

Radiologisches Zentrum  
Klinik für Nuklearmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Clausen)  
am Universitätsklinikum Eppendorf  
der Universität Hamburg

---

**QUANTIFIZIERUNG VON HIRN-PET-  
UNTERSUCHUNGEN: VERGLEICH  
VERSCHIEDENER VOLUME-OF-INTEREST-  
TECHNIKEN**

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt

von

SVEN RAHN  
aus Pinneberg

Hamburg, 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter:

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter:

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Arbeitshypothese und Fragestellung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>2</b>
2.1 Problematik der Coregistrierung PET-MRT .....	2
2.2 Problematik der VOI-Auswertung .....	3
2.3 Validierungsmethoden.....	5
2.4 Ziel und Aufgabenstellung .....	6
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>7</b>
3.1 Probanden.....	7
3.2 Software.....	7
3.2.1 MATLAB.....	7
3.2.2 PMOD.....	7
3.2.3 MRicro.....	7
3.2.4 SPM99.....	8
Normalize-Funktion .....	8
Optionen zur Anwendung der Transformationsparamter .....	8
Einstellung der Normalisierungsparameter.....	9
Coregister-Funktion .....	10
Mutual Information .....	11
Realignment-Funktion .....	12
3.3 Tracer [ <sup>11</sup> C](+) McN5652 .....	13
3.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) .....	13
3.4.1 Preprocessing der Daten .....	14
3.4.2 Bewegungskorrektur.....	14
3.4.3 Erstellung eines Uptake-Bildes.....	15
3.5 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).....	15
3.6 Definition der VOIs (Volumes of Interest) .....	16

3.6.1	McN-Template .....	16
3.6.2	MRT-Template .....	18
3.6.3	Individuelles MRT .....	19
3.7	Auswerteverfahren .....	21
A1:	Uptake-Bilder auf PET-Template affin normalisiert. Kreis-VOI-Definition im McN-Template. ....	22
A2:	Uptake-Bilder auf PET-Template nichtlinear normalisiert. Kreis-VOI-Definition im McN-Template.....	22
A3:	Uptake-Bilder auf PET-Template affin normalisiert. Large-VOI-Definition im McN-Template. ....	23
A4:	Uptake-Bilder auf PET-Template nichtlinear normalisiert. Large-VOI-Definition im McN-Template .....	23
B1:	Uptakebilder auf MRT-Template affin normalisiert. Anatomische VOI-Definition im MRT-Template. ....	23
B2:	Uptakebilder auf MRT-Template nichtlinear normalisiert. Anatomische VOI-Definition im MRT-Template. ....	23
C1:	Erste Methode nach Ashburner. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT. ....	23
C2:	Zweite Methode nach Ashburner. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT .....	24
C3:	Zweite Methode nach Ashburner mit Mutual Information. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT .....	24
C4:	Zweite Methode nach Ashburner mit manuell gestrippten MRT-Bildern. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT .....	24
C5:	Methode nach Woods / AIR-Algorithmus. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT .....	25
3.9	Visuelle Auswertung .....	27
3.10	Statistische Analyse.....	31
3.11	Korrelation zwischen statistischer und visueller Auswertung .....	33
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
4.1	Visuelle Auswertung .....	34
4.2	Statistische Auswertung .....	35
4.3	Korrelation zwischen statistischer und visueller Auswertung .....	40

<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>42</b>
5.1	Ziel und Aufgabenstellung .....	42
5.2	Ergebnisse der visuellen und der statistischen VOI-Auswertung .....	43
5.2.1	Methoden A1 bis A4 .....	43
5.2.2	Methoden B1 und B2 .....	45
5.2.3	Methoden C1 bis C5 .....	45
5.3	VOI-Definition .....	46
5.4	Validierung und Grenzen der Aussagefähigkeit .....	48
5.5	Schlussfolgerung .....	49
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>50</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>56</b>
<b>10.</b>	<b>Erklärung .....</b>	<b>57</b>

## 1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Neurozeptor-Liganden bietet die Möglichkeit, Aussagen über den Rezeptorstatus von Neurotransmittersystemen im Gehirn zu treffen. Liegen Hypothesen über die Lokalisation möglicher Veränderungen des Rezeptorstatus vor, kann die Auswertung der PET-Aufnahmen auf die entsprechenden Gehirnregionen beschränkt werden, wobei die Gehirnregionen im individuellen Probanden bzw. Patienten mittels Volume-of-interest (VOI)-Techniken festgelegt werden. Über alle innerhalb einer VOI liegenden Bildpunkte (Voxel) kann der Mittelwert gebildet werden, der dann den Rezeptorstatus in der entsprechenden Gehirnregion für den vorliegenden Probanden charakterisiert.

Folgende VOI-Techniken wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht:

(A) Definition einer Standard-VOI in einem PET-Template und Kopieren der VOI in den auf das PET-Template stereotaktisch normalisierten individuellen PET-Bildsatz.

(B) Definition einer Standard-VOI in einem MRT-Template und Kopieren der VOI in den auf das MRT-Template stereotaktisch normalisierten individuellen PET-Bildsatz.

(C) Individuell-manuelle VOI-Definition im individuellen MRT und Kopieren der VOI in den auf das individuelle MRT coregistrierten individuellen PET-Bildsatz.

Ziel dieser Arbeit war der Vergleich dieser VOI-Techniken bei der quantitativen VOI-Auswertung von Hirn-PET-Untersuchungen mit dem Serotonin-Transporterliganden [<sup>11</sup>C](+)McN5652. Dabei sollte insbesondere untersucht werden, ob die in der Klinik für Nuklearmedizin eingesetzte Technik (A) der allgemein als Goldstandard angenommenen Technik (C) vergleichbare Ergebnisse liefert.

## 2. Einleitung

### 2.1 Problematik der Coregistrierung PET-MRT

Die Coregistrierung von Hirn-PET-Aufnahmen mit Hirn-MRT-Bildern ist bereits seit vielen Jahren Objekt der Forschung der Radiologie und insbesondere der Nuklearmedizin. Sie wird dadurch erreicht, dass eine räumliche Transformation auf einen Bildsatz (welcher in der Literatur im allgemeinen als sogenanntes „Floating Image“, „Reslice File“ oder „Objekt“ bezeichnet wird) angewendet wird, so dass er entsprechend dem zweiten Referenz-Bildsatz (=„Target“) reorientiert wird. Dieser Vorgang wird auch als „Image Matching“, „Aligning“ oder „Registration“ bezeichnet. Solche „Matched Images“ sind identisch in ihrer räumlichen Orientierung. Eine große Zahl von Autoren hat sich in den letzten Jahren mit dem Problem der Coregistrierung auseinandergesetzt. Eine guten Überblick bietet hier die Arbeiten von Mainz et al. [1] sowie Hutton et al. [2].

Eine oberste Klassifikation trennt manuell-interaktive von automatischen Verfahren. Die automatischen Methoden der Coregistrierung lassen sich grob kategorisieren in intensitätsbasierte Verfahren, die auf einem Matching von Voxeln vergleichbarer Graustufen beruhen, und merkmals- und formabhängigen bzw. oberflächenbasierten Verfahren, die charakteristische Hirn-Strukturmerkmale in unterschiedlichen Modalitäten extrahieren und versuchen, diese zur Deckung zu bringen.

Die einfachste Form der Coregistrierung ist die intramodale 6-Parameter-Rigid-Body-Transformation. Die Bildsätze sind von demselben Individuum und in derselben Aufnahmemodalität akquiriert. Sie ist insbesondere im Rahmen des Preprocessings bei der Bewegungskorrektur von Bedeutung, die beispielsweise bei längeren, die Funktion bzw. Disfunktion bestimmter Hirnanteile detektierender PET-Untersuchungen wichtig ist.

Die intermodale Coregistrierung umfasst ebenfalls 6 Parameter. Ihr Ziel ist jedoch das optimale Matching von Bildsätzen desselben Individuums in unterschiedlichen Aufnahmemodalitäten. Dabei bietet die Positronen-Emissions-Tomographie die Möglichkeit der Beurteilung des funktionellen Status eines Gewebes beziehungsweise eines Organs z.B. hinsichtlich des Metabolismus oder des Blutflusses, hingegen ist eine Aussage hinsichtlich der Morphologie schwierig. Demgegenüber erlaubt v.a. die T1-gewichtete Magnetresonanztomographie (MRT) wenig detaillierte Aussagen über funktionelle Defizite von Geweben oder Organen, im Gegenzug ist jedoch eine gute Beurteilung anatomischer Struktur möglich. Um die Befunde dieser beiden Modalitäten zu korrelieren oder aber um eine der beiden Modalitäten zur Analyse der anderen

nutzen zu können, müssen die korrespondierenden Bilder möglichst exakt coregistriert und damit in einem gemeinsamen Koordinatenraum orientiert werden. Dies führt im Idealfall dazu, dass ein Voxel (volume element) an einem bestimmten Punkt des einen Bildes mit dem Voxel an demselben Punkt des anderen Bildes korrespondiert, so dass sich dem Untersucher die Möglichkeit des direkten Vergleiches der interessierenden Struktur in beiden Aufnahmemodalitäten eröffnet. Insbesondere mit Hilfe T1-gewichteter MRT-Bilder, den sogenannten „Anatomical Scans“, können dann beispielsweise im PET lokale Tracermehranreicherungen einer anatomischen Region zugeordnet werden. Auch bietet sich die Möglichkeit einer verlässlichen, d.h. auf anatomischer Information beruhenden Definition von Volumes of Interest (VOIs). Umgekehrt kann der Untersucher anhand von PET beispielsweise die Resultate von funktionellen MRT-Aufnahmen validieren.

Gelegentlich ist es wünschenswert, Bildsätze einer gewissen Anzahl von Individuen in demselben Standardraum zu orientieren. Dies geschieht im Rahmen einer stereotaktischen Normalisierung. Im Gegensatz zu den zuvor genannten Verfahren, bei denen Aufnahmen eines Individuums aufeinander transformiert werden, erfolgt hier die Normalisierung unterschiedlicher Subjekte in ein Koordinatensystem. Dabei umfasst die Transformation zusätzliche Parameter, um die interindividuellen Unterschiede in Hirngröße (Skalierungsparameter) und Hirnform (Deformationsparameter) auszugleichen. Meist erfolgt die Normalisierung auf ein Template aus gemittelten, zuvor bereits räumlich normalisierten Bildsätzen verschiedener Individuen. Das Template definiert dann das Standard-Koordinatensystem für die darauf zu transformierenden Bildsätze.

Zur stereotaktischen Normalisierung hat sich mittlerweile das Softwarepaket SPM (Statistical Parametric Mapping) [3] als Standard etabliert, dessen Funktionen im Rahmen dieser Arbeit erläutert werden.

## **2.2 Problematik der VOI-Auswertung**

Grundsätzlich sind zwei Analysemöglichkeiten für PET-Bildsätze denkbar: ein VOI- (=Volume of interest) basierter und ein Voxel- (=Volume element) basierter Ansatz. Letzterer ermöglicht einen Bildsatzvergleich Bildpunkt für Bildpunkt. Diese Funktion wird von SPM angeboten. Dagegen werden VOIs in solchen Regionen platziert, von denen beispielsweise aus Tierexperimenten oder vorangegangenen Studien bekannt ist, dass sie physiologischerweise reich an bestimmten Rezeptoren sind und eine im Vergleich zum umgebenen Gewebe erhöhte Traceranreicherung erwarten lassen. Anschließend kann dann der Mittelwert aller Bildpunkte innerhalb der VOI ermittelt werden.

Die VOI-Definition kann ausgehend von den oben aufgeführten Coregistrierungs- bzw. Normalisierungsverfahren und der Verfügbarkeit weiterer anatomischer Modalitäten (z.B. MRT- oder CT-Aufnahmen) zum Zweck einer Auswertung von PET-Untersuchungen in unterschiedlicher Art und Weise erfolgen. Im Rahmen stereotaktischer Normalisierungen ist es möglich, VOIs in einem PET-Template zu platzieren und anschließend in die darauf transformierten PET-Bildsätze zu übertragen (A). Dabei können die VOIs streng orientiert an den Grenzen der „heißen“ Regionen (=Gebiete erhöhter Signalintensität) in das Template gelegt oder aber so großzügig definiert werden, dass sie auch bei großen, durch die Normalisierung nicht ausgleichbaren interindividuellen Unterschieden in der Hirnform in jedem Falle die festgelegte Zielregion umfassen. Dabei ist zu beachten, dass bei der Auswertung dieser großen (=„Large-“) VOIs nicht alle innerhalb der VOI liegenden Voxel in das Ergebnis der VOI-Analyse einfließen sollten, weil die großen VOIs über die Grenzen der eigentlichen Zielregion hinausreichen. Die Anzahl der auszuwertenden Voxel lässt sich dann limitieren, z.B. mittels einer Hottest-Voxel-Analyse. Die Verwendung von Standard-VOIs im PET-Template bietet dem Anwender den Vorteil einer nur einmal im PET-Template durchzuführenden VOI-Definition. Ferner ist keine weitere Bildgebung in einer anatomischen Modalität (MRT, CT) zur individuellen VOI-Definition notwendig.

Liegen Bildsätze eines Probanden in anatomischen und funktionellen Modalitäten vor, kann zunächst der individuelle PET-Bildsatz auf den MRT-Bildsatz coregistriert werden. Anschließend besteht die Möglichkeit der Definition einer Standard-VOI in einem MRT-Template und Kopieren der VOI in den auf das MRT-Template stereotaktisch normalisierten individuellen PET-Bildsatz. Voraussetzung hierfür ist die Anwendung der Transformationsparameter einer stereotaktischen Normalisierung des individuellen MRT-Bildsatzes auf das MRT-Template (B). Auch hier ist nur eine einmalige VOI-Definition im MRT-Template notwendig. Jedoch macht das Verfahren zusätzlich zur Durchführung der PET-Untersuchungen jedes Probanden noch die Durchführung von MRT-Untersuchungen notwendig und ist diesbezüglich erheblich aufwendiger als (A).

Sind PET- und MRT-Untersuchungen durchgeführt worden, besteht ferner die Möglichkeit, für jeden Probanden individuelle VOIs im individuellen MRT zu definieren und nach einer Coregistrierung vom PET- und MRT-Bildsatz diese in den individuellen PET-Bildsatz zu übertragen (C). Dieses Vorgehen ist sehr aufwendig, erfordert es doch neben der Verfügbarkeit von korrespondierenden PET- und MRT-Bildsätzen zusätzlich noch eine zeitintensive VOI-Definition für jeden Probanden individuell.

## 2.3 Validierungsmethoden

Die Bewertung der Qualität eines Coregistrierungsverfahrens ist schwierig, da es sich bei den verwendeten Bildsätzen um klinische Daten handelt, bei denen die idealen Transformationsparameter unbekannt sind. Sie ist insbesondere dann problematisch, wenn nichtlineare Transformationen durchgeführt werden. Eine Möglichkeit zur quantitativen Bewertung von Coregistrierungsverfahren beschrieben Kiebel et al. [4]. Sie konstruierten mit Hilfe bereits akquirierter „echter“ PET-Bildsätze aus MRT-Bildsätzen simulierte „falsche“ PET-Bildsätze, so dass ihnen die idealen Transformationsparameter bekannt waren. Ähnlich gingen auch Willendrup et al. [5] und Andersson et al. [6] vor.

Pfluger et al. [7] verwendeten bei der Validierung der von ihnen erzielten Coregistrierungsergebnisse von SPECT-/MRT-Bildsätzen Mittelwerte aus wiederholten, von verschiedenen Beobachtern manuell durchgeführten und visuell bewerteten Coregistrierungen als „Goldstandard“.

Woods et al. [8] unterwarfen die im Rahmen ihrer Arbeit angewandten Coregistrierungs- bzw. Normalisierungsverfahren einer visuell-qualitativen Bewertung.

Eine Möglichkeit der quantitativen Validierung der Ergebnisse von Rigid-Body-Transformationen prospektiver Studien ist der Einsatz von extern am Schädel angebrachten Markern, die in beiden Aufnahmemodalitäten sichtbar gemacht werden können, so durchgeführt von West et al. [9] im Rahmen des Projektes „Evaluation of retrospective image registration“ und zuvor in ähnlicher Form von Ge et al. [10] mittels eines stereotaktischen Rahmens. Er gestattet die Transformation von Bildkoordinaten verschiedener Bildsätze in ein gemeinsames Koordinatensystem. Basierend auf der Annahme, dass die Lage der Marker in beiden Modalitäten identisch ist, können die idealen Transformationsparameter bestimmt werden. Wurden die Marker anschließend im Bild entfernt, konnte im Rahmen einer retrospektiven Studie die Qualität einer Coregistrierung durch Bestimmung der Abweichung von den idealen Parametern ermittelt werden. Im Rahmen dieses 1995 gestarteten und bis heute andauernden Projektes haben so außenstehende Untersucher die Möglichkeit, die von ihnen entwickelten Algorithmen zur Coregistrierung von Bildsätzen validieren zu lassen. Nicht zuletzt dieses Projekt mit seinen bis heute über 50 Teilnehmern gab den Anstoß zu der vorliegenden Arbeit, deren Ziel und Aufgabenstellung im nächsten Punkt dargelegt werden soll.

## **2.4 Ziel und Aufgabenstellung**

In dieser Arbeit sollten verschiedene VOI-Techniken bei der quantitativen VOI-Auswertung von Hirn-PET-Untersuchungen mit dem Serotonin-Transporterliganden [<sup>11</sup>C](+)McN5652 verglichen werden. Insbesondere sollte untersucht werden, ob die in der Klinik für Nuklearmedizin eingesetzte Technik (A) der allgemein als Goldstandard angenommenen Technik (C) vergleichbare Ergebnisse liefert.

