

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

Untersuchung des Koinzidenzmodus einer Doppelkopfkamera bei onkologischen Fragestellungen

Almut Brandenburg

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

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:	1. Priv.-Doz. Dr. W. A. Weber
	2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 7.6.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.2002 angenommen.

Für meine Großeltern
und
Günther

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Fragestellung	5
2	METHODIK	7
2.1	Funktion der Doppelkopfkamera	7
2.1.1	Allgemeine Funktionsweise	7
2.1.2	Zufällige und gestreute Koinzidenzen, Schwächung	7
2.1.3	Detektion	9
2.1.4	Akquisition und Rekonstruktion	10
2.2	Herstellung von Fluor-18 Fluordeoxyglukose	12
2.3	Patienten	12
2.3.1	Ablauf der Untersuchung	12
2.4	Bildbeurteilung	13
2.5	Diagnosesicherung	14
2.6	Statistik	14
3	ERGEBNISSE	17
3.1	Patientengut	17
3.2	Tumoren	19
3.2.1	Histologie	20
3.2.2	Tumorgroße	21
3.3	Untersuchungsbedingungen	22
3.3.1	Countraten	22
3.4	Detektierbarkeit von Läsionen	23
3.4.1	Detektierbarkeit von Läsionen in Abhängigkeit von der Größe der Läsion	23
3.4.2	Detektierbarkeit von Läsionen in Abhängigkeit von der untersuchten Körperregion	24
3.4.3	Detektierbarkeit von Läsionen in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren	27
3.5	Abgrenzbarkeit	28
3.5.1	Abgrenzbarkeit in Abhängigkeit von der untersuchten Körperregion	28
3.5.2	Abgrenzbarkeit in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren	29
3.6	Bildqualität	29
3.6.1	Bildqualität in Abhängigkeit von der untersuchten Körperregion	29
3.6.2	Bildqualität in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren	30
3.7	Reproduzierbarkeit der Bildinterpretation	32
3.7.1	Beurteilung der Bildqualität	32
3.7.2	Nachweis von Läsionen	34
4	DISKUSSION	36

4.1	Physikalische und technische Charakteristika der Doppelkopfkamera	36
4.1.1	Auflösung	36
4.1.2	Bildkontrast	37
4.1.3	Aquisition und Rekonstruktion	39
4.2	Vorteile der Koinzidenzkamera	40
4.3	Einschränkungen der Koinzidenzkamera	41
4.4	Ursachen falsch negativer Befunde	41
4.4.1	Größe der Läsion	41
4.4.2	Tumorbiologische Ursachen	42
4.4.3	Untersuchte Körperregion	43
4.4.4	Aquisitionsbeginn und Dauer	43
4.4.5	Blutglukosekonzentrationen	44
4.4.6	Histologie	44
4.4.7	Methodische Ursachen	45
4.5	Ursachen falsch positiver Befunde	45
4.6	Vergleich der Rekonstruktionsmethoden	46
4.7	Vergleich der Untersucher	47
4.8	Klinischer Einsatz der Doppelkopfkoinzidenzkamera und Weiterentwicklungen	48
5	ZUSAMMENFASSUNG	51
6	LITERATURVERZEICHNIS	53
7	BILDANHANG	60

1 Einleitung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hat sich in den vergangenen 20 Jahren von einem reinen Forschungsinstrument zu einem wichtigen Bestandteil der klinischen Diagnostik entwickelt. Zunächst stand die Forschung im Bereich der Neurologie (Di Chiro 1982, S.1325ff; Di Chiro 1987, S.366ff; Alavi 1988, S.1075) und der Kardiologie (Phelps 1986, S.581-661) im Vordergrund, später wurden die diagnostischen Möglichkeiten für die Onkologie in zahlreichen klinischen Studien gezeigt (Strauss 1991, S.646; Reske 1996, S.46ff ; Rigo 1996, S.1645ff; Lamki 1996, S.2039ff; Brock 1997, S.692ff).

Für verschiedene Tumorentitäten, wie z.B. Tumoren der Lunge (Patz 1994, S.381f; Kubota 1990, S.1932; Rege 1993, S.89; Devan 1993, S.1000ff; Lowe 1994, S.1774), der Brust (Wahl 1991, S.768; Tse 1992, S.33; Avril 1997, S.746f; Avril 1996, S.1853ff; Avril 1997, S.1190; Adler 1997, S.327; Nieweg 1993, S.3924; Scheidhauer 1996, S.622f; Dose 1997, S.193f) und des Kopf-Hals-Bereichs (Laubenbacher 1995, S.1755ff; Haberkorn 1991, S.1554; Jabour 1993, S.35; Rege 1994, S.3056; Anzai 1996, S.141; Lindholm 1993, S.1715f) konnte gezeigt werden, daß die diagnostische Genauigkeit der PET über der konventioneller Verfahren liegt.

Der PET liegt physikalisch der Zerfall von Positronen zugrunde. Dabei geht ein instabiler neutronenarmer Atomkern durch β^+ -Zerfall in einen stabileren, d.h. energieärmeren Zustand über. Ein Proton des Atomkerns wird unter Abgabe eines Positrons und eines Neutrinos in ein Neutron umgewandelt. Die Anzahl der Kernteilchen (Nukleonen) bleibt gleich, die Ordnungszahl erniedrigt sich um eine Einheit.

Ein Beispiel dafür ist der Zerfall von Fluor-18 zu Sauerstoff-18.

Fluor-18 (9 Protonen, 9 Neutronen) $\rightarrow$ Sauerstoff-18 (8 Protonen, 10 Neutronen) + Positron + Neutrino.

Bei der Umwandlung in einen energieärmeren Zustand wird Energie frei. Sie verteilt sich in wechselnden Anteilen auf das Positron und das Neutrino. Die maximale Energie des Positrons von F-18 kann dabei 0,65 MeV betragen. Das Positron als elektrisch positiv geladenes Teilchen tritt in Wechselwirkung mit der Umgebung und verliert in ca. 10^{-10} Sekunden bei zahlreichen Zusammenstößen soviel Energie, daß eine Reaktion mit einem Elektron möglich wird.

Positron und Elektron sind Antiteilchen, die sich bei ihrer Vereinigung in elektromagnetische Strahlung umwandeln (Annihilationsstrahlung). Aufgrund der Erhaltung von Energie und Impuls entstehen zwei in 180° abstrahlende Photonen mit jeweils einer Energie von 511 keV.

Ein bei seinem Zerfall positronenemittierendes Atom wird für die Nutzung in der PET in ein sogenanntes Tracer-Molekül eingebracht. In der onkologischen Diagnostik wird am häufigsten F18-Fluorodeoxyglukose (F18-FDG) verwendet. Dabei handelt es sich um ein mit F-18 markiertes Glukoseanalogon, das sich im menschlichen Körper zunächst identisch verhält wie Glukose.

Es verteilt sich nach intravenöser Injektion und wird über Glukosetransportproteine in die Zellen aufgenommen. In der Zelle erfolgt eine Phosphorylierung durch die Hexokinase (erster Schritt der Glykolyse). Es entsteht F-18 FDG-6-Phosphat anstatt Glukose-6-Phosphat. Dieses F-18 FDG-6-Phosphat nimmt jedoch nicht weiter am Stoffwechsel teil, sondern bleibt unverändert in der Zelle. Es reichert sich an, und zwar in dem Maße, in dem die Zelle Glukose verbraucht.

So wird in einer sehr stoffwechselaktiven Zelle (wie z.B. die meisten Tumorzellen, siehe unten) entsprechend mehr F18-FDG-6-Phosphat angereichert als in anderen Zellen. Das liegt auch an einer geringen Membrandurchlässigkeit für phosphoryliertes F18-FDG und der nur langsam stattfindenden Dephosphorylierung durch Glukose-6-Phosphatase (in Geweben mit niedrigem Glukose-6-Phosphatase-Gehalt, z.B. Gehirn, Herz, Tumor) (Som 1980, S.672f). Dagegen zeigen Gewebe mit geringer Glukoseaufnahme und höherem Anteil an Glukose-6-Phosphatase (z.B. Leber oder Darm) auch eine geringere Anreicherung. Es wurde in Studien gezeigt, daß 75-90% der gemessenen Aktivität in der Plateauphase der FDG-Anreicherung von F18-FDG-6-Phosphat stammt (Suolinna 1986, S.578ff).

Die Nutzung der PET in der onkologischen Diagnostik gründet auf dem biochemischen Phänomen der gesteigerten Glukoseutilitation in maligne transformierten Zellen.

Schon 1930 beschrieb Warburg (Warburg 1930, S.254-270; Warburg 1956, S.314) erstmals eine Steigerung der Glykolyse in Tumorzellen.

Heute wird die mit der Transformation zu malignem Wachstum einhergehende Fähigkeit zur gesteigerten Glukoseaufnahme folgendermaßen begründet:

Flier et al. (Flier 1987, S.1494) wiesen einen gesteigerten Glukose-Transport sowie erhöhte Transport-m-RNA bei Ratten-Fibroblasten mit aktivierten ras oder src Onkogenen nach.

Eine gesteigerte Aktivität der Hexokinase, die den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Verstoffwechselung von F18-FDG katalysiert, wurde schon früher bei Rattenhepatomen nachgewiesen. (Farina 1968, S.1898f; Shatton 1969, S.1170)

Mit dem Ziel der weiteren Verbreitung der PET wurden Doppelkopfkameras entwickelt. Anstatt eines Ringsystems zur Detektion der aus dem Körper austretenden Gammastrahlung werden zwei parallel angeordnete Detektorplatten (meist aus Natriumjodid) verwendet. Dies macht eine zusätzliche Nutzung des Geräts für SPECT - Aufnahmen möglich.

Das herkömmliche Ringsystem besteht aus zahlreichen Wismutgermanat-Detektoren, die ringförmig angeordnet sind. Beim Auftreffen eines Gamma-Quants entsteht ein Lichtblitz, der mit Hilfe eines Sekundärelektronenvervielfachers (=Photomultiplier) in ein elektronisches Signal umgewandelt wird. Als Ereignis werden nur solche Gamma-Quanten gezählt, die innerhalb einer Zeitspanne von 15 Nanosekunden auf gegenüberliegende Detektoren treffen und innerhalb eines definierten Energiebereichs liegen. Man spricht von

Koinzidenzschaltung. Sie ermöglicht die Definition einer Linie, auf der der Positronenzerfall stattgefunden haben muß. Jedes gemessene Ereignis wird einer sogenannten Koinzidenzlinie zugeordnet, die zu Projektionen zusammengefaßt werden. Mit dieser Information kann mittels mathematischer Rekonstruktionsverfahren die dreidimensionale Aktivitätsverteilung im Körper berechnet werden.

Die Detektion mit Hilfe von großen Natriumjodidkristallen (NaI(Tl)) erfolgt nach dem Anger-Prinzip: Das beim Auftreffen eines Gammaquanten entstehende Licht verteilt sich auf mehrere Photomultiplier. Die Ermittlung des Ortes erfolgt im Vergleich der Lichtmenge, die auf die einzelnen Photomultiplier abfällt.

Dieses Prinzip wurde schon 1958 von Anger (Anger 1958, S.27-33; Anger 1963, S.56-59; Anger 1959, S.59-82) beschrieben und von Muehllehner (Muehllehner 1975, S.653ff; Muehllehner 1976, S.528-537) 1975 weiterentwickelt.

Die Verarbeitungsgeschwindigkeit der damals verfügbaren Elektronik erwies sich jedoch als zu langsam, um eine für klinische Untersuchungen ausreichende Zählstatistik zu erzielen. Diese Schwierigkeiten wurden mit der Entwicklung zahlreicher in Koinzidenz geschalteter

und als Ring angeordneter Detektoren überwunden und mündeten in das heute bekannte PET mit Ringsystem (Ter-Pogossian 1975, S. 89ff).

Erst die Möglichkeiten der heutigen schnellen Signalverarbeitung und Computertechnik erlaubten ein erneutes Aufgreifen des schon bekannten Anger-Prinzips für die Koinzidenzmessung.

Aus den vorgenannten Unterschieden in der Detektion von Vernichtungsstrahlung ergeben sich folgende Vor- und Nachteile der Doppelkopfkamera:

Durch den zweifachen Funktionsmodus (PET und SPECT) und die geringeren Anschaffungskosten ist eine schnellere Amortisierung möglich. Dies macht die Doppelkopfkamera auch für Kliniken interessant, die ein herkömmliches PET nicht rentabel auslasten könnten. Weiterhin zeichnet sich die Doppelkopfkamera durch ein großes Gesichtsfeld aus, das die Untersuchung größerer Körperregionen möglich macht. Dieser Vorteil gleicht die längeren Meßzeiten zumindest teilweise aus.

Andererseits wird der Kontrast und die Bildqualität und damit auch die Detektierbarkeit von Läsionen eines PET mit Ringsystem nicht erreicht. Dafür verantwortlich ist ein erhöhter Streuanteil, eine geringere Sensitivität der Detektoren und die technisch bedingte Koinzidenz-Zählratenbegrenzung (Patton 1999, S.441). Um eine akzeptable Bildqualität zu erreichen, muß die Meßdauer länger gewählt werden.

In den vergangenen 3-4 Jahren erschienen erste klinische Studien, die die Arbeit mit Doppelkopfkameras beschreiben.

Boren (Boren 1999, S. 382ff) verglich in seiner Studie an 28 Patienten, bei denen der Verdacht auf eine maligne Erkrankung vorlag, FDG-PET Aufnahmen mit Bildern, die an einer Doppelkopfkamera gewonnen wurden. Es ergab sich eine Sensitivität von 78% bei Berücksichtigung aller Läsionen, bzw. 90%, wenn nur Läsionen größer als 1,5 cm eingeschlossen wurden.

Weber (Weber 1999, S. 576ff) untersuchte in einer Multicenter-Studie 96 Patienten, bei denen ein verdächtiger Lungenknoten aufgefallen war, mit einer Doppelkopfkamera. Die Ergebnisse wurden mit der Histologie korreliert. Es ergab sich eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 80%.

In einer weiteren Studie (Weber 1999, S.394) verglich er die Bilder einer Doppelkopfkamera mit denen eines herkömmlichen PETs mit Ringsystem anhand von 27 Patienten mit Läsionen der Lunge.

In diesem Patientengut gelang die Detektion von pulmonalen Läsionen mit der Doppelkopfkamera in gleicher Weise wie mit konventionellem FDG-PET. Bei den untersuchten Lymphknoten wurden 8 von 11 im konventionellen FDG-PET entdeckt, richtig mit der Doppelkopfkamera identifiziert.

Tatsumi et al. (Tatsumi 1999, S.568) berichten von einer Sensitivität einer Doppelkopfkamera von 95,7% versus 100% im FDG-PET bei 23 Patienten mit Primärtumoren der Lunge. Bezüglich der untersuchten Lymphknotenmetastasen wird eine Sensitivität von 77,8% erreicht (Spezifität 92,9%).

Auch bei der Anwendung einer Doppelkopfkamera zur Beurteilung von Rezidivtumoren im Kopf / Hals-Bereich nach Bestrahlung ergab sich eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 71%. (Stokkel 1999, Scientific paper No. 259)

Zusammenfassend werden die Möglichkeiten der Doppelkopfkamera bei Läsionen größer als 2 cm im Bereich der Lunge und der Kopf /Hals-Region dem FDG-PET mit Ringsystem vergleichbar eingestuft. Bei kleineren Läsionen zeigt sich eine geringere Sensitivität in diesen ersten klinischen Studien. Für allgemein onkologische Fragestellungen wird eine Sensitivität zwischen 70% und 100% im Vergleich zu PET mit Ringsystem angegeben (Delbeke 1999, S.113; Patton 1999, S.439; Shreve 1998, S.433f; Weber 1999, S.576ff; Weber 1999, S.393f; Tatsumi 1999, S.570).

1.1 Fragestellung

Ziel der Arbeit war es, an onkologischen Patienten, bei denen aufgrund einer klinischen Fragestellung eine FDG-PET Untersuchung (Doppelkopfkamera) durchgeführt wurde, die Bildqualität und Detektierbarkeit von Läsionen zu untersuchen.

Es wurden folgende Fragestellungen untersucht:

Welche Körperregionen eignen sich besonders gut für die Untersuchung mit der Doppelkopfkamera?

Gibt es Unterschiede in der Detektierbarkeit und der Bildqualität zwischen den untersuchten Regionen Thorax, Hals und Mamma ?

Welches Rekonstruktionsverfahren (iterative Rekonstruktion versus gefilterte Rückprojektion) führt zu einer besseren Bildqualität, Abgrenzbarkeit und Detektierbarkeit der untersuchten Läsionen?

Wie ist die „inter-observer“-Variabilität bei der Beurteilung von Untersuchungen mit der Doppelkopfkamera?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden die mit der Doppelkopfkamera erhobenen Daten durch 3 Untersucher bezüglich der Anzahl der Foci, ihrer Abgrenzbarkeit sowie bezüglich ihrer Bildqualität beurteilt und mit den histologischen Ergebnissen korreliert.

2 Methodik

Alle Patienten dieser Studie wurden an einer Doppelkopf-Koinzidenzkamera (Vertex Molecular Coincidence Detection; ADAC Laboratories, Milpitas, CA) untersucht.

2.1 Funktion der Doppelkopfkamera

2.1.1 Allgemeine Funktionsweise

Zur Detektion der Vernichtungsstrahlung werden zwei parallel angeordnete Detektoren, die um die aufzunehmende Region rotieren, verwendet. Die beim Annihilationsvorgang entstehenden Photonen können in beliebigen Winkeln auf die Detektoren auftreffen. Eine wie bei der SPECT übliche mechanische Kollimation erfolgt nicht, da durch die Koinzidenzschaltung eine elektronische Kollimation erreicht wird. Bei Registrierung eines Photons auf einem der beiden Detektoren wird ein Zeitfenster von ca. 15 ns geöffnet. Trifft innerhalb dieser Zeit ein Photon auf den anderen Detektor, so wird ein Koinzidenzereignis gezählt. Idealerweise handelt es sich dabei tatsächlich um zwei Photonen, die von einem Positronenzerfall ausgingen. Diese Koinzidenzen nennt man „echte Koinzidenzen“ (Abb.1).

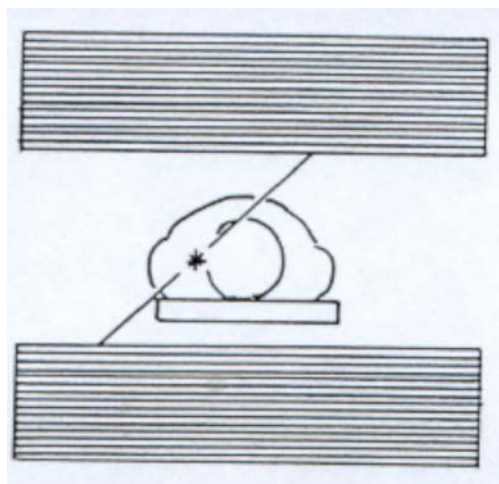


Abb.1 Echte Koinzidenzen

Es kann aber auch zu folgenden fehlerhaft registrierten Koinzidenzen kommen:

2.1.2 Zufällige und gestreute Koinzidenzen, Schwächung

Von zufälligen Koinzidenzen spricht man, wenn zwei Photonen innerhalb des Zeitfensters auf den parallel gegenüberliegenden Detektoren registriert werden, aber von unterschiedlichen

Annihilationsprozessen stammen (Abb.2). Die Rate der zufälligen Koinzidenzen ist abhängig vom Produkt der Zählrate in den beiden Köpfen und vom Zeitfenster. Das heißt je höher die Ereignis-Zählrate und je länger das Zeitfenster, desto größer ist der Anteil der zufälligen Koinzidenzen. Zufällige Koinzidenzen erzeugen einen gleichmäßigen Hintergrund, der über das gesamte Gesichtsfeld verteilt ist. Eine Abschätzung des Anteils der zufälligen Koinzidenzen bezüglich der benutzten Doppelkopfkamera ermittelt Enterrottacher in seiner Diplomarbeit. (Enterrottacher 1997, S.59f)

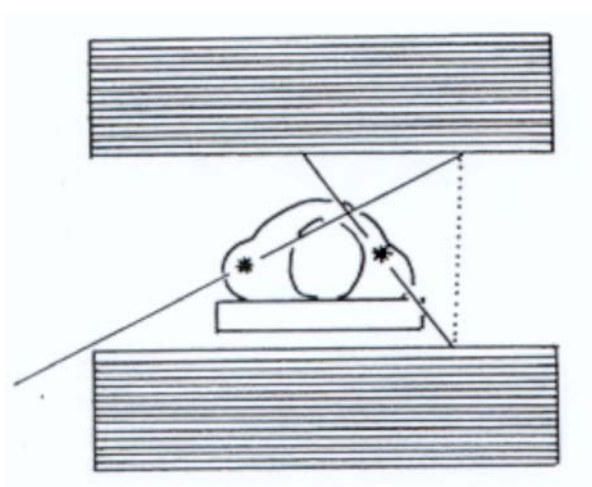


Abb.2 Zufällige Koinzidenzen

Gestreute Koinzidenzen entstehen, wenn eines der Photonen nach seiner Entstehung beim Annihilationsprozess gestreut wird. Bei geringem Energieverlust und Erreichen des Detektors, wird eine Koinzidenz aufgezeichnet. Allerdings befand sich das echte Annihilationsereignis nicht auf der registrierten Verbindungslinie zwischen den Nachweisorten der Photonen (Abb.3). Die Anzahl der gestreuten Koinzidenzen ist abhängig von der Beschaffenheit des Körpers und bildet einen von der Zählrate unabhängigen Anteil der gemessenen Koinzidenzen. Wird das gestreute Photon nicht im Detektorsystem nachgewiesen, entspricht die gemessene Zählrate nicht der Aktivität sondern ist verringert. Dieser Effekt der Schwächung kann bei Aufnahmen im Körperstamm die gemessene Rate beträchtlich reduzieren (Faktor 50-100). Die bei herkömmlichen PET-Systemen angewendete Transmissionsmessung zur Abschätzung des Abschwächungskoeffizienten, ist auch bei der

Koinzidenzmessung mit einer Doppelkopfkamera möglich. In dieser Untersuchung wurden allerdings keine Transmissionsmessungen durchgeführt.

