

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Optimierte modellbasierte Rekonstruktionsverfahren der
computertomographischen Bildgebung zur besseren
Darstellung von Leberläsionen

Optimized Model-Based Reconstruction Algorithms in
Computed Tomography Imaging for Better Depiction of Liver
Lesions

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jonas Oppenheimer

aus
Witten

Datum der Promotion: 04.03.2022

VORWORT

Im Rahmen dieser Promotion wurden einige Daten in folgender Publikation veröffentlicht:

Oppenheimer, J., Asbach, P., Bressemer, K., Elsholtz, F., Hamm, B., und Niehues, S.,
*Application of FIRST Low Contrast Density Reconstruction Algorithms on Low Contrast
Liver Lesions*, in *European Congress of Radiology 2020*. 2020, ECR EPOS: Vienna. E-Poster
am europäischen Radiologiekongress 2020 (ECR 2020)

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungs-, Formel-, und Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abstract	8
1 Einleitung.....	11
1.1 Die Bedeutung der CT-gestützten Diagnostik von Leberläsionen	11
1.1.1 Der Stellenwert des Staging-CT.....	11
1.1.2 Rolle der frühzeitigen Diagnostik von Leberläsionen	14
1.1.3 Unklare Leberläsionen	14
1.2 Rekonstruktionsverfahren für CT-Bilder	17
1.2.1 Grundlage der Rekonstruktionsverfahren	17
1.2.2 Gefilterte Rückprojektion.....	18
1.2.3 Iterative Rekonstruktion	21
1.2.4 Modellbasierte Rekonstruktionsverfahren	24
1.2.5 Optimierte modellbasierte Rekonstruktion (LCD)	27
1.3 Detektierbarkeit von Signalen in CT-Bildern	27
1.3.1 Signaleigenschaften	27
1.3.2 Bildrauschen.....	28
1.3.3 Modelle der Signalinterpretation	29
1.4 Zielsetzung der Arbeit	31
1.4.1 Objektive Auswertung der Leberläsionen.....	31
1.4.2 Subjektive Auswertung der Leberläsionen	31
1.4.3 Hypothese	31
2 Materialien und Methodik	32
2.1 Ethikantrag und Genehmigung	32
2.2 Auswahl der CT-Untersuchungen	32
2.2.1 Einschlusskriterien	32
2.2.2 Ausschlusskriterien	34
2.3 CT-Protokoll.....	34
2.3.1 CT Gerät	34
2.3.2 Aufnahmeprotokoll.....	35

2.3.3	Als Kontrolle dienendes Rekonstruktionsprogramm	35
2.4	Zu untersuchende Rekonstruktionsmethoden	36
2.5	Auswertungsprogramme	37
2.6	Statistische Analyse	37
2.6.1	Pilotstudie	37
2.6.2	Statistische Auswertung	37
2.7	Objektive Auswertungsmethode	38
2.7.1	Leber-zu-Läsion Kontrast	38
2.7.2	Contrast-to-Noise-Ratio	41
2.7.3	Weitere erhobene Daten zu den Läsionen	42
2.8	Subjektive Auswertungsmethode	42
2.9	Pilotstudie	43
2.10	Hauptstudie	45
2.10.1	Primärer und sekundärer Endpunkt der Auswertung	45
2.10.2	Fallzahlschätzung anhand der Pilotstudie	45
2.11	Subgruppenanalyse	46
2.11.1	Gering kontrastierte Läsionen	46
2.11.2	Kleine Läsionen	46
3	Ergebnisse	47
3.1	Ein- und ausgeschlossene CT-Untersuchungen	47
3.2	Angaben zur Studienpopulation	48
3.2.1	Allgemeine Patientendaten	48
3.2.2	Indikationsstellung der CT-Untersuchung	48
3.2.3	Angaben zu den CT-Untersuchungen	49
3.2.4	Angaben zu eingeschlossenen Läsionen	49
3.3	Deskriptive Bildauswertung	50
3.4	Ergebnisse der objektiven Auswertung	52
3.4.1	Primärer Endpunkt Leber-zu-Läsion Kontrast	52
3.4.2	Sekundäre Endpunkte	52
3.5	Subjektive visuelle Auswertung	53
3.6	Auswertung besonders gering kontrastierter Läsionen	54
3.6.1	LLC, SNR, CNR	54

3.6.2	Visuelle Auswertung	54
3.7	Auswertung Besonders kleiner Läsionen	55
3.7.1	LLC, SNR, CNR.....	55
3.7.2	Visuelle Auswertung	56
4	Diskussion.....	57
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	57
4.2	Weitere Untersuchungen des Rekonstruktionsverfahrens	58
4.2.1	Anwendung in der abdominellen Bildgebung.....	58
4.2.2	Anwendung in weiterer CT-Bildgebung	60
4.3	Vergleich mit weiteren modellbasierten Rekonstruktionsverfahren	64
4.4	Vorüberlegungen zur objektiven Auswertung der Läsionen	72
4.5	Visuelle Auswertung in angepasster Fensterung.....	75
4.6	Weitere Forschungsansätze	75
4.7	Limitierungen	76
4.8	Ausblick – Rekonstruktionsverfahren mit künstlicher Intelligenz	78
5	Zusammenfassung	78
6	Literaturverzeichnis	79
	Eidesstattliche Versicherung	92
	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	93
	Lebenslauf	94
	Publikationsliste	95
	Danksagung	96
	Statistische Beratung	97

ABBILDUNGS-, FORMEL-, UND TABELLENVERZEICHNIS

ABBILDUNGEN

Abb. 1.2-1: Berechnung Voxel.	18
Abb. 1.2-2: Ablauf der Rückprojektion.	19
Abb. 1.2-3: CT-Kernel.	20
Abb. 1.2-4: Ablauf eines iterativen Rekonstruktionsalgorithmus.	22
Abb. 1.2-5: Übersicht der Funktionalität des FIRST Algorithmus.	26
Abb. 2.2-1: Beispielläsion.	33
Abb. 2.4-1: Beispielläsion rekonstruiert.	36
Abb. 2.7-1: Lage der ROIs.	40
Abb. 2.7-2: Lage Luft-ROI.	41
Abb. 3.1-1: Ein- und ausgeschlossene Untersuchungen.	47
Abb. 3.6-1: sehr flau Läsion.	55
Abb. 4.1-1: Regressionsanalyse des Leber-zu-Läsion-Kontrastes.	58
Abb. 4.3-1: Vergleich verschiedener HIR- und MBIR-Verfahren.	69
Abb. 4.3-2: Vergleich Phantomtargets aus Greffier et al.	71
Abb. 4.4-1: Beispielhafte Darstellung der HU-Werte entlang einer Längsachse einer Läsion.	73
Abb. 4.4-2: Histogrammauswertung.	74

FORMELN

Formel 1.3-1: Definition der Signal-to-Noise-Ratio.	30
Formel 1.3-2: Definition der Contrast-to-Noise-Ratio.	30
Formel 2.7-1: Berechnungsgrundlage LLC.	39
Formel 2.7-2: Berechnungsgrundlage CNR.	41
Formel 2.7-3: Berechnungsgrundlage SNR.	42
Formel 2.7-4: Berechnungsgrundlage Contrast-to-Noise-Ratio _{Leber}	42

TABELLEN

Tab. 1.1-1: Inzidenz unklarer fokaler Leberläsionen.	16
Tab. 2.2-1: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien.	34
Tab. 2.9-1: Angaben zu in der Pilotstudie eingeschlossenen Patienten.	44
Tab. 2.9-2: Auswertung der Pilotstudie.	44
Tab. 3.2-1: Auflistung Indikationsstellung eingeschlossener CT-Untersuchungen.	48
Tab. 3.2-2: Angaben zu Untersuchungen und Läsionen.	50
Tab. 3.3-1: Ergebnisse deskriptive Bildauswertung.	51
Tab. 3.4-1: Ergebnisse Endpunkte.	53
Tab. 3.5-1: Ergebnisse visuelle Auswertung.	54
Tab. 4.2-1: Zusammenfassung einiger relevanter weiterer Ergebnisse zu FIRST.	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