Die PET-Untersuchungen waren im Rahmen der Studie „Klinische Prüfung des radioaktiv markierten SERT-Liganden [<sup>11</sup>C](+)McN5652 an Probanden zum Nachweis der Schädigung von serotonergen Neuronen durch MDMA-(„Ecstasy-“) Konsum“ [11] in Zusammenarbeit der Klinik für Nuklearmedizin und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKE durchgeführt worden. Die MRT-Untersuchungen waren in der Abteilung für Neuroradiologie der Radiologischen Klinik des UKE durchgeführt worden.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Probanden**

Ausgewertet wurden 9 Probanden (4 weiblich, 5 männlich), 4 aktuelle Ecstasy-Konsumenten und 5 drogennaive Kontrollen. Die Probanden waren zwischen 20 und 29 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 25 Jahre.

#### **3.2 Software**

In der vorliegenden Arbeit kamen eine Reihe von Programmen und Software-Paketen wiederholt zur Anwendung, die im folgenden vorgestellt werden sollen. Der nur im Rahmen der Woods-Methode unter C5 zur Anwendung gekommene Algorithmus AIR (Automated Image Registration) [8] wird im betreffenden Abschnitt erläutert.

##### **3.2.1 MATLAB**

Zur Lösung mathematischer Probleme und deren graphischer Darstellung wurde das Softwarepaket MATLAB (Version 5.3.1 R11.1, The Mathworks Inc.) entwickelt. Es bietet eine Umgebung zur Entwicklung eigener Programme und neuer Funktionen. Die in dieser Arbeit unter anderem verwendete SPM-Software (Statistical Parametric Mapping) ist ein Paket von MATLAB-Programmen.

##### **3.2.2 PMOD**

Mit Hilfe des Softwarepakets PMOD (Version 2.25 für Windows NT, Medical Imaging Software, Zürich, Schweiz [12]) lassen sich ECAT 6.5 Dateiformate von PET-Untersuchungen in das für die Weiterbearbeitung mit SPM notwendige ANALYZE-Format konvertieren. Außerdem ermöglicht PMOD eine flexible VOI-Definition und Auswertung. Diese PMOD-Funktionen kamen in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung.

##### **3.2.3 MRicro**

MRicro [13] gestattet es, die Ergebnisse medizinischer Bildgebung auf einem Windows-PC zu betrachten. Als eigenständiges Programm entwickelt, enthält es unter anderem Funktionen zur Ergänzung und Erleichterung der Arbeit mit SPM. Ferner schließt es die Möglichkeit zur VOI-Definition und zur Erstellung von Analyze-Format-Headers ein.

### 3.2.4 SPM99

Das in der Programmiersprache MATLAB von Karl Friston und John Ashburner geschriebene Softwarepaket SPM (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College, London [3]) wurde für die Auswertung funktioneller PET-, SPECT- und MRT-Untersuchungen entwickelt. Darüber hinaus bietet SPM eine Reihe von Funktionen zur Verarbeitung von Bildsätzen an. Insbesondere einige der sogenannten Spatial-Pre-Processing-Functions waren in dieser Arbeit von Bedeutung. Die zur Anwendung gekommenen Funktionen „Coregister“ und „Normalize“ sowie die mittels der „Realign“-Funktion durchführbare Bewegungskorrektur sollen in diesem Zusammenhang näher erläutert werden (vgl. [14] [15]).

#### **Normalize-Funktion**

Trotz grundsätzlich gleicher gyraler Morphologie und entsprechender, diesen Gyri zugeordneter Hirnfunktion gibt es vermutlich keine zwei anatomisch identischen Gehirne weltweit. Mithin würden korrespondierende Voxel zweier Gehirne anatomisch nicht derselben Hirnwindung entsprechen. Um trotzdem eine vergleichende Voxelanalyse verschiedener Hirne durchführen zu können, bedarf es anatomischer Veränderungen an den Gehirnen, die auch als stereotaktische Normalisierung bezeichnet werden.

Durch Verwendung der Normalize-Funktion von SPM lassen sich PET-Aufnahmen, aber auch SPECT- und MRT-Aufnahmen in einen Standardraum transformieren. Dabei arbeitet SPM in zwei Schritten: Zunächst erfolgt die Bestimmung einer optimalen 12-Parameter affinen Transformation eines Bildes auf ein Template, bei der Translation und Rotation als starre oder Rigid-Body-Parameter sowie Zooming und Scherungen als linear verzerrende Parameter in allen drei Richtungen des Raumes zulässig sind.

Anschließend erfolgt eine Abschätzung der zu einem optimalem Matching von Bild und Template notwendigen nichtlinearen Deformationen.

#### **Optionen zur Anwendung der Transformationsparameter**

Zunächst werden entsprechend obiger Erläuterungen die linearen und nichtlinearen Parameter bestimmt, die zur Normalisierung eines Bildes auf ein Template notwendig sind. Die Transformationsparameter werden jedoch nicht unmittelbar auf das Bild angewendet, sondern zunächst in einem sogenannten mat-File gespeichert. Dies entspricht der Normalisierungsoption „Determine parameters only“. Anschließend wird unter Verwendung des mat-Files ein neu geschichtetes (resliced) Bild von SPM herausgeschrieben. Die Tatsache, dass die Transformationsparameter in einem mat-File

quasi separat vom transformierten Bild vorliegen, lässt sich auch praktisch nutzbar machen. So ist es möglich, die Transformationsparameter, die bei der Normalisierung eines Bilddatensatzes als mat-File herausgeschrieben werden (z.B. individuelles MRT auf MRT-Template), auf einen zweiten Bilddatensatz (z.B. individuelles PET) anzuwenden, wenn beide Datensätze zuvor coregistriert wurden. Dies entspricht der Option „Write normalized only“.

Beide Schritte können auch kombiniert durchgeführt werden („Determine parameters & write normalized“).

### **Einstellung der Normalisierungsparameter**

Die Anzahl der Basisfunktionen einer nichtlinearen Normalisierung lässt sich unter der Default-Option „Spatial Normalisation“ verändern. Die Standardeinstellung umfasst 7 x 8 x 7 Basisfunktionen. Für eine affine Normalisierung kann durch entsprechende Anwahl hier auch gänzlich auf nichtlineare Basisfunktionen verzichtet werden.

Die Anwendung verzerrender Parameter erfolgt in einem iterativen Prozess. 12 Iterationen sind die Standardeinstellung.

Weiterhin gibt es die Möglichkeit, den Grad der Verzerrung durch Regularisierung zu begrenzen. Dies führt dazu, dass zu große Deformationen nicht zugelassen werden. Allerdings kann durch eine zu starke („Extremely heavy regularization“) auch ein Matching zwischen Template und Objekt erheblich erschwert werden. Die Standardeinstellung lautet „Medium regularization“.

Schließlich lassen sich Template und Objekt der Normalisierung auch maskieren. Dies kann notwendig sein, um den Einfluss von Hirnläsionen auf die Normalisierung zu verringern. Für das Template ist die Standard-Einstellung „Default brain mask“: das Template wird standardmäßig maskiert, so dass die stereotaktische Normalisierung nur auf der Grundlage der Hirnmorphologie durchgeführt wird unter Vernachlässigung des knöchernen Schädels. Das Objekt wird standardmäßig nicht maskiert.

Im Rahmen der Neuberechnung der einzelnen Schichten erfolgt eine Neuberechnung der Voxelwerte aus den gemittelten Bildpunkten der direkten Nachbarn. SPM bietet hier die Nearest-Neighbour- bzw. die Trilinear- oder die Sinc-Interpolation an. Die Nearest-Neighbour-Interpolation ist zwar schnell, aber nicht sehr genau. Die Trilinear-Interpolation (=Default-Einstellung) ist im Vergleich zur Sinc-Interpolation zwar ebenfalls schneller, führt aber zu einer relativ starken Signalglättung.

## Coregister-Funktion

Der grundlegende Gedanke des SPM-Algorithmus ist die Erstellung eines simulierten PET aus einem MRT. Anschließend soll das „echte“ PET auf das „falsche“ PET coregistriert werden. Dadurch wird erreicht, dass die eigentlich intermodale PET-MRT-Coregistrierung in eine quasi-intramodale PET-PET-Coregistrierung umgewandelt wird.

Die Coregistrierung mit SPM umfasst drei Stufen: Zunächst erfolgt die Errechnung der Transformationsparameter für eine 12 Parameter umfassende affine Normalisierung des Subjekts und Objekts der Coregistrierung auf ein SPM-eigenes Template derselben Modalität. Anschließend verwendet SPM jedoch nur diejenigen Parameter, die einer Rigid-Body-Transformation entsprechen.

Im zweiten Schritt findet eine Segmentierung der Gehirne unter der vereinfachenden Annahme statt, dass diese nur aus drei Gewebearten bestehen: Grauer Substanz (=Grey matter, GM) in erster Linie mit den Neuronen, Weißer Substanz (=White matter, WM) mit der Neuroglia und dem sogenannten Cerebrospinal Fluid (=CSF) mit den äußeren und inneren Liquorräumen, den Gefäßen und umgebendem Gewebe. Dabei wird angenommen, dass es für jedes Voxel eine räumlich variierende Wahrscheinlichkeit für seine Zugehörigkeit zu einem bestimmten Gewebetyp gibt. Diese sogenannten Apriori-Wahrscheinlichkeiten werden durch die in Abbildung 1 gezeigten SPM-eigenen Apriori-Bilder beschrieben, die an das Template angepasst sind. Da aus dem ersten Schritt der Coregistrierung die Transformationsparameter für eine Überlagerung von Bild und Template bekannt sind, können die a-priori-Bilder auf die zu segmentierenden Bilder überlagert werden.



**Abb. 1:** Apriori-Bilder für graue (links) und weiße (mitte) Hirnsubstanz sowie den CSF (rechts). Entnommen aus [16].

In einem iterativen Verfahren wird anschließend die Verteilung der Voxelintensitäten in jedem Gewebeteil errechnet und mit Hilfe der Apriori-Bilder die Wahrscheinlichkeit bestimmt, mit der ein Voxel zu einer der drei Gewebetypen gehört.

Die für Subjekt und Objekt nun vorliegenden Gewebeanteile für graue und weiße Substanz werden im dritten und letzten Schritt in einer Rigid-Body-Coregistrierung aufeinander transformiert. Als Basis für dieses Matching dienen die im ersten Schritt gefundenen Transformationsparameter.

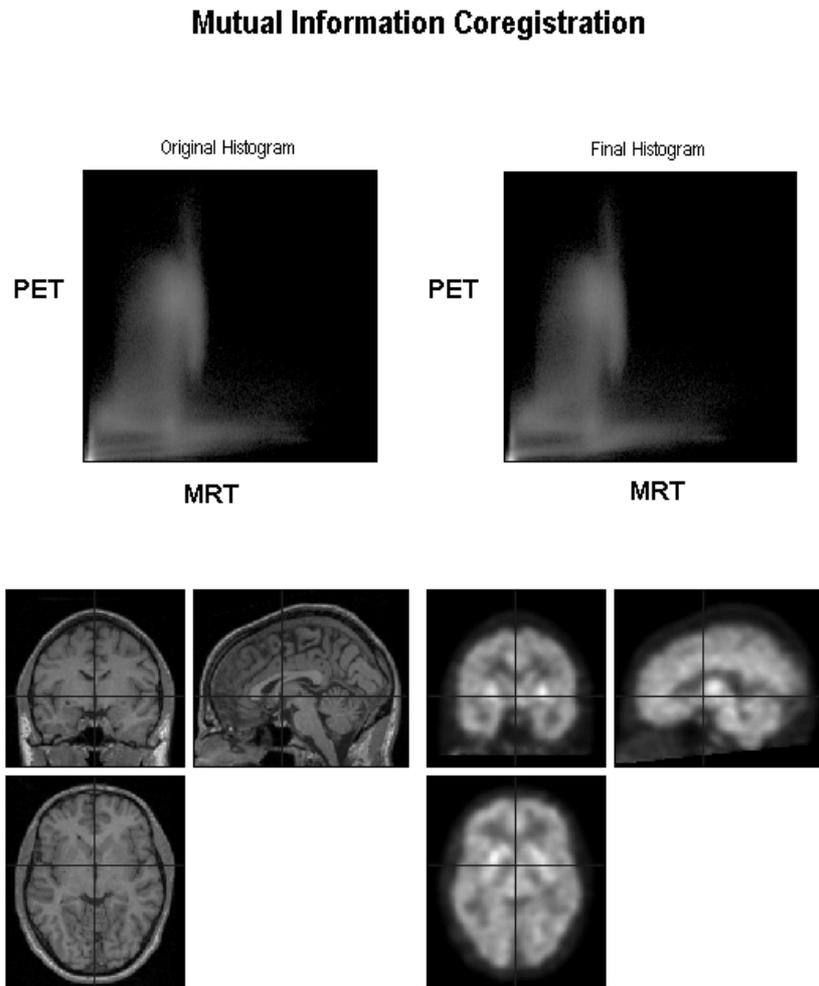
SPM bietet die Möglichkeit neben einer alle drei Schritte umfassenden Coregistrierung (Parametereinstellung: Do all three steps) auch nur den ersten Schritt (Parametereinstellung: Do first step only) durchführen zu lassen. Da die Schritte zwei und drei vor allem von einem gewissen Kontrast zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz abhängig sind, spricht in erster Linie ein geringer Kontrast zwischen diesen unterschiedlichen Hirnanteilen für die einschrittige Coregistrierung. Ashburner beschrieb beide Möglichkeiten als verschiedene Coregistrierungsmethoden im Rahmen des Projekts „Evaluation of retrospective image registration“ des National Institute of Health der Vanderbilt University in Nashville, Tennessee, USA [10] [17].

Die im Rahmen einer Coregistrierung gefundenen Transformationsparameter werden in mat-Files gespeichert (Parametereinstellung: Coregister only). Anschließend können mit Hilfe der mat-Files Datensätze resliced werden (Parametereinstellung: Reslice only). Beide Schritte können auch kombiniert werden (Parametereinstellung: Coregister & Reslice). Da jedes Reslicing zu einem Smoothing der Bilder führt, ist die reine Coregistrierung insbesondere dann sinnvoll, wenn in einem späteren Schritt noch eine Normalisierung, die ebenfalls mit einem Smoothing verbunden ist, folgt. Beide Transformationen können dann zu einer einzigen zusammengefasst werden.

### **Mutual Information**

Neben der Möglichkeit der oben beschriebenen konventionellen ein- oder dreistufigen Coregistrierung bietet SPM die Default-Einstellung „Mutual Information“ an. Auch hierbei handelt es sich um eine 3 Translationen und 3 Rotationen umfassende 6-Parameter-Rigid-Body-Transformation. Dabei arbeitet die SPM-Mutual-Information-Coregistrierung (Parametereinstellung: Use mutual information registration) ähnlich dem weiter unten erläuterten voxel-basierten AIR-Algorithmus von Woods mittels Scatter-Plots. Mit Hilfe dieser Scatter-Plots wird versucht, Voxel bestimmter Werte im MRT korrespondierende Voxel im PET zuzuordnen [18]. Für beide Methoden gilt als Grundlage, dass sich verschiedene Gewebetypen anhand unterschiedlicher Voxelwerte voneinander trennen lassen. Allerdings besteht für den für die „Mutual Information“-Coregistrierung in SPM verwendete Algorithmus der gravierende Unterschied, dass im

Gegensatz zum AIR-Algorithmus keine Separation von Nicht-Hirnstrukturen notwendig ist. Beispielhaft zeigt Abbildung 2 eine solche mit SPM durchgeführte Mutual-Information-Coregistrierung.



**Abb. 2:** Ergebnis einer Mutual-Information-Coregistrierung durch SPM99. Oben die Scatter-Plots, links vor und rechts nach Coregistrierung; unten die coregistrierten Bildsätze. Links das Hirn-MRT, rechts das Hirn-PET.

### Realignment-Funktion

Während einer 95 Minuten andauernden Scanning-Session ist mit großer Wahrscheinlichkeit mit Kopfbewegung des Probanden zu rechnen. Um diese zu minimieren, kann der Kopf des Probanden mittels spezieller Fixationssysteme erheblich in seinen Bewegungsmöglichkeiten eingeschränkt werden. Trotz dieser Vorkehrung sind Änderungen in der Kopfhaltung jedoch nicht immer gänzlich zu vermeiden und

können die Ergebnisse einer quantitativen Auswertung verfälschen. Dies macht eine nachträgliche Bewegungskorrektur unumgänglich.

Da es sich bei den unterschiedlichen Frames eines dynamischen Datensatzes immer um den gleichen Patienten handelt, wird eine Rigid-Body-Transformation durchgeführt, um die Bewegungsartefakte auszugleichen. Bei dieser werden nur 3 Translationen und 3 Rotationen zugelassen (siehe auch unter „Coregister-Funktion“ und „Normalize-Funktion“), entsprechend einer 6-Parameter-Coregistrierung.

Zunächst wird ein Referenzframe definiert, auf das alle anderen Frames reorientiert werden. Für PET-Bilder ist das Realignment zweischrittig: Zunächst werden alle Frames auf den Referenzframe bewegungskorrigiert („grobe“ Korrektur) und ein Mean errechnet. Anschließend werden alle Frames auf dieses Mean reorientiert („feine“ Korrektur). Ist für den Referenzframe relativ zum Mean eine Reorientierung erforderlich, wird auch für diesen ein mat-File erstellt.

Wie bei der Coregister-Funktion können als Default-Einstellungen zwischen einer reinen Erstellung der mat-Files (Coregister only) und deren Anwendung (Reslice only) ausgewählt werden. Ferner von Bedeutung ist die Möglichkeit der Maskierung extraencephaler Artefakte innerhalb der Frames (Default=Always mask). Des Weiteren besteht die Möglichkeit, die Registrierungsqualität und damit die Anzahl der Voxel, die zur Reorientierung beitragen, auszuwählen. Mit steigender Qualität erhöht sich die notwendige Rechenzeit (Default= Quality 0.5). Schließlich lässt mittels des Parameters „Weighting of reference image“ ein Realignment basierend nur auf einer bestimmten Hirnregion durchführen. Diese Funktion kam nicht zur Anwendung.