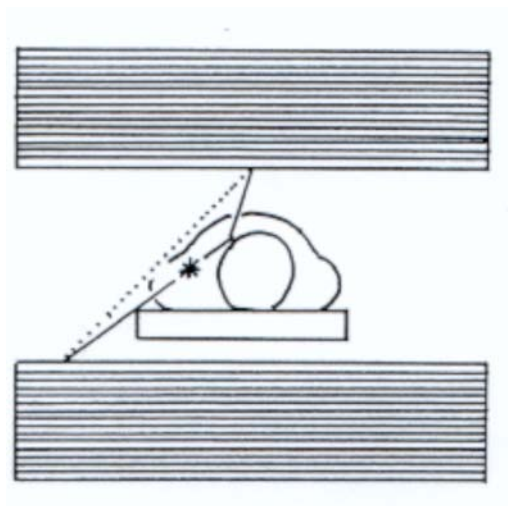


Abb.3 Gestreute Koinzidenzen

2.1.3 Detektion

Die Detektion der Vernichtungsstrahlung erfolgt bei der in dieser Studie benutzten Doppelkopfkamera mit Hilfe von zwei großen Natriumjodidkristallen, die mit Thallium dotiert sind (NaI(Tl)). Sie messen jeweils 508 x 381 x 15 mm. Die maximale axiale Gesichtsfeldgröße beträgt 596,9 mm und ist damit größer als das Gesichtsfeld eines herkömmlichen PET mit Ringsystem (ca. 15-20 cm).

Es werden pro Detektor 40 Photomultiplier verwendet. Deren elektrische Signale bilden die Rohdaten für die Ortsberechnung.

Günstige Bedingungen werden laut Hersteller erreicht, wenn die Aktivität im Gesichtsfeld so gewählt wird, daß pro Sekunde und Detektorkopf zwischen 500 000 und 1,5 Millionen Einzelereignisse detektiert werden.

2.1.4 Akquisition und Rekonstruktion

Die zwei Kameraköpfe rotieren um die aufzunehmende Region. Sie führen 32 Winkelschritte (verteilt auf 180°) von minimal 45 s aus. Die Dauer eines Winkelschritts wird dabei kontinuierlich verlängert, um den radioaktiven Zerfall auszugleichen (keine Berücksichtigung der Totzeit). Ist das Gesichtsfeld nicht ausreichend, können hintereinander verschiedene Bettpositionen durchgeführt werden. Die axiale Gesichtsfeldgröße beträgt bei einer Bettposition 38 cm, bei zwei Bettpositionen 57 cm. Die Aquisitionszeit beträgt 24 min pro Bettposition zuzüglich der Zeit der oben erwähnten Zerfallskorrektur.

Der Detektorradius der Kamera kann zwischen 180 und 350 mm variiert werden. Der maximale Abstand zwischen den Detektoren beträgt entsprechend 70 cm. Es wird ein möglichst geringer Abstand der Detektoren angestrebt. Denn je größer der Abstand der Detektoren, desto größer wird der Anteil der Streustrahlung von außen und desto ungenauer die Detektion.

Um eine ausreichende Koinzidenzzählrate erreichen zu können, sind hohe Zählraten nötig. Da 511 keV-Photonen in Natriumjodidkristallen nicht nur durch den Photoeffekt absorbiert, sondern auch Comptongestreut werden, bezieht man auch nur teilweise im Kristall absorbierte Photonen in die Messung mit ein.

Mißt man das Energiespektrum einer punktförmigen F-18-Quelle mit einer Gammakamera, so ergibt sich folgende Energieverteilung: Ein Anteil der gemessenen Ereignisse liegt im Bereich von 511 keV. Die 511 keV Photonen wurden vollständig absorbiert (Photopeak). Werden beide Photonen eines Annihilationsvorgangs in dieser Weise registriert, so spricht man von Photopeak-Photopeak-Ereignissen. Idealerweise sollten nur solche Ereignisse gezählt werden. Da aber die Ausbeute der in dieser Art registrierten Ereignisse bei NaI(Tl) -Kristallen zu gering ist, werden zusätzlich teilweise absorbierte Photonen mit Hilfe des sogenannten Comptonfensters (mit einer Energie von ca. 330 keV) registriert. Sie werden Compton-Ereignisse genannt. Als Koinzidenzen akzeptiert werden nur Photopeak-Photopeak - Ereignisse und Photopeak-Compton- Ereignisse. Werden auf beiden Detektoren innerhalb eines Zeitfensters zwei Compton-Ereignisse registriert, so wird dies nicht als Koinzidenz gezählt. Durch dieses zusätzliche Energiefenster werden natürlich auch im Körper gestreute Photonen mit geringerer Energie aufgezeichnet, wodurch sich ein geringerer Kontrast ergibt. Es wird ein Kompromiß eingegangen zwischen der Sensitivität und dem Kontrast. Durch die Photopeak-Compton Ereignisse steigt die Sensitivität, während der Kontrast sich verschlechtert.

Mit Hilfe der rotierenden Detektoren werden die Projektionen der Aktivitätsverteilung aus verschiedenen Blickrichtungen gemessen. Mit Hilfe zahlreicher Projektionen aus verschiedenen Winkeln läßt sich die Aktivitätsverteilung in Schichten senkrecht zur Körperachse berechnen (Bildrekonstruktionsverfahren). Es wurden zwei gängige Rekonstruktionsverfahren (gefilterte Rückprojektion und iterative Rekonstruktion) verwendet und verglichen.

Die gefilterte Rückprojektion ist aus der Computertomographie bekannt. Die mathematische Problemlösung der Bildrekonstruktion aus Projektionen fand Radon bereits 1917 (Radon-Transformation) (Radon 1917, S.262-277).

Sie wurde mit dem Wiener-Filter (Shao 1994, S.1561ff) mit einer cut-off-Frequenz von 0,8 Nyquist durchgeführt. Die Totzeitverluste und die zufälligen Koinzidenzen wurden nicht korrigiert.

Die iterative Rekonstruktion wurde 1982 von Shepp und Vardi (Shepp 1982, S.113-122) eingeführt. Für die vorliegende Studie wurde der iterative Algorithmus OSEM (ordered subset expectation maximization) (Hudson 1994, S.602f) benutzt. Die iterative Rekonstruktion erfordert eine sehr schnelle Datenverarbeitung.

Die Bilder wurden in einer Matrix von 128x128 Pixel rekonstruiert. Die Schichtdicke der transversalen Schnitte betrug 5 mm.

Die nach peripher abnehmende Sensitivität wurde bei der Rekonstruktion der Daten berücksichtigt („Normierung“). Sie beruht auf der zum Rand hin größere Wahrscheinlichkeit, daß nicht beide Photonen auf die Detektoren auftreffen. Dadurch werden weniger wahre Ereignisse registriert, während das Untergrundrauschen gleich bleibt.

Die in Phantom-Studien von Enterrottacher (Enterrottacher 1997, S.47ff) bestimmte transaxiale Auflösung der untersuchten Doppelkopfkamera beträgt 4,9 -5,15 mm (in Abhängigkeit von der Zählrate zwischen 500.000 und 1,5 Mio. Einzelereignissen pro Sekunde).

Die Empfindlichkeit beträgt 83-120 kcps/uCi/ml. Die maximale Zählrate beträgt 29 kcps. (Vergleich PET mit Ringsystem: Empfindlichkeit 1500 kcps; maximale Zählrate 750 kcps) (Enterrottacher 1997, Zusammenfassung)

2.2 Herstellung von Fluor-18 Fluordeoxyglukose

Das benutzte Radiopharmazeutikum Fluor-18 2-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose wurde in einer modifizierten Synthese nach Hamacher et al. (Hamacher 1986, S.236f) hergestellt.

Es wurde zunächst Fluor-18 in einem 11 MeV Zyklotron (RDS 112, CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA) durch Beschuß von Sauerstoff-18 mit Protonen hergestellt.

Fluor-18 wird mit Tetraacetyltriflyl-Mannose zu Tetraacetyl-2-(F18)-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose umgewandelt (nukleophiler Austausch). Nach Hydrolysierung entsteht Fluor-18 2-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose. Jedes verabreichte F18-FDG wird auf isotopische und radiochemische Reinheit, auf Sterilität und Pyrogenfreiheit überprüft.

Fluor-18 zerfällt in einer Halbwertszeit von knapp 2 Stunden (109 min) unter Emission eines Positrons zu Sauerstoff-18.

2.3 Patienten

Es wurden konsekutiv zugewiesene Patienten mit bereits diagnostiziertem Tumor oder Tumorverdacht der Bereiche Thorax, Mamma oder HNO an der oben erwähnten Doppelkopfkamera in der Nuklearmedizinischen Klinik der TU München untersucht. Ausgeschlossen wurden Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, sowie Schwangere. Gut eingestellte Diabetiker wurden nicht ausgeschlossen. Jeder Patient mußte eine schriftliche Einverständniserklärung nach ausführlicher Information über das Verfahren geben.

2.3.1 Ablauf der Untersuchung

Alle Patienten mußten eine mindestens vierstündige Nahrungskarenz einhalten.

Nach der Bestimmung des aktuellen Blutzuckerwerts wurde das radioaktiv markierte Glukoseanalogon F-18 FDG mit einer Aktivität zwischen 120 und 390 MBq als Bolusinjektion intravenös gespritzt. Die Zeit zwischen intravenöser Gabe und Detektion der Aktivität betrug zwischen 42 min und 188 min. Im Durchschnitt betrug die Zeit 105 min (Standardabweichung: 33 min).

Die Emissionsmessung wurde begonnen, sobald die Zählrate unter 1,5 Mio. Einzelereignisse pro Sekunde gefallen war.

Je nach Lokalisation des Primärtumors wurden die Aufnahmen folgendermaßen durchgeführt: Bei Aufnahmen des Thorax und des HNO-Bereichs mit einer oder zwei Bettpositionen jeweils in Rückenlage. Das axiale Gesichtsfeld betrug bei einer Bettposition 38 cm; bei zwei

Bettpositionen maximal 57 cm. Bei Aufnahmen der Mamma in Bauchlage, wobei eine spezielle Unterlage verwendet wurde, die ein freies Hängen der Mamma erlaubt.

2.4 Bildbeurteilung

Die aus den Daten rekonstruierten Aufnahmen der Verteilung von F18-FDG im Körper wurden auf Röntgenfilm dokumentiert und von 3 Nuklearmedizinern anhand eines Fragebogens beurteilt. Die Beurteiler hatten keine Kenntnis über Fragestellung oder Vorerkrankung der Patienten, ihnen standen auch keine Ergebnisse anderer diagnostischer Verfahren zur Verfügung.

Die Beurteiler gaben die Anzahl der von ihnen gesehenen Foci, deren Lokalisation sowie ihre Abgrenzbarkeit und die Bildqualität an.

Bei der Lokalisation wurde zum einen zwischen rechts und links differenziert, zum anderen die Körperregion (Kopf / HNO / Thorax / Mamma / Abdomen / Becken) sowie das Organ (ZNS / Larynx, Pharynx / Lunge / Mamma / Leber / Gastrointestinaltrakt / LK / Sonstiges) identifiziert.

Für die Bildqualität gab es die Kategorien:

sehr gut	1
gut	2
mäßig	3
schlecht	4

Die Abgrenzbarkeit wurde nach folgenden Kategorien beurteilt:

sehr gut abgrenzbar	1
gut abgrenzbar	2
mäßig gut abgrenzbar	3
schlecht abgrenzbar	4
nicht abgrenzbar	5

2.5 Diagnosesicherung

Die Diagnose wurde anhand von histologischen Untersuchungen (Pathologisches Institut, Klinikum Rechts der Isar) gestellt. Die Histologie wurde entweder anhand von Biopsien oder anhand von Operationspräparaten gewonnen.

2.6 Statistik

Zur Überprüfung von signifikanten Unterschieden in der Detektierbarkeit von Läsionen in Abhängigkeit von der untersuchten Körperregion wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% angenommen.

Zum Vergleich der Rekonstruktionsverfahren (iterative Rekonstruktion versus gefilterte Rückprojektion) bezüglich der Bildqualität sowie zur Prüfung der Übereinstimmung der Beurteiler bezüglich der Bildqualität wurde der Kappa-Koeffizient benutzt.

<u>Kappa-Koeffizient</u>	<u>Grad der Übereinstimmung</u>
< 0,10	keine
0,10 - 0,40	schwache
0,41 - 0,60	deutliche
0,61 - 0,80	starke
0,81 - 1,00	fast vollständige

Der Vergleich zwischen den Rekonstruktionsverfahren in Bezug auf die Abgrenzbarkeit wurde mit dem „Bowker’s Test for Symmetry“ (Bowker 1948, S.572ff), auf Signifikanz getestet.

Zur Prüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen der Single-Countrate und der Bildqualität wurde der Korrelationskoeffizient errechnet. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Nimmt er den Wert 0 an, so liegt kein linearer Zusammenhang vor. Je näher er bei -1 oder +1 liegt, desto stärker ist der lineare Zusammenhang.

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Scholz (Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientengut

Es wurden insgesamt 57 Patienten untersucht, davon waren 15 weiblich und 42 männlich. Die Aufteilung in die Bereiche Thorax, Mamma und HNO kann der folgenden Tabelle (Tab.1, S.17) entnommen werden.

	weiblich	männlich	gesamt
Thorax	3	27	30
Mamma	10	0	10
HNO	2	15	17
Gesamt	15	42	57

Tab.1 Patientenaufteilung nach Bereich und Geschlecht

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug zwischen 34,4 und 78,1 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 57,1 Jahre. Die Altersstruktur bezogen auf die Bereiche Thorax, Mamma und HNO wird in der Tabelle 2 (S.17) sowie in den Abbildungen 1 bis 4 (S.18f) dargestellt.

	durchschnittliches	Verteilungsbereich
	Alter	
Thorax	60,9 Jahre	36,2 bis 78,1 Jahre
Mamma	51,1 Jahre	42,5 bis 62,4 Jahre
HNO	53,9 Jahre	34,4 bis 75,4 Jahre
Gesamt	57,1 Jahre	34,4 bis 78,1 Jahre

Tab. 2 Durchschnittliches Alter und Verteilungsbereich aufgeschlüsselt nach Bereichen

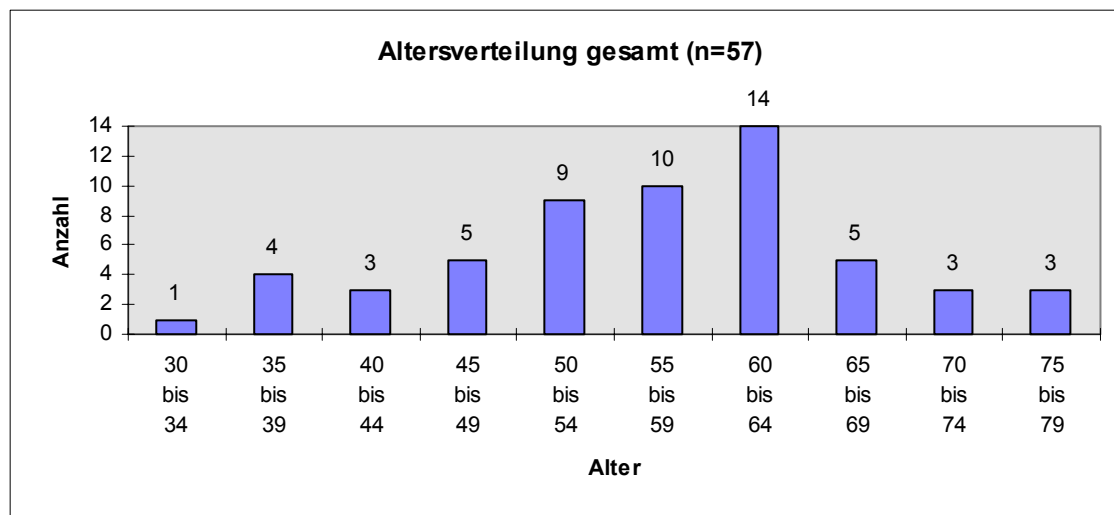


Abb.1 Altersverteilung aller an der Doppelkopfkamera untersuchten Patienten (n=57)

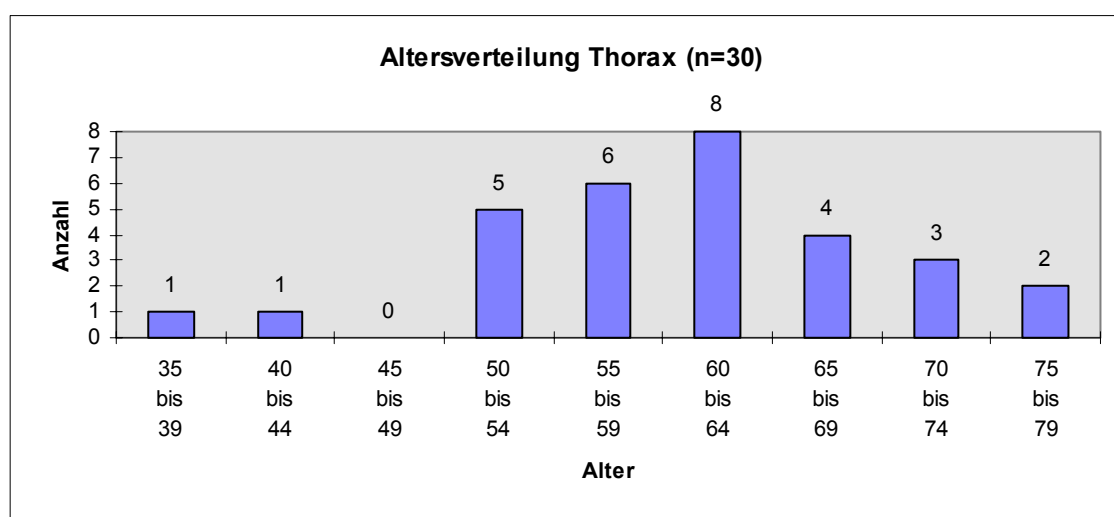


Abb.2 Altersverteilung der Patienten mit Läsionen im Bereich des Thorax (n=30)

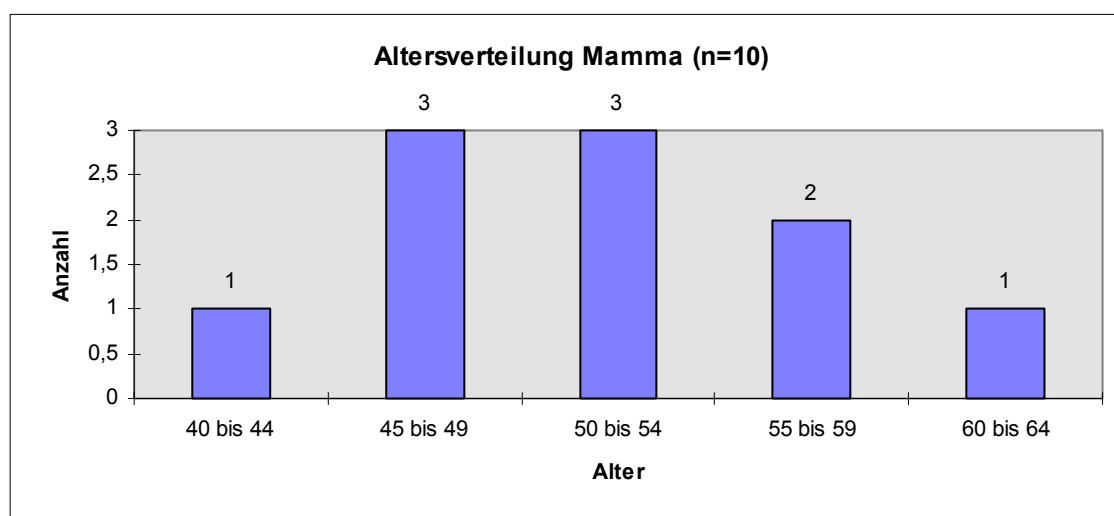


Abb.3 Altersverteilung der Patienten mit Läsionen im Bereich der Mamma (n=10)

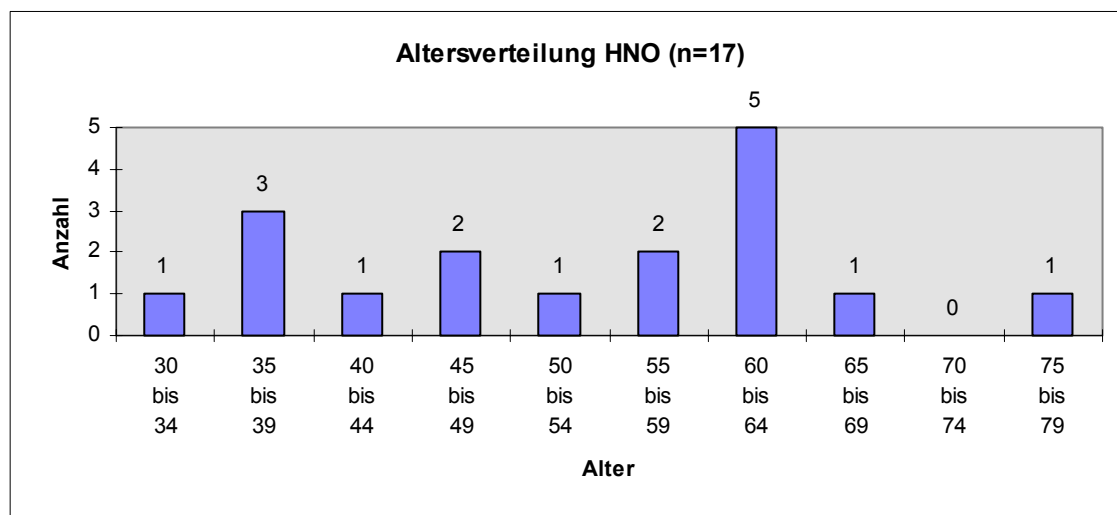


Abb.4 Altersverteilung der Patienten mit Läsionen im HNO-Bereich (n=17)

Die durchschnittliche Körpergröße der untersuchten Patienten betrug 1,72 m, das durchschnittliche Gewicht 75,8 kg.

