der Exstirpation der Erstmanifestation der Tumoren erhoben. Zu einer vergleichenden Auswertung von FBP vs. iterativ rekonstruierten Bildern aus Sicht des Befunders ist die Histologie nicht erforderlich, somit sind die vorhandenen feingeweblichen Untersuchungsergebnisse ausreichend.

Es stellt sich insbesondere die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen der Expression der Zytostatika-Resistenz-Gene und der zeitlichen Abnahme der Aktivität von  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , da ja das Radiopharmakon ebenfalls als Substrat an das gp-170 bindet [60].

Bei mehreren Patienten des untersuchten Kollektivs erfolgte in der Zeit zwischen der Exstirpation des Primärtumors und dem Beginn der vorliegenden Studie eine zytostatische Therapie. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß Zytostatika die Expression der Resistenzproteine in verschiedenen Tumorzellen einschließlich dem malignen Gliom induzieren [75-78], daher muß kritisch betrachtet werden, ob die hier vorliegenden histologischen Daten der Untersuchung dieses Zusammenhangs zugrunde gelegt werden können.

## **SPECT-Untersuchungsprotokoll**

vgl. Kapitel 3.3

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$  besitzt viele ähnliche Eigenschaften wie das in der Hirntumorszintigraphie verwendete  $^{201}\text{Tl}$  und reichert spezifisch im malignen Gliom an [60]. Auf den Tracer wurde in Kapitel 2.4 ausführlich eingegangen.

Zur Untersuchung der qualitativen Aspekte in der Auswertung aus Sicht des Untersuchers, ebenso wie zur semiquantitativen Analyse ist der Tracer geeignet.

Nach Applikation des Tracers wurden entsprechend der in Kapitel 3.3 gemachten Angaben zweizeitig nach 15 und 180 Minuten szintigraphische Aufnahmen in SPECT-Technik durchgeführt. Das hierfür verwendete Untersuchungsprotokoll entspricht dem klinischen Alltag. Dieses Vorgehen ist im Sinne der Fragestellung und von klinischer Relevanz.

## **Visuelle Auswertung**

Es muß kritisch betrachtet werden, daß die visuelle Auswertung in der vorliegenden Arbeit lediglich von einem Untersucher vorgenommen wurde. Eine Bildvergleich zwischen gefilterter Rückprojektion versus iterativer Bildrekonstruktion unter rein qualitativen Aspekten wie in der vorliegenden Arbeit vorgenommen, findet sich in der Literatur nicht. Zur Beantwortung anderer Fragestellungen, denen letztlich ebenfalls eine Bildauswertung zugrunde liegt, wurden die Bilder von mehreren Untersuchern befundet [1, 63, 72-74].

## **Reliabilität der visuellen Auswertung**

Zur Untersuchung der Reliabilität der visuellen Auswertung erfolgte eine erneute Auswertung durch den selben Untersucher nach einem Zeitraum von 4 Jahren. Hier ergab sich für die iterativ rekonstruierten Bilder ein geringgradig höherer Konkordanzkoeffizient. Insbesondere für die Konkordanz der iterativen rekonstruierten Bilder der Frühphase ergab sich ein Wert von 1,0. Bedacht werden muß jedoch, daß es sich zum einen beim Schulnotensystem um ein grobes, lediglich sechsstufiges Raster handelt, zum anderen liegt 15 Minuten nach Tracerapplikation eine hohe Aktivität vor, was eine gleichmäßig hohe Bildqualität nach sich zieht.

Die geringere Reliabilität der mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten Aufnahmen weist auf das Störpotential der Artefakte hin. Es muß auch berücksichtigt werden, daß der Untersucher zum Zeitpunkt der zweiten Auswertung mehr klinische Erfahrung besaß, somit scheint die artefaktfreie Darstellung der iterativen Bildrekonstruktion besonders dem noch ungeübten Befunder hilfreich.

## **Semiquantitative Auswertung**

Zur semiquantitativen Auswertung wurde um die Tumoraläsion die ROI (Region of Interest) festgelegt und mit der vertikal gespiegelten Region der kontralateralen Hemisphäre verglichen. Durch Gewebeinhomogenitäten hervorgerufene Änderungen des Speicherverhaltens werden somit weitgehend ausgeschlossen. Diese Methode wurde vielfach auch in anderen Arbeiten zu cerebralen Läsionen angewandt [65, 79, 80].

Alle Patienten, deren Daten dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden voroperiert. Diesbezüglich können Inhomogenitäten im Gewebe nicht ausgeschlossen werden.

In neun Fällen überschritt das Tumorrezidiv die Mittellinie, eine vertikale Spiegelung war somit nicht möglich. Eine horizontale Spiegelung war aufgrund des Ventrikelsystems ebenfalls nicht sinnvoll. Hier wurden die Referenzregionen nach der vertikalen Spiegelung manuell in eine tumorfreie Region gelegt. Um möglichst realitätsnahe Bedingungen zu simulieren erfolgte die Auswertung der verschiedenen Rekonstruktionsverfahren getrennt voneinander ohne Kenntnis der Ergebnisse des jeweils anderen Verfahrens. Sowohl die Auswahl der zu analysierenden Schicht als auch die Auswahl der Referenzregionen erfolgten in der jeweiligen Sitzung. Hieraus ergibt sich, daß für den Methodenvergleich die identische Position innerhalb der untersuchten Region bei den verschiedenen Verfahren nicht sicher gewährleistet ist.

Ein anderes Problem ergab sich daraus, daß in der Referenzregion oftmals bei der Ermittlung der „iso counts“ der Wert 0 ermittelt wurde. Ein Quotient konnte so nicht gebildet werden, daher wurde für diese Fälle der Wert 1 definiert.

## **Methodenvergleich nach Altman und Bland der semiquantitativ ausgewerteten Daten**

Im Methodenvergleich nach Altman und Bland zeigte sich sowohl für die Früh- als auch für die Spätphase ein systematischer Versatz. Dieser Shift befindet sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten innerhalb der Akzeptanzgrenze. Er macht jedoch deutlich, daß es sich um verschiedene Methoden der Bildrekonstruktion handelt. Insbesondere bedeutet dies, daß für beide Methoden eigene Normwerte berechnet werden müssen, die nicht auf die andere Methode übertragen werden dürfen.

## Räumliches Auflösungsvermögen

Die räumliche Auflösung wurde durch Ermittlung der FWHM bestimmt. Diese wurde exemplarisch anhand Fall 1 für beide Verfahren sowohl in der Früh-, als auch in der Spätphase ermittelt. Die für die iterativ rekonstruierten Bilder ermittelten Werte fielen stets geringer aus, was für eine höhere räumliche Auflösung dieses Verfahrens spricht.

Bei Fall 1 besteht ein links frontal gelegenes Tumor-Rezidiv. In den cranialen Schnitten zeigt sich die Ausdehnung über dem Ventrikelsystem gelegen. Die Auswahl dieses Falles zur Bestimmung der FWHM ist günstig. Die Ermittlung der Halbwertsbreite wurde an nur diesem einem Fall demonstriert und nicht systematisch untersucht. Daher muß das höhere räumliche Auflösungsvermögen lediglich als Annahme gelten.