### **3.3 Tracer [<sup>11</sup>C](+) McN5652**

Szabo et al. [19] [20] [21] [22] [23] [24] zeigten in verschiedenen Arbeiten die hochspezifische Bindung des [<sup>11</sup>C](+) McN5652-Tracers an Serotonintransporter im menschlichen Gehirn im Rahmen von PET-Untersuchungen.

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

Die PET-Bildgebung wurde mit dem Vollring-Ganzkörper-System ECAT EXACT 921/47 (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) durchgeführt [25]. Es wurden 47 transversale Schnittbilder mit einem Schichtabstand von 3,4 mm in einem axialen Gesichtsfeld von 16,2 cm erstellt.

Um Kopfbewegungen während der Aufnahme zu minimieren, wurden die Probanden mit einer thermoplastischen Maske an einem speziellen Kopfhalter fixiert (Tru-Scan Imaging, Annapolis, MD, USA). Zur Schwächungskorrektur wurde vor der

Tracerinjektion eine Transmissionsmessung mit 3 rotierenden  $^{68}\text{Ge}$ -Stäben durchgeführt, die jeder eine Aktivität von ca. 70 MBq hatten. Nach der Transmissionsmessung wurde die Injektion von [ $^{11}\text{C}$ ](+) McN5652 ( $541\pm 50$  MBq) über einen peripher venösen Zugang im linken Arm gestartet. Der Tracer wurde in physiologischer NaCl-Lösung (0,9%) gelöst und mittels Perfusor infundiert. Zu Beginn der Tracerinjektion wurde ein dynamisches Aufnahmeprotokoll gestartet, welches 25 Frames und eine totale Aufnahmezeit von 95 Minuten umfasste (6 x 10, 4 x 30, 7 x 60, 3 x 300, 3 x 600 und 2 x 1200 Sekunden). Die Probanden wurden angehalten, die Augen während der gesamten Aufnahmezeit geöffnet zu halten. Im Aufnahmeraum war das Licht abgedunkelt, es herrschten normale Hintergrundgeräusche.

Die gemessenen Sinogramme wurden im Hinblick auf zufällige Koinzidenzen, radioaktiven Zerfall, Totzeit und unterschiedliche Empfindlichkeit der Detektoren korrigiert. Anschließend erfolgte eine 3-D-Glättung mit Hilfe eines 3 x 3 x 3 Binominalkerns (Smoother Software, J. van den Hoff, Medizinische Hochschule Hannover). 47 transaxiale Schnitte mit 64 x 64 Voxeln wurden mit einer iterativen OSEM-Methode rekonstruiert (Ira-1.25 Software, H. Fricke, Medizinische Hochschule Hannover)(OSEM: 24 subsets, 3 iterations). Bei einer Voxelgröße von 3,4 x 3,4 x 3,4 mm<sup>3</sup> lag die transversale räumliche Auflösung bei etwa 9 mm voller Breite bei halbem Maximum (FWHM). Eine Streukorrektur wurde nicht durchgeführt.

### **3.4.1 Preprocessing der Daten**

Das weitere Preprocessing machte zunächst eine Formatkonvertierung vom scannerspezifischen ECAT 6.5-Format in das ANALYZE-Format notwendig. Dies geschah unter Verwendung von PMOD. Mittels MRICro 1.32 erfolgte daran anschließend die Drehung der Bilder um 180° und die Zerschneidung des dynamischen 4D-Datensatzes in 25 statische 3D-Datensätze. Jeder der 25 3D-Datensätze enthielt danach einen einzelnen Frame aus dem dynamischen Datensatz. Mittels der SPM-Funktion „HDR Edit“ wurde anschließend der Ursprung der Frames auf die Voxelkoordinaten 32 40 20 festgelegt.

### **3.4.2 Bewegungskorrektur**

Trotz der Fixierung mit individueller thermoplastischer Maske (Tru-Scan Imaging, Annapolis, MD, USA) konnten Kopfbewegungen nicht gänzlich vermieden werden. Daher wurde in der vorliegenden Studie, um die verbleibenden Kopfbewegungen zu korrigieren, die Frames 12 bis 25 (4. bis 95. min p.i.) mittels des Realign-Tool des SPM-Softwarepackets reorientiert (Parametereinstellung: Coregister only, Always mask image, Registration quality 0.5, Don't allow weighting of reference image). Als

Referenz-Frame diente Frame 21 (25. bis 35. min p.i.). Für jeden Frame wurden die ermittelten Transformationsparameter in mat-Files gespeichert.

Weil die Applikation des Tracers über einen peripherenösen Zugang erfolgte, flutete dieser erst nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung cerebral an und besetzte in der Folge die SERT-Rezeptoren. Aus diesem Grund lieferten die Frames 1 bis 11 nicht genügend anatomische Information für die Anwendung des Realignment-Algorithmus. Unter der Annahme, dass während der ersten 4 Minuten der Aufnahmezeit keine nennenswerte Kopfbewegung stattfand, wurde die Transformationsmatrix des 12. Frame auch auf die früheren Frames angewandt.

### **3.4.3 Erstellung eines Uptake-Bildes**

Zur Vorbereitung einer standardisierten Auswertung wurde aus den reorientierten Frames 21 bis 25 (25. bis 95. Minute) durch Mittelung über die Frames ein sogenanntes Uptake-Bild erstellt. Diese Frames wurden ausgewählt, da sich die Tracerkonzentration in den SERT-reichen Regionen in diesem Zeitraum in einem Plateaubereich befindet. Zur Herstellung einer Standard-Orientierung wurden die Uptake-Bilder nun auf ein  $[^{11}\text{C}](+)\text{McN}$ -Template coregistriert (Default-Einstellung: Coregister all three steps; Parametereinstellung: Coregister only). Hier liegt ein Sonderfall der Coregistrierung vor, da Subjekt und Objekt der Coregistrierung in der gleichen Modalität vorliegen, nicht aber den gleichen Probanden darstellen. Man spricht bei dieser Konstellation von einer intramodalen Coregistrierung. Dadurch entfällt die für den Fall einer intermodalen Coregistrierung durch SPM durchgeführte dreistufige Coregistrierung wie sie unter 3.2.4 im Abschnitt „Coregister-Funktion“ beschrieben wird. Die Einstellung „Coregister only“ wurde gewählt, weil die in einem späteren Schritt durchgeführte individuelle VOI-Definition dadurch erleichtert wird.

Schließlich erfolgte, um eine semi-quantitative Vergleichbarkeit der Uptakebilder zu erreichen, eine Skalierung der Voxelwerte mittels eines in der Abteilung für Nuklearmedizin erstellten SPM 99-Tools „Scale to TMVV“ (Thresholded mean voxel value). Hierbei wurde der Mittelwert aller Voxelwerte eines Datensatzes gebildet und alle Voxel, deren Wert über  $1/8$  dieses Mittelwertes lag (=Schwellenwert), als hirneigen angesehen. Für diese wurde dann abermals der Mittelwert bestimmt und durch diesen anschließend alle Voxelwerte dividiert.

## **3.5 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)**

Die T1-gewichteten MRT-Aufnahmen der 9 Probanden wurden als sagittale 3D-Gradienten-Echo-Sequenz mit einem 1,5 Tesla-Siemens-Magnetom-Symphony-Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) im Oktober und November 1999 in der Abteilung für

Neuroradiologie der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Die Repetitionszeit TR betrug 11 ms, die Echozeit TE 4,5 ms. Es wurden 256 Schichten mit einer Schichtabstand von 0,98 mm mit einer Matrix von 256 x 256 und einer Pixelgröße von 0,976 mm x 0,976 mm aufgenommen. Die durchschnittliche Aufnahmezeit betrug 10 Minuten.

Die MRT-Daten lagen im Dicom-Format vor. Sie wurden mittels des PMOD-Software-Paketes in das ANALYZE-Format konvertiert.

Um die weitere Bearbeitung zu erleichtern, wurden die individuellen Bilder ebenfalls in eine Standardorientierung gebracht. Zu diesem Zweck erfolgte zunächst eine Coregistrierung (Parametereinstellung: Coregister all three steps; Coregister and Reslice) auf ein MRT-Template. McN-Template und MRT-Template befanden sich in derselben Orientierung, da ihre Erstellung mittels der aufeinander coregistrierten SPM-eigenen MRT- und PET-Templates erfolgt war.

Bei der Parametereinstellung „Coregister and Reslice“ erfolgt neben der Coregistrierung auch die Neuschichtung der MRT-Bilder auf eine Voxelgröße von 1,5 x 1,5 x 1,5 mm<sup>3</sup>, die für diese Arbeit als Standardvoxelgröße festgelegt wurde, um die Vergleichbarkeit der mittels verschiedener Verfahren erzielten Ergebnisse zu ermöglichen. Diese Voxelgröße wurde als Kompromiss zwischen einer möglichst genauen Identifikation von Hirnstrukturen im Rahmen der VOI-Definition und einem angemessenem Verbrauch an Speicherkapazität für die verschiedenen Bildsätze gewählt.

### **3.6 Definition der VOIs (Volumes of Interest)**

Für folgende Gehirnstrukturen sollten VOIs in der transaxialen Schnittebene definiert werden: Nucleus caudatus, Putamen, Thalamus und Mesencephalon.

#### **3.6.1 McN-Template**

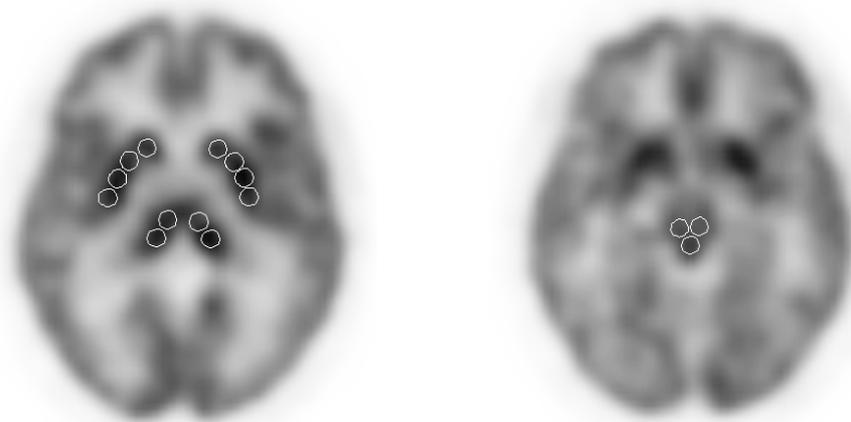
Es wurden für die Methoden A1 und A2 Kreis-VOIs (=“Spheres“) [26] [27] mit einem Durchmesser von 4,1 mm im McN5652-Template in einer geeigneten Anzahl von Transversalschnitten definiert. Sie wurden in der benötigten Anzahl in die zu untersuchenden Strukturen Nucleus caudatus, Putamen, Thalamus und Mesencephalon in das eigene McN5652-Template eingefügt, da für diese Strukturen nach vorliegenden Studien eine erhöhte Verfügbarkeit von SERT bekannt war (vgl. [28] [29] [30]). Dabei wurden in die beiden Nuclei Caudati jeweils 1 Kreis-VOI pro Schicht gelegt, in das rechte und linke Putamen jeweils 3 Kreis-VOIs pro Schicht, in den Thalamus 4 Kreis-VOIs pro Schicht und in das Mesencephalon 3 Kreis-VOIs pro Schicht von oben genanntem Durchmesser. Für diese VOI-Definition wurde das VOI-Tool von PMOD verwendet. Die Anzahl der Voxel der in den Nuclei caudati liegenden VOIs lag bei 330,

in der Mesencephalon-VOI befanden sich 390 Voxel, die Putamen-VOIs umfassten 1107 Voxel und die Thalamus-VOI 698 Voxel. Dies entsprach einem Volumen von 1,11 ml für die beiden Nuclei caudati, 3,74 ml für die Putamina, 2,36 ml für den Thalamus und 1,32 ml für das Mesencephalon (Tabelle 1).

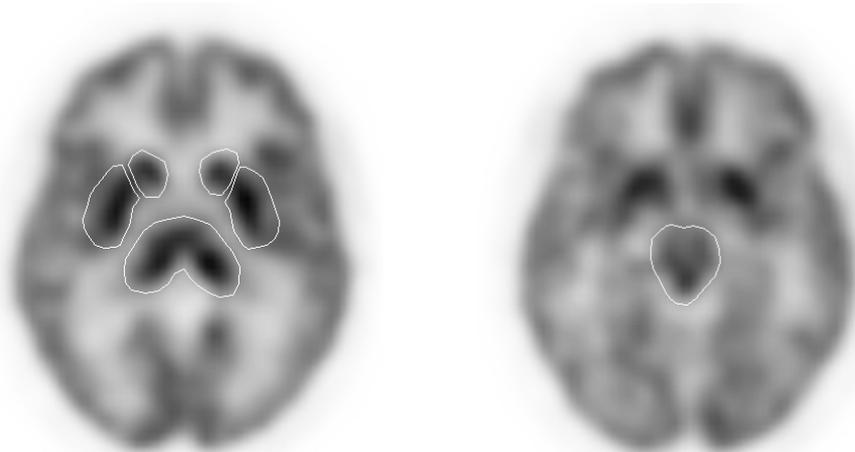
Ferner wurden sogenannte Large-VOIs für die oben aufgeführten Hirnregionen definiert. Dies geschah in der Absicht, bei größeren, auch nach der stereotaktischen Normalisierung noch bestehenden individuellen Varianten der Hirnanatomie mit der VOI in jedem Fall die gewünschte Zielstruktur einzuschließen. Dabei sollte aber trotz großzügiger Definition der Einschluss benachbarter heißer Regionen vermieden werden.

Die spätere VOI-Auswertung sollte mittels einer Hottest-Voxel-Analyse [31] durchgeführt werden, wobei die Anzahl der auszuwertenden heißesten Voxel so gewählt wurde, dass sie der Voxel-Anzahl in den Kreis-VOIs entsprach.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde bei Vorhandensein mehrerer VOIs für eine Struktur über diese VOIs gemittelt. In der gleichen Weise wurde die für paarig vorhandenen Hirnstrukturen Nucleus caudatus und Putamen vorgegangen, d.h. hier wurde über die auf beiden Seiten vorhandenen VOIs gemittelt.



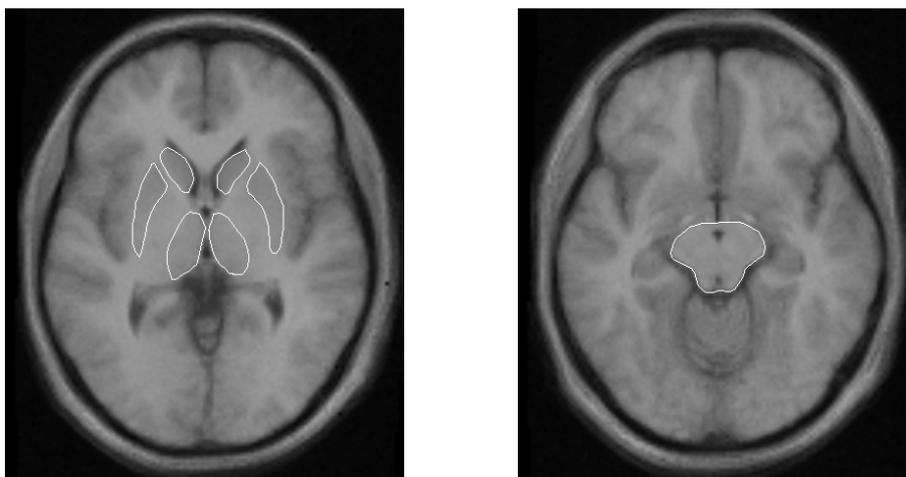
**Abb. 3:** Kreis-VOIs definiert im McN-Template für Methoden A1 und A2. Links: Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus. Rechts: Mesencephalon.



**Abb. 4:** Large-VOIs definiert im McN-Template für Methoden A3 und A4. Links: Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus. Rechts: Mesencephalon.

### 3.6.2 MRT-Template

Für die Methoden B1 und B2 wurden, ebenfalls unter Nutzung des PMOD-VOI-Tools, anatomisch genaue VOIs im MRT-Template definiert und in das individuelle Uptake-Bild übertragen. Dabei enthielt die VOI in den Nuclei Caudati 1517 Voxel, die im Mesencephalon 1879 Voxel, die beiden Putamen-VOIs 2610 Voxel und die des Thalamus 3422 Voxel. Für die Nuclei caudati entsprach dies einem Volumen von 5,12 ml, für die Putamina 8,81 ml, für den Thalamus 11,55 ml und das Mesencephalon 8,36 ml (Tabelle 1).

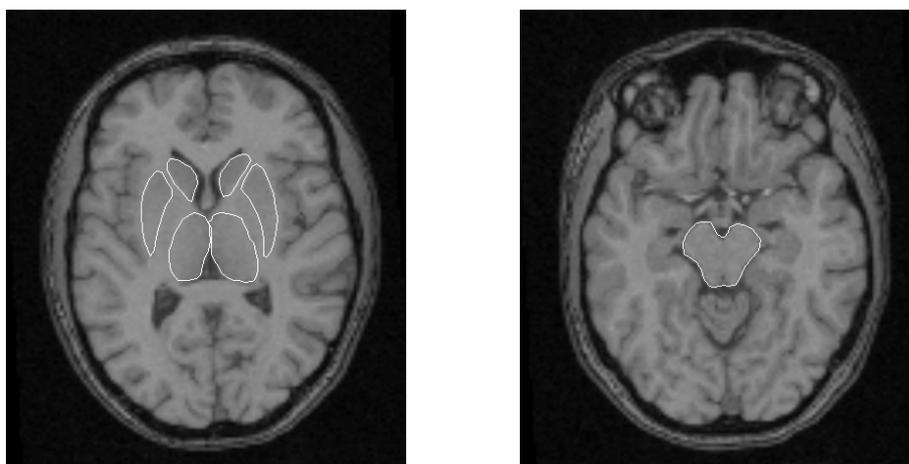


**Abb. 5:** Anatomische VOIs definiert im MRT-Template für die Methoden B1 und B2. Links: Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus. Rechts: Mesencephalon.