25P	25. Perzentile
75P	75. Perzentile
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACR	<i>American College of Radiology</i>
ADMIRE	<i>Advanced Modeled Iterative Reconstruction</i> (fortgeschrittene modellierte iterative Rekonstruktion)
AIDR 3D	<i>Adaptive Iterative Dose Reduction 3D</i> (adaptive iterative Dosisreduktion)
ASIR	<i>Adaptive Statistical Iterative Reconstruction</i> (adaptive iterative statistische Rekonstruktion)
AUC	<i>Area Under Curve</i> (Fläche unter der Kurve)
CNR	<i>Contrast to Noise Ratio</i> (Kontrast zu Rauschen Verhältnis)
CT	Computertomographie
FBP	<i>Filtered Back Projection</i> (gefilterte Rückprojektion)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (US-Amerikanische Lebensmittel- und Gesundheitszulassungsbehörde)
FDG	Fluordesoxyglukose
FIRST	<i>Forward Projected Model-Based Iterative Reconstruction SoluTion</i> (vorwärtsprojizierte modellbasierte iterative Rekonstruktionslösung)
FLL	fokale Leberläsion
HIR	<i>Hybrid Iterative Reconstruction</i> (hybride iterative Rekonstruktion)
IMR	<i>Iterative Model Reconstruction</i> (iterative Modellrekonstruktion)
IR	<i>Iterative Reconstruction</i> (iterative Rekonstruktion)
IRIS	<i>Iterative Reconstruction in Image Space</i> (iterative Rekonstruktion im Bildraum)
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt

LCD	<i>Low Contrast Detectability</i> (Niedrigkontrast Detektierbarkeit)
LDCT	<i>Low Dose CT</i> (Niedrigdosis-CT)
LLC	Leber-zu-Läsion Kontrast
MBIR	modellbasierte iterative Rekonstruktion
mA	Milliampere
mGy	Milligray
mGy*cm	Milligray mal Zentimeter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTF	Modulations-Transfer-Funktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVP	portalvenöse Phase
R	Range
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (Operationscharakteristik eines Beobachters)
ROI	<i>Region Of Interest</i> (Interessensbereich)
S.	Seite
SAFIRE	<i>Sinogram-Affirmed Iterative Reconstruction</i> (Sinogramm-bestätigte iterative Rekonstruktion)
SDCT	standard-Dosis CT
SNR	<i>Signal to Noise Ratio</i> (Signal zu Rauschen Verhältnis)
STD	Standard
STR	Strong
Std.-Abw. / \pm	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
ULD	<i>Ultra-Low-Dose</i> (sehr niedrige Dosis)
V.	Vena
VP	venöse Phase
\emptyset	Durchschnitt

ABSTRACT

Die Computertomographie spielt im Staging und der Nachsorge maligner Erkrankungen eine zentrale Rolle, insbesondere für die Evaluation möglicher Metastasen, welche oft prognosebestimmend sind. Häufigster Ort für Metastasen ist die Leber, eine frühe Diagnose dieser Metastasen senkt die Mortalität. Verbesserte Rekonstruktionsverfahren, die Bildrauschen reduzieren und den Kontrast stärken, steigern die Sensitivität und Spezifität in der Detektion von Metastasen. Zu diesen neuartigen Methoden zählen modellbasierte iterative Rekonstruktionsverfahren. In dieser Studie wurde die Auswirkung auf die Bildqualität durch ein solches Verfahren, *Forward Projected Model-Based Iterative Reconstruction Solution Low Contrast Detectability (FIRST) Low Contrast Detectability (LCD)*, im Vergleich zu einem gängigen iterativen Rekonstruktionsalgorithmus getestet.

Dazu wurden gering kontrastierte Leberläsionen verschiedener Dignität bei Patienten mit zugrunde liegendem Malignom retrospektiv eingeschlossen und mit dem neuen Algorithmus in drei verschiedenen Einstellungen („Standard“, „Mild“, „Strong“) erneut rekonstruiert. Es erfolgte eine objektive Analyse des Leber-zu-Läsion-Kontrastes und des Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnisses (CNR) dieser Läsionen mittels Auswertung repräsentativer *Regions of Interest*. Alle Läsionen wurden hinsichtlich ihrer Abgrenzbarkeit von zwei erfahrenen Radiologen auf einer absteigenden Vier-Punkte-Skala bewertet. Die Ergebnisse wurden mit der Originalrekonstruktion (*AIDR 3D*) verglichen.

Bei 82 eingeschlossenen und ausgewerteten Läsionen aus 57 Untersuchungen galten 37 als wahrscheinlich maligne. In der *AIDR 3D*-Rekonstruktion erreichten die Läsionen im Mittel einen Kontrast von 40,47 HU, einen CNR von 1,28 und eine visuelle Bewertung von 2,34. Mit *FIRST*-Standard verbesserte sich der Kontrast auf 42,94 HU ($p < 0,001$), der CNR auf 8,81 ($p < 0,001$) und der visuelle Score stieg auf 2,49 ($p = 0,004$). *FIRST*-Mild zeigte einen Kontrast von 45,84 HU ($p < 0,001$), einen CNR von 9,55 ($p < 0,001$) und einen visuellen Score von 2,59 ($p < 0,001$). *FIRST*-Strong hatte den besten visuellen Score der *FIRST*-Rekonstruktionen mit 2,46 ($p = 0,033$), der Kontrast lag bei 41,74 HU ($p = 0,04$) und der CNR bei 8,73 ($p < 0,001$).

Mit dieser neuen Rekonstruktionsmethode zeigt sich eine objektive Verbesserung der Läsionsdarstellung, bei insgesamt schlechterer visueller Bewertung der Läsionen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Anwendbarkeit im klinischen Alltag zu überprüfen.

ABSTRACT (ENGLISCH)

Computed tomography plays a central role in staging and follow-up of malignant diseases, in particular for the evaluation of metastases, which are often determinant for prognosis. The most common location for metastases is the liver, an early diagnosis of these metastases decreases mortality. Improved reconstruction methods, that reduce image noise and increase contrast, can improve sensitivity and specificity in the detection of metastases. Among these new methods are model-based iterative reconstruction methods. In this study we compared the effects of such a method, *Forward Projected Model-Based Iterative Reconstruction SoluTion Low Contrast Detectability (FIRST) Low Contrast Detectability (LCD)*, to a current iterative reconstruction algorithm.

For this purpose, poorly contrasted liver lesions of different dignities in patients with an underlying malignancy were retrospectively included and reconstructed with the new algorithm in three different settings (“Standard”, “Mild”, “Strong”). An objective analysis of liver-to-lesion contrast and contrast-to-noise ratio (CNR) of these lesions was performed by evaluation of representative regions of interest. All lesions were rated regarding their delimitability by two experienced radiologists on a descending four-point Likert scale. The results were compared with the original reconstruction (*AIDR 3D*).

In 82 included and evaluated lesions from 57 examinations, 37 were found to be likely malignant. In *AIDR 3D* reconstruction the lesions reached an average contrast of 40.47 HU, a CNR of 1.28 and a visual score of 2.34. With *FIRST-Standard*, contrast improved to 42.94 HU ($p < 0.001$), CNR to 8.81 ($p < 0.001$) and the visual score rose to 2.49 ($p = 0.004$). *FIRST-Mild* showed a contrast of 45.84 HU ($p < 0.001$), a CNR of 9.55 ($p < 0.001$) and a visual score of 2.59 ($p < 0.001$). *FIRST-Strong* had the best visual score of all *FIRST* reconstructions with 2.46 ($p = 0.033$), contrast was 41.74 HU ($p = 0.04$) and CNR 8.73 ($p < 0.001$).

With these new reconstruction methods, a better objective depiction of lesions, albeit with poorer visual assessment is shown. Further studies are necessary to test the applicability in everyday clinical practice.

1 EINLEITUNG

1.1 DIE BEDEUTUNG DER CT-GESTÜTZTEN DIAGNOSTIK VON LEBERLÄSIONEN

1.1.1 Der Stellenwert des Staging-CT

In der Diagnostik und Nachsorge von Patienten mit malignen Erkrankungen gehört eine computertomographische (CT) Untersuchung von Hals, Thorax, Abdomen und Becken zur gängigen Diagnostik und ist Bestandteil diverser onkologischer Leitlinien [1 (Seite (S.) 83), 2 (S. 60), 3 (S. 110-111)]. Besonderer Fokus wird hierbei auf die Leber gesetzt, welche durch ihr doppeltes Durchblutungssystem und ihre Stoffwechselfunktion den häufigsten Ort für Metastasen solider Tumoren darstellt [4, 5]. Bis zu 50% aller Patienten, die an einem Malignom sterben, haben Hinweise auf Lebermetastasen [6]. Im Rahmen der Staging-Untersuchungen sind häufig auch gutartige fokale Leberläsionen zu finden, welche von Metastasen abgegrenzt werden müssen, um unnötige Diagnostik und Therapie zu vermeiden. Häufig werden fokale Mehrverfettungen, Zysten und gutartige Lebertumoren wie Hämangiome inzidentell erkannt [7].