Der durchschnittliche Blutzuckerwert vor der Untersuchung betrug 111,8. Eine Übersicht über diese Patientendaten findet sich in Tabelle 3 (S.19).

	Größe (in m)	Gewicht (in kg)	BZ
Mittelwert	1,72	75,8	111,8
Maximum	1,87	126,0	174,0
Minimum	1,58	51,0	85,0
Standardabweichung	0,07	13,7	20,2
Mittelwert + SD	1,79	89,5	132,0
Mittelwert - SD	1,65	62,1	91,6

Tab.3 Übersicht der Patientencharakteristika

3.2 Tumoren

Es wurden 103 Läsionen an 57 Patienten untersucht. Davon waren 58 Läsionen Primärtumoren und 45 Läsionen Lymphknoten. Die Aufteilung in die drei Bereiche Thorax, Mamma, HNO kann der Tabelle 4 (S.20) entnommen werden.

	Patienten	Primärtumoren	Lymphknoten	Gesamtläsionen
Thorax	30	30	19	49
Mamma	10	10	11	21
HNO	17	18	15	33
Gesamt	57	58	45	103

Tab.4 Anzahl der untersuchten Läsionen aufgliedert nach Bereichen

3.2.1 Histologie

In Tabelle 5 (S.20) sind die histopathologischen Befunde zusammengestellt. Sie wurden anhand von Operationspräparaten (n=39) oder Biopsien (n=18) erstellt. (Tab.6, S.21)

Thorax (n=30)

	Anzahl
nicht kleinzelliges BC	23
Plattenepithel-Ca	12
großzelliges BC	2
Adeno-Ca	2
keine genauere Angabe	7

kleinzelliges BC	3
Pleuramesotheliom	1
keine Angabe	3

Mamma (n=10)

	Anzahl
invasiv duktales Mamma-Ca	9
keine Angabe	1

HNO (n= 17)

	Anzahl
Plattenepithel-Ca	15
Oropharynx-Ca	8
Hypopharynx-Ca	2
Larynx-Ca	2
Tonsillen-Ca	2
CUP	1
undifferentiertes Ca	1
Plasmozytom	1

Tab.5 Histopathologische Befunde aufgeschlüsselt nach Bereichen

	Histologie aus Operationspräparat	Histologie aus Biopsie	Gesamt
Pulmo	16	14	30
Mamma	10	0	10
HNO	13	4	17
Gesamt	39	18	57

Tab.6 Gewinnung der Histologie aus Operationspräparat bzw. Biopsie aufgeschlüsselt nach Bereichen

3.2.2 Tumorgroße

Die Größen der untersuchten Tumoren sind in Tabelle 7 (S.21) dargestellt.

Größe der Tumoren

Primärtumoren

	Thorax (n=10)	Mamma (n=7)	HNO (n=12)	gesamt (n=29)
Durchschnitt (cm)	4,33	4,63	3,26	3,96
max. (cm)	6,66	8,49	6,83	8,49
Min. (cm)	3,00	1,70	0,70	0,70
Standardabweichung	1,39	2,82	1,46	1,93
Mittelwert + SD	5,72	7,45	4,72	5,89
Mittelwert - SD	2,94	1,81	1,80	2,03

Lymphknoten

	Thorax (n=4)	Mamma (n=5)	HNO (n=0)	gesamt (n=9)
Durchschnitt (cm)	1,98	0,82	keine	1,33
max. (cm)	4,00	1,80	Angaben	4,00
Min. (cm)	0,80	0,20		0,20
Standardabweichung	1,40	0,66	keine	1,15
Mittelwert + SD	3,38	1,48	Angaben	2,48
Mittelwert - SD	0,58	0,16		0,18

Alle Läsionen (Primärtumoren und Lymphknoten)

	Thorax (n=14)	Mamma (n=12)	HNO	gesamt (n=38)
Durchschnitt (cm)	3,66	3,04	(keine	3,34
max. (cm)	6,66	8,49	Größen-	8,49
Min. (cm)	0,80	0,20	angabe)	0,20
Standardabweichung	1,73	2,89		2,09
Mittelwert + SD	5,39	5,93		5,43
Mittelwert - SD	1,93	0,15		1,25

Tab.7 Zusammenstellung der Tumorgroßen aufgeschlüsselt nach Bereichen

3.3 Untersuchungsbedingungen

3.3.1 Countraten

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Single-Countraten und der Bildqualität (jeweils Mittelwert der 3 Untersucher) besteht. Die Single-Countraten betrugen zwischen 0,85 Mio. und 2,4 Mio. In diesem Bereich konnte keine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,003 für iterative Rekonstruktion; -0,122 für gefilterte Rückprojektion) zwischen der Single-Countrate und der Bildqualität festgestellt werden. (Abb. 5 und 6; S.22)

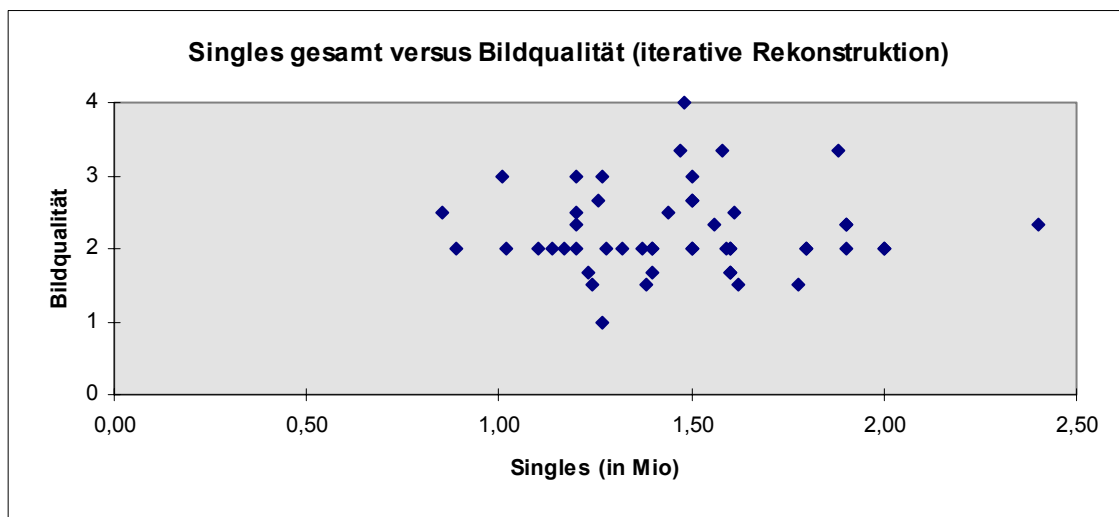


Abb.5 Beziehung zwischen Single-Countrate und Bildqualität (iterative Rekonstruktion)
(Bildqualität= Mittelwert der 3 Beurteiler)

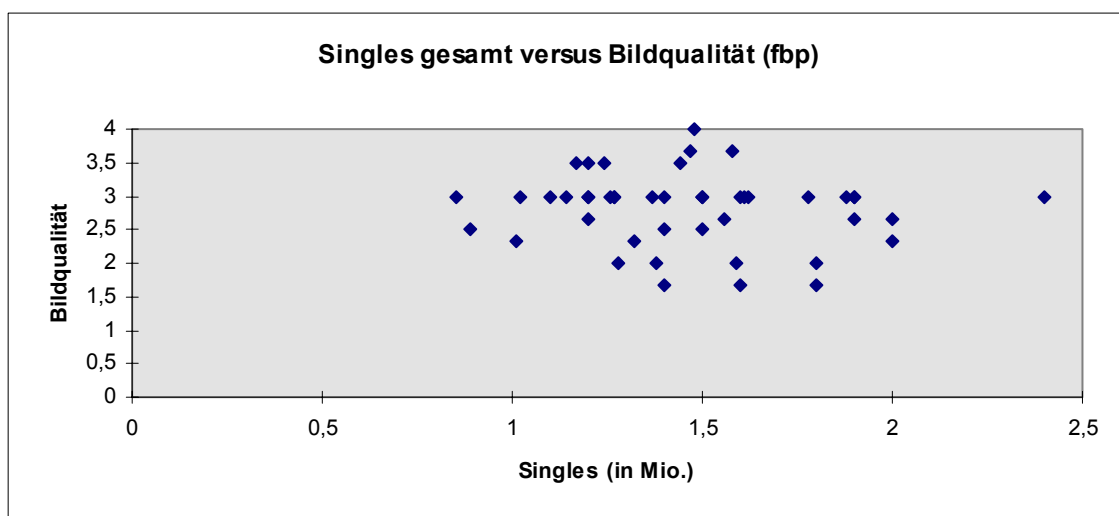


Abb.6 Beziehung zwischen Single-Countrate und Bildqualität (gefilterte Rückprojektion)
(Bildqualität= Mittelwert der 3 Beurteiler)

3.4 Detektierbarkeit von Läsionen

Es wurde jeweils der Anteil der von den Untersuchern gesehenen an den histologisch nachgewiesenen Foci ermittelt. Die Ergebnisse wurden aufgeschlüsselt nach einzelnen Untersuchern, Körperregionen, Rekonstruktionsverfahren sowie nach Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen.

3.4.1 Detektierbarkeit von Läsionen in Abhängigkeit von der Größe der Läsion

Der Anteil an richtig beurteilten Primärtumoren lag bei der iterativen Rekonstruktion bei 98,7% für den Thorax, bei 100% für den Hals und bei 68,3% für die Mamma. Dabei betrug die durchschnittliche Größe der Primärtumoren 3,96 cm.

Der Anteil an richtig beurteilten Lymphknotenmetastasen lag bei 65,3% (Thorax), 64% (Hals) und 41,7% (Mamma). Die durchschnittliche Größe der Lymphknotenmetastasen betrug 1,33 cm (siehe auch Tab.7, S.21; Abb.7, S.23; Tab.8, S.24ff)

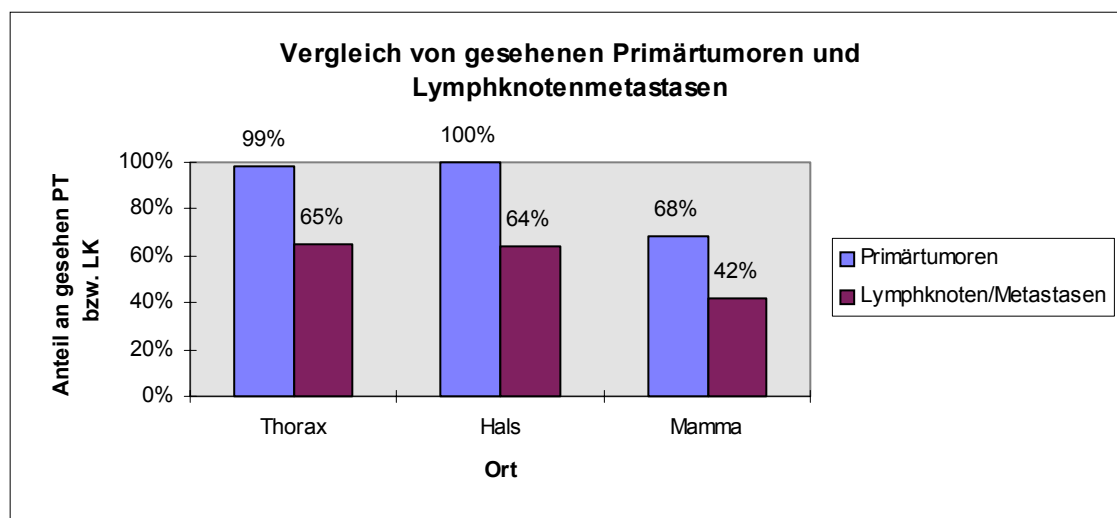


Abb.7 Anteil der positiv befundenen an den histologisch nachgewiesenen Läsionen. Vergleich von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen (iterative Rekonstruktion)

Dies zeigte sich auch bei den mit gefilterter Rückprojektion rekonstruierten Aufnahmen. Dort betrug der Anteil an richtig beurteilten Primärtumoren 94% für den Thorax, 91% für den Kopf/Hals-Bereich und 59% für die Mamma.

Der Anteil der richtig beurteilten Lymphknotenmetastasen betrug 62%, 60%, 37% für Thorax, Hals und Mamma.

Betrachtet man die Bereiche insgesamt so betrug die Sensitivität für Primärtumoren 93%, für Lymphknoten bzw. Metastasen 59%.

Zusammenfassend konnte eine Abhängigkeit zwischen der Detektierbarkeit einer Läsion und ihrer Größe festgestellt werden.

3.4.2 Detektierbarkeit von Läsionen in Abhängigkeit von der untersuchten Körperregion

Wie in Abbildung 7 (S.23) dargestellt, ergaben sich deutliche Unterschiede in der Detektierbarkeit von Läsionen abhängig von der untersuchten Körperregion. Während die Untersucher durchschnittlich 86,3% bzw. 84,7% der Läsionen (Primärtumoren und Lymphknoten) von Thorax bzw. Hals richtig identifizierten, war dies im Bereich der Mamma in nur 54,6% der Fall (iterative Rekonstruktion). Betrachtete man nur die Primärtumoren wurden 98,7% der thorakalen bzw. 100% der Läsionen im Halsbereich (iterative Rekonstruktion) richtig detektiert, wogegen es nur 68,3% im Bereich der Mamma waren. Ebenso lag der Anteil an richtig gesehenen Lymphknotenmetastasen im Bereich des Thorax bzw. des Halses bei 65,3% bzw. bei 64,0%. Lymphknoten im Bereich der Mamma einschließlich axillärer Lymphknoten wurden nur in 41,7% richtig gesehen. Im Vergleich befindet sich die Detektierbarkeit der thorakalen Foci auf demselben Niveau wie die Detektierbarkeit der Foci im Halsbereich. Die Abweichung liegt in einer Größenordnung zwischen 1% und 3% im untersuchten Patientengut. Die Detektierbarkeit von Läsionen der Mamma (iterativ rekonstruierte Aufnahmen) liegt dagegen im untersuchten Patientengut um ca. 25 bis 30% unter der Detektierbarkeit von Läsionen im Bereich des Thorax bzw. Halses. (Abb.8, S.24; Tab.8, S.24ff)

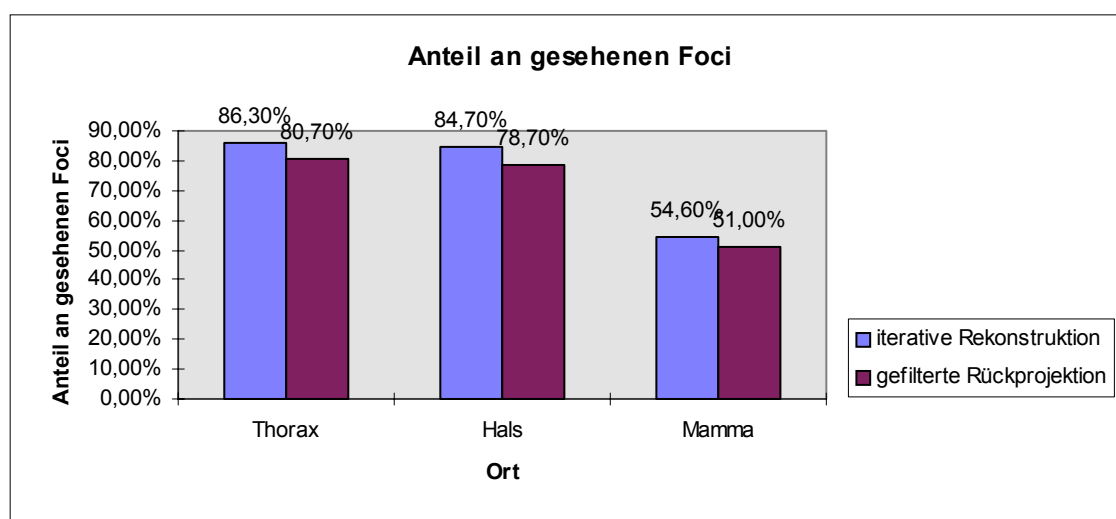


Abb.8 Anteil an gesehenen Läsionen (Primärtumoren und Lymphknoten) aufgeschlüsselt nach untersuchter Körperregion und Rekonstruktionsmethode

Thorax

iterative Rekonstruktion

	beurteilte	beurteilte		LK/	gesehene	gesehene	gesehene	falsch
	Patienten	Foci	PT	M.	Foci	PT	LK/M.	positiv
Untersucher I	9	14	9	5	11 (79%)	9 (100%)	2 (40%)	0
Untersucher II	26	42	26	16	38 (90%)	26 (100%)	12 (75%)	0
Untersucher III	26	42	26	16	38 (90%)	25 (96%)	13 (81%)	0
Durchschnitt					86,30%	98,70%	65,30%	

Thorax

Gefilterte Rückprojektion

	beurteilte	beurteilte		LK/	gesehene	gesehene	gesehene	falsch
	Patienten	Foci	PT	M.	Foci	PT	LK/M.	positiv
Untersucher I	12	21	12	9	16 (76%)	12 (100%)	4 (44%)	0
Untersucher II	28	47	28	19	38 (81%)	26 (93%)	12 (63%)	0
Untersucher III	28	47	28	19	40 (85%)	25 (89%)	15 (79%)	0
Durchschnitt					80,70%	94,00%	62,00%	

Hals

Iterative R.

	beurteilte	beurteilte		LK/	gesehene	gesehene	gesehene	falsch
	Patienten	Foci	PT	M.	Foci	PT	LK/M.	positiv
Untersucher I	15	26	15	11	21 (81%)	15 (100%)	6 (55%)	1
Untersucher II	15	26	15	11	21 (81%)	15 (100%)	6 (55%)	1
Untersucher III	15	26	15	11	24 (92%)	15 (100%)	9 (82%)	2
Durchschnitt					84,70%	100,00%	64,00%	