### 3.6.3 Individuelles MRT

Die Definition für die Regionen Nucleus caudatus und Putamen in den individuellen MRT war relativ einfach durchführbar und erfolgte ohne Hilfsmittel. Die Identifikation des Thalamus und die Abgrenzung des Mesencephalon hingegen erforderte die Zuhilfenahme eines radiologischen Atlanten [32]. Der Thalamus ließ sich im MRT-Bildsatz einiger Probanden nicht in einer mit dem Nucleus Caudatus und Putamen vergleichbaren Präzision vom umliegenden Hirngewebe abgrenzen, insbesondere war dies im Bereich des hinteren Schenkels der Capsula interna und des Globus pallidus der Fall. Ähnlich verhielt es sich bei der Abgrenzung des Mesencephalon nach rostral vom dorsalen Diencephalon mit dem Kernmassiv des Thalamus, da diese ohne deutliche Begrenzung ineinander übergehen [33]. Abbildung 6 zeigt beispielhaft die individuelle VOI-Definition im MRT des Probanden 3451.

Aus einer individuellen VOI-Definition folgt, dass die jeweiligen VOIs für jeden Probanden eine unterschiedliche Anzahl von Voxeln enthalten. Tabelle 1 zeigt die Voxelanzahl und das VOI-Volumen in Milliliter für die in den SERT-reichen Hirnregionen liegenden VOIs für das PET- und MRT-Template. Tabelle 2 zeigt die Voxelanzahl für jede Struktur und jeden Probanden individuell. Mittelwert und Standardabweichung der VOI-Volumina in Voxelanzahl sowie in Milliliter zeigt Tabelle 3.



**Abb. 6:** Beispielhafte Darstellung einer individuellen VOI-Definition im MRT des Probanden 3451 für die Methoden C1 bis C5. Links: Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus. Rechts: Mesencephalon.

**Tab. 1:** Anzahl der Voxel und Volumen in Milliliter (ml) der Kreis-VOIs im PET-Template und der anatomischen VOIs im MRT-Template.

	Caudatus	Putamen	Thalamus	Mesencephalon
MRT-Template (Voxel)	1517	2610	3422	1861
MRT-Template (ml)	5,12	8,81	11,55	8,36
PET-Template (Voxel)	330	1107	698	390
PET-Template (ml)	1,11	3,74	2,36	1,32

**Tab. 2:** Anzahl der Voxel in den jeweils individuell definierten anatomischen VOIs für alle 9 Probanden.

Proband	Caudatus	Putamen	Thalamus	Mesencephalon
3246	1520	2516	3984	2030
3295	928	1665	2720	1900
3329	1797	2417	3354	1446
3344	1613	1968	2990	1663
3359	1848	2195	3147	1747
3360	1361	2625	2807	2484
3449	1754	2114	3602	1597
3451	1622	2081	2901	1672
3508	1635	3142	3357	2211

**Tab. 3:** Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der Voxelanzahl und der VOI-Volumina in Milliliter (ml) der individuell definierten VOIs.

	Caudatus	Putamen	Thalamus	Mesencephalon
MW (Voxel)	1564	2303	3207	1861
SD (Voxel)	281	430	410	330
MW (ml)	5,28	7,77	10,82	6,28
SD (ml)	0,95	1,45	1,38	1,11

### 3.7 Auswerteverfahren

Ausgangspunkt für die Anwendung der unterschiedlichen Auswerteverfahren waren die auf das [ $^{11}\text{C}$ ](+)McN-Template coregistrierten PET-Uptake-Bilder und die auf das MRT-Template coregistrierten MRT-Bilder. Eine Übersicht über die verschiedenen Auswerteverfahren bietet Tabelle 4.

**Tab. 4:** Übersicht über die Auswerteverfahren mit jeweiligem Objekt und Target sowie der Art der VOI-Definition.

Methode	Objekt	Target	Coregistrierung	VOI-Definition
A1	PET	McN-Template	SPM-Normalize, affin	McN-Template/Spheres
A2	PET	McN-Template	SPM-Normalize, nichtlinear	McN-Template/Spheres
A3	PET	McN-Template	SPM-Normalize, affin	McN-Template/Large
A4	PET	McN-Template	SPM-Normalize, nichtlinear	McN-Template/Large
B1	PET MRT/PET	MRT MRT-Template	SPM-Coregister (3 Steps) SPM-Normalize, affin	MRT-Template
B2	PET MRT/PET	MRT MRT-Template	SPM-Coregister (3 Steps) SPM-Normalize, nichtlinear	MRT-Template
C1	PET	MRT	SPM-Coregister (First step only)	MRT individuell
C2	PET	MRT	SPM-Coregister (All three steps)	MRT individuell
C3	PET	MRT	SPM-Coregister (Mutual Information)	MRT individuell
C4	PET	stripped MRT	SPM-Coregister (All three steps)	MRT individuell
C5	PET	stripped MRT	AIR	MRT individuell

**A1: Uptake-Bilder auf PET-Template affin normalisiert. Kreis-VOI-Definition im McN-Template.**

Es wurden die individuellen PET-Bildsätze auf das McN-Template affin normalisiert. Tabelle 5 zeigt die Parametereinstellung für diese Normalisierung.

**Tab. 5:** Normalisierungsparameter und Parametereinstellungen für die Methoden A1, A3 und B1. Durch Anwahl der Parametereinstellung „None“ beim Parameter „Linear basis functions“ ist die Anwahl der Einstellungen der Parameter „Nonlinear iterations“ und „Regularization“ bedeutungslos. Da SPM99 sie aber im Rahmen der „Normalize“-Defaulteinstellung abfragt, sind sie der Vollständigkeit halber hier aufgeführt.

Normalisierungsparameter	Parametereinstellung
Affine starting estimates	Radiological convention (L is R )
Allow customised normalisation	Disallow customised
Nonlinear basis functions	None
Nonlinear iterations	entfällt
Nonlinear regularization	entfällt
Mask brain when registering	Default brain mask
Mask object when registering	Don't mask object
Interpolation method	Sinc interpolation

**A2: Uptake-Bilder auf PET-Template nichtlinear normalisiert. Kreis-VOI-Definition im McN-Template.**

Es wurden die individuellen PET-Bildsätze auf das McN-Template nichtlinear normalisiert. Tabelle 5 zeigt die Parametereinstellung für diese Normalisierung.

**Tab. 6:** Normalisierungsparameter und Parametereinstellungen für die Methoden A2, A4 und B2. Nur durch die Anwahl einer bestimmten Anzahl an nichtlinearen Basisfunktionen sind die nachfolgend auszuwählende Iterationenanzahl und der Grad der Regularisierung von Bedeutung.

Normalisierungsparameter	Parametereinstellung
Affine Starting Estimates	Radiological Convention (L is R )
Allow customised normalisation	Disallow customised
Nonlinear Basis Functions	7 x 8 x 7
Nonlinear Iterations	12 nonlinear iterations
Nonlinear Regularization	Medium Regularization
Mask Brain when Registering	Default Brain Mask
Mask Object when registering	Don't mask object
Interpolation method	Sinc interpolation

**A3: Uptake-Bilder auf PET-Template affin normalisiert. Large-VOI-Definition im McN-Template.**

Analog der Methode A1 wurden die individuellen PET auf das McN-Template affin normalisiert. Tabelle 4 zeigt die Parametereinstellung für diese Normalisierung. Die Auswertung erfolgte im Unterschied zur Methode A1 jedoch mittels der Large-VOIs.

**A4: Uptake-Bilder auf PET-Template nichtlinear normalisiert. Large-VOI-Definition im McN-Template.**

Analog der Methode A2 wurden die individuellen PET auf das McN-Template nichtlinear normalisiert. Tabelle 5 zeigt die Parametereinstellung für diese Normalisierung. Die Auswertung erfolgte mittels der Large-VOIs.

**B1: Uptakebilder auf MRT-Template affin normalisiert. Anatomische VOI-Definition im MRT-Template.**

Das individuelle Uptake-Bild wurde zunächst auf das individuelle MRT-Bild coregistriert (Parametereinstellung: Coregister only). Anschließend erfolgte die affine Normalisierung des individuellen MRT-Bildes auf das eigene MRT-Template (Parametereinstellung: siehe Tabelle 4). Die erzeugten mat-Files wurden auch auf die PET-Bilder angewandt.

**B2: Uptakebilder auf MRT-Template nichtlinear normalisiert. Anatomische VOI-Definition im MRT-Template.**

Auch hier wurde das individuelle Uptake-Bild zunächst auf das individuelle MRT-Bild coregistriert (Parametereinstellung: Coregister only). Anschließend erfolgte die nichtlineare Normalisierung des individuellen MRT-Bildes auf das eigene MRT-Template und die Anwendung des erzeugten mat-Files auch auf das PET-Bild (Parametereinstellung: siehe Tabelle 5).

**C1: Erste Methode nach Ashburner. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT.**

Es wurden die individuellen PET-Uptake-Bilder auf die MRT-Bilder desselben Probanden coregistriert (Parametereinstellung: Coregister & Reslice; Do first step only).

**C2: Zweite Methode nach Ashburner. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT.**

Hier wurde die gesamte dreistufige SPM-Coregistrierungsroutine auf die vorliegenden PET- und MRT-Bilder angewandt (Parametereinstellung: Coregister & Reslice; Do all three steps).

**C3: Zweite Methode nach Ashburner mit Mutual Information. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT.**

Bei dieser Coregistrierungsmethode (Parametereinstellung: Coregister & Reslice; Use mutual information registration) wurden die PET-Uptakebilder auf die MRT-Bilder mittels Mutual Information coregistriert.

**C4: Zweite Methode nach Ashburner mit manuell gestrippten MRT-Bildern. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT.**

Für eine Coregistrierung durch SPM ist eine vorherige manuelle Bearbeitung der aufeinander zu transformierenden Bilder eigentlich nicht notwendig. Trotzdem wurden für diese Methode zunächst alle nicht-enzephalischen Strukturen manuell mittels des VOI-Tools von PMOD eliminiert. Kiebel et al. [4] hatten beobachtet, dass der mittlere Coregistrierungsfehler der SPM-Routine geringer ist, wenn zuvor ein Stripping oder Editing, manuell oder semiautomatisch, stattgefunden hat. Daher wurde eine VOI so um das Gehirn gelegt, dass Haut, Schädelknochen und Meningen aus dem ursprünglichen MRT-Bild entfernt wurden und in der Folge nur Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm erhalten blieben. Wie oben bereits ausgeführt, bestand ein Hirn-MRT aus 256 Schichten mit einer Schichtdicke von 0,98 mm. Davon waren jedoch nur solche Schichten von Interesse, in denen Cerebrum, Cerebellum und Hirnstamm mit dem verlängerten Mark sichtbar waren. Durchschnittlich traf dies für etwa 135 Schichten (ab ca. Slice 90 bis Slice 225) zu. Das sorgfältige manuelle Stripping dieser ZNS-Anteile dauerte pro Proband etwa zweieinhalb Stunden.

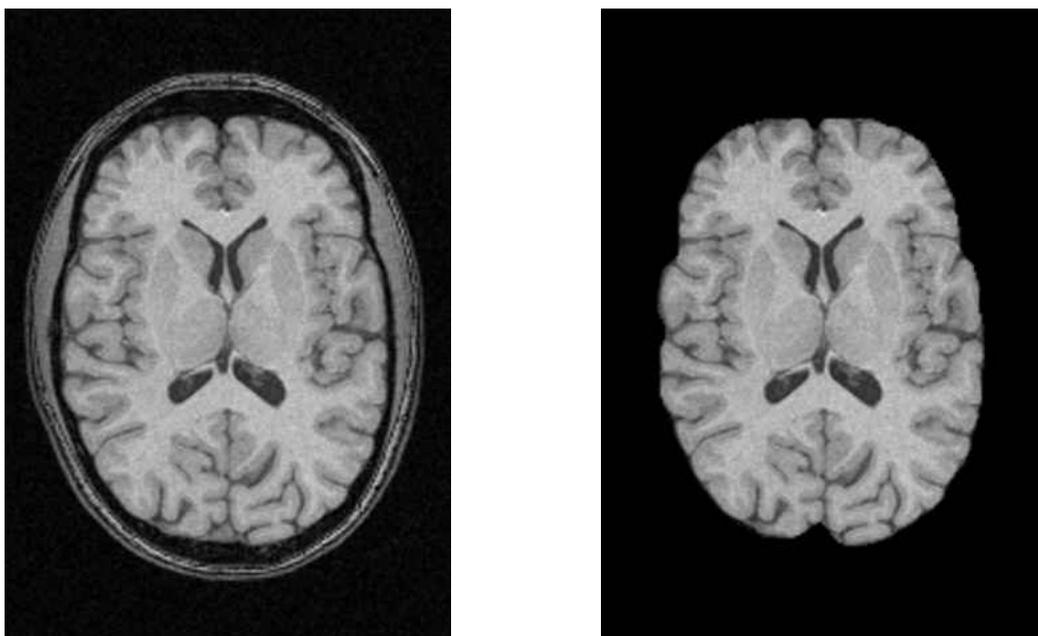
Das Stripping wurde in den Original-MRT-Bildern durchgeführt, d.h. vor der Coregistrierung auf das MRT-Template. Die höhere Auflösung in den Originalbildern ermöglichte hier eine genauere Separation von Nicht-Hirnstrukturen.

Der beim Preprocessing der nicht-editierten MRT-Bilder erhaltene mat-File, der aus der 6-Parameter-Coregistrierung von nicht-editiertem MRT auf das MRT-Template vorlag, wurde kopiert und entsprechend so umbenannt, dass er von SPM nun als mat-File zu den stripped MRT-Bildern gelesen wurde. Die Verwendung des mat-Files aus dem

Preprocessing wurde notwendig, da eine 6-Parameter-Transformation (Parametereinstellung: Coregister & Reslice) des gestrippten MRT auf das MRT-Template nicht zum selben Resultat hinsichtlich der Schichtung des bearbeiteten und nicht bearbeiteten Gehirnes führte. Dies hätte die Nutzung der zuvor definierten individuellen VOIs unmöglich gemacht. Da es sich jedoch beim nicht-gestrippten und gestrippten MRT-Bild um denselben Probanden und somit dasselbe Gehirn handelte, kann dieser Schritt der Verwendung des im Preprocessing errechneten mat-Files als zulässig angesehen werden. Um schließlich die dieser Arbeit zu Grunde liegende einheitliche Voxelgröße von  $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ mm}^3$  zu erhalten, wurden die editierten MRT-Bilder zuletzt noch resliced. Die Coregistrierung der PET-Uptakebilder auf die gestrippten MRT-Bilder erfolgte nun analog der zweiten Methode nach Ashburner (C2).

#### **C5: Methode nach Woods / AIR-Algorithmus. Individuelle VOI-Definition im Probanden-MRT.**

Im Gegensatz zur SPM-Coregistrierungsroutine, die komplett automatisiert mit unbearbeiteten MRT-Bildern arbeitet, ist für die Anwendung des von Woods entwickelten Algorithmus „Automated Image Registration“ (=AIR) eine Separation von Kopfschwarte, Schädelknochen und Meningen erforderlich [8]. Zwar hatten Pfluger et al. [7] festgestellt, dass es zwischen segmentierten und unsegmentierten MRT-Bildsätzen bei der Verwendung des AIR-Algorithmus nur geringe Ergebnisunterschiede gibt. Trotzdem sollte für diese Arbeit entsprechend den Anforderungen von Woods et al. vorgegangen werden.



**Abb. 7:** Individuelles MRT von Proband 3451 links nativ und rechts nach erfolgtem manuellem Stripping.

Der AIR-Algorithmus arbeitet ähnlich der SPM-Coregister-Default-Einstellung „Mutual Information“ auf Voxelbasis. Er teilt das Gehirn im MRT-Bild in 256 Anteile basierend auf den Voxelintensitäten ein und versucht dann in einem iterativen Prozess, eine maximale Uniformität der PET-Voxelwerte innerhalb dieser Anteile zu erreichen. Dies geschieht unter der Annahme, dass jedes Voxel einer bestimmten Grauintensität, das im MRT ein bestimmtes Gewebe repräsentiert, einen bestimmten korrespondierenden Voxelwert im PET hat, wobei alle Voxel gleichen Wertes idealerweise dasselbe Gewebe repräsentieren sollen. Damit diese Vermutung bestmöglich zutreffen konnte, musste das zuvor in Methode C4 beschriebene Stripping erfolgen, da beispielsweise Knochen und Hintergrund im T1-gewichteten MRT zum Teil ähnliche Voxelwerte aufweisen, was zu Fehlregistrierungen führen kann. Eine Entfernung nicht-enzephalischer Strukturen im PET ist für die Verwendung des Woods'schen AIR-Algorithmus nicht notwendig und wäre aufgrund der im Vergleich zum MRT geringen Auflösung des PET sicherlich auch nicht problemlos durchzuführen.

Für die Verwendung des AIR-Algorithmus war es zunächst erforderlich, für Subjekt und Objekt einen Voxel-Ursprung von 0 0 0 mittels MRICro festzulegen. Außerdem mussten die PET- und MRT-Daten im 16bit-Format vorliegen. Anschließend waren zwei Schwellenwerte für die Voxelwerte zu definieren, wobei diejenigen Voxel, die diese Thresholds ( $t_1$ ,  $t_2$ ) unterschritten, seitens des Algorithmus während der Coregistrierung keine Berücksichtigung fanden. Hierbei ist  $t_1$  der Schwellenwert für den sogenannten Standard-File, auf den coregistriert wird, in unserem Falle also das MRT.  $T_2$  ist derjenige Wert für den Reslice-File, also das zu transformierende PET [34]. Entsprechend der Anleitung von Woods et al. wurden für diese Arbeit  $t_1$  und  $t_2$  jeweils auf einen Wert von 55 festgelegt. Es wurde eine 6-Parameter-Coregistrierung durchgeführt, wobei auch hier das jeweilige PET auf das zugehörige MRT bewegt wurde. Mittels XmedCon wurden das Ergebnis vom von AIR verwendeten Signed-Format in das Unsigned-Format konvertiert.