Die Sensitivität und Spezifität der Computertomographie zur Erkennung von Lebermetastasen wurden mehrfach untersucht und in verschiedenen Metaanalysen zusammengefasst. Ältere Analysen zur Untersuchung bei gastrointestinalen Malignomen zeigten Sensitivitäten von 64,7% bis 72% auf Patientenbasis sowie 63,8% auf Basis der einzelnen Metastasen-suspekten Läsion [8, 9]. Eine Metaanalyse prospektiver Studien zur Detektion von kolorektalen Lebermetastasen aus dem Jahr 2010 zeigte für die CT eine durchschnittliche Sensitivität von 83,6% auf Patientenbasis und 74,4% auf Läsionsbasis bei insgesamt 39 Studien mit 3391 Patienten aus den Jahren 1990 bis 2010 [10]. Eine weitere Metaanalyse von Floriani et al. zeigte eine Sensitivität von CT-Untersuchungen für kolorektale Lebermetastasen von 74,8% pro Patienten mit einer Spezifität von 97,6% und eine Sensitivität von 82,6% pro Läsion mit einer Spezifität von 58,6% in 17 Studien [11].

Im Vergleich zeigen diese Analysen eine bessere Sensitivität in Untersuchungen mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), mit durchschnittlichen Detektionsraten der Metastasen von

75,8% bis 88,2% auf Patientenbasis und 64,4% bis 86,3% auf Läsionsbasis [8 – 11], sowie ähnliche Spezifitäten wie die CT-Untersuchung (97,2% auf Patientenbasis, 87,2% auf Läsionsbasis) [11]. In der MRT können mittels leberspezifischen, Gadolinium-haltigem Kontrastmittel (KM) noch bessere Ergebnisse erzielt werden, mit Sensitivitäten bis 90% und Spezifitäten bis 87% [12]. Bei metastatischen Läsionen mit einem Durchmesser unter zehn Millimeter zeigte sich eine Sensitivität von nur 16% in der CT gegenüber 74% in der MRT [12].

Auch eine ¹⁸F-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) zeigt bei der Erkennung und Klassifizierung kolorektaler Lebermetastasen eine bessere Sensitivität und Spezifität als eine CT-Untersuchung. Metaanalysen zeigten hier eine Sensitivität pro Patienten von 90% bis 94,6% mit einer Spezifität von 98,7% [8 – 11]. Auf Läsionsbasis wurden für die Sensitivität Ergebnisse von 75,9% bis 81,4% berichtet [9 – 11], mit einer Spezifität von 97,2% [11]. Hierbei ist jedoch zu vermerken, dass die Sensitivität und Spezifität der PET Untersuchung stark abhängig von der Größe und Stoffwechsellage der Tumoren ist und durch die Therapie beeinflusst werden kann [13]. Im PET ist aktuell eine Auflösung von maximal drei Millimeter möglich, weshalb sehr kleine Läsionen in der PET nicht darstellbar sind. Die Kombination aus PET und CT zur PET-CT Untersuchung bietet eine Möglichkeit, diesen Effekten entgegenzuwirken [14 (S. 302)].

Obwohl andere Schnittbildgebungsverfahren höhere Sensitivitäten und Spezifitäten als die CT zeigen, empfiehlt das *American College of Radiology (ACR)* in den aktuellen Leitlinien aus dem Jahr 2017 zur Bildgebung bei Verdacht auf Lebermetastasen, sowohl bei initialer Bildgebung als auch bei der Nachsorge anbehandelter Tumorerkrankungen, primär eine kontrastmittelgestützte CT [15]. Trotz Röntgenexposition sind als Vorteile der CT die breite Verfügbarkeit, niedrige Kosten, die kurze Untersuchungsdauer und die Möglichkeit, weitere Organe in derselben Untersuchung abzubilden, zu nennen [16]. Auch beim Follow-Up extrahepatischer Malignitäten stellt die CT die Methode der ersten Wahl dar. Zufällige, unklar einordbare fokale Leberläsionen bei Patienten ohne bekannte Malignität stellen meist kein Risiko dar und bedürfen nach aktueller Empfehlung keiner weiteren Bildgebung [17].

Um die Diagnostik mittels CT gegenüber MRT und PET weiter zu verbessern, werden verschiedene Ansätze untersucht. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist die Wahl der Schichtdicke. Partielle Volumeneffekte können zum Verlust von Auflösung und Kontrast eines Bildes führen, wenn Objekte im Bild nur einen Teil der Schicht ausfüllen. Dies wäre beispielsweise bei Läsionen mit einem Durchmesser kleiner als die gewählte Schichtdicke der Bildrekonstruktion denkbar. Diese Bilddegradation kann durch Rekonstruktion dünnerer Schichten entgegengewirkt werden, wobei diese, bei unveränderter Strahlendosis mit einem erhöhten Bildrauschen einhergehen [18]. Eine Untersuchung von Smith et al. aus dem Jahr 2010 hat die Detektion von fokalen Leberläsionen (FLL) bei 3,2, 5,0 und 7,5 mm Schichtdicke in 110 Patienten untersucht. Sie zeigten eine bessere Detektion aller Läsionen bei 3,2 mm sowie eine bessere Sensitivität für maligne Läsionen bei dieser Schichtdicke [19]. Eine Untersuchung von Soo et al. von FLL mit Durchmessern kleiner als 15 mm zeigte die beste Sensitivität bei 5,0 mm Schichtdicke. Bei Schichten mit 2,5 mm Dicke wurden kleine Läsionen durch Überlagerung von Bildrauschen maskiert [20]. Inzwischen ist eine Bildauswertung mit einer Schichtdicke von einem Millimeter gängig und Rekonstruktionen mit 0,5 mm Dicke sind möglich [21].

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Detektion von FLL ist die Phase der CT-Untersuchung. Die venöse Phase (VP) tritt nach 60 bis 80 Sekunden Verzögerung ein und dient der Bildgebung hypovaskulärer Tumoren sowie der Analyse des *Wash-Outs*. Insbesondere Metastasen sind meist hypovaskulär und zeigen sich im CT hypodens. Die VP wird häufig in der Nachsorge verwendet. Direkt vor Eintritt der VP wird die portalvenöse Phase (PVP) angesetzt, als Phase mit bestem Gewebekontrast der Leber [22 (S. 82-84), 23 (S. 173-174, 191)]. Eine Studie von Soyer et al. aus dem Jahr 2004 zeigte eine Sensitivität für Lebermetastasen von nur 66,1% in der nativen Phase, 74,5% in der arteriellen und 91,5% in der PVP [24].

Auch bei Nutzung der optimalen Schichtdicke und Applikation des Kontrastmittels bestehen noch Möglichkeiten der Verbesserung der Detektion von FLL in CT-Untersuchungen. Neuartige Ansätze werden durch verbesserte Rekonstruktionsverfahren und stärkere Rechnerkapazitäten ermöglicht. Zeitgleich besteht hierbei die Möglichkeit, bei gleichbleibender Bildqualität die Strahlendosis zu reduzieren. Somit können Patienten bei wiederholten Follow-Up-Untersuchungen im Sinne des allgemein gültigen ALARA-Prinzips („*as low as reasonably*

achievable“, so niedrig wie realistisch möglich) vor möglichen negativen Effekten durch die applizierte Strahlung geschützt werden [25].

1.1.2 Rolle der frühzeitigen Diagnostik von Leberläsionen

Das Vorhandensein von Lebermetastasen hat einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose vieler Tumorerkrankungen. Bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen zeigt sich beispielweise eine zehn-Jahres Überlebensrate von nur 4,6% bei vorhandenen Lebermetastasen, gegenüber 29,8% ohne Lebermetastasen [26]. Auch bei Patientinnen mit Brustkrebs zeigen sich bei Lebermetastasen schlechtere Prognosen als bei Metastasen anderer Organe, mit Angaben zur Überlebensprognose von nur 3,8 bis 18,4 Monaten [27 – 29]. Dennoch bestehen bei geeigneten Patienten Behandlungsmöglichkeiten mit Aussicht auf eine Prognoseverbesserung. Bei der Resektion kolorektaler Lebermetastasen zeigen sich fünf-Jahres Überlebensraten von 32 bis 55,2% [30 – 34], mit steigender Tendenz in neueren Studien [32, 33]. Als ausschlaggebend für bessere Überlebensraten bei Resektion zeigten sich ein geringer Anteil der Metastasenlast der Leber im Vergleich zum gesunden Parenchym, möglichst geringe Ausdehnung und Anzahl an Metastasen, Lage der Metastasen mit Möglichkeit eines ausreichenden Resektionsrandes von über einem Zentimeter zur Kapsel und großen Gefäßen sowie die Abwesenheit von Metastasen außerhalb der Leber [30 – 32, 34, 35]. Auch bei anderen Primärtumoren zeigen sich verbesserte Prognosen in metastasierten Erkrankten bei Resektion der Lebermetastasen [36, 37]. Die Relevanz der Metastasengröße und -anzahl für den Erfolg einer Resektion verdeutlicht die Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnostik kleinster metastatischer Läsionen in der Leber. Bei früher Erkennung bestehen aktuell somit mehr Möglichkeiten der Behandlung. Durch neue Computertomographen und verbesserte Bildrekonstruktionen soll ermöglicht werden, in der Nachsorge und im Staging frühzeitig kleine Metastasen zu erkennen.