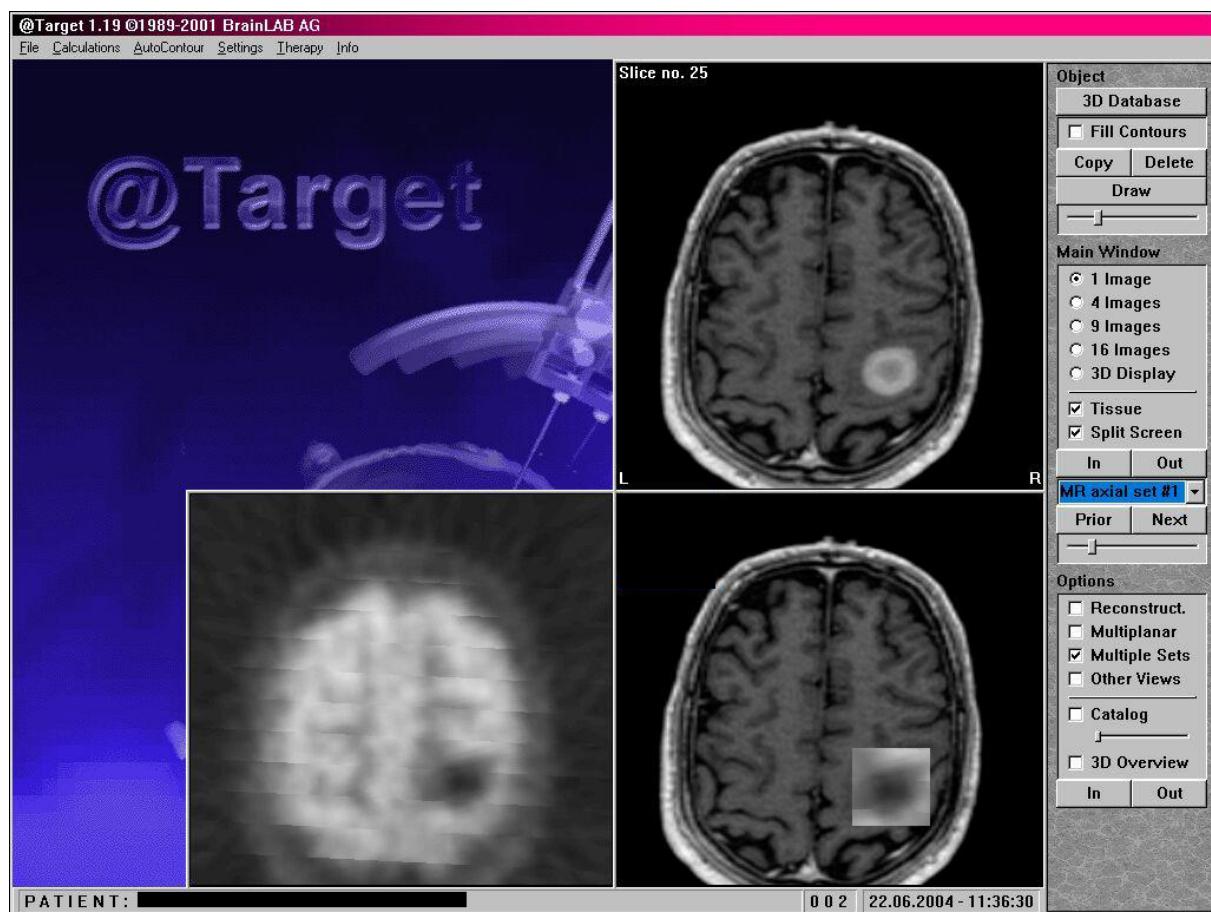
## Abschließende Beurteilung der Methoden im Vergleich zueinander und Schlußfolgerung

Unter den in dieser Arbeit gewählten Voraussetzungen erscheinen beide Methoden einander gleichwertig. Es konnte weder visuell noch semiquantitativ ein signifikanter Unterschied beider Verfahren ermittelt werden. Es zeigen sich dennoch geringe Unterschiede:

Für die iterative Bildrekonstruktion kann im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion ein geringgradig höheres Auflösungsvermögen angenommen werden, weiter ist die Darstellung frei von Artefakten. Dies kann im praktischen Einsatz durchaus Vorteile bringen, beispielsweise im Rahmen einer Bildfusion. Als Beispiel einer solchen Anwendung sei hier die Bildfusion nuklearmedizinischer Aufnahmen mit morphologisch orientierten Schnittbildverfahren (z.B. PET/MR-imaging vgl. Abb. 5.1), wie sie zur Operationsplanung vor neurochirurgischen Eingriffen eingesetzt wird, genannt.

Als wesentliche **Schlußfolgerung** dieser Arbeit bleibt festzuhalten, daß sowohl für die gefilterte Rückprojektion als auch für die iterative Bildrekonstruktion eigene Normwerte ermittelt werden müssen, die nicht auf die andere Methode übertragen werden dürfen. Dies geht aus dem systematischen Versatz innerhalb der Akzeptanzgrenze im Methodenvergleich der semiquantitativ ausgewerteten Daten nach Altman und Bland hervor.

*Abb. 5.1: PET/MR imaging als Beispiel einer Bildfusion. @Target, BrainLab AG. Fusion von PET und MRT Aufnahmen (zu erkennen in der Abb. rechts unten).*



## **6 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand von SPECT-Untersuchungen des Gehirns, die bei 33 Patienten bei V.a. Rezidiverkrankung des hochmalignen Glioms angefertigt wurden, zwei Bildrekonstruktionsverfahren miteinander verglichen. Als Tracer kam  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI zur Anwendung. Jede Untersuchung wurde in zwei Phasen, 15 und 180 Minuten nach Applikation des Tracers, durchgeführt. Die Aufnahmen wurden sowohl mittels **gefilterter Rückprojektion** (Software: Siemens Icon Version 8.1, Siemens Medical System Inc., Illinois, USA) als auch mittels **iterativer Bildrekonstruktion** durch den GMA Algorithmus rekonstruiert (Software: RESPECT<sup>®</sup>, Scivis wissenschaftliche Bildverarbeitung GmbH, Göttingen). Verglichen wurden die Merkmale visuelle Bildhomogenität, visuelle Abgrenzbarkeit anreichernder Strukturen, die Ergebnisse der semiquantitativen Datenanalyse in ROI-Technik (Region of Interest) sowie die räumliche Auflösung beider Verfahren durch Ermittlung des FWHM (full width at half maximum). Zur semiquantitativen Datenanalyse wurden 27 Patienten untersucht, die Ergebnisse wurden einem Methodenvergleich nach Altman und Bland zugeführt.

Zur Untersuchung der Reliabilität erfolgte eine erneute visuelle Auswertung der Bilder auf die selben Kriterien durch den selben Untersucher nach einem Zeitraum von vier Jahren.

Die räumlichen Auflösung wurde anhand der Ermittlung der FWHM exemplarisch an einem Fall demonstriert.

Sowohl in der visuellen, als auch in der semiquantitativen Auswertung zeigten sich beide Verfahren als gleichwertig und von guter Qualität. Zum späteren Untersuchungszeitpunkt erbrachte die Ermittlung der Konkordanz bei der iterativen Bildrekonstruktion einen geringgradig höheren Konkordanzkoeffizienten. Die räumliche Auflösung der iterativen Bildrekonstruktion scheint ebenfalls geringfügig höher. Bezuglich der Bildqualität fällt vor allem die artefaktfreie Darstellung der iterativ rekonstruierten Bilder auf.

Wichtigste Schlußfolgerung dieser Arbeit ist, daß für beide Verfahren eigene Normwerte berechnet werden müssen, die nicht auf die jeweils andere Methode übertragbar sind. Dies ergibt sich aus dem Methodenvergleich nach Altman und Bland der semiquantitativen Auswertung. Hier zeigt sich ein innerhalb der Akzeptanzgrenze gelegener Shift.

Literaturverzeichnis:

1. Bruyant, P.P., *Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT*. J Nucl Med, 2002. **43**(10): p. 1343-1358.
2. Osborne, R.H., et al., *The genetic epidemiology of glioma*. Neurology, 2001. **57**: p. 1751-1755.
3. Giles, G.G., J.J. McNeil, and G. Donnan, *Dietary factors and the risk of glioma in adults: results of a case-control study in Melbourne, Australia*. Int. J. Cancer, 1994. **59**: p. 357-362.
4. Cicuttini, F.M., S.F. Hurley, and A. Forbes, *Association of adult glioma with medical conditions, family and reproductive history*. Int. J. Cancer, 1997. **71**: p. 203-207.
5. Preston-Martin, S., J.M. Pogoda, and B. Schlehofer, *An international case-control study of adult glioma and meningioma: the role of head trauma*. Int. J. Epidemiol., 1998. **27**: p. 579-586.
6. Schlegel, J., A. Peraud, and K. Bise, *WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems*, in *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*, Tumorzentrum-München, Editor. 2001, W. Zuckschwerdt Verlag: München. p. 247-262.
7. Kleihues, P. and H. Ohgaki, *Genetics of glioma progression and the definition of primary and secondary glioblastoma*. Brain Pathol, 1997. **7**: p. 1131-1136.
8. Zülch, K.J., *Histologic Typing of Tumours of the Central Nervous System*, in *International Classification of Tumours*, World-Health-Organisation, Editor. 1979: Genf.
9. Kleihues, P., B.W. Scheithauer, and P.C. Burger, *Histological typing of tumours of the central nervous system*. 2nd ed. 1993, Stuttgart: Springer Verlag.
10. Kleihues, P. and W.K. Cavenee, *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. 2000, Lyon: IARC Press.
11. Louis, D.N., H. Ohgaki, and O.D. Wiestler, *The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Acta Neuropathol, 2007. **114**: p. 97-109.
12. Ogawa, T., et al., *Changes of Cerebral Blood Flow and Oxygen and Glucose Metabolism Following Radiochemotherapy of Gliomas: A PET Study*. J. Comput. Assist. Tomogr., 1988. **12**: p. 290-297.
13. Thomas, D.G.T. and N.D. Kitchen, *Functional and metabolic imaging of brain tumors*, in *Brain Tumors. An Encyclopedic Approach*, A.H. Kaye and E.R. Laws, Editors. 1995, Churchill Livingstone: Edinburgh.
14. Pöpperl, G., *Diagnostik von Hirntumoren mit nuklearmedizinischen Verfahren*, in *Manual Hirntumoren und Spinale Tumoren*, Tumorzentrum-München, Editor. 2007, W.Zuckschwerdt Verlag: München.
15. Gedik, G.K., et al., *Unusual extracardiac findings detected on myocardial perfusion single photon emission computed tomography studies with Tc-99m sestamibi*. Clin Nucl Med, 2007. **32**(12): p. 920-926.
16. Beller, G. and D. Watson, *Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the Tc-99m agents*. Semin Nucl Med, 1991. **21**: p. 173-181.
17. Wackers, F.-T., D. Berman, and J. Maddahi, *Tc-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging*. J Nucl Med, 1989. **30**: p. 301-311.
18. West, D., et al., *The localization of myocardial ischemia with Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile and SPECT*. Br J Radiol, 1989. **62**: p. 303-313.

19. Stegger, L., et al., *Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT: validation of an elastic surface model approach in comparison to cardiac magnetic resonance imaging, 4D-MSPECT and QGS*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(6): p. 900-909.
20. Reyes, E., et al., *A comparison of Tl-201,  $\text{Tc-99m}$  sestamibi, and  $\text{Tc-99m}$  tetrofosmin myocardial perfusion scintigraphy in patients with mild to moderate coronary stenosis*. J Nucl Cardiol, 2006. **13**(4): p. 488-494.
21. Tiling, R., et al., *Technetium-99m-Sestamibi Scintimammography for the detection of breast carcinoma: Comparison between planar and SPECT imaging*. J Nucl Med, 1998. **39**: p. 849-856.
22. Khalkhali, I., et al., *Procedure guidelines for breast scintigraphy*. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med, 1999. **40**(7): p. 1233-1235.
23. Baldari, S., et al., *Investigation of brain tumours with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPET*. The Quarterly journal of nuclear medicine, 2002. **46**(4): p. 336-345.
24. Shih, W.-J., et al., *Medullary thyroid carcinoma imaged by  $\text{Tc-99m}$  MIBI SPECT and Tl-201 chloride/ $\text{Tc-99m}$  pertechnetate subtraction SPECT*. Clinical nuclear medicine, 1996. **21**(3): p. 213-217.
25. Bleicher-Perez, S., et al.,  *$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI brain SPECT as an indicator of the chemotherapy response of recurrent, primary brain tumors*. Nucl Med Commun., 2007. **28**(12): p. 888-894.
26. Usmani, S., et al., *Chest wall recurrence of breast cancer demonstrated on  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintimammography*. Nucl Med Commun., 2007. **28**(11): p. 842-846.
27. Mankoff, D.A., *Radiotracer breast cancer imaging: Beyond FDG and MIBI*. Phys Med., 2006. **21**(1): p. 12-16.
28. Piwkowski, P., et al., *Clinical importance of ( $^{99m}\text{Tc}$ )MIBI mammoscintigraphy in multifocal breast lesions*. Nucl Med Rev Cent East Eur., 2006. **9**(2): p. 144-146.
29. Filippi, L., et al., *Usefulness of scintimammography with  $\text{tc-99m}$  MIBI in clinical practice*. Clin Nucl Med, 2006. **31**(12): p. 761-763.
30. Shinoura, N., et al., *Use of  $\text{Tc-99m}$  MIBI SPECT for characterization of metastatic brain tumors: implications for surgery*. Clin Nucl Med, 2006. **31**(9): p. 538-540.
31. Schmidt, M., et al.,  *$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT in primary hyperparathyroidism. Influence of concomitant vitamin D deficiency for visualization of parathyroid adenomas*. Nuklearmedizin, 2008. **47**(1): p. 1-7.
32. Libansky, P., et al., *Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2008. **Epub ahead of print**.
33. Takeyama, H., et al., *Usefulness of intraoperative ( $^{99m}\text{Tc}$ )MIBI-guided detection for recurrent sites in secondary hyperparathyroidism*. Int J Surg., 2008. **Epub ahead of print**.
34. Jorna, F.H., et al., *Value of  $^{123}\text{I}$ -subtraction and single-photon-emission computed tomography in addition to planar  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy before parathyroid surgery*. Surg Today, 2007. **37**(12): p. 1033-1041.
35. Hurtado-Lopez, L.M. and C. Martubez.Duncker, *Preoperative evaluation of thyroid nodules with  $^{18}\text{FDG-PET/CT}$  or MIBI scan?* Surgery, 2007. **141**(1): p. 121.
36. Piga, M., et al., *Decisive presurgical role of MIBI SPECT/CT in identifying within a calcific thyroid nodule the parathyroid responsible for primary hyperparathyroidism*. Surgery, 2006. **140**(5): p. 837-838.
37. Bagni, B., et al., *SPET imaging of intracranial tumours with  $^{99}\text{Tc}^m$ -sestamibi*. Nuclear Medicine Communications, 1995. **16**: p. 258-264.
38. Caner, B., et al., *Increased accumulation of  $\text{Tc-99m}$  MIBI in undifferentiated mesenchymal tumor and its metastatic lung lesions*. Clin Nucl Med, 1992. **17**: p. 144-145.