Im Rahmen der Anwendung des AIR-Algorithmus kam es zu einer Umskalierung der Voxelwerte im PET. Zur Bestimmung des Faktors, um den die Voxelwerte neu skaliert wurden, erfolgte mittels des VOI-Tools von PMOD die Festlegung eines Schwellenwertes von 5 Prozent des maximalen Voxelwertes. Alle Voxel, deren Wert unterhalb dieser Schwelle lagen, wurden automatisch entfernt. Dies geschah, um außerhalb des Gehirns liegende Voxel und den marginalen Anteil der Corona zu entfernen. Sie sollten nicht in die Berechnung des Skalierungsfaktors einfließen. Zu dessen Berechnung wurde anschließend eine das gesamte Gehirn umfassende rechteckige VOI gezeichnet und für jeden Probanden die Voxelwertsumme für die PET-Bilder nach Anwendung der Methode nach Woods und der Methode A2 bestimmt. Die Division der Voxelwertsumme der Methoden C5 durch die Voxelwertsumme der

Methode A2 ergab den notwendigen Skalierungsfaktor für jeden Probanden. Mit diesem Skalierungsfaktor wurden die Ergebnisse der Methode C5 multipliziert, um die Vergleichbarkeit mit den anderen Methoden zu gewährleisten.

Zudem war es für die VOI-Auswertung notwendig, den Ursprung der, wie oben erläutert, für die Bearbeitung mit dem AIR-Algorithmus geändert werden musste, wieder auf den ursprünglichen Wert zurückzusetzen.

### 3.9 Visuelle Auswertung

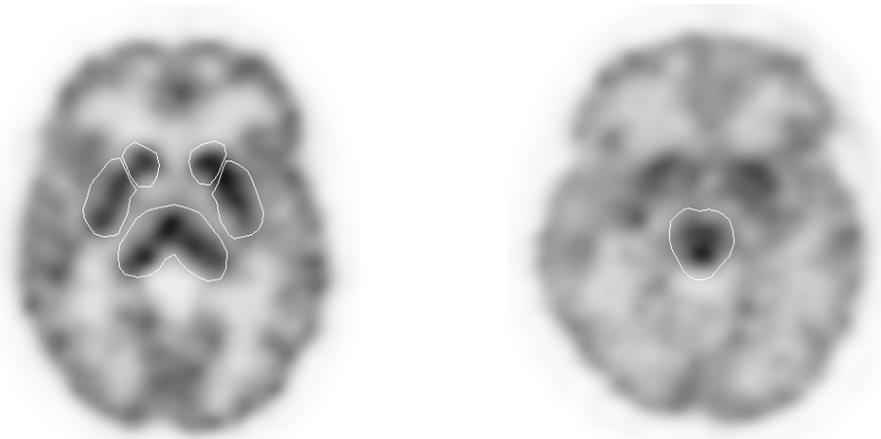
Nach erfolgter Normalisierung (Methoden A1 bis A4, B1 und B2) bzw. Coregistrierung (Methoden C1 bis C5) wurden die zuvor im PET- (Methoden A1 bis A4) oder MRT-Template (Methoden B1 und B2) bzw. individuell (Methoden C1 bis C5) definierten VOIs in die PET-Bilder kopiert und deren Lage zunächst visuell beurteilt. Dabei wurde die VOI-Lage auf einer Skala von 1 bis 3 benotet. Die Note 1 wurde hierbei für eine VOI-Lage vergeben, die keiner weiteren individuellen Anpassung bedurfte hätte. Hätte bei gegebener VOI-Lage eine geringfügige Anpassung zu einer optimalen VOI-Lage geführt, wurde die Note 2 vergeben. Eine Note 3 schließlich entsprach einer VOI-Lage, die in erheblichem Maße von der Zielregion in der axialen Ebene abwich. Beispielhaft zeigen die Abbildungen 8 bis 15 einige Coregistrierungs- bzw. Normalisierungsergebnisse gezeigt werden. Für alle gezeigten Abbildungen gilt die radiologische Konvention: die rechte Hirnhälfte ist links abgebildet und umgekehrt.



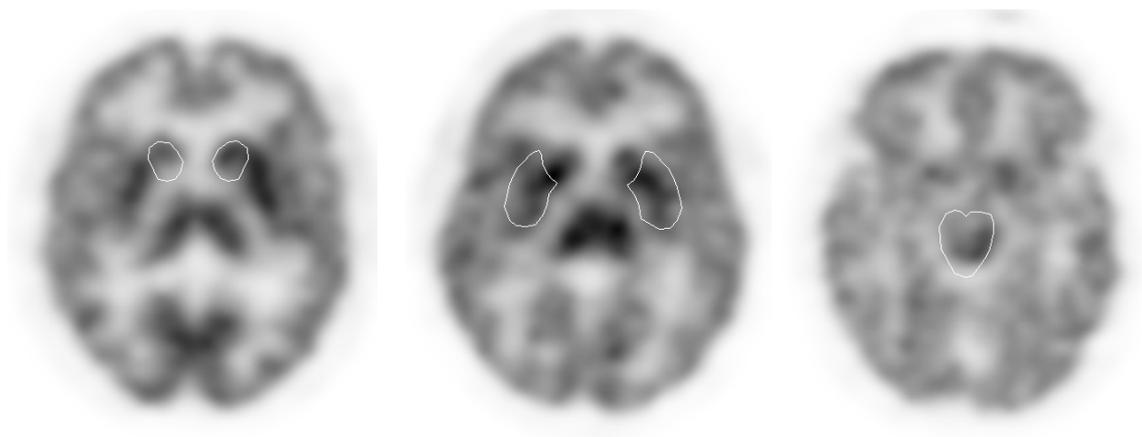
**Abb. 8:** Mit 1 benotetes Ergebnis einer nichtlinearen Normalisierung (Methode A2) am Beispiel des Probanden 3295. Kreis-VOIs im Mesencephalon (links) und im Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus (rechts).



**Abb. 9:** Mit 2 benotete Ergebnisse einer affinen Normalisierung (Methode A1). Die Caudatus-VOIs (links, Proband 3451) erscheinen zu weit occipital. Die rechte Putamen-VOI (mitte, Proband 3246) erscheint zu weit lateral gelegen. Die Thalamus-VOI (rechts, Proband 3359) erscheint rechtsseitig zu weit medial, linksseitig zu weit lateral gelegen.



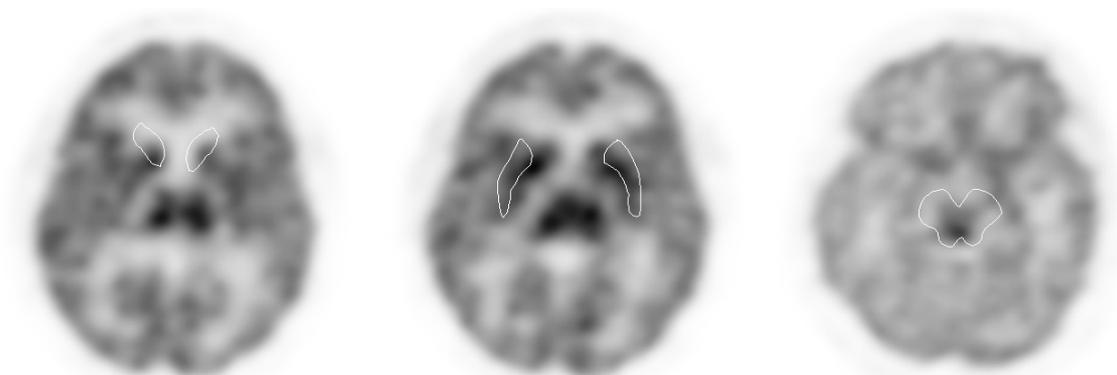
**Abb. 10:** Optimales (Note 1) nichtlineares Normalisierungsergebnis (Methode A4). Large-VOIs im Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus (links, Proband 3295) und im Mesencephalon (rechts, Proband 3295).



**Abb. 11:** Mit 2 benotete Ergebnisse der Large-VOI-Methoden. Deutlich zu weit occipitomediale Caudatus-VOI-Lage (links, Methode A3, Proband 3360) v.a. rechtsseitig. Putamen-VOI (mitte, Methode A4, Proband 3329) rechtsseitig zu weit lateral, außerdem occipitale Putamenanteile nicht erfassend. Mesencephalon-VOI (rechts, Methode A3, Proband 3359) zu weit rechtslateral.



**Abb. 12:** Sehr gute Resultate (Note 1) der Methoden B1 und B2 am Beispiel des Probanden 3451. Die Lage und Form der Caudatus- (links, Methode B1), Putamen- (mitte, Methode B2) und Thalamus-VOI (rechts, Methode B2) sind annähernd optimal.



**Abb. 13:** Mäßige Resultate der Methoden B-Methoden. Vor allem die Caudatus-VOI rechts (links, Methode B1, Proband 3344) ist zu weit frontal platziert (Note 3), die linke VOI liegt etwas besser. Die Putamen-VOIs (mitte, Methode B1, Proband 3344) erscheinen beidseits zu weit lateral (Note 3). Die Mesencephalon-VOI (links, Methode B2, Proband 3329) offenbart ihre Schwäche trotz angemessener Lage in einer unzureichend genauen Erfassung der wirklich akquirierenden Mittelhirnbereiche (Note 2).



**Abb. 14:** Gute und sehr gute Resultate der C-Methoden. Die rechte Caudatus-VOI (links, Methode C2, Proband 3451) erscheint dennoch zu weit frontal platziert (Note 2). Die Putamen-VOIs (mitte, Methode C2, Proband 3451) umfassen nicht die gesamte traceranreichernde Putamenregion (Note 2). Die Thalamus-VOIs (rechts, Methode C2, Proband 3295) liegen annähernd optimal (Note 1).



**Abb. 15:** Mäßige Resultate der C-Methoden. Die Caudatus-VOIs (links, Methode C2, Proband 3344) liegen insgesamt zu weit frontomedial (Note 3). Die linke Putamen-VOI (rechts, Methode C2, Proband 3344) ist erheblich zu weit lateral platziert (Note 3).

### 3.10 Statistische Analyse

Folgende Hypothese sollte überprüft werden:

In der Klinik für Nuklearmedizin des UKE erfolgt die VOI-Auswertung von PET-Untersuchungen mit dem Serotonin-Transporterliganden [ $^{11}\text{C}$ ](+)McN5652 durch stereotaktische Normalisierung von individuellem PET auf ein PET-Template. Dieses Verfahren ist dem in der Literatur populären Goldstandard einer individuellen VOI-Definition im MRT gleichwertig. Dies gilt für sowohl für individuelle VOI-Techniken, die mit SPM99 durchgeführt werden, als auch für solche, für die der weit verbreitete AIR-Algorithmus angewandt wird.

Diese Vermutungen wurden mittels unterschiedlicher statistischer Tests überprüft.

Grundsätzlich werden parametrische und nicht parametrische Tests unterschieden. Erstere kommen zur Anwendung, wenn vorausgesetzt werden kann, dass die Verteilung der Testvariablen einer Normalverteilung entsprechend einer Gauß'schen Glockenkurve folgen. Ist dies nicht der Fall, kommen nicht-parametrische Tests zur Anwendung. Ein Test, der die Hypothese einer Normalverteilung einer Variablen überprüft, ist der Kolmogorov-Smirnov-Test. Dabei wird die Wahrscheinlichkeit  $p$  berechnet, mit der bei zugrunde liegender Normalverteilung die zu beobachtende Werteverteilung erhalten wird. Bei geringer Wahrscheinlichkeit (zumeist  $p \leq 2\alpha = 0,05$ ) wird diese Hypothese verworfen. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde überprüft, ob die Uptake-Werte normalverteilt sind, um zu entscheiden, ob parametrische oder nicht parametrische Verfahren zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten zur Anwendung kommen müssen.

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient stellt ein normiertes Maß für die Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs dar. Er kann zwischen +1 (gleichsinniger Zusammenhang) und -1 (gegensinniger Zusammenhang) liegen und ist dimensionslos. Je näher der Korrelationskoeffizient  $r$  an  $\pm 1$  liegt, desto größer ist der lineare Zusammenhang, der nicht gleichbedeutend ist mit einem kausalen Zusammenhang. Ein nahe 0 liegender Wert für  $r$  lässt vermuten, dass kein Zusammenhang besteht. Durch Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten sollte ermittelt werden, in wieweit die unterschiedlichen Methoden ähnliche Messwerte lieferten.

Von verbundenen oder paarigen Stichproben spricht man, wenn jeder Wert der einen Stichprobe mit einem Wert der anderen Stichprobe inhaltlich ein Paar bildet, beispielsweise bei zwei Messreihen derselben Gruppe. Der t-Test liefert dabei die Wahrscheinlichkeit  $p$ , die beobachteten (oder größere) Unterschiede in den Messwerten zwischen beiden Gruppen zu erhalten, obwohl in beiden Gruppen die gleiche Verteilung zugrunde liegt. Bei kleiner Wahrscheinlichkeit (im allgemeinen  $p \leq 0,05$ ) sind die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant, d.h. wahrscheinlich „echt“ und nicht zufällig. Zeigt sich also beim Vergleich zweier Gruppen ein unter dem Signifikanzniveau liegender  $p$ -Wert, geht man von einem Unterschied in beiden Gruppen hinsichtlich der untersuchten Variablen aus. Es sollte also mittels des t-Tests untersucht werden, ob die Unterschiede in den Uptake-Werten der verschiedenen VOI-Techniken statistisch signifikant waren

Vergleicht man eine Vielzahl von Stichproben mittels des t-Tests miteinander, ist das Problem des mehrfachen Testens zu berücksichtigen. Bei einem Test liegt die Wahrscheinlichkeit, unter der Nullhypothese richtig zu entscheiden, bei  $1-\alpha$ . Bei 10 Tests liegt diese Wahrscheinlichkeit nur noch bei  $(1-\alpha)^{10}$ . Für  $\alpha=5\%$  sind dies 60%, d.h. die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art (bei richtiger Nullhypothese Entscheidung für Alternativhypothese) beträgt 40 %. Daher ist es bei multiplem Testen ratsam, die Bonferroni-Korrektur zu verwenden und die Irrtumswahrscheinlichkeit für jeden einzelnen Test auf  $\alpha/k$  festzulegen.

Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Methoden aufzuzeigen, wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewandt. Dabei machte das durchgeführte multiple Testen die Anwendung der Bonferroni-Korrektur notwendig. Für den Vergleich der 11 Methoden waren 55 Tests notwendig ( $11! / 2! \times 9!$ ) bei  $n=36$  (9 Probanden, 4 VOIs). Nach Anwendung auf das allgemein übliche Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  ergab sich ein Bonferroni-korrigiertes neues Signifikanzniveau von  $\alpha=0,001$ .

Alle statistischen Auswertungen wurden mit der Software SPSS 10.0.7 für Windows 2000 durchgeführt.

### **3.11 Korrelation zwischen statistischer und visueller Auswertung**

Um das mögliche Vorliegen einer Korrelation zwischen visueller und statistischer Auswertung zu überprüfen, wurde für jede Zielregion die über die 9 Probanden gemittelten Uptake- und Notenwerte für die 11 Verfahren in einem Punktwolkendiagramm gegeneinander aufgetragen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Visuelle Auswertung

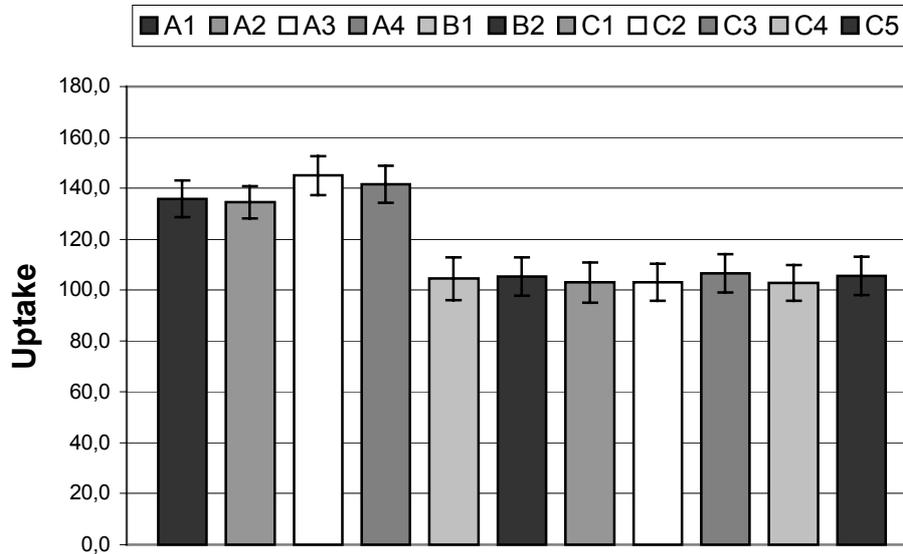
**Tab. 7:** Ergebnisse der Benotung der VOI-Lagen für die einzelnen Verfahren und Regionen und Mittelwerte (MW) für die Regionen und Verfahren.

	Caudatus	Putamen	Thalamus	Mesencephalon	MW
<b>A1</b>	1,7	1,8	1,2	1,6	1,6
<b>A2</b>	1,4	1,3	1,2	1,4	1,3
<b>A3</b>	1,6	1,6	1,2	1,8	1,6
<b>A4</b>	1,2	1,3	1,0	1,4	1,2
<b>B1</b>	2,0	2,0	1,9	2,0	2,0
<b>B2</b>	1,7	1,9	1,9	2,0	1,9
<b>C1</b>	2,3	2,2	2,0	2,0	2,1
<b>C2</b>	2,2	2,4	1,9	2,0	2,1
<b>C3</b>	1,9	2,0	1,9	2,0	2,0
<b>C4</b>	1,7	1,8	1,8	1,9	1,8
<b>C5</b>	2,0	1,9	1,9	2,0	2,0
<b>MW</b>	1,8	1,8	1,6	1,8	--

Tabelle 7 zeigt, dass die Methoden A1 bis A4 visuell die besten Resultate lieferten, wobei die Methoden A2 und A4, die jeweils nichtlineare Transformationen umfassten, durchschnittlich um 0,3 bzw. 0,4 Notenpunkte besser bewertet wurden als die jeweilige Vergleichsmethode A1 und A3. Die Methoden B1 und B2 lieferten visuell bewertet ähnliche Ergebnisse im Bereich der Note 2. Selbiges galt auch für die Methoden C1 bis C5, wobei die Methode C4 in der visuellen Bewertung mit der Durchschnittsnote 1,8 im Mittel etwas besser eingestuft wurde.