Hals

Gefilterte R.

	beurteilte	beurteilte		LK/	gesehene	gesehene	gesehene	falsch
	Patienten	Foci	PT	M.	Foci	PT	LK/M.	positiv
Untersucher I	14	25	15	10	19 (76%)	14 (93%)	5 (50%)	0
Untersucher II	14	25	15	10	19 (76%)	13 (87%)	6 (60%)	0
Untersucher III	14	25	15	10	21 (84%)	14 (93%)	7 (70%)	1
Durchschnitt					78,70%	91,00%	60,00%	

Mamma

iterative R.

	beurteilte	beurteilte		LK/	gesehene	gesehene	gesehene	falsch
	Patienten	Foci	PT	M.	Foci	PT	LK/M.	positiv
Untersucher I	8	17	8	9	10 (59%)	6 (75%)	4 (44%)	1
Untersucher II	10	21	10	11	12 (57%)	7 (70%)	5 (45%)	1
Untersucher III	10	21	10	11	10 (48%)	6 (60%)	4 (36%)	3
Durchschnitt					54,60%	68,30%	41,70%	

Mamma

Gefilterte R.

	beurteilte	beurteilte		LK/	gesehene	gesehene	gesehene	falsch
	Patienten	Foci	PT	M.	Foci	PT	LK/M.	positiv
Untersucher I	9	19	9	10	10 (53%)	6 (67%)	4 (40%)	1
Untersucher II	10	21	10	11	11 (52%)	6 (60%)	4 (36%)	1
Untersucher III	10	21	10	11	10 (48%)	5 (50%)	4 (36%)	3
Durchschnitt					51,00%	59,00%	37,30%	

Gesamt

iterative
Rekonstruktion

	beurteilte	beurteilte		LK/	gesehene	gesehene	gesehene	falsch
	Patienten	Foci	PT	M.	Foci	PT	LK/M.	positiv
Untersucher I	32	57	32	25	42 (74%)	30 (94%)	12 (48%)	2
Untersucher II	51	89	51	38	71 (80%)	48 (94%)	23 (61%)	2
Untersucher III	51	89	51	38	72 (81%)	46 (90%)	26 (68%)	5
Durchschnitt					78,30%	92,70%	59,00%	

Gesamt

filtered back
projection

	beurteilte	beurteilte		LK/	gesehene	gesehene	gesehene	falsch
	Patienten	Foci	PT	M.	Foci	PT	LK/M.	positiv
Untersucher I	35	65	36	29	45 (69%)	32 (89%)	13 (45%)	1
Untersucher II	52	93	53	40	68 (73%)	45 (85%)	22 (55%)	1
Untersucher III	52	93	53	40	71 (76%)	44 (83%)	26 (65%)	4
Durchschnitt					72,70%	85,70%	55,00%	

Tab.8 Anteil der richtig als positiv befundenen Läsionen (in Prozent) im Vergleich zur Histologie aufgeschlüsselt nach Körperregionen und Untersuchern

Auch statistisch ließ sich ein signifikanter Unterschied in der Detektierbarkeit von Läsionen der Mamma zu Läsionen des Thorax und des Halses feststellen (Chi-Quadrat-Test).

Ein signifikanter Unterschied in der Detektierbarkeit von Läsionen des Thorax und des Halses ergab sich nicht. (Tab.9, S.26)

Untersucher I

<i>Foci ges</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,242
Thorax	Hals	0,868
Hals	Mamma	0,117

<i>PT</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,11
Thorax	Hals	1
Hals	Mamma	0,043

<i>LK</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,872
Thorax	Hals	0,59
Hals	Mamma	0,653

Untersucher II

<i>Foci ges</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,002
Thorax	Hals	0,251
Hals	Mamma	0,078

<i>PT</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,003
Thorax	Hals	1
Hals	Mamma	0,024

<i>LK</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,118
Thorax	Hals	0,268
Hals	Mamma	0,67

Untersucher III

<i>Foci ges</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,0001
Thorax	Hals	0,796
Hals	Mamma	0,0007

<i>PT</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,005
Thorax	Hals	0,442
Hals	Mamma	0,008

<i>LK</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,018
Thorax	Hals	0,97
Hals	Mamma	0,03

<i>Foci ges</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,119
Thorax	Hals	0,988
Hals	Mamma	0,105

<i>PT</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,031
Thorax	Hals	0,362
Hals	Mamma	0,09

<i>LK</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,845
Thorax	Hals	0,809
Hals	Mamma	0,653

<i>Foci ges</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,016
Thorax	Hals	0,629
Hals	Mamma	0,094

<i>PT</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,014
Thorax	Hals	0,505
Hals	Mamma	0,126

<i>LK</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,156
Thorax	Hals	0,868
Hals	Mamma	0,279

<i>Foci ges</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,001
Thorax	Hals	0,901
Hals	Mamma	0,009

<i>PT</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,009
Thorax	Hals	0,663
Hals	Mamma	0,013

<i>LK</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,02
Thorax	Hals	0,593
Hals	Mamma	0,123

Untersucher gesamt

<i>Foci ges</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	3E -07
Thorax	Hals	0,416
Hals	Mamma	4E -05

<i>PT</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	2E -05
Thorax	Hals	0,388
Hals	Mamma	5E -05

<i>LK</i>	<i>iterativ</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,009
Thorax	Hals	0,401
Hals	Mamma	0,082

<i>Foci ges</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	2E -05
Thorax	Hals	0,601
Hals	Mamma	0,0006

<i>PT</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	5E -07
Thorax	Hals	0,081
Hals	Mamma	0,0009

<i>LK</i>	<i>fbp</i>	p-Wert
Thorax	Mamma	0,013
Thorax	Hals	0,596
Hals	Mamma	0,076

Tab.9 Statistischer Vergleich der Detektierbarkeit von Läsionen der Körperregionen Thorax, Hals und Mamma (p-Werte kleiner 0,05 sind fett markiert)

3.4.3 Detektierbarkeit von Läsionen in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren

Die Beurteilung der iterativ rekonstruierten Aufnahmen im Vergleich zu den Aufnahmen, die mit gefilterter Rückprojektion rekonstruiert wurden, ergab einen Vorteil für die iterativ rekonstruierten Aufnahmen bezüglich der Detektierbarkeit von Läsionen. Dieses Ergebniss zeigte sich sowohl insgesamt (prozentualer Anteil an gesehenen Läsionen 78,3% bei iterativer Rekonstruktion versus 72,7% bei gefilterter Rückprojektion) als auch innerhalb der nach den Körperregionen aufgeteilten Gruppen (Thorax- 86,3% versus 80,7%; Hals- 84,7% versus 78,7%; Mamma- 54,6% versus 51,0%). Damit liegt der Anteil gesehener Foci bei iterativ rekonstruierten Aufnahmen um ca. 5% höher als bei den gleichen Aufnahmen, die mit gefilterter Rückprojektion rekonstruiert wurden.

Dieser Trend zeigt sich auch, wenn man die einzelnen Untersucher getrennt betrachtet, sowie bei den Primärtumoren und Lymphknoten (Tab.8, S. 24ff; Abb.8, S. 24).

3.5 Abgrenzbarkeit

Es wurde jeweils die Abgrenzbarkeit in einer Rangskala von 1 (sehr gut abgrenzbar) bis 5 (nicht abgrenzbar) beurteilt und bezüglich der Körperregion und der Rekonstruktionsmethode verglichen.

3.5.1 Abgrenzbarkeit in Abhängigkeit von der untersuchten Körperregion

Die besten Abgrenzbarkeitsbeurteilungen erreichten die Aufnahmen des Thorax in der iterativen Rekonstruktion bzw. des HNO-Bereichs in der gefilterten Rückprojektion. Die Aufnahmen der Mammaläsionen wurden für beide Rekonstruktionsmethoden mit den höchsten Werten (=schlechtere Abgrenzbarkeit) beurteilt (durchschnittlich 1,74 für Thorax, 1,86 für HNO, 2,16 für Mamma bei der iterativen Rekonstruktion bzw. 2,40 für Thorax, 2,07 für HNO, 2,77 für Mamma bei der gefilterten Rückprojektion). (Tab.10, S.28)

Durchschnittliche Abgrenzbarkeit, Vergleich der Körperregion

	iterativ Thorax	iterativ HNO	iterativ Mamma
Untersucher I	1,36	1,74	1,90
Untersucher II	1,31	1,80	2,20
Untersucher III	2,00	2,00	2,30
gesamt	1,74	1,86	2,16

Durchschnittliche Abgrenzbarkeit, Vergleich der Körperregion

	fbp Thorax	fbp HNO	fbp Mamma
Untersucher I	2,31	1,76	2,60
Untersucher II	1,94	2,29	2,40
Untersucher III	2,64	2,16	3,20
gesamt	2,40	2,07	2,77

Tab.10 Durchschnittliche Beurteilung der Abgrenzbarkeit aufgeschlüsselt nach Körperregion und Untersucher (Skala von 1 bis 5; 1 = sehr gut abgrenzbar; 5 = nicht abgrenzbar)

3.5.2 Abgrenzbarkeit in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren

Die Beurteilungen der Abgrenzbarkeit fielen für die iterativ rekonstruierten Bilder günstiger aus (d.h. niedrigere Werte in der Beurteilung) als für dieselben Aufnahmen, die mit der gefilterten Rückprojektion rekonstruiert wurden (durchschnittlich 1,87 bei der iterativen Rekonstruktion und 2,34 bei der gefilterten Rückprojektion)

Dies zeigte sich auch in den Werten der einzelnen Beurteiler (Tab.10, S.28).

Auch statistisch ließ sich eine bessere Abgrenzbarkeit bei den iterativ rekonstruierten Aufnahmen zeigen. Getestet wurde, ob die Zellbesetzung in einer $k \times k$ Tabelle symmetrisch ist. Dies läßt sich für das Gesamtkollektiv statistisch signifikant verneinen ($p < 0,001$). (Tab.10, Seite 28)

3.6 Bildqualität

Die Bildqualität wurde in einer Skala von 1 (sehr gut) bis 4 (schlecht) bewertet. Die Ergebnisse wurden in Abhängigkeit von der Körperregion und dem Rekonstruktionsverfahren ausgewertet.

3.6.1 Bildqualität in Abhängigkeit von der untersuchten Körperregion

Die Beurteilung der durchschnittlichen Bildqualität fiel für die Körperregionen Thorax, Mamma und HNO unterschiedlich aus. Sowohl in der iterativen Rekonstruktion als auch in der gefilterten Rückprojektion wurde die Bildqualität der Aufnahmen des HNO-Bereichs am besten beurteilt (durchschnittlich 1,96 bei iterativer Rekonstruktion). An zweiter Stelle lagen die Aufnahmen des Thorax und am schlechtesten wurden die Aufnahmen der Mamma beurteilt. (Tab.11, S.29)

Stellt man eine Rangfolge der beurteilten Bildqualitäten auf, so liegen auch die mit gefilterter Rückprojektion rekonstruierten Aufnahmen von HNO und Thorax noch vor den Aufnahmen der Mamma. (Tab.11, S.29)

Durchschnittliche Bildqualität

	iterativ	fbp
Thorax	2,22	2,78
Mamma	2,79	3,25
HNO	1,96	2,29

Rangfolge

Körperregion	Rekonstruktions- methode	durchschnittliche Bildqualität
HNO	iterativ	1,96
Thorax	iterativ	2,22
HNO	fbp	2,29
Thorax	fbp	2,78
Mamma	iterativ	2,79
Mamma	fbp	3,25

Tab.11 Durchschnittliche Bildqualität beurteilt von drei Untersuchern aufgeschlüsselt nach Körperregion und Rekonstruktionsmethode

3.6.2 Bildqualität in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren

In Tab.11 (S.30) wird außerdem deutlich, daß die iterativ rekonstruierten Aufnahmen von den Beurteilern mit besseren Werten für die Bildqualität gewertet wurden (durchschnittliche Bildqualität aller iterativ rekonstruierten Bilder betrug 2,25 , im Gegensatz dazu 2,72 für die mit gefilterter Rückprojektion rekonstruierten Aufnahmen). Auch bezüglich der einzelnen Körperregionen wurden die iterativ rekonstruierten Aufnahmen jeweils besser beurteilt. (Tab.12, S. 30f)

Thorax

Thorax		fbp			
Untersucher I		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
iterativ	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	0	1	0
	BQ 3	0	0	6	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: n.b.					

Thorax		fbp			
Untersucher II		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
iterativ	BQ 1	0	1	4	0
	BQ 2	0	4	7	0
	BQ 3	1	0	3	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,085					

Thorax		fbp			
Untersucher III		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
iterativ	BQ 1	0	0	1	0
	BQ 2	0	2	9	1
	BQ 3	0	0	5	2
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,041					

HNO

HNO		fbp			
Untersucher I		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
iterativ	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	1	4	8	0
	BQ 3	0	0	2	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,118					

HNO		fbp			
Untersucher II		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
iterativ	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	1	7	5	0
	BQ 3	0	1	1	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,037					

HNO		fbp			
Untersucher III		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
iterativ	BQ 1	2	0	0	0
	BQ 2	1	6	3	0
	BQ 3	0	0	1	2
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,388					

Mamma

Mamma		fbp			
Untersucher I		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
iterativ	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	0	4	0
	BQ 3	0	0	4	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: n.b.					

Mamma		fbp			
Untersucher II		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
iterativ	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	0	3	0
	BQ 3	0	0	3	0
	BQ 4	0	0	1	3
Kappa-Index: 0,403					

Mamma		fbp			
Untersucher III		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
iterativ	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	0	4	0
	BQ 3	0	0	2	3
	BQ 4	0	0	0	1
Kappa-Index: 0,146					

Tab.12 Vergleich der Beurteilungen von iterativ rekonstruierten Aufnahmen versus gefilterte Rückprojektion bezogen auf jeweils einen Untersucher (n.b.= nicht berechenbar)

Kappa-Index

(Vergleich der iterativen R. und der gefilterten R.)

	Untersucher I	Untersucher II	Untersucher III
Thorax	n.b.	0,085 keine	0,041 keine
HNO	0,118 schwache	0,037 keine	0,388 schwache
Mamma	n.b.	0,403 schwache	0,146 schwache

Tab.13 Übersicht über die Kappa-Indices mit Angabe des Grads der Übereinstimmung

3.7 Reproduzierbarkeit der Bildinterpretation

Die Aufnahmen wurden jeweils von maximal drei Nuklearmedizinern beurteilt.

3.7.1 Beurteilung der Bildqualität

In den Bewertungen ergab sich keine deutliche Übereinstimmung der Beurteiler bezüglich der Beurteilung der Bildqualität. Die Kappa-Indices lagen zwischen 0,091 und 1,000, wobei in nur zwei Fällen eine mehr als schwache Übereinstimmung vorlag. (Tab.14 und 15, Seite 32/33)

Mamma

Mamma iterativ		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.II	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	2	0	0
	BQ 3	0	2	1	0
	BQ 4	0	0	3	0
Kappa-Index: 0,091					

Mamma iterativ		Beurt.II			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	2	2	0
	BQ 3	0	1	1	3
	BQ 4	0	0	0	1
Kappa-Index: 0,130					

Mamma iterativ		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	4	0	0
	BQ 3	0	0	4	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 1,000					

Mamma fbp		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.II	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	0	0	0
	BQ 3	0	0	6	0
	BQ 4	0	0	2	0
Kappa-Index: n.b.					

Mamma fbp		Beurt.II			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	0	0	0
	BQ 3	0	0	6	0
	BQ 4	0	0	1	3
Kappa-Index: 0,783					

Mamma fbp		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	0	0	0
	BQ 3	0	0	6	0
	BQ 4	0	0	2	0
Kappa-Index: n.b.					

Thorax

Thorax iterativ		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.II	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	1	2	0
	BQ 3	0	0	5	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,385					

Thorax iterativ		Beurt.II			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	1	0	0	0
	BQ 2	4	11	2	0
	BQ 3	1	4	3	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,237					

Thorax	Beurt.I
--------	---------

Thorax	Beurt.I
--------	---------

iterativ		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	1	4	0
	BQ 3	0	0	3	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,158					

fbp		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.II	BQ 1	0	0	1	0
	BQ 2	0	0	2	0
	BQ 3	0	0	5	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: n.b.					

Thorax fbp		Beurt.II			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	2	0	0
	BQ 3	1	3	11	0
	BQ 4	0	0	3	0
Kappa-Index: 0,222					

Thorax fbp		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	0	0	0
	BQ 2	0	0	1	0
	BQ 3	0	0	7	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: n.b.					

HNO

HNO iterativ		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.II	BQ 1	0	1	1	0
	BQ 2	0	12	2	0
	BQ 3	0	1	1	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,250					

HNO iterativ		Beurt.II			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	1	3	0	0
	BQ 2	1	9	1	0
	BQ 3	0	2	1	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,192					

HNO iterativ		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	2	2	0
	BQ 2	0	11	0	0
	BQ 3	0	1	2	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,430					

HNO fbp		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.II	BQ 1	0	0	1	0
	BQ 2	1	3	4	0
	BQ 3	0	1	4	0
	BQ 4	0	0	0	0
Kappa-Index: 0,169					

HNO fbp		Beurt.II			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	3	0	0
	BQ 2	1	4	1	0
	BQ 3	0	1	3	0
	BQ 4	0	0	1	0
Kappa-Index: 0,216					

HNO fbp		Beurt.I			
		BQ 1	BQ 2	BQ 3	BQ 4
Beurt.III	BQ 1	0	2	1	0
	BQ 2	1	1	4	0
	BQ 3	0	1	3	0
	BQ 4	0	0	1	0
Kappa-Index: 0,094					

Tab.14 Vergleich der Beurteiler bezüglich der Beurteilung der Bildqualität (n.b.= nicht berechenbar)

Übersicht

		Mamma iterativ		Thorax iterativ		HNO iterativ	
		Kappa-I.	Übereinst.	Kappa-I.	Übereinst.	Kappa-I.	Übereinst.
Untersucher I	Untersucher II	0,091	keine	0,385	schwache	0,250	schwache
Untersucher II	Untersucher III	0,130	schwache	0,237	schwache	0,192	schwache
Untersucher I	Untersucher III	1,000	fast vollst.	0,158	schwache	0,930	fast vollst.

		Mamma fbp		Thorax fbp		HNO fbp	
		Kappa-I.	Übereinst.	Kappa-I.	Übereinst.	Kappa-I.	Übereinst.
Untersucher I	Untersucher II	n.b.		n.b.		0,169	schwache
Untersucher II	Untersucher III	0,780	starke	0,222	schwache	0,216	schwache
Untersucher I	Untersucher III	n.b.		n.b.		0,094	keine

Tab.15 Übersicht über die Kappa-Indices und den Grad der Übereinstimmung der Beurteiler bezüglich der Bildqualität (n.b. = nicht berechenbar)

Faßt man die Beurteilungen „sehr gut“ und „gut“, sowie „mäßig“ und „schlecht“ zusammen, ergeben sich folgende Prozentzahlen der Übereinstimmung unter den Untersuchern (Tab.16, Seite 34).

Übereinstimmung

		iterativ	fbp
Untersucher I	Untersucher II	76,50%	70,00%
Untersucher II	Untersucher III	75,90%	86,40%
Untersucher I	Untersucher III	79,40%	76,70%

Tab.16 Grad der Übereinstimmung zwischen den Beurteilern bzgl. der Bildqualität bei Zusammenfassung der Beurteilungen „sehr gut“ und „gut“ sowie „mäßig“ und „schlecht“.

3.7.2 Nachweis von Läsionen

Vergleicht man die Beurteiler bezüglich der von ihnen gesehenen Läsionen, so ergibt sich in 85% (iterative Rekonstruktion) bzw. 88% (gefilterte Rückprojektion) eine Ergebnisübereinstimmung aller drei Beurteiler. In Tabelle 17 (Seite 35) sind die prozentualen Anteile der Übereinstimmung aufgeschlüsselt nach Bereichen und Primärtumoren/Lymphknoten dargestellt.

alle Läsionen

	iterative R.	fbp
Thorax	95%	92%
Hals	73%	84%
Mamma	81%	86%

Primärtumoren

	iterative R.	fbp
Thorax	96%	96%
Hals	100%	93%
Mamma	70%	70%

Lymphknoten/Metastasen

	iterative R.	fbp
Thorax	94%	100%
Hals	36%	70%
Mamma	91%	100%

Tab.17 Prozentualer Anteil der von den Beurteilern übereinstimmend beurteilten Läsionen aufgeschlüsselt nach Körperbereichen und Rekonstruktionsmethoden.