39. Caner, B., et al., *Increased accumulation of hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile technetium in osteosarcoma and in metastatic lymph nodes*. J Nucl Med, 1991. **32**: p. 1977-1978.
40. Hassan, I., et al., *Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs*. Clin Nucl Med, 1989. **14**: p. 333-340.
41. Beauchesne, P., C. Soler, and J.F. Mosnier, *Diffuse vertebral body metastasis from a glioblastoma multiforme: a technetium-99m Sestamibi single-photon emission computerized tomography study*. Journal of Neurosurgery, 2000. **93**: p. 887-890.
42. O'Tuama, L., M. Janicek, and P. Barnes, *201 Tl / 99mTc-HMPAO SPECT imaging of treated childhood brain tumors*. Pediatr Neurol, 1991. **7**: p. 249-257.
43. O'Tuama, L., S. Treves, and J. Larar, *Thallium.201 versus technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of childhood brain tumors: A within-subject comparison*. J Nucl Med, 1993. **34**: p. 1045-1051.
44. Balon, H., T. Fink-Bennet, and S. Stoffer, *Technetium-99m-sestamibi uptake by recurrent Hurte cell carcinoma of the thyroid*. J Nucl Med, 1992. **33**: p. 1393-1395.
45. Soler, C., et al., *Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy*. Eur J Nucl Med, 1998. **25**(12): p. 1649-57.
46. Alonso, O., et al., *Staging of Regional Lymph Nodes in Melanoma Patients by Means of (99m)Tc-MIBI Scintigraphy*. J Nucl Med, 2003. **44**(10): p. 1561-1565.
47. Minutoli, F., et al., *99mTc-MIBI SPECT in Distinguishing Neoplastic from Nonneoplastic Intracerebral Hematoma*. J Nucl Med, 2003. **44**(10): p. 1566-73.
48. Ballinger, J.R., *Experimental and clinical observations of 99mTc-MIBI uptake correlate with P-glycoprotein expression in lung cancer*. Nucl Med Commun., 2008. **29**(3): p. 303.
49. Yang, J.G., et al., *Primary osteogenic sarcoma of breast detected on Tc-99m MIBI scintigraphy and Tc-99m MDP skeletal scintigraphy*. Ann Nucl Med., 2008. **22**(1): p. 79-82.
50. Piwnica-Worms, D., J. Krounauge, and M. Chiu, *Uptake and retention of hexakis(2-methoxyisobutylisonitrile) technetium (I) in culutred chick myocardial cells: mitochondrial and plasma membrane potentilal dependence*. Circulation, 1990. **82**: p. 1826-1838.
51. Mousa, S., S. Williams, and H. Sands, *Charakterization of in vivo chemistry of cations in the heart*. J Nucl Med, 1987. **28**: p. 1351-1357.
52. Piwnica-Worms, D., et al., *Mitochondrial localization of Tc-99 MIBI in cultured chick heart cells by electron probe x-ray microanalysis (EPXMA)*. J Nucl Med, 1990. **32**: p. 748 (Abst.).
53. Crane, P., et al., *Effect of mitochondrial viability and metabolism on Tc-99m sestamibi myocardial retention*. Eur J Nucl Med, 1993. **20**: p. 20-25.
54. Gunter, T. and D. Pfeiffer, *Mechanisms by which mitochondria transport calcium*. Am J Physiol, 1990. **258**: p. 755-786.
55. Kim, I.J., et al., *Determination and prediction of P-glycoprotein and multidrug-resistance-related protein expression in breast cancer with double-phase technetium-99m sestamibi scintimammography. Visual and quantitative analyses*. Oncology, 2006. **70**(6): p. 403-410.
56. Ak, I., et al., *Tc-99m MIBI SPECT imaging in patients with lung carcinoma: is it a functional probe of multidrug resistance genes?* J Comput Assist Tomogr., 2007. **31**(5): p. 795-799.
57. Sasajima, T., et al., *(99m)Tc-MIBI imaging for prediction of therapeutic effects of second-generation MDR1 inhibitors in malignant brain tumors*. Int J Cancer, 2007. **121**(12): p. 2637-45.

58. Cole, S.P. and R.G. Deeley, *Multidrug resistance mediated by the ATP-binding cassette transporter protein MRP*. Bioessays, 1998. **20**(11): p. 931-40.
59. Zhang, K., P. Mack, and K.P. Wong, *Glutathione related mechanisms in cellular resistance to anticancer drugs*. Int J Oncol, 1998. **12**(4): p. 871-82.
60. Andrews, D.W., et al., *Technetium-MIBI as a glioma imaging agent for the assessment of multi-drug resistance*. Neurosurgery, 1997. **40**: p. 1323-1332.
61. Bristol-Myers Squibb, *Gebrauchsinformation Cardiolite*. 2006, B-1170 Brüssel.
62. Jaszcak, R.J. and B.M.W. Tsui, *Single Photon Emission Computed tomography (SPECT). Section 1: General Principles.*, in *Principles of Nuclear Medicine*, H.N. Wagner, Z. Szabo, and J.W. Buchnan, Editors. 1995, W.B. Saunders Company: Philadelphia. p. 317-328.
63. LaCroix, K.J., et al., *Receiver Operating Characteristic Evaluation of Iterative Reconstruction with Attenuation Correction in <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi Myocardial SPET Images*. J Nucl Med, 2000. **41**(3): p. 502-13.
64. Elser, H., *Leitfaden Nuklearmedizin*. Vol. 2. 1999, Darmstadt: Steinkopff Verlag.
65. Bock, E., *Diagnostische Wertigkeit der sequentiellen Thallium-201-SPECT in der präoperativen Diagnostik von Hirntumoren*. 1998: Regensburg.
66. ReSPECT Benutzerhandbuch. 2001, Göttingen: Scivis wissenschaftliche Bildverarbeitung GmbH.
67. Hau, P., et al., *Pegylated liposomal Doxorubicin-Efficacy in Patients with Recurrent High-Grade Glioma*. Cancer, 2004 Mar. **100**(15): p. 1199-1207.
68. Lin, L.I.-K., *A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility*. Biometrics, 1989. **45**: p. 255-268.
69. Lin, L.I.-K., *A note on the concordance correlation coefficient*. Biometrics, 2000. **56**: p. 324-325.
70. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. The Lancet, 1986. **i**: p. 307-310.
71. Jordan, K., *Messtechnik. Teil I*, in *Nuklearmedizin*, U. Büll, et al., Editors. 1996, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 36-60.
72. Gilland, D.R., et al., *An Evaluation of Maximum Likelihood-Expectation Maximization Reconstruction for SPECT by ROC Analysis*. J Nucl Med, 1992. **33**: p. 451-457.
73. Wells, G.R., et al., *Comparing Filtered Backprojection and Ordered-Subsets Expectation Maximization for Small-Lesion Detection and Localization in <sup>67</sup>Ga SPECT*. J Nucl Med, 2000. **41**(8): p. 1391-1399.
74. Narayanan, M.V., et al., *Human-Observer Receiver-Operating-Characteristic Evaluation of Attenuation, Scatter and Resolution Compensation Strategies for <sup>99m</sup>Tc Myocardial Perfusion Imaging*. J Nucl Med, 2003. **44**(11): p. 1725-1734.
75. Abe, T., et al., *Expression of multidrug resistance protein gene in patients with glioma after chemotherapy*. J Neurooncol., 1998. **40**(1): p. 11-18.
76. Gomi, A., et al., *Transient induction of the MRP/GS-X pump and gamma-glutamylcysteine synthetase by 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea in human glioma cells*. Cancer Res., 1997. **57**(23): p. 5292-9.
77. Gomi, A., et al., *Posttranscriptional regulation of MRP/GS-X pump and gamma-glutamylcysteine synthetase expression by 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea and by cycloheximide in human glioma cells*. Biochem Biophys Res Commun., 1997. **239**(1): p. 51-6.
78. Ishikawa, T., et al., *Coordinated induction of MRP/GS-X pump and gamma-glutamylcysteine synthetase by heavy metals in human leukemia cells*. J Biol Chem., 1996. **271**(25): p. 14981-8.

79. Kim, K., et al., *Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results*. J Nucl Med., 1990. **31**: p. 965-9.
80. D'Amico, A., et al., *Diagnostic accuracy and predictive value of 201-Tl SPET for the differential diagnosis of cerebral lesions in AIDS patients*. Nucl Med Commun., 1997. **18**: p. 741-750.
81. *Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/22 Entwicklungsstufe 1*, AWMF online.

# Anhang:

*Tab. 1 (Anhang) – Histologische Klassifizierung der Tumoren des Zentralnervensystems (abgekürzt nach der WHO-Klassifikation [11]), aus [81]*

## **Tumoren des neuroepithelialen Gewebes**

### **Astrozytische Tumoren**

- Astrozytom
  - Pilozytisches Astrozytom
  - Fibrilläres Astrozytom
- Anaplastisches Astrozytom
- Glioblastoma multiforme
- Pleomorphes Xanthoastrozytom
- Subependymales Riesenzellastrozytom

### **Oligodendrogliale Tumoren**

- Oligodendrogliom
- Anaplastisches Oligodendrogliom

### **Gemischte Gliome**

- Oligoastrozytom
- Anaplastisches Oligoastrozytom

### **Ependymale Tumoren**

- Ependymom
- Anaplastisches Ependymom
- Myxopapilläres Ependymom
- Subependymom

### **Tumoren des Plexus choroideus**

- Plexuspapillom
- Plexuskarzinom

### **Neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumoren**

- Gangliozytom
- Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor
- Gangliogliom
- Anaplastisches Gangliogliom
- Zentrales Neurozytom

### **Tumoren des Pinealisparenchyms**

Pineozytom

Pineoblastom

### **Embryonale Tumoren**

Medulloblastom

Primitiver neuroektodermaler Tumor

atypischer teratoider/rhabdoider Tumor des ZNS (ATRT)