## 4.2 Statistische Auswertung

Die gemittelten Uptake-Werte sind mit Standardabweichungen in Tabelle 8 angegeben und als Balkendiagramme für die jeweilige Hirnregion in den Abbildungen 16 bis 19 gezeigt.



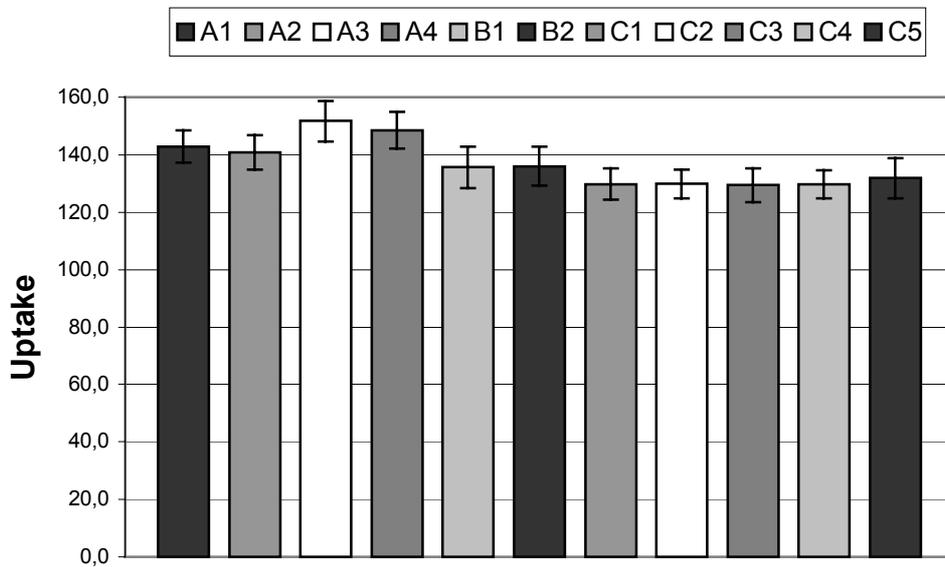
**Abb. 16:** Uptake-Werte und Standardabweichungen im Nucleus caudatus.

**Tab. 8:** Uptake-Mittelwerte mit Standardabweichungen für die einzelnen Regionen und Verfahren.

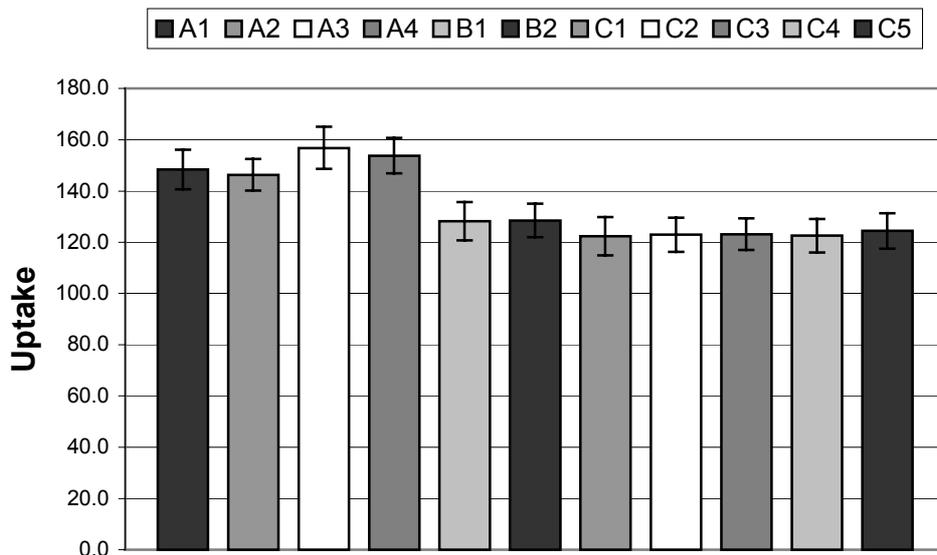
	Nucleus caudatus	Putamen	Thalamus	Mesencephalon
A1	135,9±7,3	142,8±5,5	148,5±7,7	136,0±11,6
A2	134,5±6,4	140,9±6,0	146,4±6,2	132,1±10,1
A3	145,0±7,6	151,7±7,0	156,8±8,2	142,8±9,7
A4	141,6±7,3	148,5±6,3	153,8±6,9	139,1±8,8
B1	104,5±8,5	135,7±7,3	128,2±7,5	106,3±6,4
B2	105,3±7,5	136,1±6,9	128,5±6,6	104,2±6,1
C1	103,0±7,8	129,8±5,4	122,4±7,5	100,3±6,5
C2	103,1±7,3	129,9±5,0	123,0±6,7	102,8±5,5
C3	106,6±7,6	129,4±5,8	123,2±6,2	102,7±6,0
C4	102,8±7,1	129,8±4,9	122,6±6,5	103,2±6,0
C5	105,6±7,5	131,9±7,0	124,5±6,9	104,9±9,1

Die Methoden A3 und A4 zeigten im Mittel die höchsten Uptake-Werte in allen vier VOIs. Dabei waren die VOI-Werte alle Regionen betreffend bei A3 noch etwas gegenüber A4 erhöht. Die nächstgeringeren Werte lieferten die Methoden A1 und A2,

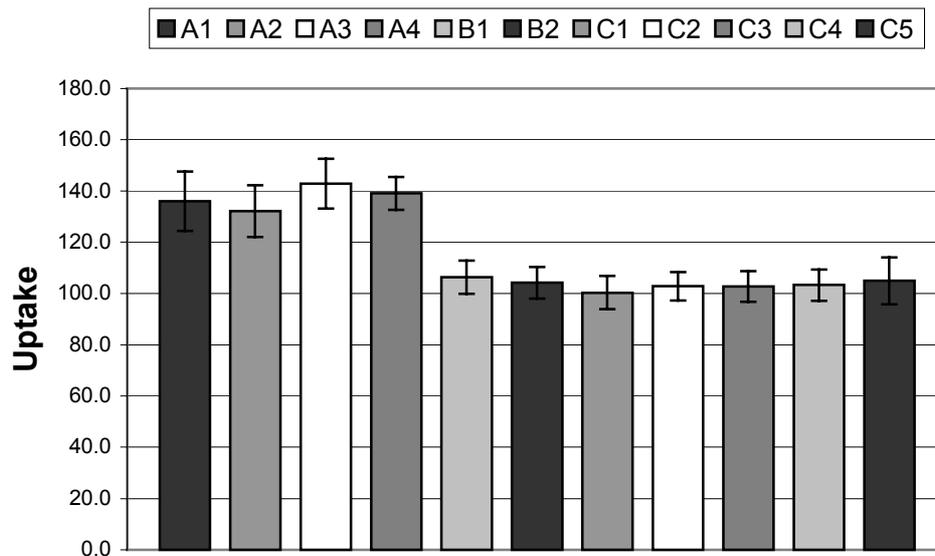
wobei die Werte der Methode A1 gegenüber denen der Methode A2 in allen vier Regionen erhöht waren. Gegenüber den Werten der Methoden C1 bis C5, bei denen untereinander kaum Unterschiede deutlich wurden, lieferten die Methoden B1 und B2 im Mittel für alle vier Regionen etwas höhere Uptake-Werte.



**Abb. 17:** Uptake-Werte und Standardabweichungen im Putamen.



**Abb. 18:** Uptake-Werte und Standardabweichungen im Thalamus.



**Abb. 19:** Uptake-Werte und Standardabweichungen im Mesencephalon.

Es zeigte sich, dass die Methoden A1 bis A4 untereinander statistisch signifikant voneinander verschieden waren (Tabelle 9). Genauso signifikant waren die Unterschiede Methoden A1 bis A4 gegenüber allen anderen Verfahren B1 und B2 sowie C1 bis C5 (alle  $p=0,000$ ). Für die Methoden B1 und B2 untereinander konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,441$ ). Ebenfalls nicht signifikant waren die Unterschiede dieser Methoden gegenüber den Methoden C3 (B1: $p=0,003$ ; B2: $p=0,002$ ) und C5 (B1: $p=0,081$ ; B2: $p=0,096$ ). Für die Methoden C1 bis C5 konnten keine signifikanten Unterschiede untereinander festgestellt werden. Einzig zwischen den Methoden C1 und C3 bestand ein gerade noch signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ).

**Tab. 9:** p-Werte des t-Tests für die Uptake-Werte der Probanden in allen VOIs. (\*)=Werte auf dem Niveau  $p \leq 0,05$  korrigiert signifikant.

	A1	A2	A3	A4	B1	B2	C1	C2	C3	C4	C5
A1	-	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
A2	0,000*	-	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
A3	0,000*	0,000*	-	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
A4	0,000*	0,000*	0,000*	-	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
B1	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	-	0,441	0,000*	0,000*	0,002	0,000*	0,081
B2	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,441	-	0,000*	0,000*	0,003	0,000*	0,096
C1	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	-	0,029	0,001	0,136	0,007
C2	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,029	-	0,007	0,683	0,024
C3	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,002	0,003	0,001*	0,007	-	0,009	0,265
C4	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,136	0,683	0,009	-	0,008
C5	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,081	0,096	0,007	0,024	0,265	0,008	-

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Es konnte Normalverteilung für die verschiedenen Methoden angenommen werden kann.

Tabelle 11 zeigt die Korrelationskoeffizienten für die verschiedenen Methoden untereinander.

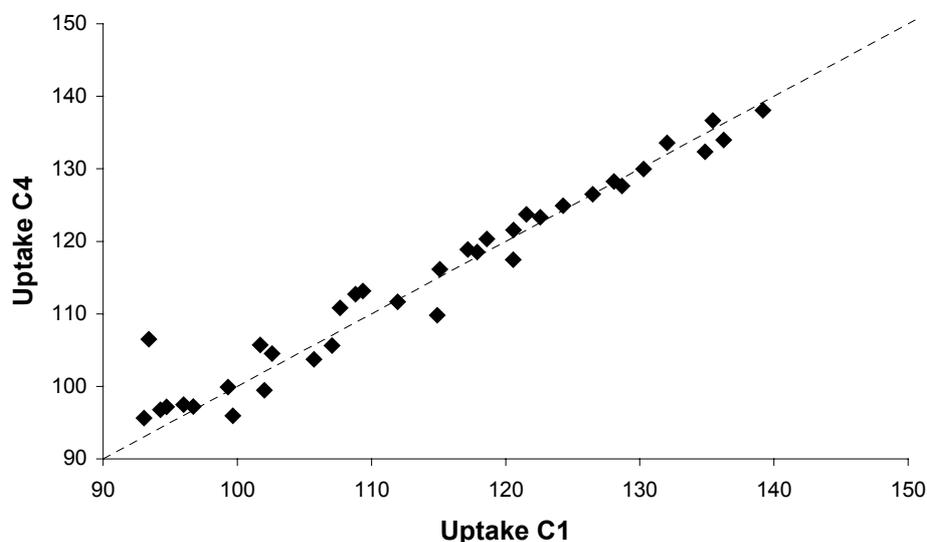
**Tab. 10:** Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf mögliche Normalverteilung der Uptake-Werte.

Methoden	A1	A2	A3	A4	B1	B2	C1	C2	C3	C4	C5
Signifikanz	0,796	0,977	0,963	0,998	0,719	0,64	0,858	0,845	0,94	0,874	0,909

**Tab. 11:** Korrelation nach Pearson. Alle Werte waren auf dem Niveau  $p \leq 0,05$  korrigiert (2-seitig) signifikant.

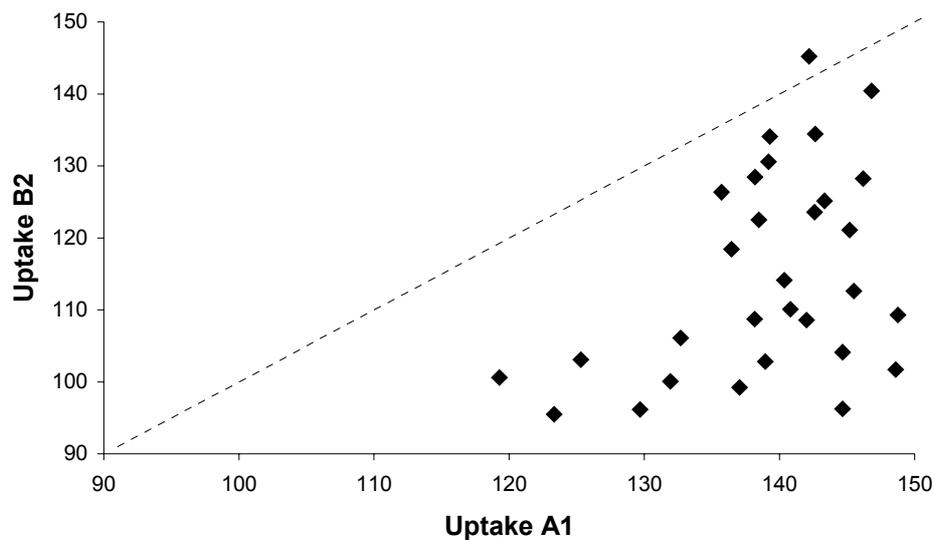
	A1	A2	A3	A4	B1	B2	C1	C2	C3	C4	C5
A1	1	0,90	0,9	0,89	0,62	0,60	0,66	0,66	0,69	0,65	0,62
A2	0,90	1	0,95	0,98	0,74	0,73	0,74	0,74	0,77	0,74	0,68
A3	0,90	0,95	1	0,98	0,70	0,69	0,72	0,73	0,76	0,72	0,68
A4	0,89	0,98	0,98	1	0,74	0,73	0,75	0,75	0,79	0,75	0,69
B1	0,62	0,74	0,70	0,74	1	0,99	0,94	0,96	0,94	0,96	0,89
B2	0,60	0,73	0,69	0,73	0,99	1	0,96	0,97	0,96	0,97	0,92
C1	0,66	0,74	0,72	0,75	0,94	0,96	1	0,99	0,97	0,98	0,93
C2	0,66	0,74	0,73	0,75	0,96	0,97	0,99	1	0,98	1	0,96
C3	0,69	0,77	0,76	0,79	0,94	0,96	0,97	0,98	1	0,98	0,93
C4	0,65	0,74	0,72	0,75	0,96	0,97	0,98	1	0,98	1	0,96
C5	0,62	0,68	0,68	0,69	0,89	0,92	0,93	0,96	0,93	0,96	1

Wie Tabelle 10 zu entnehmen ist, korrelierten alle Methoden positiv miteinander. Besonders stark war der lineare Zusammenhang innerhalb der Methoden A1 bis A4, B1 und B2 sowie C1 bis C5 ausgeprägt. Der Korrelationskoeffizient  $r$  lag innerhalb der drei Gruppen zwischen 0,9 und 0,98. Außerhalb dieser Gruppen korrelierten in diesem Maße nur die Methoden B1 und B2 mit denen von C1 bis C5 miteinander. Werte zwischen 0,7 und 0,79 nahm  $r$  für die Korrelation der Methoden A2 bis A4 mit den Methoden B1 und B2 sowie C1 bis C4 an (Ausnahme:  $r=0,69$  für A3 / B2). Den geringsten gleichsinnigen Zusammenhang ( $r$ -Werte zwischen 0,60 bis 0,69) wies die Methode A1 mit den Methoden B1 und B2 (siehe Abbildung 21) und außerdem C1 bis C5 auf. Ähnlich verhielt es sich mit der Korrelation von C5 mit A1 bis A4.



**Abb. 20:** Positive Korrelation zwischen Methoden C1 und C4. Der gleichsinnige Zusammenhang war bei einem  $r$ -Wert von 0,98 deutlich ausgeprägt. Die Punkte lagen beidseits in geringem Abstand nahe der gestrichelten Identitätslinie (für  $C1=C4$ ).

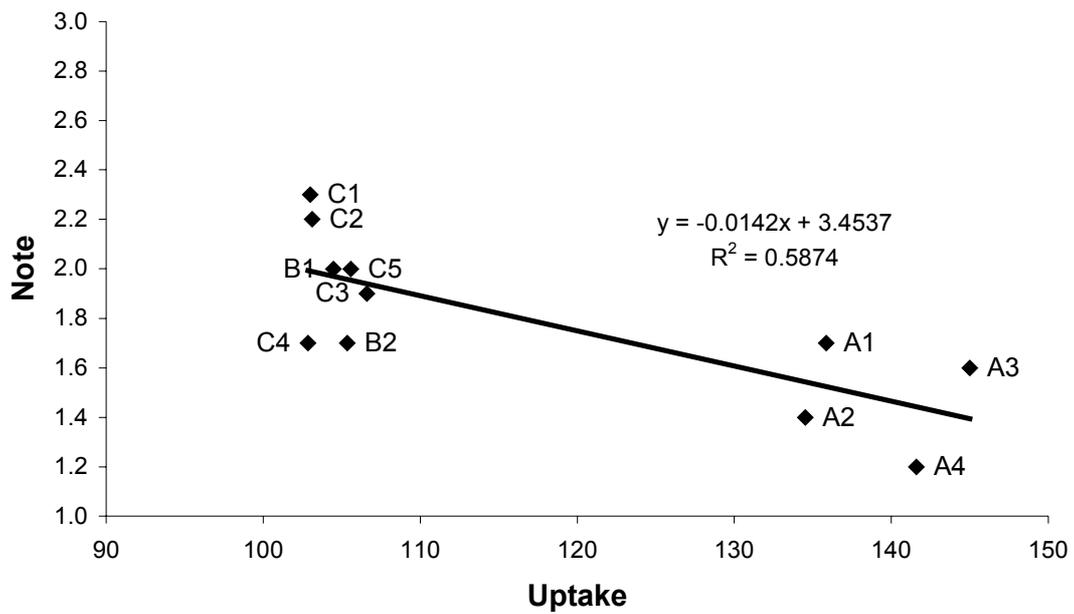
Abbildung 20 zeigt exemplarisch für eine hohe Korrelation das Streudiagramm für die Methoden C1 und C4. Abbildung 21 zeigt das Streudiagramm für die Methoden A1 und B2 beispielhaft für zwei Methoden, deren Werte in geringerem Maße miteinander korrelierten.