4 Diskussion

In dieser Studie wurde die klinische Einsetzbarkeit einer Doppelkopfkamera im Koinzidenzmodus anhand onkologischer Fragestellungen untersucht.

Bei der Detektion maligner Läsionen ergab sich eine durchschnittliche Sensitivität von 79% bei der iterativen Rekonstruktion. Betrachtete man ausschließlich die Primärtumoren, stieg die Sensitivität auf durchschnittlich 93%. Bei den von der Größe her deutlich kleineren Lymphknoten betrug die Sensitivität durchschnittlich 60%.

Es zeigte sich, daß die Detektierbarkeit von malignen Läsionen nicht nur von der Größe der Läsion, sondern auch von der untersuchten Körperregion abhängt. Es schnitten Thorax und Hals mit einer durchschnittlichen Sensitivität von 89% bzw. 85% deutlich besser ab als die Mamma mit durchschnittlich 54% Sensitivität.

Beim Vergleich der Rekonstruktionsmethoden (gefilterte Rückprojektion und iterative Rekonstruktion) wurde mit der iterativen Rekonstruktion eine Sensitivität von 79% erreicht. Die Sensitivität der mit der gefilterten Rückprojektion rekonstruierten Aufnahmen betrug dagegen 73%.

Für die klinische Nutzung der Doppelkopfkoinzidenzkamera bedeutet die im Vergleich zum konventionellen PET geringere Sensitivität kleiner Läsionen ein Problem.

Die Ursachen sind unter anderem physikalisch-technisch bedingt. In diesem Bereich wird es Weiterentwicklungen und Verbesserungen geben, die auf eine verbesserte Detektierbarkeit kleiner maligner Läsionen hoffen lassen.

Dennoch gibt es nicht zu vernachlässigende Vorteile der Doppelkopfkoinzidenzkamera, die bei Kenntnis und realistischer Beurteilung ihrer Einschränkungen eine klinische Anwendung möglich werden lassen und damit die diagnostischen Möglichkeiten der PET einem breiteren Patientenkollektiv zugänglich macht.

4.1 *Physikalische und technische Charakteristika der Doppelkopfkamera*

4.1.1 Auflösung

Die Auflösung, definiert als kleinster noch meßbarer Abstand zwischen zwei Läsionen, wird durch folgende Tatsachen nach unten begrenzt:

Die von F18-Positronen zurückgelegte Wegstrecke nach Entstehung durch β^+ Zerfall und vor dem Annihilationsvorgang beträgt im Mittel weniger als 1 mm.

Außerdem kommt es durch die zufällig verteilte Restenergie des zerstrahlenden Positron-Elektron-Paares (ca. 10 eV) zu kleinen Winkelschwankungen von $\pm 0,5^\circ$ um den Mittelwert 180° (Ostertag 1992, S.78ff). Dabei entstehen bei Ganzkörper PET-Tomographen Ortsungenauigkeiten von ca. 1-2 mm.

Die physikalische Grenze der Ortsauflösung liegt damit bei konventionellen Positronenemissionstomographen bei ca. 3 mm, technisch realisierbar sind derzeit Auflösungen von 4-5 mm.

Bei der untersuchten Doppelkopfkamera im Koinzidenzmodus wurde in Phantomstudien von Enterrottacher (Enterrottacher 1997, S.47ff) eine transaxiale Auflösung von 4,9 mm (inneres Gesichtsfeld, Zählrate < 500.000 Einzelereignisse pro Sekunde) festgestellt. Die tangentielle Auflösung war bis 10 cm von der Rotationsachse konstant, die radiale Auflösung nahm mit zunehmendem Abstand von der Symmetrieachse auf 5,4 mm (10 cm Abstand) zu. Die Auflösung verschlechterte sich auf 5,15 mm bei Zählraten bis zu 1,5 Mio. Einzelereignissen.

Ziegler (Ziegler 1997, S.206) bewertete die räumliche Auflösung und die Sensitivität als vergleichbar mit einem konventionellen PET im 2D-Modus.

Die bei konventionellen PET Untersuchungen benutzte Aktivität liegt bei 370 MBq. Die Emissionsaufnahmen finden nach 40-60 min statt. Aus vorgenannten Gründen wurden an der Doppelkopfkoinzidenzkamera geringere Aktivitäten (120-390 Mbq) bzw. längere Abstände zwischen Injektion und Emissionsmessung (42-188 min) gewählt. Es resultiert eine geringere Ereigniszählrate pro Voxel, die sich unter anderem auf die bei Patientenuntersuchungen erzielte Auflösung auswirkt.

4.1.2 Bildkontrast

Die Detektion erfolgt mit Hilfe von großen Natriumjodid (NaI(Tl))-Szintillationskristallen. Die Nachweiswahrscheinlichkeit von auftreffenden 511 keV-Photonen ist bei Natriumjodidkristallen geringer als bei anderen Detektormaterialien, wie z.B. Wismutgermanat, das bei Detektoren von konventionellen PET mit Ringsystem Verwendung findet. Für 3/8-inch (9,4 mm) dicke Natriumiodid (Thallium) -Kristalle beträgt die Nachweiswahrscheinlichkeit ca. 13 % (Bushberg 1994, S.540f). Der Einsatz von Natriumjodid als Detektormaterial ist begründet in der Nutzung der Doppelkopfkamera für

PET- und SPECT-Aufnahmen. Jedoch fällt bei der Nutzung der Doppelkopfkamera im PET-Modus die Ereigniszählrate sowie die Anzahl der Ereignisse pro Voxel geringer aus als bei konventionellen Positronenemissionstomographen mit Detektoren aus Wismutgermanat.

Die Photonen können auch in schrägen Winkeln auf die Detektoren auftreffen. Eine Absorption im Natriumjodidkristall kann dabei auf der gesamten im Detektor zurückgelegten Strecke stattfinden. Daraus ergibt sich eine zusätzliche Ungenauigkeit des Nachweisorts des auftreffenden Photons.

Eine Anwendung im 2D-Modus mit mechanischer Kollimation ist aufgrund der begrenzten Zählraten nicht sinnvoll. Es kommt allerdings wie bei allen im 3D-Modus arbeitenden Positronentomographen zu einem erhöhten Streuanteil.

Beim 3D-Modus wird ein Kompromiß eingegangen zwischen einer besseren Auflösung einerseits und einem erhöhten Streuanteil andererseits.

Bei der Doppelkopfkoinzidenzkamera kommt es durch das zusätzlich verwendete Comptonfenster zu einer weiteren Erhöhung des Streuanteils auf ca. 37% in den inneren Schichten. Bei Positronenemissionstomographen liegt der Streuanteil in 2D bei ca. 15% (Phantommessungen (Enterrottacher 1997, Zusammenfassung)).

Bei der Detektion einer hohen Anzahl von Ereignissen führt das langsame Abklingen des Lichtblitzes nach Auftreffen eines 511 keV-Photons auf den Natriumjodidkristall zu Totzeitverlusten, die die maximale Ereigniszählrate nach oben begrenzen.

Den Anteil der zufälligen Koinzidenzen der benutzten Doppelkopfkoinzidenzkamera schätzte Enterrottacher in seiner Diplomarbeit ab: bei 1,5 Mio. Einzelereignissen auf 13%; bei 2 Mio. Einzelereignissen auf 17% (Enterrottacher 1997, S.59f).

Ein Überschreiten von 1,5 Mio. Einzelereignissen wurde von den Herstellern nicht empfohlen. In vorliegender Studie betrug die durchschnittliche Zahl der Einzelereignisse 1,45 Mio. +/- 0,31 Mio. Damit lag die Anzahl der Einzelereignisse bei 18 Patienten über den empfohlenen 1,5 Mio. Die höchste Einzelereignisszählrate betrug 2,0 Mio. Trotzdem konnte in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen Countrate und Bildqualität festgestellt werden (Korrelationskoeffizient 0,003 bei der iterativen Rekonstruktion; 0,122 bei der gefilterten Rückprojektion). Dies ist offenbar dadurch bedingt, daß es bedeutendere Einflüsse auf die Bildqualität gibt (wie zum Beispiel die untersuchte Körperregion) als die Countrate.

Ein negativer Einfluß einer zu hohen Countrate auf die Bildqualität wird sich vermutlich erst bei höheren Countraten deutlicher zeigen.

Die Sensitivität ist am Rand des Gesichtsfelds geringer, da dort die Wahrscheinlichkeit, daß beide Photonen eines Annihilationsvorgangs auf die Detektoren treffen, geringer ist als im Zentrum des Gesichtsfelds. Dieser Effekt wird rechentechnisch durch die sogenannte Normierung ausgeglichen. Dabei werden die Ereignisse am Rand stärker gewichtet. Eine geringere Detektierbarkeit von Läsionen, die am Rand des Gesichtsfelds liegen, resultiert aber davon unabhängig. Insgesamt wird das Verhältnis von echten zu gestreuten Koinzidenzen zum Rand des Gesichtsfelds ungünstiger, d.h. der Streuanteil nimmt relativ zu. Kleinere Läsionen sind entsprechend am Rand des Gesichtsfelds gegebenenfalls nicht mehr nachweisbar.

Durch gestreute und zufällige Koinzidenzen entsteht ein erhöhter Untergrund, der einen schlechteren Kontrast bedingt.

Eine Verbesserung der Detektionseigenschaften ist von neuen Detektormaterialien wie z.B. Lutetiumorthosilikat zu erwarten (siehe Kapitel 4.8. Klinischer Einsatz der Doppelkopfkoinzidenzkamera und zukünftige Weiterentwicklungen, S.48).

Zusammenfassend kann mit der Doppelkopfkamera im Koinzidenzmodus im Vergleich zu einem herkömmlichen Positronenemissionstomographen zwar eine vergleichbare räumliche Auflösung jedoch nur ein schlechterer Kontrast erreicht werden. Die rein technische Auflösung von 5-6 mm wird im Bild nicht erreicht. Es resultiert eine schlechtere Detektierbarkeit kleiner Läsionen.

4.1.3 Aquisition und Rekonstruktion

Um einen guten Kontrast und eine hohe Sensitivität erreichen zu können, wären hohe Ereigniszählraten erwünscht. Da es aber durch oben genannte Totzeitverluste bei Ereigniszählraten von über 1,5 Mio. zu Meßungenauigkeiten kommt, verbietet es sich, höhere Aktivitäten einzusetzen. Eine verlängerte Aquisition, die auch höhere Ereigniszählraten pro Voxel ermöglichen würde, ist wegen zunehmender Bewegungsartefakte ungünstig und im klinischen Alltag unrealistisch.

Der im Vergleich zum herkömmlichen PET erhöhte Streuuntergrund erschwert den Nachweis kleiner Läsionen. Er ist bedingt durch den größeren Anteil an gestreuten Koinzidenzen, die unter anderem durch das zusätzliche Comptonfenster verursacht werden. Dieses ermöglicht aber erst die angestrebten Zählraten.

Zusätzlich wird die Aktivitätsanreicherung in kleinen oder inhomogenen Läsionen bei der begrenzten Ortsauflösung der benutzten Doppelkopfkoinzidenzkamera durch den Partialvolumeneffekt unterschätzt (Hoffmann 1979, S.299-308).

Die Abschwächung des die Läsionen umgebenden Gewebes wurde nicht korrigiert, da in dieser Studie keine Transmissionsmessungen durchgeführt wurden.

4.2 Vorteile der Koinzidenzkamera

Zu den Vorteilen der Koinzidenzkamera im Vergleich zum PET mit Ringsystem gehört sicherlich die Möglichkeit der zusätzlichen Nutzung als SPECT. Damit können auch Kliniken, die nicht zu den onkologischen Zentren gehören, eine Doppelkopfkoinzidenzkamera betriebswirtschaftlich sinnvoll nutzen. Die weitere Verbreitung dieser technischen Möglichkeiten könnte einer größeren Anzahl von Patienten zugute kommen.

Ein weiterer Vorteil ist der geringere F18-FDG Bedarf für eine Untersuchung an der Doppelkopfkamera im PET-Modus im Vergleich zu einem im 2D Modus betriebenen Ring-PET. Dadurch ist die Strahlenbelastung der Patienten geringer und ein längerer Transport des Radiopharmazeutikums (falls kein Zyklotron zur Verfügung steht), wird möglich.

Weiterhin ist das größere Gesichtsfeld der Doppelkopfkamera zu nennen. Es erlaubt die Untersuchung eines größeren Körperabschnitts pro Bettposition. Dies kann die längere Aquisitionszeit zum Teil ausgleichen.

Nicht zuletzt sind die Anschaffungskosten geringer als die für ein herkömmliches PET mit Ringsystem. (Kessler 1987, S.533f; Lamki 1996, S.2040)

4.3 *Einschränkungen der Koinzidenzkamera*

Zu den Einschränkungen der Koinzidenzkamera gehört der erhöhte Streuanteil (Ursachen siehe oben), der zu einem schlechteren Kontrast und damit zu einer schlechteren Detektierbarkeit kleiner Läsionen führt.

Die begrenzte Zählrate führt zu einer längeren Meßdauer, die unter anderem auch zu Bewegungsartefakten führen kann. Kleinere Traceranreicherungen können dabei verschwimmen.

Weiterhin ist der Kontrast und mit ihm die Sensitivität am Rand des Gesichtsfelds geringer, sodaß sich die Detektierbarkeit kleiner Läsionen dort verringert.

4.4 *Ursachen falsch negativer Befunde*

4.4.1 *Größe der Läsion*

Es konnte eine Abhängigkeit der Detektierbarkeit von der Größe der untersuchten Läsion festgestellt werden. Insgesamt 93% aller beurteilten Primärtumoren wurden richtig eingeschätzt. Demgegenüber wurden nur 59% aller beurteilten Lymphknoten bzw. Metastasen richtig gesehen. Die Sensitivität bezüglich der durchschnittlich kleineren Lymphknoten war deutlich geringer. Dies zeigte sich auch in anderen Studien:

Bei Tatsumi et al. (Tatsumi 1999, S.570ff) wurde eine maligne Läsion (bei 23 untersuchten Patienten) mit einer Größe von 1,0 cm falsch negativ beurteilt. Es ergab sich eine Sensitivität von 95,7%.

Bei Weber et al. (Weber 1999, S.392) wurden 3 Lymphknotenmetastasen von 11 untersuchten mit den Größen 0,75 cm, 1,5 cm und 2 cm falsch negativ beurteilt. Bei den Primärtumoren (n=25) traten keine falsch negativen Resultate auf.

In einer weiteren Studie von Weber et al. (Weber 1999, S.576f) traten 3 falsch-negative Beurteilungen auf. Darunter waren zwei 1cm große Tumoren sowie ein 5,5 cm großes Alveolarzell-Carzinom (n=96). Sie stellten außerdem einen Trend zu geringerer Sensitivität bei kleineren Läsionen fest.

Bei Stokkel et al. (Stokkel 1999) traten keine falsch negativen Befunde auf. Der kleinste Tumor der 11 untersuchten Patienten war 1,4 cm groß.

Die in dieser Studie festgestellte Sensitivität lag mit 78,72% für alle Tumoren bzw. 92,45% bei den Primärtumoren unter den vorgenannten Ergebnissen. Dies kann auf die

Patientenzusammensetzung, die Größe der untersuchten Tumoren sowie auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen sein.

In Phantomstudien mit Kugelphantomen an der verwendeten Doppelkopfkoinzidenzkamera stellte Enterrottacher (Enterrottacher 1997, S.63) die kleinsten eindeutig nachweisbaren Läsionen zusammen. Bei einem Signal-zu-Untergrund-Verhältnis von 6:1 wurde das 17 mm große Phantom noch eindeutig nachgewiesen, bei einem Signal-zu-Untergrund-Verhältnis von 3:1 das 22 mm große.

Unter klinischen Bedingungen ist eine eindeutige Detektion von Läsionen unter 1,5 cm nicht sicher zu erwarten.

Die Größen der falsch negativ befundeten Primärtumoren in vorliegender Studie lagen bei 4,3 cm und 2,2 cm (Hals), 3 cm (Thorax) und 4,0 cm, 2,4 cm und 1,7 cm (Mamma). Es waren aber nicht von allen falsch negativ befundeten Tumoren Angaben über die Größe vorhanden.

4.4.2 Tumorbiologische Ursachen

Neben der Tumorgröße sind auch tumorbiologische Ursachen zu beachten. So ist die Detektierbarkeit mit Hilfe einer funktionellen Bildgebung auch abhängig vom Anteil an aktivem Tumorgewebe. Ist ein großer Anteil des Tumors nekrotisch, kann die Detektierbarkeit mit der PET trotz großer Tumorausdehnung deutlich eingeschränkt sein. Der Anteil an Nekrosen in den Tumoren wurde in der vorliegenden Studie nicht bestimmt. Auch das Wachstum und der Aufbau der Tumorzellverbände kann die Bildqualität und Detektierbarkeit beeinflussen. In vitro wurde eine deutliche Abhängigkeit der Aufnahme von F18-FDG von dem prozentualen Anteil der Tumorzellen im Tumorzellverband gezeigt (Higashi 1993, S.418). Haberkorn et al. (Haberkorn 1991, S.1554) zeigten bei Oro- und Hypopharynx-Tumoren eine Korrelation zwischen FDG-Aufnahme und Zellproliferation. Auch bei Mammatumoren konnte Avril (Avril 1997, S.35ff) diesen Zusammenhang zeigen. Minn et al. (Minn 1988, S.1778) fanden eine Abhängigkeit zwischen Tracerakkumulation und dem Anteil an proliferativen Zellen in der S+G2/M-Phase. Weiterhin kommt der oben erwähnte Partialvolumeneffekt (Hoffmann 1979, S.299-308) bei sehr inhomogen infiltrativ wachsenden Tumoren stärker zum Tragen als bei homogen wachsenden soliden Tumoren.

4.4.3 Untersuchte Körperregion

Es wurde eine Abhängigkeit der Sensitivität von der untersuchten Körperregion festgestellt. Dabei schnitten Thorax und Hals besser ab als die Mamma. Ein möglicher Grund könnte die Lage in Bezug auf die Körpermittelachse, die sich zentral im Gesichtsfeld befindet, sein. Bei den Läsionen des Halses ist die Nähe zur Körpermittelachse immer gegeben. Die Einschränkungen der Doppelkopfkoinzidenzkamera bezüglich des peripheren Gesichtsfelds kommen hier nicht zum Tragen. Im Thorax ist der Abstand zur Körpermittelachse abhängig von der Lage der Läsion. Dort spielt eher das günstige Signal-zu-Untergrund-Verhältnis eine Rolle. Bei den Aufnahmen der Mammae und besonders der Axillarregion kann die geringere Sensitivität zum Teil auf die periphere Lage im Gesichtsfeld zurückzuführen sein.

4.4.4 Aquisitionsbeginn und Dauer

Bei der Abhängigkeit der Sensitivität von der gewählten Aquisitionszeit und dem Zeitpunkt der Messung sind die Verteilung von F18-FDG im Körper, die Zählstatistik und Bewegungsartefakte zu beachten.

Die im Vergleich zur PET längere Aquisitionszeit ist wie oben erläutert durch die nötige Zählstatistik bei geringerer applizierter Aktivität bedingt. Ein Nachteil ist der größere Einfluß von Bewegungsartefakten, die kleinere Traceranreicherungen verschwimmen lassen kann. Der Zeitpunkt der Messung ist insofern von Bedeutung, weil sich nach der intravenösen Gabe der Tracer in malignen Läsionen zunehmend anreichert bis ein Plateau erreicht wird. Die FDG-Aufnahmeraten können abhängig von dem Zeitpunkt der Messung erheblich variieren (Hamberg 1994, S.1309ff; Zasadny 1996, S.373). Durch den radioaktiven Zerfall und Dephosphorylierung von F18-FDG-6-Phosphat nimmt die Tracerakkumulation dann langsam wieder ab. Die Emissionsmessung sollte in der Plateauphase stattfinden, da dort das günstigste Tumor-zu-Untergrund-Verhältnis zu erwarten ist. Bei PET-Untersuchungen sind Abstände zwischen Tracerinjektion und Emissionsmessung von 60 min p.i. und eine Emissionsdauer von 6-10 min üblich (Avril 1997, S.1186; Shreve 1998, S.432; Okazumi 1992, S.334). Wie Hamberg et al. (Hamberg 1994, S.1309) feststellt, ist bei der Untersuchung von Tumoren auch nach 90 min oft noch nicht die Plateauphase erreicht.

In vorliegender Studie wurde die Messung durchschnittlich 105 min (42 min bis 188 min) nach der Injektion durchgeführt und lag damit deutlich oberhalb der bei PET-Untersuchungen üblichen 60 min. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Plateauphase unter diesen Bedingungen tatsächlich erreicht wurde, ist größer als nach erwähnten 60 min.