1.1.3 Unklare Leberläsionen

In der radiologischen Auswertung der CT-Studien finden sich gelegentlich hypodense Parenchymläsionen der Leber, welche aufgrund mangelhafter Abgrenzbarkeit zum gesunden Gewebe und geringer Größe (Durchmesser meist unter 15 mm) nicht eindeutig als benigne oder

maligne eingestuft werden können. Hierdurch wird die weitere Behandlungsentscheidung erschwert. Die Häufigkeit dieser unklaren Leberläsionen in der Kontrastmittel-gestützten CT-Bildgebung variiert in der Literatur. Jones et al. fanden 1992 in 17% von 1454 CT-Studien FLL mit einem Durchmesser unter 15 mm. Bei 82% der untersuchten Patienten lag eine maligne Grunderkrankung vor. Die Läsionen wurden durch weitere Untersuchungen oder Verlaufskontrollen zu 22% als maligne und zu 51% als benigne eingeordnet, 27% blieben weiterhin unklar. Die Wahrscheinlichkeit, dass die kleine Läsion maligne war, stieg, wenn mehrere Läsionen vorhanden waren oder eine weitere große Läsion vorhanden war [38]. Benigne Läsionen sind häufig kleiner als maligne. Sie zeigen niedrigere HU-Werte, eine schärfere Abgrenzung und liegen häufig solitär vor [39]. Tan et al. fanden 2011 bei 616 Patienten mit Kolonkarzinom in 70 Patienten 163 unklare Läsionen mit einem Durchmesser unter 15 mm. Im Follow-Up nach mindestens zwölf Monaten unter Therapie erwiesen sich 80% der Läsionen als unverändert und somit vermutlich benigne. Es zeigte sich kein Zusammenhang der T- und N-Stadien der zugrunde liegenden Tumorerkrankung mit der Dignität der Läsionen [40]. Robinson et al. untersuchten 2003 115 Patienten mit unklaren FLL mit unter 15 mm Durchmesser. 79% der Läsionen zeigten sich im Verlauf als größenkonstant, 21% veränderten ihre Größe. Je kleiner und schärfer abgrenzbar eine Läsion war, desto häufiger zeigte sie sich als größenkonstant [41]. Insgesamt zeigen sich kleine, nicht einordbare FLL in einem relevanten Anteil von CT Untersuchungen. Krakora et al. untersuchten retrospektiv 153 Patientinnen mit Brustkrebs, ohne Hinweise auf hepatische Metastasen in der initialen Bildgebung. Im Verlauf wiesen 43 Patientinnen Lebermetastasen auf. Hiervon hatten 15 bei der Erstuntersuchung unklare Läsionen im CT. Retrospektiv waren in 54 der 153 CT-Untersuchungen kleine, unklare FLL zu finden [42]. Tabelle (Tab.) 1.1-1 fasst die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen. Die Rolle dieser Läsionen ist, teilweise bedingt durch verschiedene Determinanten von Malignität und Benignität, uneindeutig. Die große Spanne von 2,2% [39] bis 27,8% [42] maligner Läsionen birgt gewisse Unsicherheiten bei der Nachsorge und erschwert die Einschätzung zu weiteren Therapieoptionen.

STUDIE	JAHR	ANZAHL UNTERSUCHTER LEBER-CT	INZIDENZ UNKLARER FLL IN %	ANTEIL MALIGNER FLL IN %	KRITERIUM FÜR UNKLARE LÄSION
JONES ET AL [38]	1992	254	17	22	≤ 15 mm
SCHWARTZ ET AL [43]	1999	2978	12,7	11,6	≤ 10 mm
JANG ET AL [39]	2002	1133	25,5	2,2	≤ 15 mm
KRAKORA ET AL [42]	2004	153	35,3	27,8	≤ 15 mm
KHALIL ET AL [44]	2005	1012	29,4	3,1 – 7,3*	≤ 15 mm
LIM ET AL [45]	2009	419	16,7	10,9	< 10 mm
TAN ET AL [40]	2011	616	11,4	20,0	< 15 mm

*Tab. 1.1-1: Inzidenz unklarer fokaler Leberläsionen. Übersicht der Studien zur Inzidenz von unklaren fokalen Leberläsionen (FLL – Fokale Leberläsionen; * in dieser Untersuchung wurden verschiedene Definitionen für die Malignität in Betracht gezogen)*

Patienten mit bekannten Malignomen und Vorerkrankungen der Leber besitzen ein höheres Risiko für maligne Läsionen. Nach den Empfehlungen des ACR benötigen kleine Läsionen in Patienten mit niedrigem Risiko keine weitere Abklärung. Größere Läsionen mit eindeutigen benignen Charakteristika können auch als benigne klassifiziert werden, solche mit auffälligen Charakteristika sollten mittels MRT oder Biopsie nachuntersucht werden. Größere Läsionen, die im CT nicht klar eingeordnet werden können, sollten in der MRT reevaluiert werden [46, 47]. Aufgrund von Weiterentwicklungen der CT-Bildgebung durch kleinere Schichtdicken und verbesserten Rekonstruktionsverfahren kann davon ausgegangen werden, dass zunehmend kleinere und weniger kontrastreiche Läsionen identifiziert werden können [19, 48]. Eine wichtige Rolle hierbei spielen verbesserte Bildrekonstruktionsmethoden, um Bildrauschen zu vermindern und um Läsionen deutlicher darzustellen. Hierbei besteht die Hoffnung, Metastasen eher zu erkennen und Überdiagnostik benigner Läsionen gleichzeitig zu vermeiden.

1.2 REKONSTRUKTIONSVERFAHREN FÜR CT-BILDER

1.2.1 Grundlage der Rekonstruktionsverfahren

Ein CT-Bild besteht im Grundsatz aus einer Reihe von Projektionen des abgebildeten Objekts, welche in verschiedenen Winkeln um die Longitudinalachse des Objekts aufgenommen werden. Jeder Röntgenstrahl passiert hierbei das Objekt in einem bestimmten Winkel zur Achse von der Strahlungsquelle zum Detektor und wird durch die einzelnen Bestandteile des Objekts abgeschwächt. Am Detektor wird nach dem *Lambert-Beer-Gesetz* die Summe der Abschwächungen des Strahls durch alle Gewebe im Verlauf des Röntgenstrahls gemessen. Eine Projektion setzt sich aus dem gesamten Satz von Strahlen zu einem bestimmten Winkel zusammen. Verschiedene Projektionen werden zusammengeführt, um eine axiale Schicht zu erstellen. Hierfür wird das Bild in kleinste Bildeinheiten unterteilt, dreidimensionale Voxel. Für jeden Voxel soll ein Absorptionskoeffizient μ berechnet werden, welcher, entsprechend seiner Röntgendichte, als ein entlang der Hounsfield-Skala normierter Grauwert in Hounsfield-Units (HU) dargestellt wird. Da der menschliche Körper, als abgebildetes Objekt, verschiedene Gewebe enthält, welche den Strahl auf dem Weg zum Detektor unterschiedlich stark abschwächen, ist ein mathematisches Verfahren notwendig, um den Dichtewert jedes einzelnen Bildpunkts zu berechnen. Diese Funktion, welche einzelne Dichtewerte im erstellten Bild möglichst realitätsgetreu abbildet, wird als Rekonstruktionsverfahren bezeichnet [14 (S. 251-253), 49 (S. 15-1 - 15-9), 50, 51 (S. 46-48)].

Die grundlegende Methode für die Berechnung eines einzelnen Koeffizienten führt auf ein Gleichungssystem aus allen Summenwerten der Strahlungen durch ein Objekt, veranschaulicht in Abbildung (Abb.) 1.2-1. Da eine einzelne Projektion 700 bis 900 Messwerte enthalten kann und während eines vollständigen Umlaufs um das Objekt bis zu 1000 Projektionen erstellt werden, ist dieser Ansatz technisch kaum umsetzbar. Stattdessen wird aus allen Projektionen ein Sinogramm erstellt, in dem jede Reihe eine Projektion darstellt. Dieses dient als Grundlage der Bildrekonstruktion [14 (S. 251-253), 49 (S. 15-1 - 15-9), 50, 51 (S. 46-48)].