**Abb. 21:** Positive Korrelation zwischen den Methoden A1 und B2. Der gleichsinnige Zusammenhang war bei einem r-Wert von 0,6 verhältnismäßig gering im Vergleich zu den anderen Methoden ausgeprägt. Die Punkte befanden sich fast ausnahmslos unterhalb der gestrichelten Identitätslinie (für  $A1=B2$ ) in z.T. erheblichem Abstand.

### 4.3 Korrelation zwischen statistischer und visueller Auswertung

Für alle Regionen zeigte sich ein gegenseitiger Zusammenhang zwischen der Höhe des Uptake-Wertes und der Zunahme des Notenwertes. Eine schlechte Benotung korrelierte also mit einem geringen Uptake-Wert. Exemplarisch verdeutlicht dies Abbildung 22 für den Nucleus caudatus: die B- und C-Methoden wiesen Uptake-Werte im Bereich 100 bis 110 auf und eine Benotung von 1,7 oder darüber. Die A-Methoden hingegen zeigten Uptake-Werte im Bereich 135 bis 145 und Benotungen unterhalb 1,7.



**Abb. 22:** Korrelation zwischen Benotung und Uptake im Nucleus caudatus. Es zeigte sich, dass ein hoher Uptake-Wert mit einer guten Benotung korrelierte.

## 5. Diskussion

### 5.1 Ziel und Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war der Vergleich verschiedener Verfahren zur Coregistrierung bzw. Normalisierung und VOI-Definition bei der Auswertung von PET-Untersuchungen an 9 Probanden mit dem Serotonintransporter-Liganden [ $^{11}\text{C}$ ](+)McN5652. Da die zu einer idealen Coregistrierung führenden Transformationsparameter unbekannt waren, wurde die VOI-Lage visuell beurteilt und die statistische Auswertung der VOI-Uptake-Werte zur Bewertung der Qualität des Coregistrierungsverfahrens herangezogen.

Von den insgesamt 11 Verfahren wurden 10 mittels des Softwarepaketes SPM99 durchgeführt. Bei dem 11. Verfahren handelte es sich um eine 6-Parameter-Rigid-Body-Coregistrierung durchgeführt mit dem AIR-Algorithmus. Bei beiden Coregistrierungsroutinen handelt es sich um weit verbreitete Verfahren zum Matching von PET- und MRT-Bildsätzen.

Kiebel et al. [4] publizierten einen Vergleich einer 6-Parameter-Rigid-Body-Coregistrierung jeweils durchgeführt mit AIR (Version 2.03) und SPM95. Sie verwendeten hierfür 32 simulierte PET-Bilder, die sie aus T1-gewichteten MRT-Bildern erstellten und coregistrierten diese anschließend wieder aufeinander. Die für die Coregistrierung von PET- und MRT-Bildsätzen mit dem AIR-Algorithmus notwendigen gestrippten MRT-Bildsätze coregistrierten sie zusätzlich noch mit SPM aufeinander. Sie zeigten dabei die Gleichwertigkeit beider Methoden für die durchgeführte Rigid-Body-Coregistrierung. Allerdings stellten sie auch fest, dass sich für die SPM-Coregistrierung durch Entfernung nicht-enzephalischer Strukturen eine Verbesserung des Ergebnisses erzielen ließ. Dies führten sie auf die Beobachtung zurück, dass es bei SPM z.T. zu Fehlklassifikationen im Rahmen der Segmentierung kam.

Willendrup et al. [5] verglichen SPM99 mit AIR (Version 5.0) sowie zwei von ihnen entwickelten Verfahren zur interaktiven Coregistrierung ebenfalls mit Hilfe von simulierten PET-Bildsätzen. Auch sie beobachteten eine Gleichwertigkeit von SPM und AIR, fanden allerdings eine Überlegenheit der interaktiven Methoden gegen über den beiden automatischen Verfahren und erklärten, dass bei Unkenntnis der wahren Transformationsparameter einer Coregistrierung der Mittelwert manueller Coregistrierungen verschiedener Anwender bzw. wiederholter Anwendungen als Goldstandard benutzt werden kann.

Ähliches zeigten auch Pfluger et al. [7] bei dem Vergleich von AIR mit der von ihnen durchgeführten interaktiven Coregistrierung sowie einem oberflächenbasierten

Verfahren, angelehnt das von Pelizzari et al. [35] entwickelte „Hat to head“-Coregistrierungsverfahren.

West et al. [9] demonstrierten im Rahmen des Vanderbilt-Projektes, dass AIR für eine retrospektive PET-MRT-Rigid-Body-Coregistrierung eine Genauigkeit annähernd der prospektiven Verfahren mit knochenimplantierten Markern erreichen kann. Insbesondere vor diesem Hintergrund war der Vergleich des Woods'schen Algorithmus mit den verschiedenen Coregistrierungs- bzw. Normalisierungsverfahren von SPM99 in der vorliegenden Arbeit von großem Interesse.

## **5.2 Ergebnisse der visuellen und der statistischen VOI-Auswertung**

### **5.2.1 Methoden A1 bis A4**

In der zunächst durchgeführten visuellen Bewertung der VOI-Lagen erhielten die im PET-Template definierten Large-VOIs die beste Bewertung. Berücksichtigung bei der Bewertung dieses Ergebnisses muss allerdings finden, dass die Anforderungen bei dieser Form der VOI-Definition anders als bei den anderen 9 Verfahren waren: während bei den Methoden A3 und A4 die Large-VOIs bewusst großzügig um die Zielregion herum in das PET-Template gelegt wurden, um nach der Normalisierung mit möglichst hoher Wahrscheinlichkeit die gewünschte Struktur innerhalb der VOI liegend zu wissen, wurde bei den anderen Verfahren großer Wert auf eine möglichst genau der Anatomie folgende Platzierung der VOIs gelegt, die bei einer VOI-Platzierung in einem anatomisch hochauflösenden MRT aus nachvollziehbaren Gründen gegenüber dem durch starkes Rauschen und eine geringere Auflösung gekennzeichneten PET wesentlich erleichtert ist.

Interessanterweise korrelierten die Methoden A1 bis A4 in einem hohen Maße gleichsinnig miteinander. Dieselben Methoden A1 bis A4 lieferten jedoch bei der statistischen VOI-Auswertung signifikant voneinander verschiedene VOI-Werte. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass nicht nur die Entscheidung zwischen affiner und nichtlinearer Normalisierung das Ergebnis signifikant beeinflusst. Auch die Art der VOI-Auswertung ist für das Resultat bedeutsam, d.h. die VOI-Größe beeinflusst das Ergebnis auch dann signifikant, wenn in beiden VOIs die gleiche Anzahl an Voxeln zur Auswertung herangezogen wird, da es sich dabei nicht notwendigerweise um dieselben Voxel handeln muss.

Obwohl die nichtlinearen Methoden A2 und A4 visuell die höchste Benotung erhielten, führten sie zu geringeren Uptake-Werten als die affinen Methoden A1 und A3. Damit ist es offensichtlich zumindest in den Zielregionen nicht zu einem überproportionalen

verzerrenden Wachstum der Strukturen aufgrund der durchgeführten Deformationen gekommen, worauf eine Erhöhung der Uptake-Werte in diesen Regionen schließen lassen würde. Möglicherweise handelt es sich hierbei um einen Effekt der im Rahmen der Normalisierung durchgeführten Interpolation, der durch das Zulassen lokaler Deformationen in größerem Ausmaß evident wird als bei einer affinen Normalisierung.

Alle Methoden A1 bis A4 lieferten jedoch nicht nur voneinander signifikant verschiedene Uptake-Werte, sondern auch von den Methoden B1 und B2 sowie C1 bis C5. Diese Resultate zeigen, dass es grundsätzlich bedeutsam ist, ob für die statistische Auswertung bei Vorhandensein von PET- und dazugehörigen MRT-Bildsätzen eine VOI-Definition im PET-Template mit stereotaktischer Normalisierung anderen Verfahren vorgezogen wird.

Insgesamt lässt der Zusammenhang zwischen Benotung und Höhe des Uptake-Wertes vermuten, dass es sich hier um die Verfahren handelt, die unter den getesteten Methoden zur Quantifizierung von Hirn-PET-Untersuchungen zum besten Ergebnis führen (Abbildung 22). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass diese Verfahren eine größere Anzahl an Freiheitsgraden zum Matching zulassen. So scheint das Zulassen von Zooms und Shears und nicht zuletzt auch von nichtlinearen Verzerrungen einen signifikanten Vorteil vor allem gegenüber reinen Rigid-body-Transformationsverfahren auszumachen, für die nur Translation und Rotation zulässig sind.

Auch die Tatsache, dass für die Methoden A1 bis A4 keine Segmentierung in unterschiedliche Gewebetypen durchgeführt wird, könnte die für diese Methoden gefundenen besseren Ergebnisse erklären. Solche Gewebsunterscheidungen, durchgeführt als Teil der Methoden C1, C2 und eingeschränkt auch C4, sind wie Ashburner et al. [16] berichteten und Kiebel et al. [4] bestätigten, nicht selten problematisch und als Fehlerquellen unzureichender Transformationsresultate in Betracht zu ziehen.

Weiterhin sind die A-Methoden nicht abhängig von ähnlichen Grauintensitäten für Voxel des gleichen Gewebes in verschiedenen Modalitäten wie es die Methoden C3 und C5 sind [8] [18]. Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang, dass im Rahmen des Vanderbilt-Projektes der AIR-Algorithmus (Methode C5) für die MRT-PET-Coregistrierung die besten Ergebnisse lieferte, die vergleichbar mit denen prospektiver Methoden waren [9]. Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse für die A-Methoden kann mit hinreichender Sicherheit von deren Gleichwertigkeit mit dem AIR-Algorithmus ausgegangen werden und zudem eine Überlegenheit dieser Verfahren gegenüber reinen Rigid-body-Coregistrierungen vermutet werden.

### 5.2.2 Methoden B1 und B2

Für diese Methoden konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einer affinen oder nichtlinearen Normalisierungsvariante im Ergebnis zu keinem signifikanten Unterschied führt. Es besteht für beide Methoden ein gleichsinniger Zusammenhang, der als nahezu linear beschrieben werden kann. Daher besteht also nicht die Notwendigkeit einer Entscheidung zwischen den beiden Methoden, was durch die Ergebnisse der visuellen Auswertung bestätigt wurde. Auch im statistischen Vergleich von B1 und B2 mit den Methoden C3 und C5 konnte Bonferroni-korrigiert kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Diese Tendenz zeigte sich ebenfalls in der ähnlichen Benotung sowie in dem hohen Grad des gleichsinnig linearen Zusammenhangs bei der Pearson-Korrelation dieser Methoden.

Insgesamt waren die Ergebnisse der B-Methoden enttäuschend. Als Verfahren mit Anteilen aus den A- und C-Verfahren konzipiert, bewegten sich die Resultate durchweg auf dem eher niedrigen Noten- und Uptake-Werteniveau der C-Methoden. Offensichtlich bringt eine Normalisierung von individuellem MRT-Bildsatz auf MRT-Template und anschließende Anwendung der Transformationsdaten auf den individuellen PET-Bildsatz kaum Vorteile im Coregistrierungsergebnis gegenüber einer 6-Parameter-Rigid-Body-Coregistrierung. Einzig die nur einmal im Template durchzuführende VOI-Definition und der damit verbundene geringere zeitliche Aufwand gegenüber den C-Methoden kann als Vorteil dieses Verfahrens gesehen werden.

### 5.2.3 Methoden C1 bis C5

Nur die Methoden C1 und C3 lieferten gerade noch signifikant voneinander verschiedene Uptake-Werte. Alle anderen Methoden C1 bis C5 waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich voneinander. Dies macht in Verbindung mit dem großen gleichsinnig linearen Zusammenhang der Methoden deutlich, dass es im Ergebnis kaum eine Rolle spielt, welches der verschiedenen Rigid-Body-Coregistrierungsverfahren gewählt wird, um mit dem Serotonintransporter-Liganden [ $^{11}\text{C}$ ](+)McN5652 akquirierte PET-Untersuchungen auf MRT-Bildsätze zu transformieren. Dies erscheint vor allem in Hinblick auf die Erkenntnisse von West et al. [9] hinsichtlich der Coregistrierungsqualität des AIR-Algorithmus interessant: da alle mittels SPM99 durchgeführten Coregistrierungen keine vom AIR-Algorithmus signifikant verschiedenen Ergebnisse lieferten, ist dies ein Hinweis darauf, dass sich die von SPM99 angebotenen Verfahren zur Rigid-Body-Coregistrierung auf dem Niveau des AIR-Algorithmus von Woods bewegen. Somit konnte auch die Beobachtung von Kiebel et al. [4], dass die Entfernung von Haut, Schädelknochen und Meningen vor der

Anwendung der SPM-Routine zu einem besseren Coregistrierungsergebnis führt, zwar durch die Benotung gestützt werden. (Tabelle 7). Sie bestätigte sich in der statistischen VOI-Auswertung jedoch nicht.

Damit waren auch die Resultate dieser Methoden insgesamt wenig zufriedenstellend. Vor allem vor dem Hintergrund des gegenüber den A-Methoden erheblich größeren Aufwandes durch die Notwendigkeit eines zusätzlich zum PET-Bildsatz verfügbaren MRT-Bildsatzes und die damit verbundene individuelle VOI-Definition sowie das für die Methoden C4 und C5 vorzunehmende Stripping der MRT-Bildsätze unter hohem Zeitaufwand erscheinen die Ergebnisse kaum befriedigend. Sie rechtfertigen den insgesamt deutlich höheren Aufwand dieser Verfahren nicht.

### **5.3 VOI-Definition**

Mit einer Bewertung der Coregistrierungsverfahren durch die VOI-Lage im PET muss natürlich auch eine Bewertung der verschiedenen Formen der VOI-Definitionen einhergehen. Die im Rahmen der Methoden A1 bis A4 durchgeführte VOI-Definition in einem PET-Template erzielte die beste Benotung und auch die höchsten Uptake-Werte. Dass dabei die Large-VOIs mit der nachfolgenden Hottest-Voxel-Analyse die höchsten Werte lieferten, deutet darauf hin, dass durch diese großzügige VOI-Definition noch Voxel in die Analyse einfließen, die sonst keine Berücksichtigung gefunden hätten. Problematisch ist dies insbesondere im Striatum, da dort Nucleus caudatus und Putamen aufgrund der geringeren Auflösung des PET im Vergleich zum MRT zumeist nicht mit der nötigen Sicherheit voneinander abgrenzbar sind, was zu einem Trennschärfeverlust bezüglich dieser Strukturen beim Vergleich verschiedener Verfahren oder Gruppen führen kann.

Die A-Methoden zeichneten sich durch eine erhebliche Zeitersparnis gegenüber der individuellen VOI-Definition aus, weil hier die VOI-Definition nur in einem Template durchgeführt werden musste und nicht für jeden Probanden individuell. Dies traf auch für die Methoden B1 und B2 zu. Doch bei diesen Verfahren und ähnlich auch bei den Methoden C1 bis C5 zeigte sich, dass die genaue anatomische Information des MRT zwar nützlich sein kann, um eine fokale Tracermehr- oder -minderanreicherung einer bestimmten Hirnstruktur zuzuordnen. Insbesondere die visuelle Beurteilung der Coregistrierungsergebnisse wies jedoch darauf hin, dass von der Form einer Hirnstruktur im hochauflösenden MRT nicht auf dessen Form im PET geschlossen werden kann. Dies gilt insbesondere für kleine Strukturen wie dem Nucleus caudatus. Er hat anatomisch im MRT eine ellipsoide bis kommaartige Form. Demgegenüber ist seine Form im PET eher kugelförmig plump und nur wenig abgrenzbar zum Putamen. Auch seine Abgrenzung zum Vorderhorn des Seitenventrikel ist schwierig. Gerade in

diesem Bereich kommt der sogenannte Partial Volume Effect (PVE) zum tragen [36]. Er besagt, dass es in Grenzbereichen von Strukturen, die sich im PET durch eine unterschiedliche Traceranreicherung auszeichnen, zur gegenseitigen Beeinflussung der Voxelwerte kommt. Daher erschienen die anatomisch definierten Caudatus-VOIs insgesamt eher zu groß, was allerdings auch darauf hinweisen könnte, dass die SERT-Verteilung über den Nucleus caudatus nicht gleichmäßig entsprechend der anatomischen Form ist.

Im Putamen zeigte sich ebenfalls, dass seine anatomische Größe im MRT nicht seiner Tracer-Aufnahme im PET vor allem in den sich verjüngenden dorsalen Anteilen entsprach. Auch dies kann als Effekt der im Vergleich zum MRT geringeren PET-Auflösung und dem damit im Zusammenhang stehenden Recovery-Effekt erklärt werden. Natürlich muss aber auch hier ursächlich an eine ungleichmäßige SERT-Verteilung gedacht werden.

Die VOI-Definition im MRT für die Struktur Mesencephalon zeigte, dass die traceranreichernden SERT sich zum überwiegenden Teil im Bereich des Tegmentum und Tectum mesencephali befinden. Dagegen fand sich kaum eine Anreicherung im Bereich der Crura cerebri. Diese Beobachtung könnte dadurch erklärt werden, dass es sich bei den Hirnschenkeln zum überwiegenden Teil um weiße Hirnsubstanz handelt, nämlich um die kortiko-cerebellären, kortiko-spinalen und die kortiko-nucleären Bahnen. In der weißen Substanz aber finden sich keine SERT-Rezeptoren, weshalb sie z.B. von Buck et al. [29] auch als Referenzregion für SERT-freies Gewebe verwendet wurde.