4.4.5 Blutglukosekonzentrationen

Die genauen Zusammenhänge zwischen Blutglukosekonzentration und Sensitivität einer PET sind noch nicht abschließend geklärt. In vielen onkologischen PET-Studien wurden Diabetiker ausgeschlossen, da erhöhte Blutzuckerkonzentrationen zu einer geringeren Tracerakkumulation (Torizuka 1997, S.384; Lindholm 1993, S.3f) führen können, die sich negativ auf den Bildkontrast auswirken kann.

Akute Hyperglykämien können entsprechend die Bildqualität verschlechtern und damit Ursache für falsch negative Befunde sein. Wahl et al. (Wahl 1992, S.646) fanden eine deutlich reduzierte FDG-Aufnahme in Mammacarcinome bei Ratten unter kontinuierlicher Glukosezufuhr. Langen et al. (Langen 1993, S.356f) fanden bei Verdopplung des Nüchtern-Blutzuckerspiegels eine deutlich geringere Aufnahme von FDG in Bronchialkarzinome. Eine mindestens vierstündige Nahrungskarenz ist deshalb bei PET-Studien üblich.

Auch in vorliegender Studie wurden die Patienten nüchtern (mindestens vierstündige Nahrungskarenz) untersucht. Der Mittelwert der Blutzuckerwerte der Patienten, bei denen falsch negative Befunde auftraten, lag mit $109,3 \pm 18,9$ leicht unter dem Durchschnitt aller Blutzuckerwerte ($111,8 \pm 20,2$). Somit ist das Auftreten falsch negativer Befunde innerhalb der vorliegenden Studie nicht auf zu hohe Blutzuckerwerte zurückzuführen.

4.4.6 Histologie

Die Bedeutung des histologischen Typs und seiner Differenzierung (Grading) für das Ausmaß der Aufnahme von F18-FDG wird kontrovers diskutiert.

In einigen Studien wurden positive Korrelationen zwischen Tracerakkumulation und Differenzierungsgrad gefunden (Hirntumoren (DiChiro 1982, S.1328); Lebertumoren (Okazumi 1992, S.338), Tumoren des muskuloskelettalen Systems (Adler 1991, S.1509f)) andere konnten keinen signifikanten Zusammenhang feststellen (Hirntumoren (Tyler 1987, S.1131), Kopf/Hals Tumoren (Minn 1988, S.1780), Lungentumoren (Strauss 1991, S.636)) Bei Mamma-Carcinomen wird von Avril (Avril 1997, S.46) in einer PET-Studie die schlechtere Nachweisbarkeit von invasiv-lobulären Karzinomen im Vergleich zu invasiv duktalem Karzinomen beschrieben. Sie wiesen eine signifikant geringere Tracerakkumulation auf.

Da in der vorliegenden Studie 9 invasiv-duktalem Mamma-Carcinome und ein nicht näher bezeichnetes Mamma-Carcinom untersucht wurden, ist ein Einfluß der Histologie auf die Sensitivität im Bereich Mamma unwahrscheinlich.

4.4.7 Methodische Ursachen

Besonders bei den Lymphknoten wurden Läsionen histologisch als nodal positiv bewertet, die zum Teil nur Mikrometastasen aufwiesen. Da es kein Vergleich mit der herkömmlichen PET gab, gingen auch histologisch positive Läsionen in die Statistik ein, die auch mit der herkömmlichen PET nicht hätten diagnostiziert werden können.

Es wurden nicht alle histologischen Ergebnisse anhand von Operationspräparaten erstellt, teilweise lag nur Biopsiematerial vor. Es gab daher nicht bei allen Läsionen Angaben über die Größe.

Eine Erschwernis der Beurteilung entstand durch die Kopie auf Röntgenfilme. Dadurch wurden reproduzierbare Bedingungen geschaffen und sichergestellt, daß allen Beurteilern identische Aufnahmen zur Beurteilung vorlagen. Allerdings wurden Festeinstellungen benutzt, sowie die Beurteilung kleinerer Läsionen durch einen schwächeren Kontrast erschwert.

In vergleichbaren Studien wurde meist die Beurteilung am Computer bevorzugt (Drane 1994, S. 463).

Da wie oben erwähnt weder Transmissionsmessungen noch eine Schwächungskorrektur durchgeführt wurden, ging die unterschiedliche Schwächung je nach umgebendem Gewebe in die Daten und damit in die rekonstruierten Bilder mit ein.

4.5 Ursachen falsch positiver Befunde

Da F18-FDG kein tumorspezifischer Marker ist, muß die Anreicherung in gesunden Strukturen beachtet werden. Besonders häufig treten falsch positive Befunde durch Traceranreicherungen in Granulationsgewebe und Entzündungszellen auf. Bei autoradiographischen Untersuchungen zeigte sich, daß bis zu 24% der FDG-Aufnahme durch Granulationsgewebe und Entzündungszellen bedingt sein können (Kubota 1992, S. 1976f) . Es wurde ein 2 bis 4-fach erhöhter Glukosestoffwechsel in Makrophagen festgestellt (Kubota 1994, S.109), die 20% bis 30% der Tumorzellmasse ausmachen können. (Steele 1985, S.137) In PET-Studien wurde gezeigt, daß akute und chronische Entzündungen eine hohe

Tracerakkumulation aufweisen und damit die Spezifität senken können (Lewis 1994, S.1647ff; Tahara 1989, S.829ff; Meyer 1995, S.434f). Weiterhin weist Strauss (Strauss 1996, S.1413f) auf erhöhte FDG-Aufnahme nach Chemotherapie oder Bestrahlung hin. Die Beurteilung entsprechender Befunde kann erheblich erschwert sein. Auch die Beurteilung von Körperregionen mit physiologisch höherer FDG-Anreicherung, wie zum Beispiel die Beckenregion mit der Harnblase, ist von einer höheren Rate falsch positiver Befunde geprägt. Selbstredend ist dort die Differenzierung zwischen normalem und pathologischem Gewebe erschwert. Dies trifft jedoch auf die in dieser Studie untersuchten Körperregionen Hals, Mamma und Thorax nicht zu.

Der Anteil der falsch positiv befundeten Läsionen war in der vorliegenden Studie gering. Von insgesamt 103 beurteilten Läsionen waren von Beurteiler I zwei Läsionen falsch positiv beurteilt; von Beurteiler II ebenfalls zwei und von Beurteiler III fünf Läsionen falsch positiv beurteilt (iterative Rekonstruktion). Bei der Beurteilung der Aufnahmen, die mit gefilterter Rückprojektion rekonstruiert wurden, fielen bei Beurteiler I eine, bei Beurteiler II eine und bei Beurteiler III vier falsch positiv aus.

Unter diesen falsch positiv befundeten Läsionen befand sich keine Thoraxläsion.

Bei der Beurteilung der Mammaläsionen traten bei zwei Patientinnen falsch positive Befunde auf. Bei allen falsch positiv beurteilten Aufnahmen wurden die Bildqualität und

Abgrenzbarkeit als mäßig oder schlecht bzw. als mäßig oder schlecht abgrenzbar beurteilt.

Bei der Beurteilung der Läsionen des Halsbereichs traten bei drei Patienten falsch positive Befunde auf. Es handelte sich um Läsionen, die als Lymphknotenmetastasen beurteilt wurden.

Bei zwei Patienten lagen die falsch positiv befundeten Lymphknoten in unmittelbarer Nähe der richtig positiv beurteilten Tumoren. Die Differenzierung zwischen inhomogen gewachsenen Tumoren und Primärtumoren mit unmittelbar benachbarten befallenen Lymphknoten ist schwierig.

Weiterhin ist auch die Möglichkeit falsch negativer Biopsiebefunde zu beachten.

4.6 Vergleich der Rekonstruktionsmethoden

In vorliegender Studie wurde ein signifikanter Unterschied der benutzten Rekonstruktionsmethoden (gefilterte Rückprojektion versus iterative Rekonstruktion) bezüglich der Detektierbarkeit und Bildqualität festgestellt. Dabei führte die iterative Rekonstruktion zu einer höheren Sensitivität und auch die Bildqualität wurde von den Beurteilern als besser bewertet.

In den Anfängen der PET wurde die gefilterte Rückprojektion eingesetzt, da sie einen wesentlich geringeren Rechenaufwand als iterative Verfahren erfordert.

Im Vergleich mit der gefilterte Rückprojektion wurde in zahlreichen Studien (Lonneux 1999, S.592; Strauss 1996, S.1410; Doll 1995, S.85-90; Llacer 1993, S.1202) gezeigt, daß die iterative Rekonstruktion bei einer geringen Zahl von Koinzidenzereignissen ein geringeres Hintergrundrauschen erzeugt. Dieses geringere Hintergrundrauschen macht sich besonders in Bereichen niedriger FDG-Aufnahme positiv bemerkbar. Llacer (Llacer 1993, S.1198) berichtet in diesen Bereichen von bis zu einem Drittel geringerer Hintergrundaktivität. In Bereichen hoher FDG-Aufnahme ist das Hintergrundrauschen bei beiden Rekonstruktionsmethoden vergleichbar. Besonders deutlich zeigen sich nach Llacer die Vorteile der iterativen Rekonstruktion bei der Detektion kleiner Läsionen an der Nachweisbarkeitsgrenze. Diese Läsionen machen aber gerade das Ausmaß der falsch negativen Beurteilungen aus.

4.7 Vergleich der Untersucher

Die Beurteilung erfolgte bei allen drei Beurteilern „blind“. Sie hatten weder Angaben über die aktuelle Fragestellung, noch über Vorerkrankungen. Dies ist nötig, um die tatsächliche Aussage dieser diagnostischen Methode zu bestimmen, ist aber im klinischen Alltag nicht die Regel und der ungünstigste Fall. Mit leichten Verbesserungen bei Kenntnis der Fragestellung ist zu rechnen.

Bezüglich der Beurteilung der Bildqualität erwies sich die Übereinstimmung der Untersucher als gering (siehe Seite 32ff). Dies mag an der subjektiv geprägten Beurteilung der Bildqualität liegen. Betrachtet man dagegen die Übereinstimmung bei Zusammenfassung der Kategorien „sehr gut“ und „gut“ sowie „mäßig“ und „schlecht“, so ergeben sich Übereinstimmungen von 70 bis 86% (siehe Seite 34).

Klinisch relevanter ist allerdings die Übereinstimmung in der Beurteilung von (malignen) Läsionen. Solange zwei Beurteiler zu dem Ergebnis einer vorhandenen Läsion kommen, ist es letztlich unerheblich, wie sie die Bildqualität beurteilten.

Eine Übereinstimmung in der Beurteilung aller drei Beurteiler trat bei 85% (iterative Rekonstruktion) bzw. 88% (gefilterte Rückprojektion) aller Läsionen auf. Zu beachten ist aber, daß diese Prozentzahlen nicht nur von der Bildqualität, sondern auch von der Homogenität der Beurteiler abhängen. Bei mittlerer Bildqualität kämen drei ungeübte Beurteiler gleichermaßen auf hohe Übereinstimmungswerte wie drei geübte Beurteiler.

Weiterhin liegt die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung von zwei Beurteilern deutlich über der von drei Beurteilern.

4.8 Klinischer Einsatz der Doppelkopfkoinzidenzkamera und Weiterentwicklungen

Zu den klinischen Anforderungen der Onkologie an einen Positronenemissionstomographen gehören folgende Teilbereiche:

- 1) Suche nach einem Primärtumor (z.B. bei Tumorverdacht oder bei bereits bekannten Metastasen)
- 2) Entscheidungshilfe im Therapiemanagement (z.B. operative Therapie versus Chemotherapie)
- 3) Differenzierung einer Läsion als benigne oder maligne (z.B. bei Lungentumoren)
- 4) Metastasensuche (Staging)
- 5) Differenzierung zwischen Narbengewebe und Rezidivtumor
- 6) Beurteilung von Therapieerfolgen (z.B. unter Chemotherapie)

Wenn vorhanden, wird diesen Anforderungen am besten ein konventioneller Positronenemissionstomograph gerecht. Ist allerdings kein entsprechendes Gerät verfügbar, so kann die in dieser Studie untersuchte Doppelkopfkamera im Koinzidenzmodus wertvolle Hilfe leisten.

Begrenzt wird der Einsatz durch die momentan erreichbare Sensitivität bezüglich kleiner Läsionen. In vorliegender Studie war die Sensitivität bezüglich Metastasen deutlich geringer als die der durchschnittlich größeren Primärtumoren (iterative Rekonstruktion: Lymphknoten 59 % versus Primärtumoren 92,7 %; siehe Tabelle 8, Seite 25).

So muß die klinische Einsetzbarkeit für den Bereich Metastasensuche vorerst kritisch beurteilt werden.

In diesem Bereich ist die Erkennung von kleinen malignen Herden erforderlich und die durch den erhöhten Streuuntergrund bedingte geringere Sensitivität nicht tragbar.

Eine definierte Indikationsstellung zur Anwendung der Doppelkopfkamera im Koinzidenzmodus ist wünschenswert. Boren (Boren 1999, S.386) hält zum Beispiel den Einsatz der Doppelkopfkoinzidenzkamera zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren der Lunge größer als 1,5 cm für möglich.

Weber et al. (Weber 1999, S.394) schätzen in einer Studie, die die Doppelkopfkoinzidenzkamera mit konventionellem PET mit Ringsystem vergleicht, die Detektierbarkeit von Läsionen der Lunge größer 2 cm als gleichwertig ein. Patton et al. (Patton 1999, S.439) spricht von einer Grenze der Einsetzbarkeit für Läsionen kleiner als 1,5 cm.

Die geringere Sensitivität ist unter anderem bedingt durch die beschränkten Koinzidenzzählraten. Eine Erhöhung der Zählraten ist durch verschiedene Ansätze erreichbar. Prinzipiell denkbar ist eine Verbesserung der Detektion durch Veränderung des Szintillationskristalls.

So wurden z.B. die Kristalldicken von 3/8 inch auf 5/8 inch vergrößert, um damit eine höhere Nachweiswahrscheinlichkeit der auftreffenden Photonen zu erreichen. Die Nachweiswahrscheinlichkeit der dickeren Kristalle für 511 keV-Photonen ist ungefähr doppelt so groß. Allerdings wird die räumliche Auflösung der SPECT-Funktion mit Kollimator etwas verschlechtert. Weiterhin stellte Boren (Boren 1999, S.386) fest, daß die räumliche Auflösung einer Kamera, die mit 3/8 inch NaI(Tl)-Kristallen ausgestattet war, der entsprach, die mit dickeren Kristallen (5/8 inch) ausgestattet war. Auch die Detektierbarkeit der Läsionen unterschied sich nicht.

Die Suche nach neuen Detektormaterialien ist vielversprechend. Eine Kombination aus Lutetiumorthosilikat (LSO) zum Nachweis von Photonen höherer Energie (511 keV für PET) und Yttriumorthosilikat (YSO) zum Nachweis von Photonen niedrigerer Energie (140 keV für SPECT) wurde entwickelt. Diese Materialien haben im Vergleich zu Natriumjodid (NaI(Tl)) den Vorteil deutlich kürzerer Abklingzeiten von 40 bzw. 70 ns versus 230 ns für NaI(Tl). Dadurch werden höhere Zählraten ermöglicht. Neue Materialien sowie Weiterentwicklungen in diesem Bereich sind zu erwarten.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie folgende klinisch onkologische Einsatzbereiche auf:

Verwendung bei Verdacht auf Lungen- oder Halstumoren größer 1,5 cm und Mammatumoren größer 3 cm. Auch für die Suche nach unbekannten Primärtumoren kann die

Doppelkopfkoinzidenzkamera sinnvoll eingesetzt werden. Die iterative Rekonstruktion ist der gefilterten Rückprojektion vorzuziehen.

5 Zusammenfassung

In vorliegender Studie wurde der Koinzidenzmodus einer Doppelkopfkamera (Vertex Molecular Coincidence Detection; ADAC Laboratories, Milpitas, CA) anhand onkologischer Fragestellungen untersucht.

Diese Doppelkopfkamera mit zwei großflächigen Natriumjodidkristallen als Detektoren zeichnet sich durch einen zweifachen Funktionsmodus aus: Es können PET- (Koinzidenzmodus) und SPECT-Aufnahmen an einer Kamera erstellt werden. Durch eine technisch bedingte Zählratenbegrenzung und einen erhöhten Streuanteil kann aber die Sensitivität und Bildqualität eines konventionellen PETs (mit ringförmig angeordneten Wismutgermanat-Detektoren) nicht erreicht werden. Ob und für welche onkologischen Indikationen die Doppelkopfkamera dennoch klinisch einsetzbar ist, wurde in vorliegender Studie untersucht.

Dazu wurden 57 Patienten mit bekanntem Tumor oder Tumorverdacht der Bereiche Thorax, Hals und Mamma an der Doppelkopfkamera im Koinzidenzmodus untersucht. Die erstellten Aufnahmen wurden mit zwei unterschiedlichen Methoden rekonstruiert (iterative Rekonstruktion und gefilterte Rückprojektion) und unabhängig von je 3 Nuklearmedizinern nach Anzahl der Läsion(en), Bildqualität und Abgrenzbarkeit beurteilt. Die Beurteilungen wurden mit den histopathologischen Ergebnissen korreliert.

Es zeigte sich, daß die Detektierbarkeit sowohl von der Größe der Läsion als auch von der untersuchten Körperregion abhängig ist. Die Sensitivität bezüglich der durchschnittlich größeren Primärtumoren betrug 93% im Vergleich zu 59% bei Lymphknotenmetastasen. Die untersuchten Körperbereiche Thorax, Hals und Mamma zeigten eine unterschiedliche Detektierbarkeit maligner Läsionen. Während die Untersucher durchschnittlich 86,3% bzw. 84,7% der Läsionen von Thorax bzw. Hals richtig identifizierten, wurden im Bereich der Mamma nur 54,6% der Läsionen richtig beurteilt (iterative Rekonstruktion). Die bessere Detektierbarkeit der thorakalen und cervikalen Läsionen kann durch ihre zentrale Lage im Gesichtsfeld erklärt werden. Bei den thorakalen Läsionen kommt zusätzlich das günstige Signal-zu-Untergrund-Verhältnis in der Lunge zum Tragen.

Beim Vergleich der beiden verwendeten Rekonstruktionsmethoden (gefilterte Rückprojektion versus iterative Rekonstruktion) konnte eine um ca. 6% verbesserte Detektierbarkeit der Läsionen bei Aufnahmen, die iterativ rekonstruiert wurden, festgestellt werden. Auch die Beurteilung der Bildqualität fiel bei den iterativ rekonstruierten Aufnahmen besser aus. Entsprechend ist die iterative Rekonstruktion für Datensätze der Doppelkopfkamera in Koinzidenzschaltung empfehlenswert.

Zusammenfassend ergeben sich bei weiterer technischer Ausreifung (wie zum Beispiel Entwicklung neuer Detektormaterialien) vielversprechende klinische Einsatzmöglichkeiten besonders in Kliniken, denen kein herkömmlicher Positronenemissionstomograph zur Verfügung steht.

Trotzdem müssen momentan die Einschränkungen des Einsatzes beachtet werden. Gerade die Beurteilung kleinerer Läsionen (zum Beispiel: Metastasensuche) ist nicht ausreichend möglich und kann für die klinische Anwendung noch nicht empfohlen werden.

Dagegen zeigte die vorliegende Studie folgende klinisch onkologische Einsatzmöglichkeiten: Untersuchung bei Verdacht auf Tumoren der Lunge oder des Halses, die größer als 1,5 cm sind sowie Mammatumoren größer 3 cm.