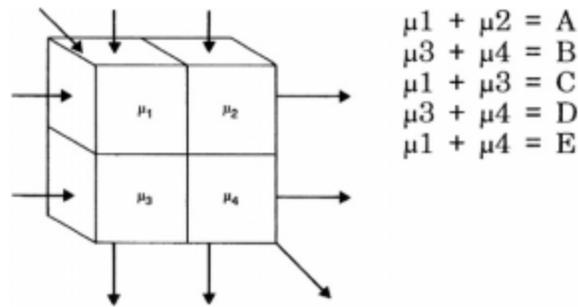


Abb. 1.2-1: Berechnung Voxel. Vereinfachte Darstellung eines Gleichungssystems zur Berechnung einzelner Koeffizienten in einem CT-Bild aus verschiedenen Voxel mit Dichtewerten μ , aus: Avendaño Cervantes, G.: „Technical Fundamentals of Radiology and CT“, Chapter 15 – Principles of CT, S. 15-8; [49 (S. 15-8)] © IOP Publishing Ltd 2016; Reproduziert mit Erlaubnis des Lizenzinhabers

Um die Berechnung der Bilddaten für einen Computer zu vereinfachen, werden die gemessenen Daten mittels einer *Fouriertransformation* als Frequenzdaten dargestellt. Diese mathematische Umformung erlaubt den Wechsel zwischen der visuellen Domäne des gezeigten Bildes und einer Beschreibung der Strahlungsmessungen als Sinuskurven. Die Frequenz der Kurven enthält dann die Bildinformation, wobei niedrigere Frequenzen Daten zur groben Bildstruktur enthalten und höhere Frequenzen Daten zu Feinstrukturen. Bildrauschen wird in den höheren Frequenzen stärker repräsentiert. Die Messung der Frequenzeigenschaften durch den Detektor geht immer mit einem geringen Informationsverlust einher. Um die Detailtreue des CT-Geräts zu beschreiben, wird die *Modulationstransferfunktion* (MTF) benutzt. Diese beschreibt im Wesentlichen die Fähigkeit des Geräts, kleinste Bilddetails scharf zu zeigen [14 (S. 105-114)].

1.2.2 Gefilterte Rückprojektion

Der erste Ansatz zu einer rechnerisch umsetzbaren Rekonstruktion ist die Rückprojektion. Hierbei werden die einzelnen Projektionen über die Bildmatrix rückprojiziert, das heißt die gemessenen Strahlungswerte werden in Richtung der Quelle wieder dargestellt. Bei Überlagerung aller Projektionen entsteht ein Abbild des Originalobjekts. Jeder Bildpunkt entsteht so als Summe aller Projektionen, die ihn durchlaufen haben. Die Abbildung ist bei reiner Rückprojektion stark unscharf, da jeder Punkt im Bild über das gesamte Bild rückprojiziert wird und nicht nur über seine originalgetreue Position (dargestellt in Abb. 1.2-2). Bildpunkte in der Mitte des Objekts

erhalten eine gleichmäßigere Dichte an Strahlen als solche am Rand des Objektes, da diese Strahlen aus unterschiedlichen, sich teilweise gegenseitig aufhebenden Richtungen erhalten [49 (S. 15-9), 50].

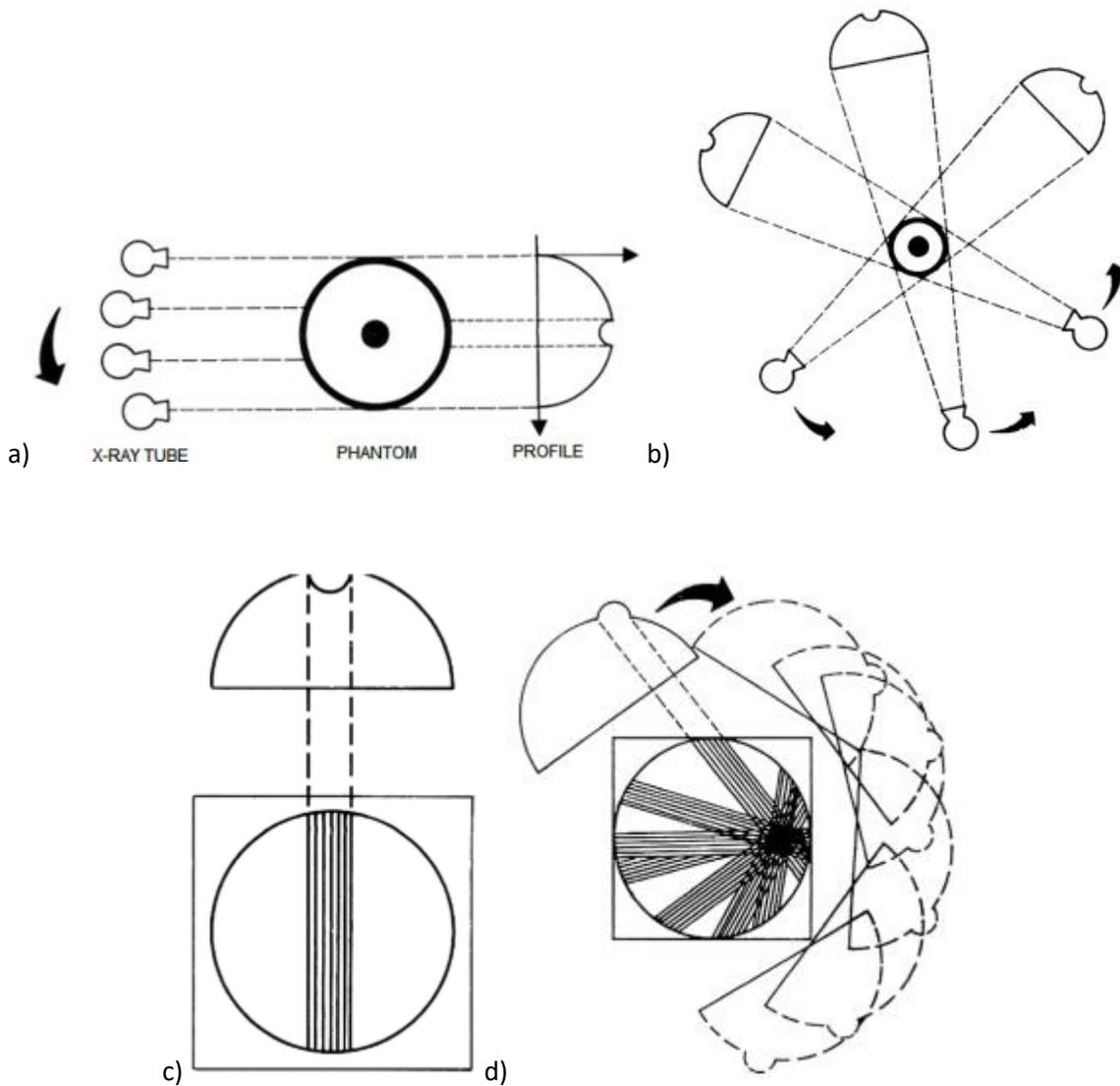


Abb. 1.2-2: Ablauf der Rückprojektion. a) Projektion eines Objektes mit kreisförmiger Struktur; b) Projektion des Objektes aus verschiedenen Winkeln; c) Rückprojektion einer einzelnen Projektion; d) Rückprojektion mehrerer Projektionen mit Unschärfe des Objektes; aus: Avendaño Cervantes, G.: „Technical Fundamentals of Radiology and CT“, Chapter 15 – Principles of CT, S. 15-8; [49 (S. 15-13 - 15-15)] © IOP Publishing Ltd 2016; Reproduziert mit Erlaubnis des Lizenzinhabers

Um diese Unschärfe zu bereinigen und ein originalgetreues Bild zu erstellen, muss ein Filter appliziert werden. In der Frequenzdomäne werden niedrige Frequenzen stärker dargestellt und höhere Frequenzen schwächer repräsentiert. Die Dichte der Repräsentation von Frequenzen aus den Projektionen in der Rückprojektion verhält sich invers zur Frequenz. Dieser Filter wird in der Frequenzdomäne des Bildes angewandt, um die ungleichmäßige Repräsentation aufzuheben. Der Filter ist hierbei der Frequenz linear entgegengesetzt. Je nach Stärke des Filters wird das Bild entweder weicher oder schärfer dargestellt. Verschiedene Filter werden als sogenannte Kernel genutzt, wodurch eine unterschiedliche MTF im System angewandt wird, um Objekte schärfer oder weicher darzustellen (dargestellt in Abb. 1.2-3) [14 (S. 134-136)].