### **Meningeale Tumoren**

Meningeom

Hämangioperizytom

Melanozytischer Tumor

Hämangioblastom

### **Primäre Lymphome des ZNS**

### **Keimzelltumoren**

Germinom

Embryonales Karzinom

Dottersacktumor

Choriokarzinom

Teratom

gemischter Keimzelltumor

### **Tumoren der Sellaregion**

Hypophysenadenom

Hypophysenkarzinom

Kraniopharyngeom

### **Metastasen extrazerebraler Tumoren**

**Erläuterungen der Fälle, die im Methodenvergleich nach Altmann und Bland (semiquantitativ ausgewerteten Daten) nicht innerhalb des 1,96-fachen der Standardabweichung lagen**

### Phase 1:

Abb .1 (Anhang) - Methodenvergleich Altmann-Bland, gefilterte Rückprojektion (fbp) vs. iterative Bildrekonstruktion (it) Phase 1

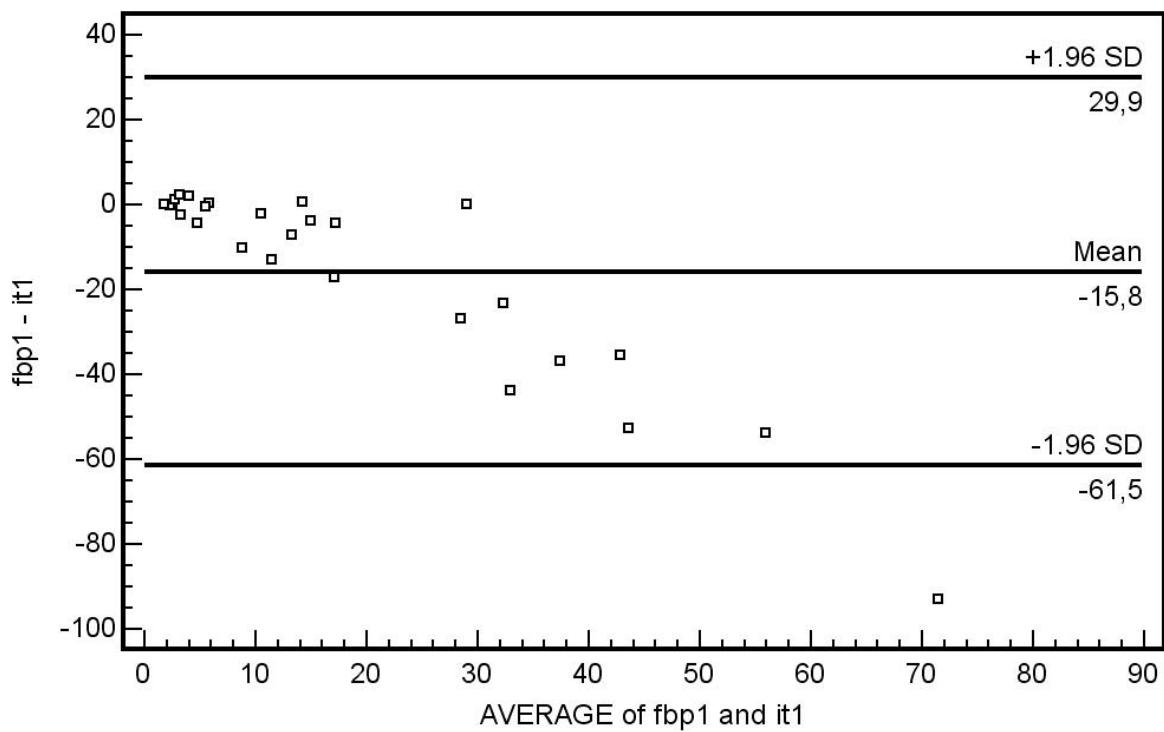


Abb. 2 (Anhang) - Fall 20, Phase 1, fbp

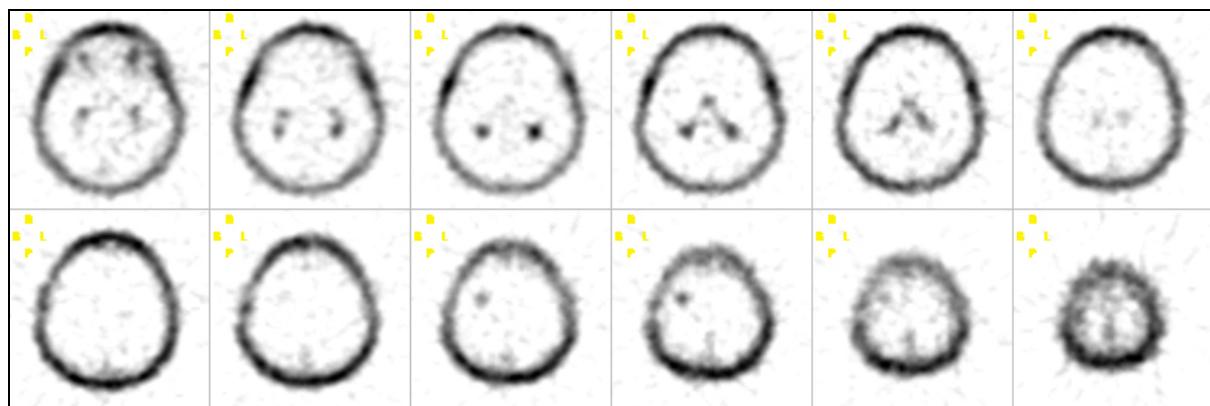


Abb. 3 (Anhang) - Fall 20, Phase 1, iterative Bildrekonstruktion

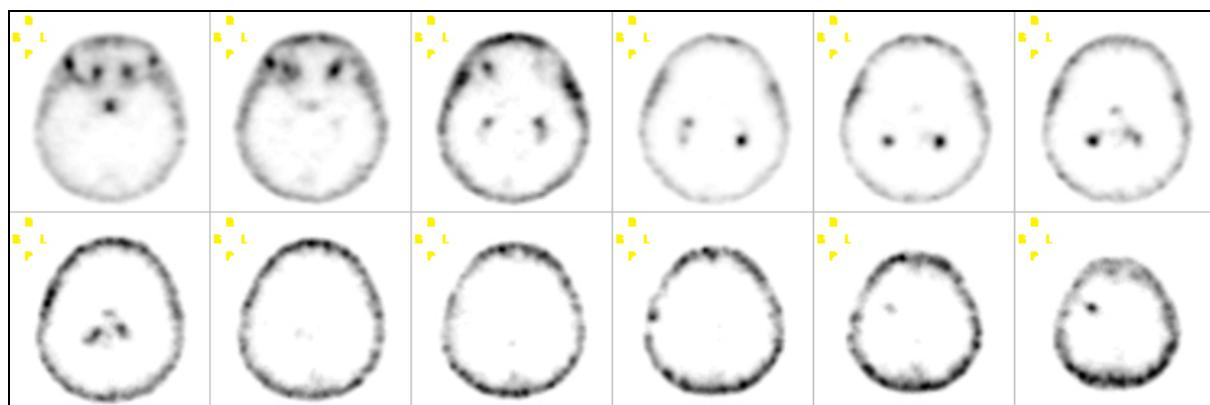
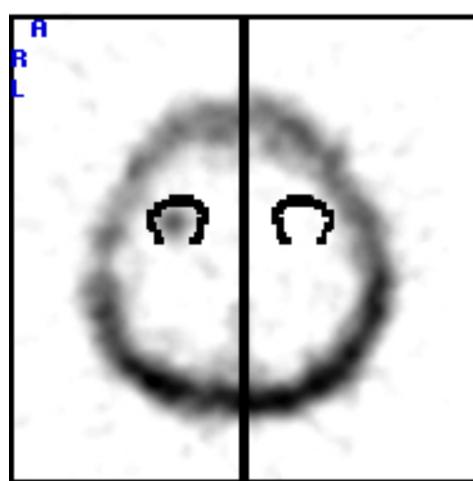