6 Literaturverzeichnis

1. Adler L.P., Blair H.F., Makley J.T., Williams R.P., Joyce M.J., Leisure G., Al-Kaisi N., Miraldi F. Noninvasive Grading of musculoskeletal tumors using PET. J Nucl Med; 1991; 32: 1508-1512
2. Adler L.P., Faulhaber P.F., Schnur K.C., Al-Kasi N.L., Schenk R.R. Axillary lymph node metastases: screening with (F-18)-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. Radiology; 1997; 203: 323-327
3. Alavi J.B., Alavi A., Chawluk J., Kushner M., Powe J., Hickey W., Reivich M. Positron emission tomography in patients with glioma: A predictor of prognosis. Cancer; 1988; 62:1074-1078
4. Anger H.O. Gamma-ray and positron scintillator camera. Nucleonics; 1963; 21:56-59
5. Anger H.O. Scintillation camera, Rev Sci Instr; 1958; 29: 27-33
6. Anger H.O., Rosenthal D.J. Scintillation camera and positron camera. Medical Radioisotope Imaging . Vienna, Austria: International Atomic Agency, 1959; 59-82
7. Anzai Y., Carroll W.R., Quint D.J., Bradford C.R., Minoshima S., Wolf G.T., Wahl R.L. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-(F18)fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnosis. Radiology; 1996; 200: 135-141
8. Avril N. Untersuchungen zur Diagnostik des Mammakarzinoms und der lokoregionalen Lymphknoten mit der Positronen-Emissions-Tomographie und Fluor-18 Fluorodeoxyglukose. Habilitationsschrift; Technische Universität München; 1997
9. Avril N., Bense S., Ziegler S., Dose J., Weber W., Laubenbacher C., Römer W., Jänicke F., Schwaiger F. Breast imaging with F-18 Fluorodeoxyglucose PET: quantitative image analysis. J Nucl Med; 1997; 38: 1186-1191
10. Avril N., Dose J., Jänicke F., Bense S., Ziegler S., Laubenbacher C., Römer W., Pache H., Herz M., Allgayer B., Nathrath W., Graeff H., Schwaiger M. Metabolic characterization of breast tumours with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose . J Clin Oncol; 1996; 14: 1848-1857
11. Avril N., Dose J., Ziegler S., Jänicke F., Schwaiger M. Diagnostik des Mammakarzinoms und der lokoregionären Lymphknoten mit der Positronenemissionstomographie. Radiologe; 1997; 37: 741-748
12. Boren E.L., Delbeke D., Patton J.A., Sandler M.P. Comparison of FDG PET and positron coincidence detection imaging using a dual-head gamma camera with 5/8-inch NaI(Tl) crystals in patients with suspected body malignancies. Eur J Nuc Med, 1999; 26: 379-387

13. Bowker A.H., „Bowker's Test for Symmetry“, Journal of the American Statistical Association, 1948; 43: 572-574
14. Brock C.S., Meikle S.R., Price P. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumours benefit oncology? Eur J Nucl Med, 1997; 24: 691-705
15. Bushberg J.T., Siebert J.A., Leidholdt E.M., Boone J.M. The essential physics of medical imaging. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1994; 540-541
16. Delbeke D., Patton J.A., Martin W.H., Sandler M.P. FDG PET and Dual-Head Gamma Camera Positron Coincidence Detection Imaging of Suspected Malignancies and Brain Disorders. J Nucl Med, 1999, 40:110-117
17. Devan N.A., Gupta N.C., Redepenning L.S., Phalen J.J., Frick M.P. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management. CHEST; 1993; 104: 997-1002
18. Di Chiro G. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose in brain tumors: A powerful diagnostic and prognostic tool. Invest Radiol; 1987; 22:360-371
19. Di Chiro G., De La Paz R.L., Brooks R.A., Sokoloff L., Kornblith P.L., Smith B.H., Patronas N.J., Kufta C.V., Kessler R.M., Johnston G.S., Manning R.G., Wolf A.P. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (18-F) fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. Neurology; 1982; 32: 1323-1329
20. Doll J., Ostertag H.J., Bellemann M.E., Schmidlin P., Kübler W.K., Strauss L.G., Lorenz W.J. Effects of distorted PET projection data on the reconstructed image using different reconstruction algorithms. In: Bergmann H., Sinzinger H., eds. Radioactive isotopes in clinical medicine and research. Basel: Birkhäuser; 1995; 85-90
21. Dose J., Avril N., Graeff H., Jänicke F. Positron emission tomography for diagnosis of breast tumours. Onkologie; 1997; 20: 190-195
22. Drane W.E., Abbott F.D., Nicole M.W., Mastin S.T., Kuperus J.H. Technology for FDG SPECT with a Relatively Inexpensive Gamma Camera. Radiology; 1994; 191: 461-465
23. Enterrottacher A. Detektoreigenschaften und ihr Einfluß auf die Bildgüte an einer Doppelkopf-Koinzidenzkamera. Diplomarbeit TU München; 1997
24. Farina F.A., Adelman R.C., Lo C.H., Morris H.P., Weinhouse S. Metabolic Regulation and Enzyme Alterations in the Morris Hepatomas, Cancer Research 1968; 28: 1897-1900
25. Flier J.S., Mueckler M.M., Usher P., Lodish H.F. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes, Science 1987, 235: 1492-1495
26. Haberkorn U., Strauss L.G., Reisser C., Haag D., Dimitrakopoulou A., Ziegler S., Oberdorfer F., Rudat V., van Kaick G. Glucose uptake, perfusion and cell proliferation in head and neck tumours: relation of positron emission tomography to flow cytometry. J Nucl Med ;1991; 32: 1548-1555

27. Hamacher K., Coenen H.H., Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med*, 1986, 27:235-238
28. Hamberg L.M., Hunter G.J., Alpert N.M., Choi N.C., Babich J.W., Fischman A.J. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*; 1994; 35:1308-1312
29. Higashi K., Anaira C.C., Wahl R.L. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med*, 1993; 34: 414-419
30. Hoffmann E.J., Huang S., Phelps M.E. Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr* 3; 1979; 299-308
31. Hudson H.M., Larkin R.S. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 1994; 13:601-609
32. Jabour B.A., Choi Y., Hoh C.K., Rege S.D., Soong J.C., Lufkin R.B., Hanafee W.N., Maddahi J., Chaiken L., Bailet J., Phelps M.E., Hawkins R.A., Abemeyor E. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-(F-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology*; 1993;186:27-35
33. Kessler R.M., Partain L., Price R.R., James A.E. Jr. Positron emission tomography: prospects for clinical utility. *Invest Radiol*; 1987; 22: 529-537
34. Kubota K., Matsuzawa T., Fujiwara T., Ito M., Hatazawa J., Ishiwata K., Iwata R., Ido T. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: A prospective study. *J Nucl Med*; 1990; 31: 1927-1933
35. Kubota R., Kubota K., Yamada S., Tada M., Ido T., Tamahashi N. Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. *J Nucl Med*; 1994; 35:104-112
36. Kubota R., Yamada S., Kubota K., Ishiwata K., Tamahashi N., Ido T. Intratumoral Distribution of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose In Vivo: High Accumulation in Macrophages and Granulation Tissues Studied by Microautoradiography. *J Nucl Med* 1992; 33: 1972-1980
37. Lamki L.M. Positron emission tomography in oncology. *Cancer*; 1996; 78: 2039-2042
38. Langen K.J., Braun U., Kops E.R., Herzog H., Kuwert T., Nebeling B., Feinendegen L.E. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J Nucl Med*; 1993; 34: 355-359
39. Laubenbacher C., Saumweber D., Wagner-Manslau C., Kau R.J., Herz M., Avril N., Ziegler S., Kruschke C., Arnold W., Schwaiger M. Comparison of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET, MRI and Endoscopy for Staging of Head and Neck Squamous-Cell Carcinomas. *J Nucl Med*; 1995; 36: 1747-1757

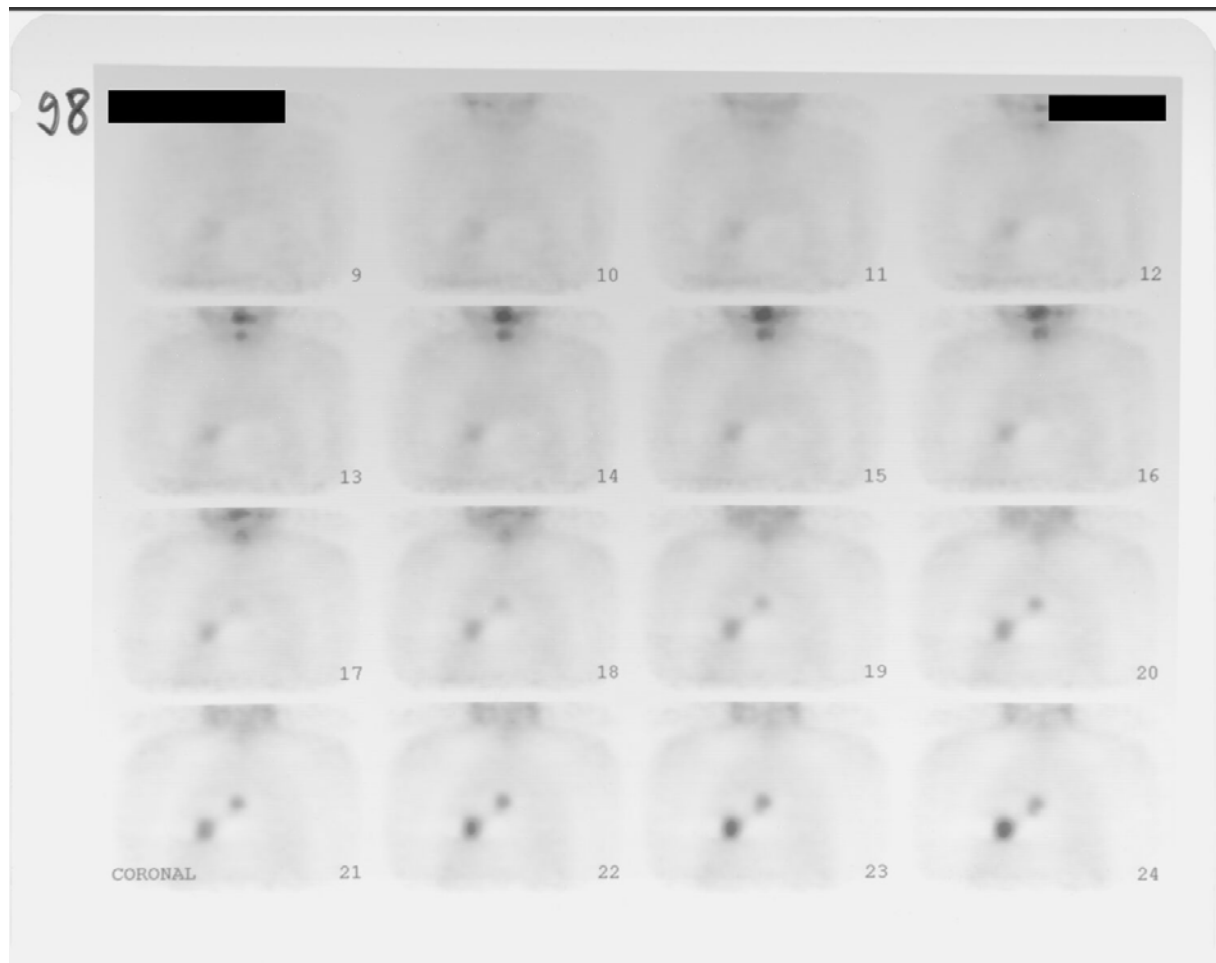
40. Lewis P., Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med*; 1994; 35: 1647-1649
41. Lindholm P., Minn H., Leskinen-Kallio S., Bergmann J., Ruotsalainen U., Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG Uptake in Cancer-A PET Study. *J Nucl Med*; 1993; 34: 1-6
42. Lindholm P., Leskinen-Kallio S., Minn H., Bergmann J., Haaparanta M., Lehikoinen P., Nagren K., Ruotsalainen U., Teräs M., Joensuu H. Comparison of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose and Carbon-11-Methionine in Head and Neck Cancer *J Nucl Med*; 1993; 34: 1711-1716
43. Llacer J., Veklerov E., Baxter L.R., Grafton S.T., Griffeth L.K., Hawkins R.A., Hoh C.K., Mazziota J.C., Hoffmann E.J., Metz C.E. Results of a clinical receiver operating characteristic study comparing filtered backprojection and maximum likelihood estimator images in FDG PET studies. *J Nucl Med*; 1993; 34: 1198-1203
44. Lonneux M., Borbath I., Bol A., Coppens A., Sibomana M., Bausart R., Defrise M., Pauwels S., Michel C. Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: the role of statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med*; 1999; 26: 591-598
45. Lowe V.J., Hoffmann J.M., DeLong D.M., Patz E.F., Coleman R.E. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med*; 1994; 35: 1771-1776
46. Meyer M.A. Diffusely increased colonic F-18 FDG uptake in acute enterocolitis. *Clin Nucl Med*; 1995; 20: 434-435
47. Minn H., Joensuu H., Ahonen A., Klemi P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. *Cancer* 1988; 61: 1776-1781
48. Muehllehner G. Positron camera with extended counting rate capability, *J Nucl Med*, 1975; 16: 653-657
49. Muehllehner G., Buchin M., Dudek J. Performance parameters of a positron imaging camera, *IEEE Trans Nucl Sci*, 1976; 23: 528-537
50. Nieweg O.E., Kim E.E., Wong W.H., Broussard W.F., Singletary S. E., Hortobagyi G.N., Tilbury R.S. Positron emission tomography with fluorine-18- fluorodeoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer*; 1993; 71: 3920-3925
51. Okazumi S., Isono K., Enomoto K., Kikuchi T., Ozaki M., Yamamoto H., Hayashi H., Asano T., Ryu M. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: Characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *J Nucl Med*; 1992; 33: 333-339
52. Ostertag H.J. Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern. *Phys Bl*; 1992; 48: 77-83

53. Patton J.A., Turkington T.G. Coincidence Imaging with a Dual-Head Scintillation Camera. *J Nucl Med*; 1999; 40: 432-441
54. Patz E., Lowe V.J., Hoffmann J.M., Paine S.S., Harris L.K., Goodman P.C. Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-(F-18)-2-deoxy-D-glucose, *Radiology*; 1994; 191:379-382
55. Phelps M.E., Mazziota J.C., Schelbert H.R. Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart. New York, Raven Press 1986
56. Radon J. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Ber Ver Sächs Akad Wiss. Leipzig, Math Phys Kl* 69. 1917; 262-277
57. Rege S., Maass A., Chaiken L., Hoh C.K., Choi Y., Lufkin R., Anzai Y., Juillard G., Maddahi M.D., Phelps M.E. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer*; 1994; 73: 3047-3058
58. Rege S.D., Hoh C.K., Glaspy J.A., Aberle D.R., Dahlbom M., Razavi M.K., Phelps M.E., Hawkins R.A. Imaging of pulmonary mass lesions with whole-body positron emission tomography and fluorodeoxyglucose. *Cancer*; 1993; 72: 82-90
59. Reisser C., Haberkorn U., Strauss L.G. PET Scan in tumour diagnosis in the head and neck. *Laryngorhinootologie*; 1991; 70: 214-217
60. Reske S., Bares R., Büll U., Guhlmann A., Moser E., Wannenmacher M.F. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer Konsensuskonferenz. *Nuklear Medizin*; 1996; 35: 42-52
61. Rigo P., Paulus P., Kaschten B.J., Hustinx R., Bury T., Jerusalem G., Benoit T., Foidart-Willems J. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med*; 1996; 23: 1641-1674
62. Scheidhauer K., Scharl A., Pietrzyk U., Wagner R., Göhring U.J., Schomäcker K., Schicha H. Qualitative (18-F) FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med*; 1996; 23: 618-623
63. Shao L., Karp J.S., Countryman P. Practical considerations of the Wiener filtering technique on projection data for PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 1994; 41:1560-1564
64. Shatton J.B., Morris H.P., Weinhouse S. Kinetic, electrophoretic and chromatographic studies on glucose-ATP phosphotransferases in rat hepatomas. *Cancer Research*; 1969; 29: 1161-1172
65. Shepp L.A., Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging*. 1982; 1: 113-122
66. Shreve P.D., Steventon R.S., Deters E.C., Kison P.V., Gross M.D., Wahl R.L. Oncologic Diagnosis with 2-(Fluorine-18) Fluoro-2-deoxy-D-glucose Imaging: Dual-head

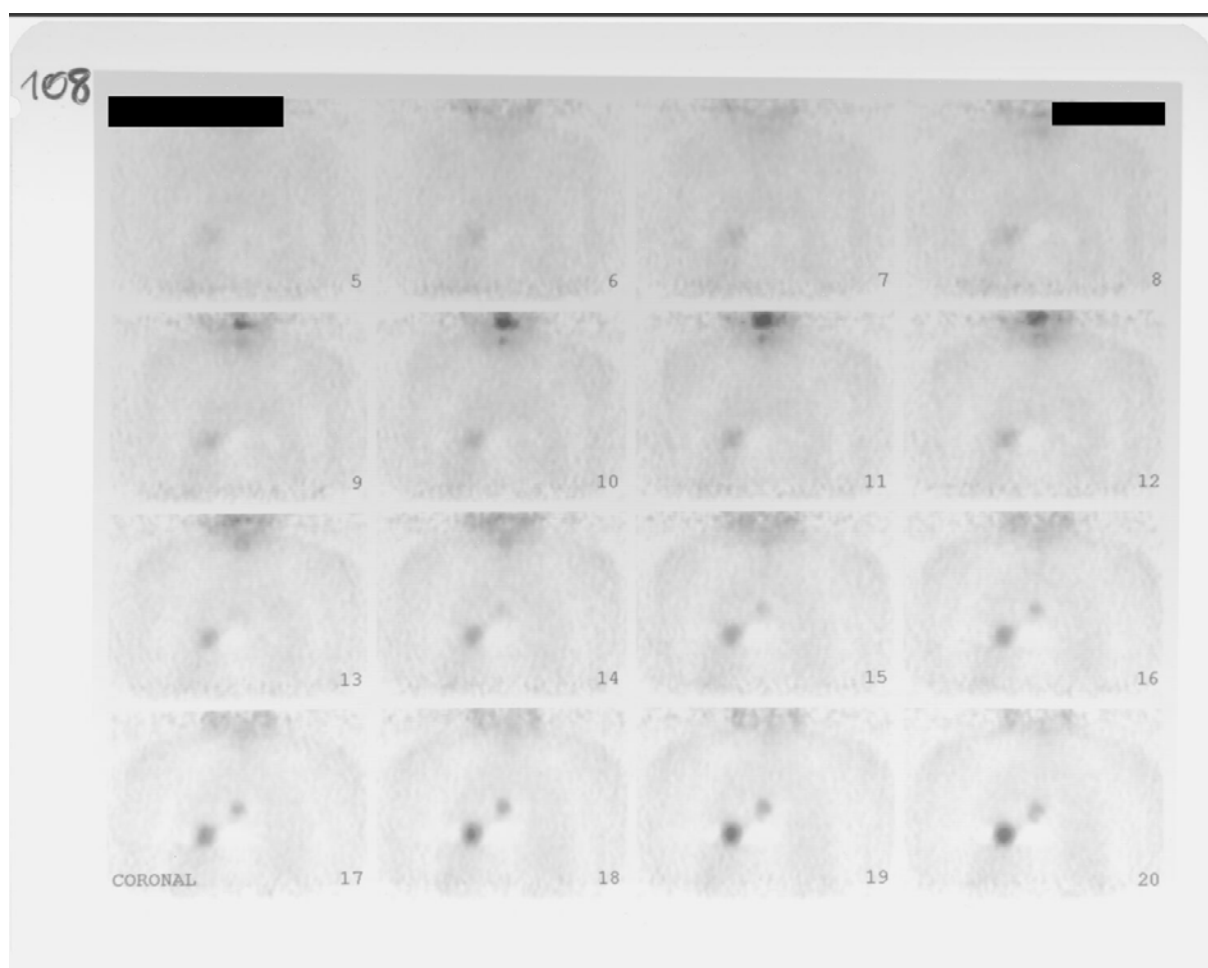
- Coincidence Gamma Camera versus Positron Emission Tomographic Scanner. *Radiology*; 1998; 207: 431-437
67. Sokoloff L., Reivich M., Kennedy C., Des Rosiers H., Patlak C., Pettigrew K. The (C-14) deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilisation: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*; 1977; 28:897-916
 68. Som P., Atkins H.L., Bandoypadhyay D., Fowler J.S., MacGregor R.R., Matsui K., Oster Z.H., Sacker D.F., Shiue C.Y., Turner H., Wan C.N., Wolf A.P., Zabinski S.V. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumour detection. *J Nucl Med*; 1980; 21: 670-675
 69. Steele R.J.C., Brown M., Eremin O. Characterisation of macrophages infiltrating human mammary carcinomas. *Br J Cancer*; 1985; 51: 135-138
 70. Stokkel M.P., Terhaard C.H., Hordijk G.J., Rijk P.P.van The detection of recurrent head and neck cancer with FDG dual head PET. *J Nucl Med*; 1999; Scientific paper No.259
 71. Strauss L.G. Fluorine-18 deoxyglucose and false positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med*; 1996; 23: 1409-1415
 72. Strauss L.G., Conti P.S. The Applications of PET in Clinical Oncology. *J Nukl Med*; 1991; 32: 623-648
 73. Suolinna E.M. Metabolism of 2-(F18)fluoro-2-deoxyglucose in tumourbearing rats: chromatographic and enzymatic studies. *Int J Rad Appl Instrum (B)* 1986; 13: 577-581
 74. Tahara T., Ichiya Y., Kuwabara Y., Otsuka M., Miyake Y., Gunasekera R., Masuda K. High (18-F)-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal abscesses: a PET study. *J Comput Assist Tomogr*; 1989; 13: 829-831
 75. Tatsumi M., Yutani K., Watanabe Y., Miyoshi S., Tomiyama N., Johkoh T., Kusuoka H., Nakamura H., Nishimura T. Feasibility of Fluorodeoxyglucose Dual-Head Gamma Camera Coincidence Imaging in the Evaluation of Lung Cancer: Comparison with FDG PET. *J Nucl Med*; 1999; 40: 566-573
 76. Ter-Pogossian M.M., Phelps M.E., Hoffmann E.J., Mullani N.A. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*; 1975; 114: 89-98
 77. Torizuka T., Clavo A.C., Wahl R.L. Effect of hyperglycemia on in vitro tumor uptake of tritiated FDG, thymidine, L-methionine and L-leucine. *J Nucl Med*; 1997; 38: 382-386
 78. Tse N.Y., Hoh C.K., Hawkins R.A., Zinner M.J., Dahlbom M., Choi Y., Maddahi J., Brunicardi C., Phelps M.E., Glaspy J.A. The Application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 11; 1992; 216: 27-34
 79. Tyler J.L., Diksic M., Villemure J.G., Evans A.C., Meyer E., Yamamoto Y.L., Feindel W. Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. *J Nukl Med*; 1987; 28: 1123-1133