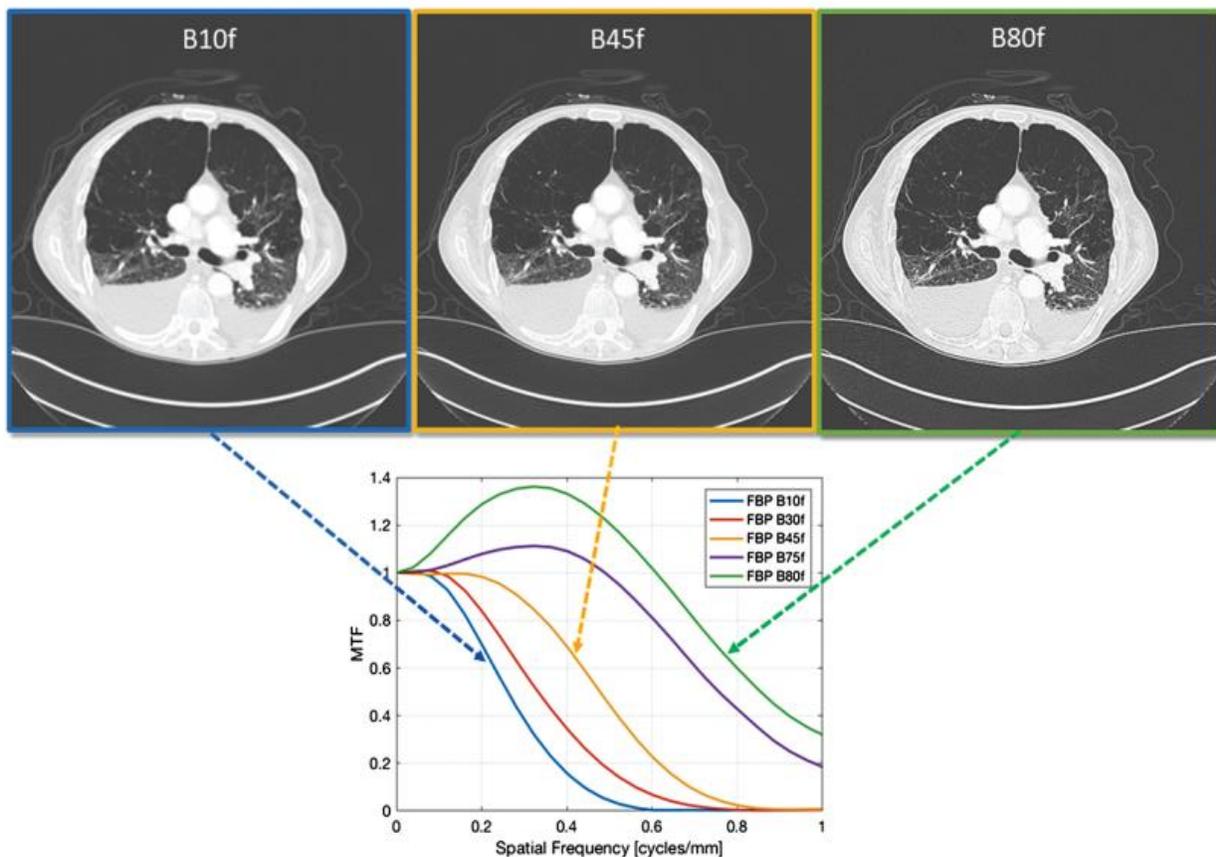


Abb. 1.2-3: CT-Kernel. Verschiedene Kernel mit entsprechend verschiedener Modulationstransferfunktion (MTF) erzeugen unterschiedliche Bilder, mit Variation der Kantenschärfe; (FBP – filtered back projection; B10f, B45f, B80f repräsentieren verschiedene Filter), aus: Samei, E.: „Hendee’s Physics of Medical Imaging“ [14 (S. 113)] © 2019 John Wiley & Sons, Inc.; Reproduziert mit Erlaubnis des Lizenzinhabers durch PLSclear

1.2.3 Iterative Rekonstruktion

Durch bessere Rechnerkapazitäten ist es in den letzten Jahren möglich geworden, iterative Rekonstruktionsmethoden (IR) zu nutzen, um weitere Verbesserungen der Bildqualität und Reduktionen des Rauschens zu erzielen. Die Theorien zur Nutzung iterativer Methoden in der CT-Bildrekonstruktion gehen auf die ersten CT-Geräte der 70er Jahre zurück [52, 53]. Iterative Rekonstruktionen basieren initial auf einer Schätzung der Bilddaten. Hybride iterative Algorithmen (HIR) kombinieren analytische und iterative Methoden und nutzen meist eine gefilterte Rückprojektion (FBP; *Filtered Back Projection*) aus den Rohdaten als Initialschätzung. Statistische, modellbasierte, und/oder rein iterative Methoden nutzen nur eine Vorwärtsprojektion, ohne Basis einer Rückprojektion (siehe 1.2.4) [54, 55]. Aus dem initialen Bild wird eine Vorwärtsprojektion errechnet, welche aus den vorhandenen μ -Werten eine neue Schätzung des Bildes erstellt. Initialbild und die neue Schätzung werden verglichen und die Abweichung wird zur Schätzung hinzugerechnet, um eine erste Iteration abzuschließen. Es folgt eine weitere Schätzung, welche wiederum verglichen und angepasst wird. Diese Iterationen werden wiederholt, bis eine minimale Abweichung erreicht wird. Die Schätzungen beziehen bekannte Modelldaten mit ein, beispielweise Eigenschaften der Photonenstreuung im Gewebe und/oder Detektoreigenschaften. Durch diese Modelle werden Bildrauschen und Unschärfe in jedem Schritt verringert [14 (S. 136-137), 50]. Dieser Prozess wird in Abbildung 1.2-4 veranschaulicht.

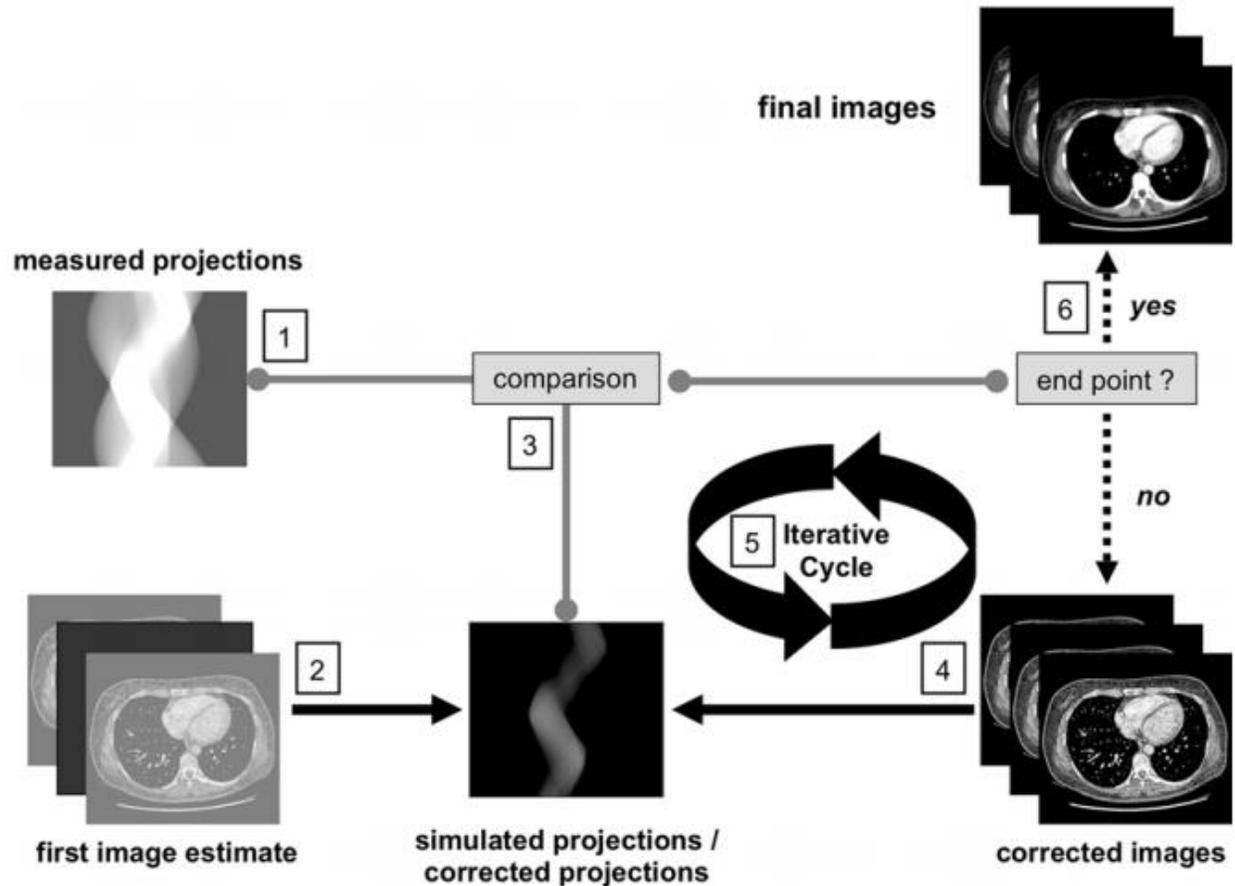


Abb. 1.2-4: Ablauf eines iterativen Rekonstruktionsalgorithmus. Die gemessenen Projektionsdaten als Sinogramm (1) und eine erste Bildannahme (2) werden verglichen (3), hieraus wird ein verbessertes Bild erstellt (4), welches in iterativen Schleifen (5) wiederholt mit den gemessenen Projektionen abgeglichen wird. Wenn ein ausreichendes Maß an Übereinstimmung erzielt wurde, wird das endgültige Bild (6) dargestellt; aus: Geyer L L, Schoepf U J, Meinel F G, et al.: „State of the Art: Iterative CT Reconstruction Techniques“ Radiology 2015; 276:339-357 Figure 2 [54] © 2015 RSNA; Reproduziert mit Erlaubnis des Lizenzinhabers