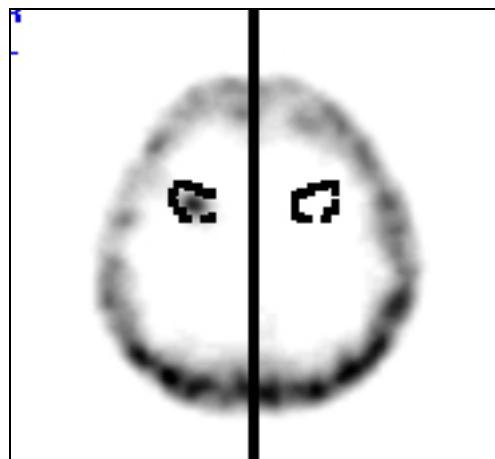
Abb. 4 (Anhang) - Fall 20, Phase 1, fbp, semiquantitative Auswertung



iso counts: rechts 50; links 2

Tu/nTU: 25

Abb. 5 (Anhang) - Fall 20, , Phase 1, iterative Bildrekonstruktion, semiquantitative Auswertung



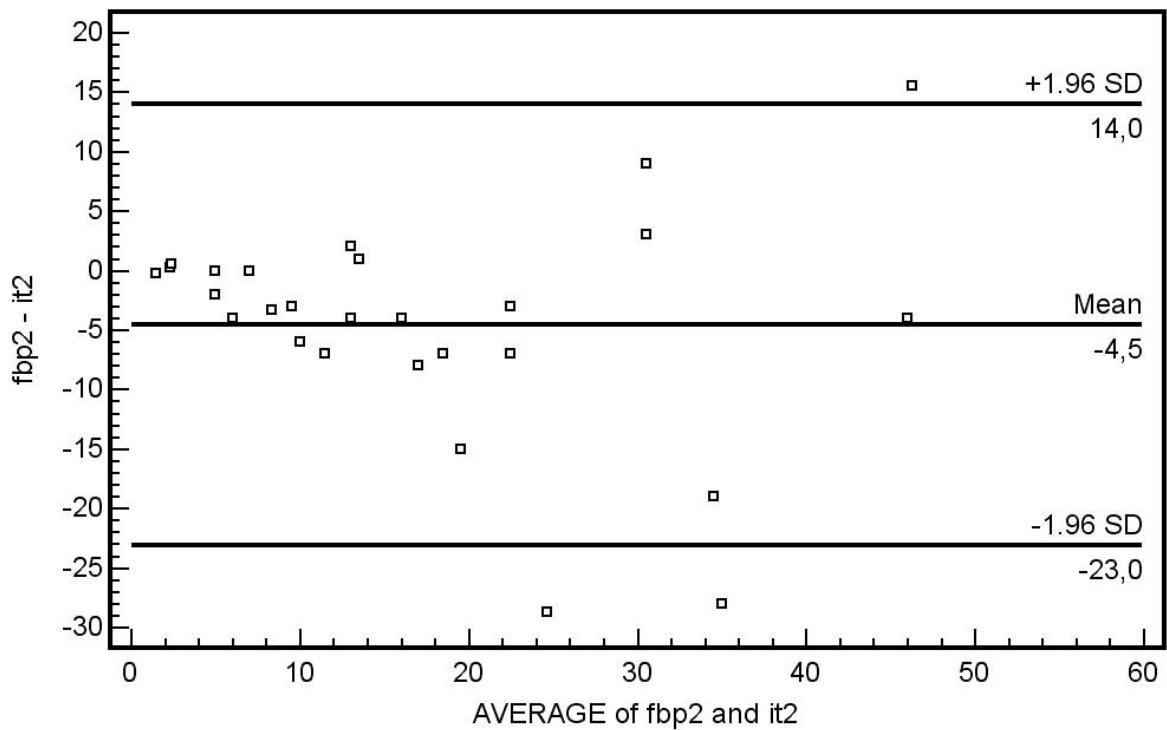
iso counts: rechts 118; links 0

Tu/nTu per Definition 118

Der links-frontal gelegene Tumor liegt nicht in der Nähe der Mittellinie, die Spiegelung erfolgte vertikal. Die Konformation der Regions of interest der unterschiedlich rekonstruierten Bilder unterscheiden sich geringfügig. Die untersuchten Schichten sind nahezu identisch. Vergleicht man Abbildung 5.4 mit Abb. 5.5, so fällt vor allem die unter der visuellen Auswertung beschriebene artefaktfreie Darstellung des iterativ rekonstruierten Bildes auf. Die software-gestützte Ermittlung der „iso counts“ unterscheidet jedoch nicht darin, inwieweit innerhalb einer Region ermittelte Werte reale Phänomene oder aber Artefakte darstellen. In diesem Fall tangiert bei dem mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten Bild die Referenzregion den Knochen und davon ausgehende Artefakte. Visuell kann im Bereich der Referenzregion keine Anreicherung ausgemacht werden, so daß die Bewertung von 2 „iso counts“ am ehesten vom linken Rand der Referenzregion her stammen könnte.

## Phase 2:

Abb. 6(Anhang) - Methodenvergleich Altmann-Bland, gefilterte Rückprojektion (fbp) vs. iterative Bildrekonstruktion (it) Phase 2



24 von 27 Fällen finden sich innerhalb des 1,96-fachen der Standardabweichung.

Nicht innerhalb der Akzeptanzgrenze liegen Fall 6, Fall 11 und Fall 20

Fall 6, Phase 2:

Abb. 7 (Anhang) - Fall 6, Phase 2, fbp

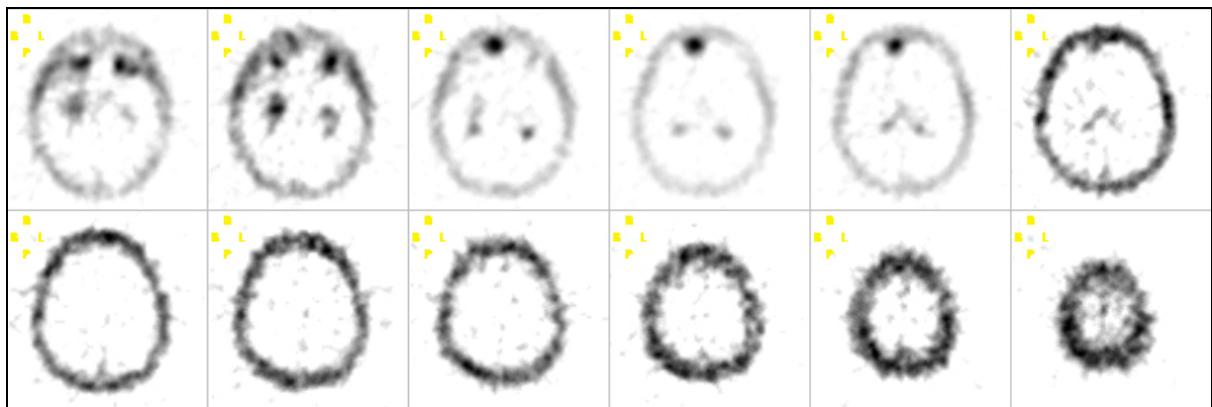


Abb. 8 (Anhang) - Fall 6, Phase 2, iterative Bildrekonstruktion

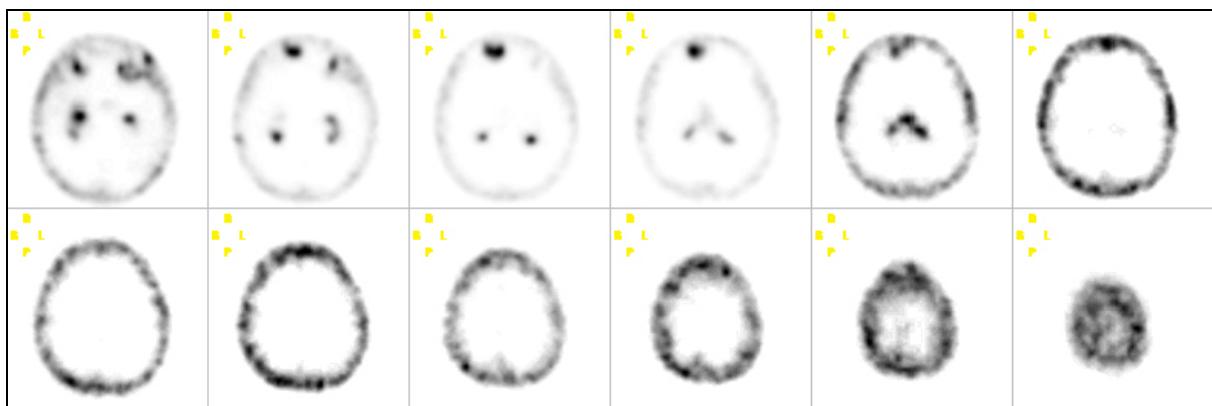
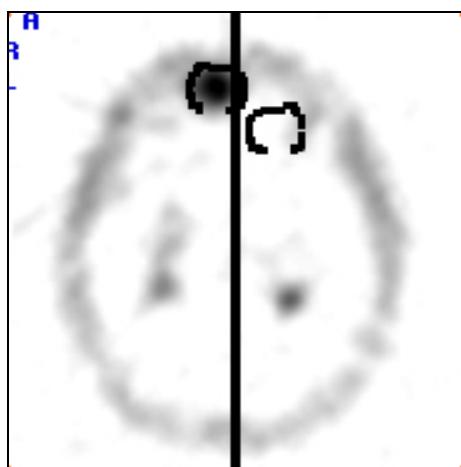
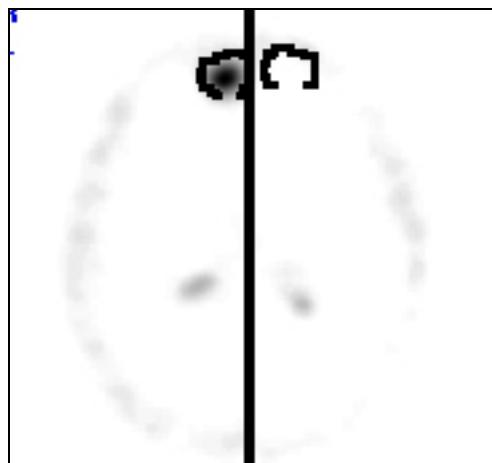


Abb. 9 (Anhang) - Fall 6, Phase 2, fbp, semiquantitative Auswertung



iso counts: rechts 103; links 10  
Tu/nTu: 10,3

*Abb. 10 (Anhang) - Fall 6, Phase 2, iterative Bildrekonstruktion, semiquantitative Auswertung*



iso counts: rechts 39; links 1

Tu/nTu: 39

In der gefilterten Rückprojektion ist in der Referenzregion eine anreichernde Struktur sichtbar. Diese kann bei beiden Verfahren in den benachbarten Schichten nach caudal verfolgt werden. In der iterativ rekonstruierten semiquantitativen Auswertung ist diese Struktur nicht erkennbar. Auch das Ventrikelsystem zeigt nicht dieselbe Konformation. Die in diesem Fall miteinander verglichenen Aufnahmen entstammen somit nicht derselben Schicht. Weiter liegt der Tumor sehr weit peripher und nahe dem Knochen, der ebenfalls anreichert.

An der mittels gefilterten Rückprojektion rekonstruierten Aufnahme wurde die Referenzregion manuell verschoben, da eine vertikale Spiegelung in knöcherne sowie davon ausgehende artifizielle Bereiche zu liegen kam.

Fall 11:

Abb. 11(Anhang) - Fall 11, Phase 2, fbp

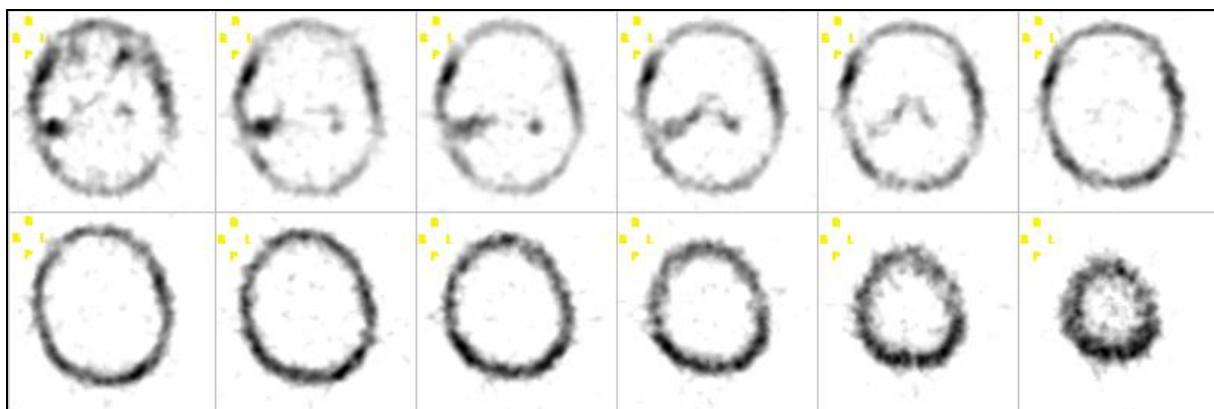


Abb. 12 (Anhang) - Fall 11, Phase 2, iterative Bildrekonstruktion

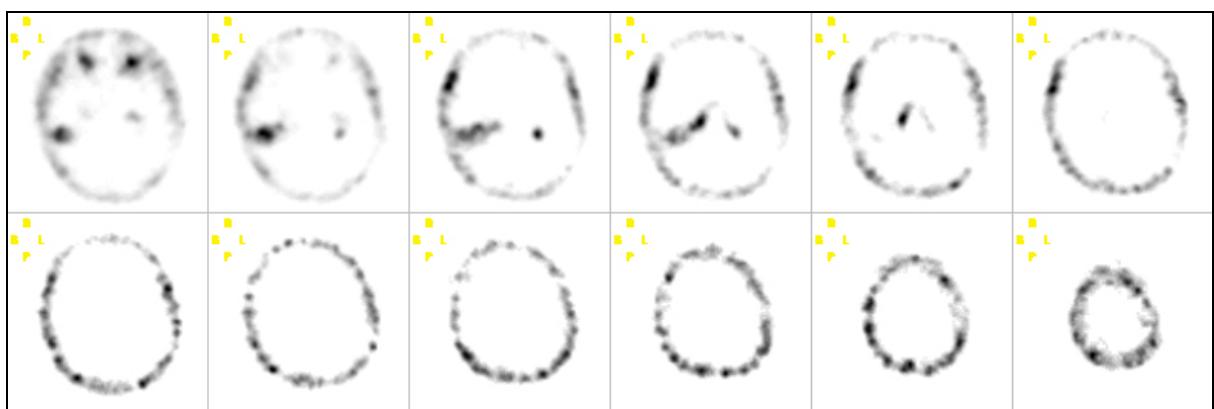
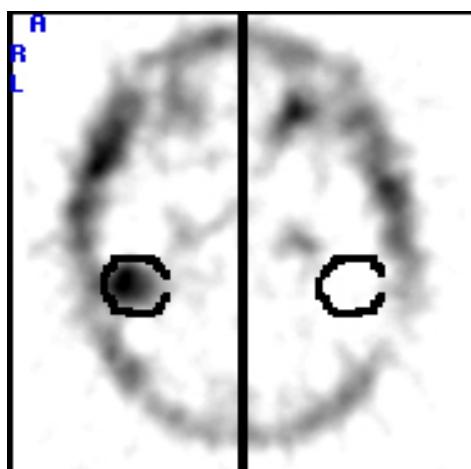


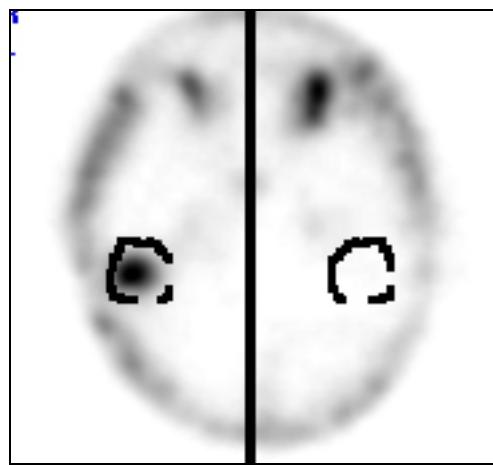
Abb. 13(Anhang) - Fall 11, Phase 2, fbp, semiquantitative Auswertung



iso counts: rechts 54; links 1

Tu/nTu: 54

Abb. 14 (Anhang) - Fall 11, Phase 2, iterative Bildrekonstruktion, semiquantitative Auswertung



iso counts: rechts 154; links 4

Tu/nTu: 38.5

Der Tumor liegt einerseits unmittelbar am knöchernen Schädel, andererseits bedingt durch seine Ausdehnung auch nahe dem Ventrikelsystem.. Eine exakte Abgrenzung ist zu beiden benachbarten Strukturen nicht möglich. Bei der gefilterten Rückprojektion liegen ausgeprägte Artefakte vor. Ansonsten entsprechen sich die Schichten bei beiden Verfahren, die Spiegelung erfolgte vertikal ohne Veränderung, Konformation und Umfang der ROI's entsprechen einander.