Die geringste Abweichung der anatomischen von der funktionellen Darstellung ergab sich für den Thalamus. Trotz der hier bestehenden räumlichen Nähe zu den Hinterhörnern der Seitenventrikel treten die für den Nucleus caudatus beschriebenen Probleme durch den PVE in geringerem Maße auf. Dies könnte vor allem auf das größere Volumen des Thalamus zurückführbar sein.

Vor diesem Hintergrund ist verständlich, dass die intramodalen Normalisierungen der PET-Bildsätze auf ein Template die besten Ergebnisse lieferten: Hier wurden die VOIs erst zweitrangig entsprechend anatomischer Information definiert. In erster Linie orientierte sich die VOI-Definition hier an funktioneller Information des PET-Templates, das als Mittelbild aus der funktionellen Information der 9 individuellen PET-Bildsätze entstanden war.

## 5.4 Validierung und Grenzen der Aussagefähigkeit

Die Definition eines Goldstandards für eine intermodale retrospektive Coregistrierung stellt im klinischen Alltag ein Problem dar, sind doch die wahren Transformationsparameter, die zu einem korrekten Ergebnis führen, unbekannt. Auch bei der Verwendung von in beiden Modalitäten der Bildgebung sichtbaren Marken ist die Aussagefähigkeit der ermittelten Referenzwerte begrenzt. Für rein oberflächlich an die Kopfhaut angebrachte Marker wurde ein mittlerer Transformationsfehler von 1,4 mm [37] ermittelt und selbst für invasiv eingebrachte Marker ermittelten West et al. [9] im Rahmen des Evaluation of Retrospective Image Registration Projects der Vanderbilt University einen Coregistrierungsfehler von 1,7 mm. Zurückgeführt wurde dieser selbst unter optimalen Bedingungen aufgetretene Fehler vor allem auf die durch die Marker unbeeinflusste und nicht detektierte Bewegung des Gehirns im knöchernen Schädel. Bei solchen prospektiven Studien sind vor der Akquisition körperliche Eingriffe erforderlich, für die als invasive Maßnahmen eine medizinische Indikation vorliegen muss, so z.B. in der präoperativen Diagnostik neurochirurgischer Tumoreingriffe. Für rein diagnostische Ziele sowie im Rahmen von Studien sind solche Verfahren selbstverständlich obsolet.

An der Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA, wurden neun Patienten, die sich einem operativen Eingriff am Gehirn unterziehen mussten, sogenannte „Fiducial Marker“ in den Hirnschädel implantiert. Anschließend wurden Aufnahmen in drei verschiedenen Modalitäten (MRT, PET und CT) durchgeführt, wobei die Marker in allen drei Modalitäten sichtbar waren, u.a. mittels eines Positronen-Emitters im PET. Die Resultate dieser prospektiven Coregistrierung wurden von den Initiatoren als Referenzparameter genutzt. Die Marker wurden anschließend entfernt und die Bilder den verschiedenen Teilnehmern zugänglich gemacht. Auch für die vorliegende Arbeit wurde die von der Vanderbilt University zur Verfügung gestellten PET- und MRT-Bildsätze heruntergeladen und ausgewertet, vor allem im Hinblick auf die Methoden und Ergebnisse von Ashburner et al. [18] mit SPM und von Woods et al. [9] mit dem AIR-Algorithmus.

Für einige der im Rahmen des Evaluationsprojektes zur Verfügung gestellten T1-gewichteten MRT-Bilder waren die Bedingungen für eine suffiziente Segmentierung mittels SPM nicht erfüllt. Aufgrund des zum Teil geringen Kontrastes zwischen grauer und weißer Substanz kam es durch SPM zu Fehlklassifizierungen von Voxeln in den MRT-Bildern. Auch kam es vor, dass die Kontrastierung zwischen knöchernem Schädel und grauer Substanz zu gering war. In der Folge wurden vor allem occipitale Kalottenanteile als graue Substanz fehlklassifiziert, was so als Problem auch von

Ashburner et al. [18] beschrieben wurde. Derartige Missklassifizierungen führten in der anschließenden Coregistrierung zu starken Abweichungen bei der Transformation dieser Strukturen aufeinander. Als ebenso problematisch erwiesen sich die intrakraniellen Tumoren, die in einigen Fällen beträchtliche Größe angenommen hatten. Auch diese führten zu Fehlklassifikationen im Rahmen der durchgeführten Segmentierung und erschwerten die anschließende Coregistrierung. Schon die rein visuelle Kontrolle der Ergebnisse zeigte diese Problematik. So wurde auf eine Rücksendung der Bilder zur Validierung verzichtet. Dies geschah unter der Prämisse, dass die MRT-Kontrastierung für die eigenen Probanden deutlich besser war als die der Vanderbilt-Patienten. Außerdem handelte es sich bei den Probanden der Findungsstudie um hirnorganisch Gesunde ohne die bei den Vanderbilt-Patienten für die Segmentierung problematischen Hirntumoren.

In der vorliegenden Arbeit wurden in einem PET- und einem MRT-Template sowie individuell in MRT-Bildsätzen für vier im Zusammenhang mit Serotonintransporter-Liganden [ $^{11}\text{C}$ ](+)McN5652 wichtige Hirnstrukturen VOIs markiert. Die Lage dieser VOIs im PET-Bildsatz sowie deren statistische Auswertung sollte dabei zur Bewertung der Transformationsqualität der 11 verwendeten Methoden dienen. Dieses Vorgehen erlaubte keine Angaben über konkrete Abweichungen in Millimeter des Coregistrierungsergebnisses von einem „Goldstandard“, da dieser für die PET- und MRT-Bildsätze der 9 Probanden nicht bekannt war. Daher ist die Aussagekraft eines solchen Bewertungsverfahrens sicherlich begrenzt, nicht zuletzt wegen seiner Abhängigkeit von einer subjektiven Beurteilung und nicht vergleichbar mit anderen retrospektiven Evaluierungsverfahren. Aber auch diese sind, wie oben beschrieben, nicht von uneingeschränkter Aussagefähigkeit.

## **5.5 Schlussfolgerung**

Bei der Auswertung von PET-Untersuchungen mit dem Serotonintransporter-Liganden [ $^{11}\text{C}$ ](+)McN5652 wird zur Zeit in der Klinik für Nuklearmedizin eine stereotaktische Normalisierung der individuellen PET-Bildsätze auf ein PET-Template durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass dieses Vorgehen gerechtfertigt ist und einer VOI-Definition im individuellen MRT zumindest gleichwertig erscheint. Der weit verbreitete Ansatz, die VOI-Definition im individuellen MRT als Goldstandard anzusehen und eine solche Form der VOI-Definition anzustreben, konnte nicht bestätigt werden.

## 6. Zusammenfassung

Bei der Anwendung von Volume-of-Interest-Techniken (VOI) zur Quantifizierung von Positronen-Emissions-Tomographie-Untersuchungen (PET) des Gehirns hat neben der VOI-Definition insbesondere das zur Transformation der PET-Bildsätze gewählte Verfahren große Bedeutung. Ziel dieser Arbeit war der Vergleich dieser VOI-Techniken bei der quantitativen VOI-Auswertung von Hirn-PET-Untersuchungen mit dem Serotonin-Transporterliganden [ $^{11}\text{C}$ ](+)McN5652. Dabei sollte insbesondere untersucht werden, ob die in der Klinik für Nuklearmedizin eingesetzte Technik einer einmaligen VOI-Definition in einem Mittelbild aus verschiedenen individuellen PET-Bildsätzen dem allgemein in der Literatur als Goldstandard angenommenen Verfahren einer individuell vorgenommenen VOI-Definition im individuellen MRT vergleichbare Ergebnisse liefert.

Es lagen MRT- und PET-Bildsätze von 9 Probanden vor. Für diese 9 Probanden wurden in vier Hirnregionen (Nucleus caudatus, Putamen, Thalamus und Mesencephalon) VOIs definiert und die durch Anwendung unterschiedlicher VOI-Techniken erzielten Ergebnisse verglichen. Dies geschah durch visuelle Beurteilung der Qualität der VOI-Lage im individuellen MRT und durch statistische Auswertung der Uptake-Werte in den VOIs.

Es zeigte sich, dass Methoden, bei denen eine Transformation des individuellen PET-Bildsatzes in einen Standardraum (stereotaktische Normalisierung) eines PET-Templates (Mittelbild) stattfand, sowohl bei der visuellen als auch bei der statistischen Auswertung die besten Resultate lieferten. Demgegenüber führten solche Methoden, bei denen die individuellen MRT-Bildsätze auf ein MRT-Template stereotaktisch normalisiert wurden, zu durchweg schlechteren Resultate sowohl bei der visuellen als auch bei der statistischen Auswertung. Auch diejenigen Verfahren, bei denen jeweils der individuelle PET-Bildsatz auf den individuellen MRT-Bildsatz coregistriert wurde, lieferten keine Resultate auf dem Niveau, das bei der stereotaktischen Normalisierung des individuellen PET-Bildsatzes auf ein PET-Template erreicht wurde.

Insbesondere solche VOI-Techniken, die eine individuell vorzunehmende VOI-Definition vorsehen und zusätzlich zu PET-Untersuchungen MRT-Untersuchungen erfordern, konnten die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllen. Die in der Literatur weit verbreitete Ansicht, eine individuelle VOI-Definition als Goldstandard anzustreben, konnte damit nicht bestätigt werden. Die VOI-Definition in einem PET-Template und stereotaktische Normalisierung des individuellen PET-Bildsatzes ist den vorliegenden Ergebnissen nach die VOI-Technik der ersten Wahl zur Quantifizierung von Hirn-PET-Untersuchungen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Maintz JBA, Viergever MA (1998) A survey of medical image registration. *Med Image Anal* 2: 1 – 36.
2. Hutton BF, Braun M (2002) Image registration: an essential tool for nuclear medicine. *J Nucl Med* 29:559 – 577.
3. Acton, PD, Friston KJ (1998) Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med*, 25: 663 – 667.
4. Kiebel SJ, Ashburner J (1997) MRT and PET-Coregistration – A cross validation of statistical parametric mapping and automated image registration. *NeuroImage*, 5: 271 – 279.
5. Willendrup F, Svarer C (2002) Comparison of coregistration techniques for neuroreceptor PET images. *Society of Nuclear Medicine*.
6. Andersson JLR, Sundin A (1995) A method for coregistration of PET and MRT brain images. *J Nucl Med*, 36:1307 – 1315.
7. Pfluger T, Vollmar C (2000) Quantitative comparison of automatic and interactive methods for MRI-SPECT image registration of the brain based on 3-dimensional calculation of error. *J Nucl Med*, 41: 1823 – 1829.
8. Woods RP, Mazziotta JC (1993) MRT-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assisted Tomogr*, 17: 536 – 546.
9. West J, Fitzpatrick JM (1997) Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *J Comput Assisted Tomogr*. 21(4): 554 – 566.
10. Ge Y, Fitzpatrick JM (1994) Retrospective registration of PET and MR brain images: an algorithm and its stereotactic validation. *J Comput Assisted Tomogr*. 18(5): 800 – 810.
11. Buchert R, Thomasius R, Nebeling B, Petersen K, Obrocki J, Jenicke L, Wilke F, Wartberg L, Zapletalova P, Clausen M (2003) Long term effects of ecstasy use on serotonin transporters of the brain investigated by PET. *J Nucl Med* 44:375 – 384.

12. Mikolajczyk K (1998) A JAVA environment for medical image data analysis: initial application for brain PET quantitation. *Med Inform (Lond)*. 23(3): 207 – 14.
13. Rorden C, Brett M (2001) Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology* 12: 191 – 200.
14. Ashburner J, Friston KJ (1997) The role of registration and spatial normalization in detecting activations in functional imaging. *Clinical MRI/Developments in MRI* 7 (1): 26 – 28.
15. Ashburner J (2000) Computational neuroanatomy. Doctor of philosophy thesis. University College, London.
16. Ashburner J, Friston KJ (1997) Multimodal image registration – a unified framework. *NeuroImage* 6: 209 – 217.
17. <http://www.vuse.vanderbilt.edu/~image/registration/online-files/description.pdf> (05/10/2003).
18. Collignon A, Maes F (1995) Automated multi-modality image registration based on information theory. In: Bizais Y (Hrsg) *Information processing in medical imaging*. Kluwer academic publishers, S. 263 – 274.
19. Szabo Z, Kao PF, Scheffel U (1995) Positron emission tomography imaging of serotonin transporters in the human brain using [11C](+)McN5652. *Synapse* 20: 37 – 43.
20. Szabo Z, Scheffel U, Suehiro M (1995) Positron emission tomography of 5-HT transporter sites in the baboon brain with [11C]McN5652. *J Cereb Blood Flow Metab*. 15: 798 – 805.
21. Szabo Z, Kao PF, Mathews WB, Ravert HT, Musachio JL, Scheffel U, Dannals RF (1996) Positron emission tomography of 5-HT reuptake sites in the human brain with C-11 McN5652 extraction of characteristic images by artificial neural network analysis. *Behav Brain Res* 73(1-2): 221 – 4.
22. Szabo Z (1998) Membrane Transporters. *Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends*. Gulyás B and Müller-Gärtner Hw, Kluwer Academic Publishers: 117 – 131.

23. Szabo Z, Scheffel U, Mathews WB, Ravert HT, Szabo K, Kraut M, Palmon S, Ricaurte GA, Dannals RF (1999) Kinetic analysis of [<sup>11</sup>C]McN5652: a serotonin transporter radioligand. *J Cereb Blood Flow Metab* 19(9): 967 – 81.
24. Szabo Z, Mccann UD, Wilson A, Scheffel U, Owonikoko T, Mathews WB, Ravert HT, Hilton J, Dannals RF, Ricaurte GA (2002) Comparison of (+)-(11)C-McN5652 and (11)C-DASB as serotonin transporter radioligands under various experimental conditions. *J Nucl Med* 43(5): 678 – 92.
25. Wienhard K et al. (1992) Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT. *J Comput Assist Tomogr* 16(5): 804 – 813.
26. Weeks RA et al. (1997) <sup>11</sup>C-diprenorphine binding in Huntington's disease: a comparison of region of interest analysis with statistical parametric mapping. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 943 – 9.
27. Piccini P, Weeks RA, Brooks DJ (1997) Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol*, 42: 720 – 6.
28. Parsey RV et al. (2000) In Vivo Quantification of Brain Serotonin Transporters in Humans Using [<sup>11</sup>C]McN5652. *Journal of Nuclear Medicine* 41: 1465 – 1477
29. Buck A et al. (2000) Evaluation of serotonergic transporters using PET and [<sup>11</sup>C](+)McN-5652: assessment of methods. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 253 – 62.
30. Laruelle M, Vanisberg M-A, Maloteaux J-M (1988) Regional and subcellular localizing in human brain of [<sup>3</sup>H] paroxetine binding: a marker of serotonin uptake sites. *Biol psychiatry* 24: 299 – 309.
31. Rottenberg DA, Moeller JR, Strother SC, Dhawan V und Sergi ML (1991). Effects of percent thresholding on the extraction of [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose PET region of interest data. *J Cereb Blood Flow Metab* 11:A83 – 8.
32. Möller TB, Reif E (1993) Taschenatlas der Schnittbildanatomie Computertomographie und Kernspintomographie, 1. Aufl., Band I: Kopf, Hals, Wirbelsäule, Gelenke. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.

33. Gruber H, Zenker W (1993) Makroskopische Anatomie des Zwischenhirns. In: Drenckhahn D, Zenker W (Hrsg) Benninghoff Anatomie, 15. Aufl., Band 2, Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S. 310.
34. <http://www.bishopw.loni.ucla.edu/AIR5/alignlinear.html#threshold> (05/10/2003)
35. Pelizzari CA, Chen GTY, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT (1989) Accurate three-dimensional registration of CT, PET and/or MR images of the brain. J Comput Assist Tomogr 13(1): 20 – 26.
36. Svarer C, Willendrup P, Holm S, Pinborg L, Hasselbach S, Paulson OB, Knudsen GM (2002) The impact of partial volume effects. EWBCR 2002.
37. Turkington TG, Hoffman JM, Jaszczak RJ (1995) Accuracy of surface fit registration for PET and MRT brain images using full and incomplete brain surfaces. J Comput Assist Tomogr 19:117 – 124.

## **8. Danksagung**

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. M. Clausen und Herrn Prof. Dr. J. Mester.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Ralph Buchert für die ständige freundliche und fördernde Unterstützung dieser Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin, hier insbesondere Herrn Florian Wilke, danke ich dafür, dass sie mir Zugang zu Computern und anderem technischen Gerät gewährten und nie um Hilfestellungen bei organisatorischen Problemen verlegen waren.

Meiner Familie, vor allem meinen Eltern, möchte ich für die materielle wie immaterielle Unterstützung meines Studiums danken.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Sven Rahn  
Geburtsdatum: 16. Dezember 1977  
Geburtsort: Pinneberg  
Eltern: Gunda Rahn, geb. Lorenzen, Verwaltungsangestellte  
Rainer Rahn, Polizeibeamter  
Geschwister: Kerstin Rahn, Polizeibeamte

### Schulbildung:

1984 – 88 Grundschule Norderstapel  
1988 – 97 Hermann-Tast-Schule, Husum  
06/1997 Abitur

### Zivildienst:

08/1997 – 08/98 Rettungssanitäter beim Rettungsdienst Nordfriesland, Husum

### Hochschulbildung:

10/1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Hamburg  
08/2000 Physikum  
08/2001 1. Staatsexamen  
09/2003 2. Staatsexamen  
10/2003 – 09/04 Praktisches Jahr: Innere Medizin, Anästhesie und Chirurgie  
12/2004 3. Staatsexamen und Approbation als Arzt

## **10. Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Sven Rahn