Verschiedene Hersteller bieten IR-Algorithmen mit leichten Abwandlungen des Grundablaufs der Bilderstellung an. Erste Algorithmen wurden 2008 für den klinischen Einsatz zugelassen, zu nennen sind unter anderem *Iterative Reconstruction in Image Space* (IRIS) (SIEMENS Healthineers, Erlangen, Deutschland) und die Weiterentwicklung *Sinogram-Affirmed Iterative Reconstruction* (SAFIRE) (SIEMENS Healthineers, Erlangen, Deutschland), *Adaptive Statistical Iterative Reconstruction* (ASIR) (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA), und *iDose⁴* Algorithmus (Philips N.V., Amsterdam, Niederlande).

Bei der *Adaptive Iterative Dose Reduction 3D* (AIDR 3D) (Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) wird ein dreidimensionaler Algorithmus genutzt, welcher in Rohdaten und Bilddaten Bildverbesserungen durchführt. Während der Bildrekonstruktion werden durch den Algorithmus ein mathematisches Modell der Eigenschaften des Scanners und ein statistisches Modell des Rauschens in die Berechnung einbezogen. Hierbei wird in der Projektionsdomäne an jeder Position die Anzahl der Photonen in den Rohdaten gezählt. Somit werden Effekte der Photonen-Ausdünnung sowie von elektronischem und statistischem Rauschen in der Projektion vermindert. Zeitgleich wird ein anatomisches Modell, welches auf dem erstellten Bild basiert, genutzt, um das Quantenrauschen zu minimieren. Die räumliche Auflösung wird durch den Vergleich mit den Rohdaten erhalten. Mit jeder Iteration wird das originale FBP-Bild als Input genutzt und mit den nachbearbeiteten Daten des Algorithmus vermischt. So soll auch bei geringen applizierten Strahlungsdosen ein rauscharmes Bild mit guter Auflösung erstellt werden [54, 56, 57].

Mello-Amoedo et al. zeigten in der abdominellen Bildgebung mit AIDR 3D eine effektive Dosisreduktion von 58% im Vergleich zur FBP-Rekonstruktion bei subjektiv erhaltener Bildqualität. Objektive Parameter des Bildrauschens zeigten unterschiedliche Resultate in verschiedenen Organen [58]. Schindera et al. zeigten in Leberphantomen zur Repräsentation von adipösen Patienten eine Rauschreduktion von 14,5 bis 37% mit AIDR 3D im Vergleich zu FBP, allerdings konnte die Sensitivität zur Erkennung von Läsionen in diesem Phantom hierdurch nicht signifikant verbessert werden [59].

Jensen et al. zeigten in einem Vergleich von ASIR, iDose⁴ und AIDR 3D bei der Detektion von fokalen Leberläsionen im Phantom eine bessere Detektion bei allen IR Algorithmen im Vergleich zu FBP. ASIR und AIDR 3D schnitten besser ab als iDose⁴ [60]. In einem weiteren Vergleich zwischen ASIR, Veo (siehe 1.2.4), SAFIRE, iDose⁴ und AIDR 3D zeigten Jensen et al. bei besonders niedrigen Strahlungsdosen in einer Untersuchung neben Veo nur SAFIRE eine signifikant bessere Fläche unter der Kurve (AUC; *area under the curve*) in der *Receiver Operating Characteristic* (ROC; Operationscharakteristik eines Beobachters) zur Detektion und Klassifikation von Läsionen im Leberphantom. Alle iterativen Algorithmen verbesserten das Rauschen und die *Contrast-to-Noise-Ratio* (CNR; Kontrast zu Rauschen Verhältnis) im Vergleich zur FBP-Rekonstruktion [61].

Als Nachteil von IR Algorithmen ist zu nennen, dass die Rauschreduktion nicht linear und nicht gleichmäßig im Bild stattfindet. Es wird standardmäßig eine Schwelle gesetzt, welche zwischen Kontrast und Rauschen unterscheiden soll. Liegt der Unterschied zweier benachbarter Voxel über dieser Schwelle, bewertet der Algorithmus die Pixel als Grenzfläche zweier verschieden dichter Strukturen, beispielsweise Knochen und Weichteilgewebe. Bei Werten unterhalb dieser Schwelle werden die Voxel als Teile derselben Struktur gewertet und unterschiedliche HU-Werte werden als Bildrauschen interpretiert und herausgerechnet. So entsteht ein verändertes Rauschmuster für das Bild im Vergleich zum gleichmäßigen Rauschen der FBP-Rekonstruktion. Dieses veränderte Muster geht unter Umständen mit einem veränderten Bildeindruck einher [55, 62].

1.2.4 Modellbasierte Rekonstruktionsverfahren

Die nächste Weiterentwicklung der CT-Bildrekonstruktion sind reine iterative Algorithmen, auch statistische oder modellbasierte iterative Rekonstruktion (MBIR) genannt, welche die Bildqualität weiter verbessern sollen. In der einfachsten Darstellung einer Rekonstruktion ist die gemessene Projektion das Verrechnungsergebnis aus den *in vivo* Dichtewerten aller Punkte entlang des Röntgenstrahls und einer Matrix, welche die spezifischen Eigenschaften des Bildgebungssystems sowie alle Quellen von Bildrauschen enthält. Eine statistische Rekonstruktion nutzt nun ein Modell für diese Matrix, um eine Vorwärtsprojektion zu erzeugen, welche Eigenschaften des Scanners und der Rauschverteilung einbezieht, um die reellen Daten möglichst treu abzubilden [55, 62].

Auch diese Modelle unterscheiden sich zwischen Herstellern. *Veo* (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) nutzt Eigenschaften der Systemoptik wie die Geometrie der Strahlungsquelle, die Form des Strahlungskonus, Eigenschaften des Strahendetektors und Modelle des statistischen Rauschens, um zu beschreiben wie ein Objekt auf den Detektor projiziert wird [54, 63]. Der *Advanced Modeled Iterative Reconstruction* (ADMIRE) (SIEMENS Healthineers, Erlangen, Deutschland) Algorithmus nutzt statistische Modelle, um die Gewichtung der Rohdaten anzupassen und die Bilddomäne zu verbessern sowie eine Vorwärtsprojektion, welche Eigenschaften des CT-Gerätes einbezieht [54, 64]. Der *Iterative Model Reconstruction* (IMR) (Philips N.V., Amsterdam, Niederlande) Algorithmus nutzt ein Modell der Systemgeometrie,

statistische Modelle der Strahlungseigenschaften, Funktionen zur Optimierung bekannter Objekte und Einstellung zu spezifischen klinischen Anwendungen, um Bilder zu produzieren [65].