Fall 20:

Abb. 15 (Anhang) - Fall 20, Phase 2, fbp

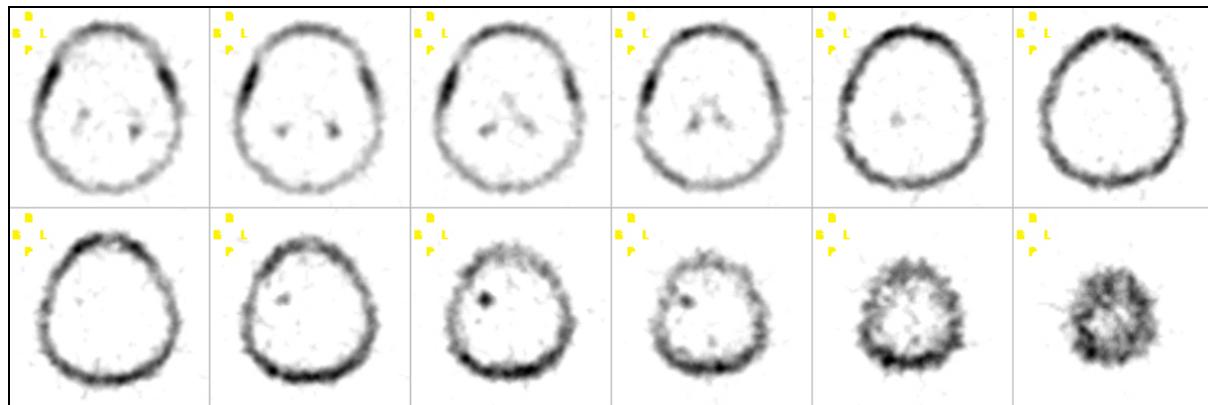


Abb. 16 (Anhang) - Fall 20, Phase 2, iterative Bildrekonstruktion

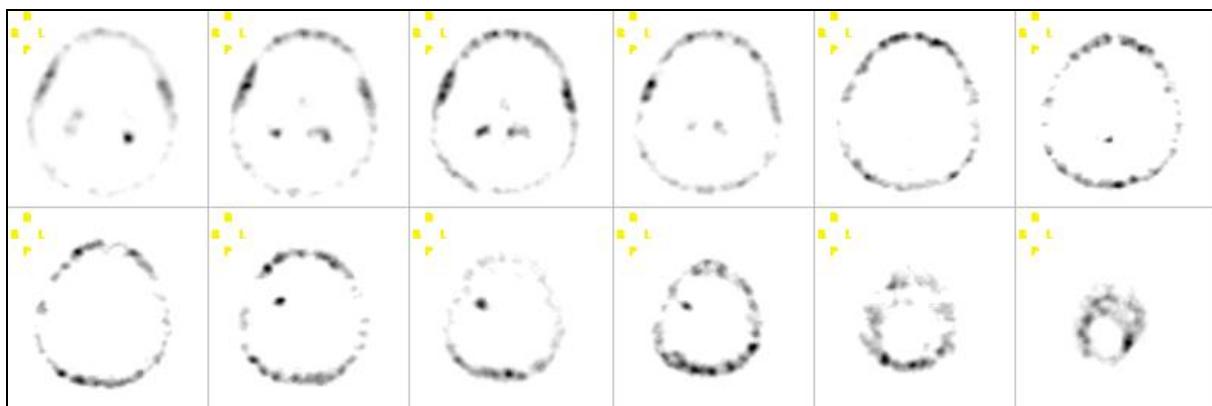
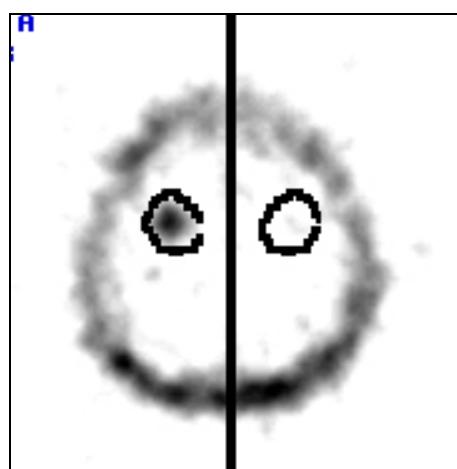


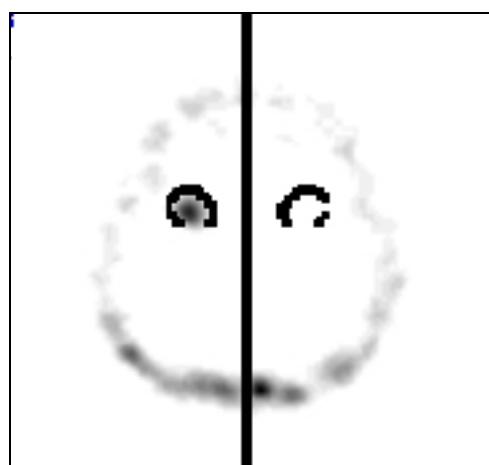
Abb. 17 (Anhang) - Fall 20, Phase 2, fbp, semiquantitative Auswertung



iso counts: rechts 0; links 21

Tu/nTu: per Definition 21

Abb. 18 (Anhang) - Fall 20, Phase 2, iterative Bildrekonstruktion, semiquantitative Auswertung



iso counts: rechts 0; links 49

Tu/nTu: per Definition 49

Hinweise auf unterschiedliche Schichten liegen nicht vor. Die Konformationen der ROI's unterscheiden sich geringfügig. Die vertikale Spiegelung wurde manuell nicht verändert. In diesem Fall können keine wesentlichen Störfaktoren eruiert werden.

## **Lebenslauf**

<b>Name</b>	Franz Alexander Hübner
<b>Geburtstag</b>	17. Januar 1977
<b>Geburtsort</b>	München
<b>Schulbildung</b>	
1983-1987	Grundschule Passau Innstadt
1987-1996	Gymnasium Leopoldinum Passau
<b>Zivildienst</b>	
1996-1997	MHD Passau, Rettungssanitäter
<b>Studium</b>	
1997-2004	Universität Regensburg
<b>Staatsexamen</b>	15.04.2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<b>AiP-Tätigkeit</b>	
01.07.2004 – 30.09.2004	Klinikum Passau, Abteilung für Visceral-, Gefäß-, Thorax- und Kinderchirurgie, CA Prof. Dr. H. Grimm
<b>Approbation</b>	01.10.2004
<b>Weiterbildungszeiten als Assistenzarzt</b>	
01.10.2004 – 30.06.2005	Klinikum Passau, Abteilung für Visceral-, Gefäß-, Thorax- und Kinderchirurgie, CA Prof. Dr. H. Grimm
01.07.2005 – 31.03.2007	Kreiskrankenhaus Wasserburg am Inn, Abteilung für Chirurgie CA Dr. C. Bitter
seit 15.06.2007	Krankenhaus St. Josef, Regensburg, Abteilung für Anästhesiologie CA PD Dr. E. Schmitz



## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Chr. Eilles danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. U. Bogdahn danke ich herzlich für die Ermöglichung einer kollegialen Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. J. Marienhagen für die zahlreichen Anregungen, die kritische Diskussion der Arbeit und für die wissenschaftliche Betreuung.

Herrn Dr. P. Hau danke ich ebenfalls für die kollegiale Zusammenarbeit.

Herrn Dipl. Ing. P. Männer danke ich für die Einarbeitung und Unterstützung in allen technischen Belangen.

Herrn Prof. Dr. A. Brawanski und Herrn PD Dr. J. Schlaier danke ich für die Überlassung von Bildmaterial aus der neurochirurgischen Klinik der Universität Regensburg.