80. Wahl R.L., Cody R.L., Hutchins G.D., Mudgett E.E. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue FDG. *Radiology*; 1991; 179: 765-770
81. Wahl R.L., Henry C.A., Ethier S.P. Serum glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose FDG in rodents with mammary carcinoma. *Radiology*; 1992; 183: 643-647
82. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*; 1956; 123: 309-314
83. Warburg O., Wind F., Neglers E. The metabolism of tumors. Arnold Constable, London; 1930; 254-270
84. Weber G. Enzymology of Cancer Cells. *N Engl J Med*; 1977; 296: 486-493
85. Weber W., Young C., Abdel-Dayem H.M., Sfakianakis G., Weir G.J., Swaney C.M., Gates M., Stokkel M.P., Parker A., Hines H., Khanvali B., Liebig J.R., Leung A.N., Solitto R., Caputo G., Wagner H.N. Jr Assessment of Pulmonary Lesions with F18-Fluorodeoxyglucose Positron Imaging Using Coincidence Mode Gamma Cameras. *J Nucl Med*; 1999; 40:574-578
86. Weber W.A., Neverve J., Sklarek J., Ziegler S.I., Bartenstein P., King B., Treumann T., Enterrottacher A., Krapf M., Häußinger K.E., Lichte H., Präuer H.W., Thetter O., Schwaiger M. Imaging of lung cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose: comparison of a dual-head gamma camera in coincidence mode with a full-ring positron emission tomography system. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26:388-395
87. Weber W.A., Young C., Abdel-Dayem H.M., Sfakianakis G., Weir G.J., Swaney C.M., Gates M., Stokkel M.P., Parker A., Hines H., Khanvali B., Liebig J.R., Leung A.N., Solitto R., Caputo G., Wagner H.N.Jr. Assessment of Pulmonary Lesions with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Imaging Using Coincidence Mode Gamma Cameras. *J Nucl Med*; 1999; 40: 574-578
88. Zasadny K.R., Wahl R.L. Enhanced FDG-PET Tumor Imaging with Correlation-Coefficient Filtered Influx-Constant Images. *J Nucl Med*; 1996; 37: 371-374
89. Ziegler S.I., Enterrottacher A., Böning G., Nieland P., Kretschko J., Schwaiger M.; Muehllehner G., Gualtieri E. Performance characteristics of a dual head coincidence camera for the detection of small lesions. (abstract) *J Nucl Med*; 1997; 38: 206

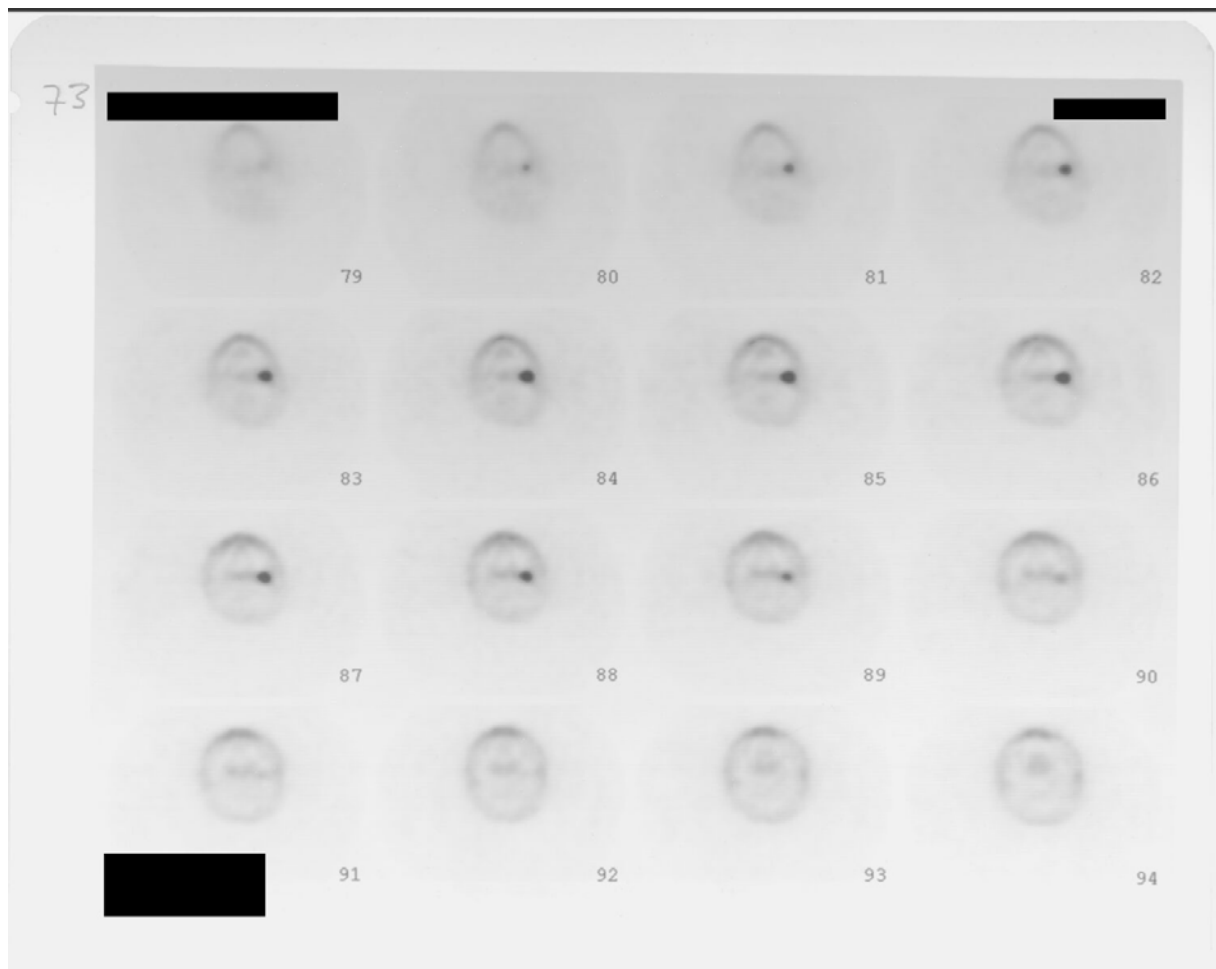
7 Bildanhang



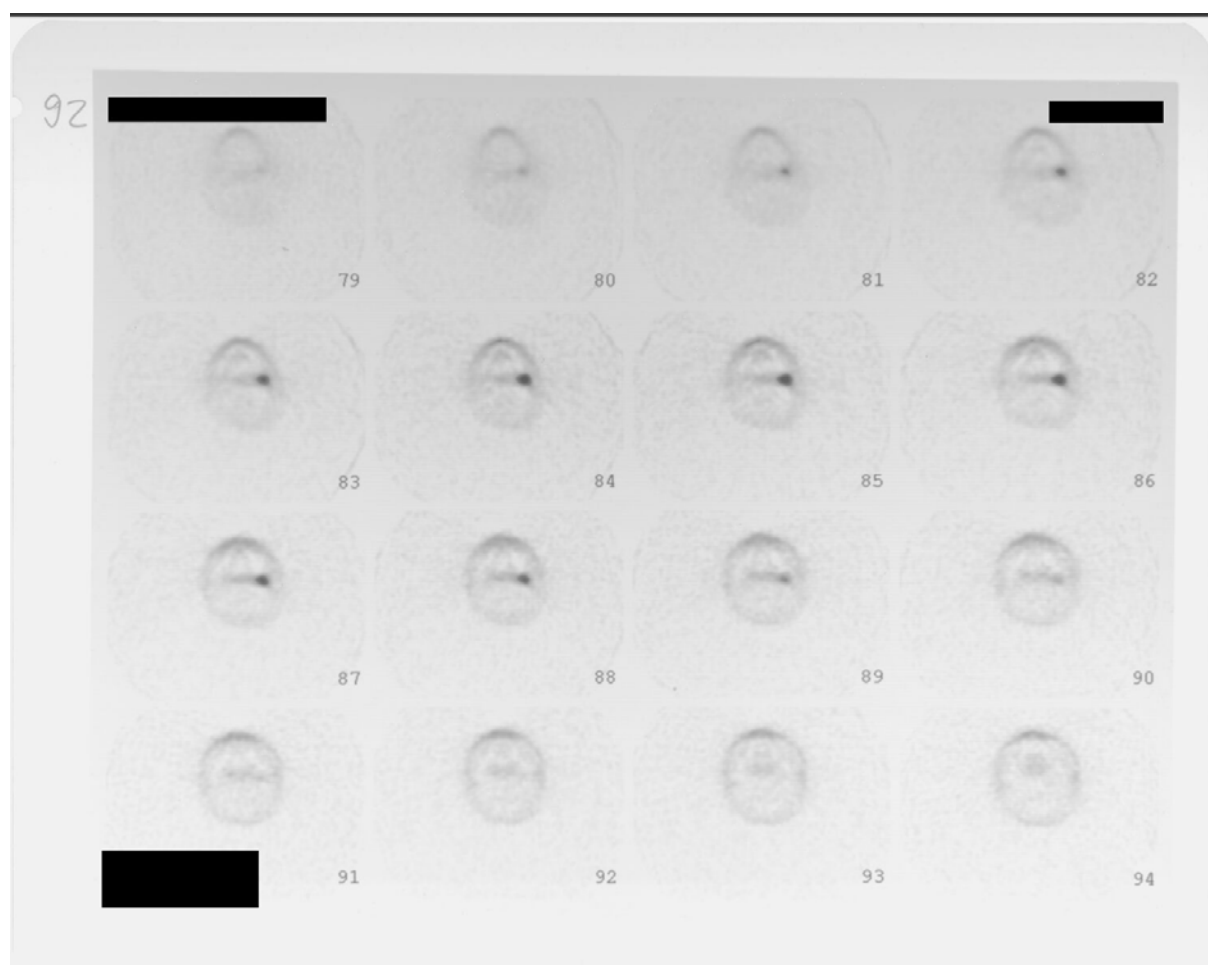
Bildbeispiel 1: Iterative Rekonstruktion einer Aufnahme an der Doppelkopfkamera eines Patienten mit hilär metastasiertem Lungencarcinom (coronarer Schnitt)



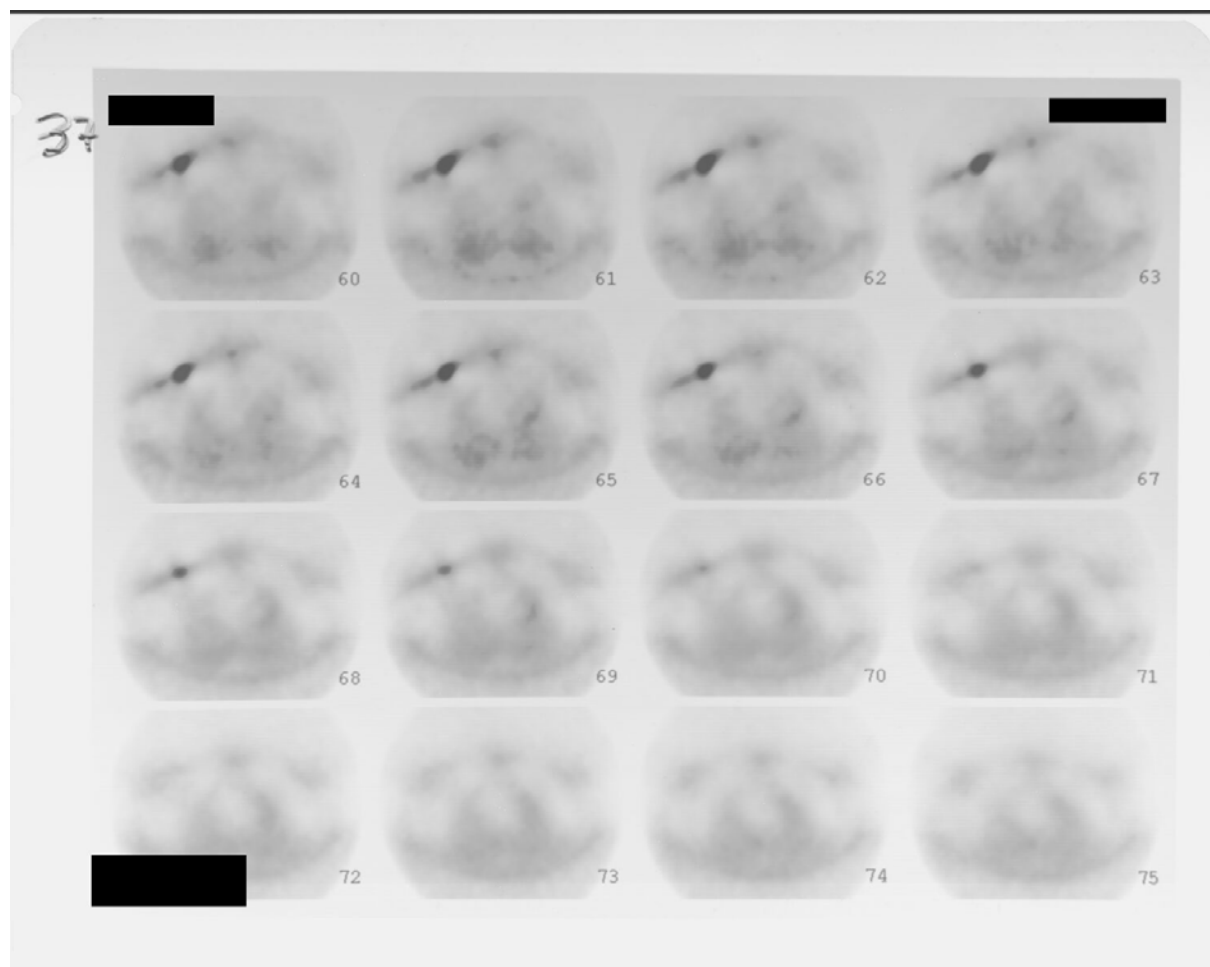
Bildbeispiel 2: Mit gefilterter Rückprojektion rekonstruierte Aufnahme des Patienten mit hilär metastasiertem Lungencarcinom (vergleiche Bildbeispiel 1, S. 60)



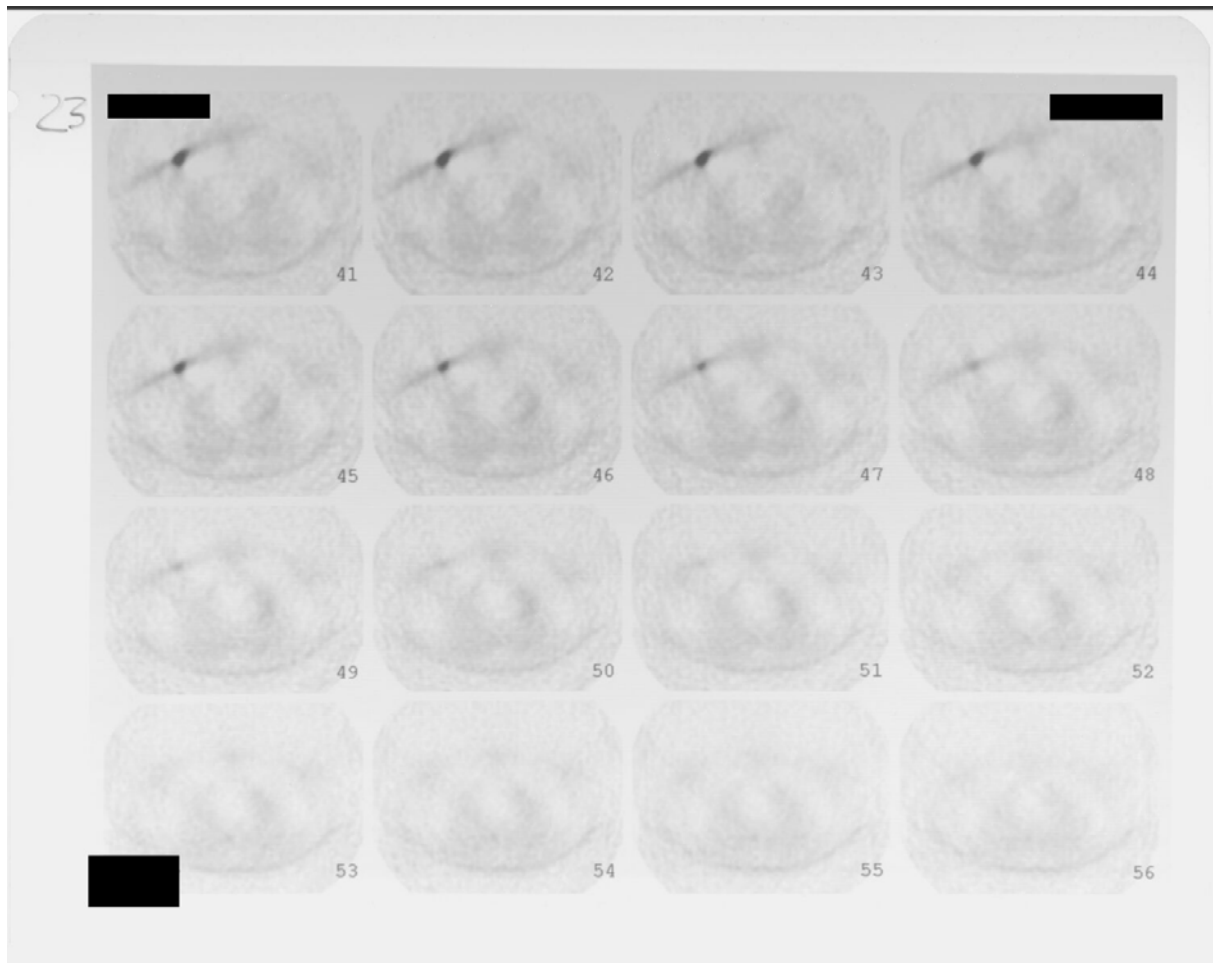
Bildbeispiel 3: Iterativ rekonstruierte Aufnahme eines Patienten mit Hypopharynx-Karzinom



Bildbeispiel 4: Aufnahme des Patienten mit Hypopharynx-Karzinom (vergleiche mit Bildbeispiel 3, S. 62) rekonstruiert mit gefilterter Rückprojektion



Bildbeispiel 5: Iterativ rekonstruierte Aufnahme einer Patientin mit Mammakarzinom rechts und Verdacht auf parasternale Metastase rechts



Bildbeispiel 6: Aufnahme der Patientin mit Mammakarzinom und parasternaler Metastase rechts (vergleiche Bildbeispiel 5, S. 64) rekonstruiert mit gefilterter Rückprojektion

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. M. Schwaiger und allen Mitarbeitern bedanken, die diese Doktorarbeit am Institut für Nuklearmedizin ermöglicht haben.

Dr. Ch. Laubenbacher danke ich für das Thema und die anfängliche Betreuung.

Besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. W.A. Weber, der die Betreuung übernahm und trotz teilweise schwieriger Umstände stets fair und sehr professionell fortführte.

Auch den Physikern des Instituts S. Ziegler und A. Enterrottacher danke ich für ihre geduldige Hilfe.

Herzlicher Dank gilt weiterhin K. Wienert, V. Huber, R. Schreml und A. Leitner die auf einer anderen Ebene die Doktorarbeit sinnvoll werden ließen.

Nicht zuletzt danke ich meinem Mann und meinen Kindern.