Das *Forward Projected Iterative Reconstruction SoluTion* (FIRST) (Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) Rekonstruktionsverfahren erzeugt in jedem Schritt eine Vorwärtsprojektion aus mathematischen Modellen für das Bild. Der Rekonstruktionsprozess wird in Abb. 1.2-5 dargestellt. Es handelt sich laut Hersteller um ein rein modellbasiertes Verfahren. Aus den vorhandenen Primärdaten erzeugt der Algorithmus eine Bildannahme, welche als Initialbild genutzt wird. Dieses Initialbild wird dann vorwärts projiziert, wobei Modelle der Eigenschaften der Bildakquise einbezogen werden. Es werden Modelle zu stochastischen Eigenschaften von Bildrauschen (Photonen-Ausdünnung, anatomisches Rauschen, Quantenrauschen und elektrisches Rauschen), der Scanner-Eigenschaften, und der Eigenschaften des Strahlungskonus einbezogen. So erstellt der Algorithmus eine künstliche Projektion. Diese Projektion wird dann in den iterativen Algorithmus einbezogen, wobei die künstliche Projektion des Algorithmus mit der Projektion vom Initialbild verglichen wird. Der Algorithmus beinhaltet einen Terminus für Datentreue, welche sicherstellt, dass die Rohdaten und die künstliche Projektion vereinbar sind. Es werden Artefakte reduziert und die räumliche Auflösung verbessert. Beim Abgleich wird auch eine Abbildung des statistischen Rauschmodells genutzt, um das Bildrauschen zu vermindern. Des Weiteren beinhaltet der Algorithmus eine Regulierungsfunktion, welche benachbarte Voxel abgleicht und bei großen Unterschieden im HU-Wert eine Bestrafungsrechnung durchführt. Die Regulierungsfunktion von FIRST nutzt sowohl statistische Rauschreduktion mit Randschärfenerhalt und anatomisch-basierte Rauschreduktion. Nach Abwandlung des Bildes durch die beiden Funktionsparameter wird die Schleife wiederholt, bis ein optimales Bild entsteht. Die MTF von FIRST weist eine höhere Detektion der räumlichen Frequenz auf als eine Rekonstruktion mit FBP [66].

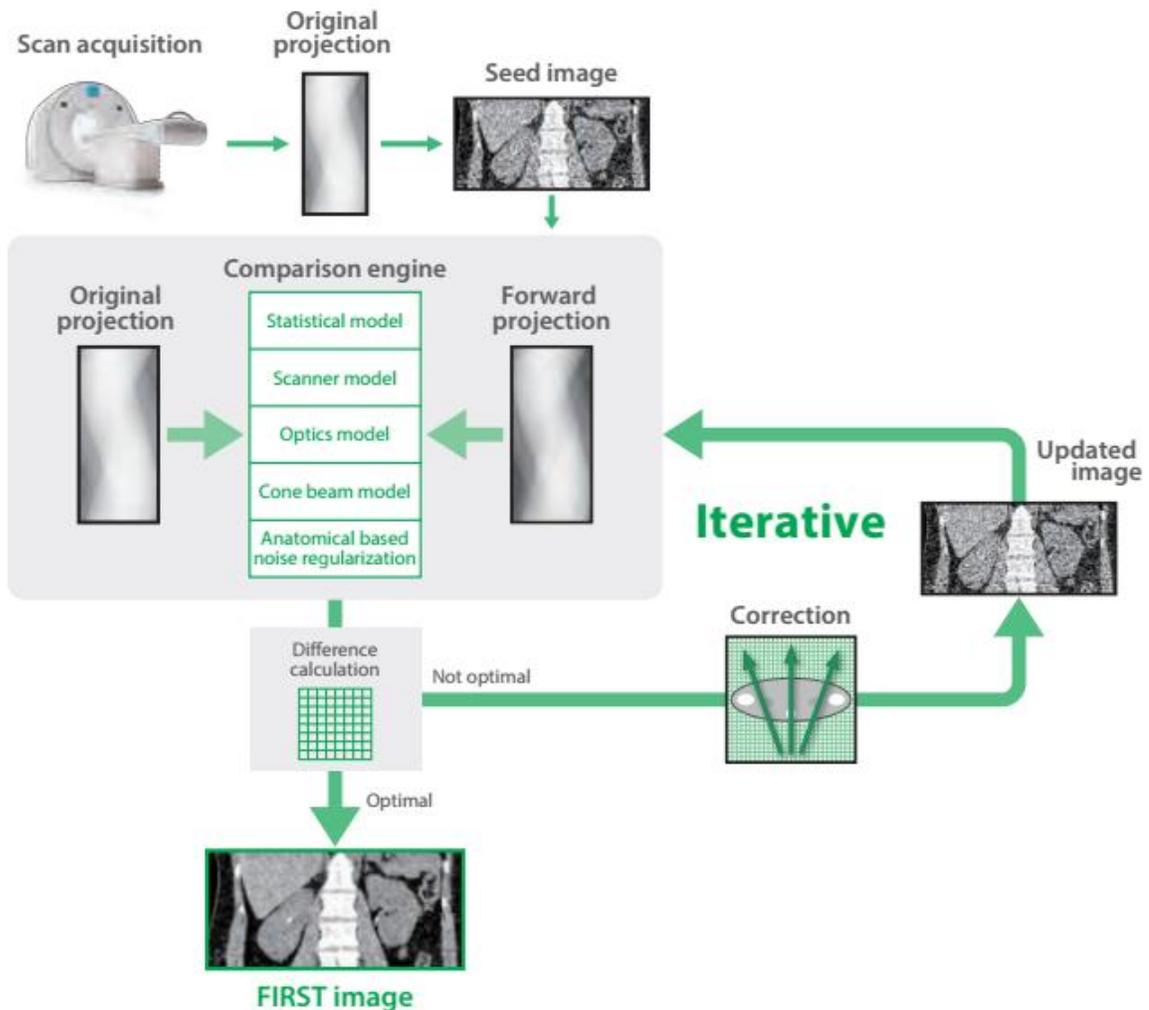


Abb. 1.2-5: Übersicht der Funktionalität des FIRST Algorithmus. Wie in Abbildung 1.2-4 wird in iterativen Schleifen die Originalprojektion mit einer Bildaufnahme aus Modelldaten verglichen, hierbei wird jedoch eine Vorwärtsprojektion anstatt einer Rückprojektion genutzt; aus: Joemai, R. et al.: „Forward projection model-based Iterative Reconstruction Solution „FIRST““ [66] © Toshiba Medical Systems Corporation 2017; Reproduziert mit Erlaubnis des Lizenzinhabers

Erste Untersuchungen zeigen weitere Bildverbesserungen durch MBIR, beispielweise zeigten Pickhardt et al. mit Veo eine weitere Rauschreduktion im Vergleich zu ASIR bei besserer Läsionsdetektion im abdominellen CT [67]. Salomon et al. zeigten mit ADMIRE eine mögliche Dosisreduktion bei erhaltener Detektionsrate von bis zu 60% im Vergleich zu FBP am Phantom [68]. Mileto et al. zeigten im Vergleich von SAFIRE, ADMIRE, ASIR und Veo bei der Detektion von fokalen Leberläsionen mit einer Größe von unter einem Zentimeter eine im Durchschnitt um 2% verbesserte AUC der Beobachter mit IR und MBIR Algorithmen im Vergleich zur FBP-

Rekonstruktion. Allerdings zeigten sich keine statistisch signifikanten Verbesserungen zwischen den Herstellern und verschiedenen IR- und MBIR-Algorithmen [69]. Millon et al. zeigten bei IMR signifikant bessere Detektionsraten und höhere CNR auch bei reduzierter Strahlendosis von Läsionen im Phantom im Vergleich zur FBP [70]. Greffier et al. haben am Phantom die MBIR Verfahren verschiedener Hersteller mit den HIR Algorithmen verglichen und zeigten unterschiedliche Eigenschaften der Bildveränderung durch die Algorithmen [71]. Zum Nutzen von FIRST in der Leberbildgebung sind bisher nur wenige Untersuchungen vorhanden.

1.2.5 Optimierte modellbasierte Rekonstruktion (LCD)

Einige Hersteller bieten im Rahmen ihrer MBIR-Algorithmen verschiedene Voreinstellungen an, welche für bestimmte diagnostische Zwecke eingesetzt werden können. Zu nennen sind beispielsweise Voreinstellungen für Weichteile, Knochen oder zerebrale Bildgebung. Diese Algorithmen sollen beispielsweise die niedrigkontrast Detektierbarkeit (LCD; *low contrast detectability*) verbessern. Genaue Details dieser Einstellungen und deren Umsetzung sind aktuell geschützt und nicht öffentlich einsehbar.

1.3 DETEKTIERBARKEIT VON SIGNALEN IN CT-BILDERN

1.3.1 Signaleigenschaften

Um eine Läsion in der Leber vom umliegenden Parenchym abzugrenzen, muss die dargestellte Signalintensität der Läsion die Wahrnehmungsschwelle des Auges überschreiten. Nach dem *Weber-Fechner-Gesetz* ist die Wahrnehmungsschwelle eines Signals proportional zur Signalintensität, wobei von einem logarithmischen Zusammenhang zwischen subjektiver Wahrnehmung des Signals und objektiver Zunahme der Signalstärke ausgegangen werden kann. Zentral für die Signalintensität sind Signalgröße und Signalkontrast. Der Kontrast definiert sich als Differenz der Intensität des Signals und der Intensität des Hintergrunds, im Falle der CT in HU. Die Abgrenzbarkeit des Signals wird auch durch die Darstellungsschärfe beeinflusst, also die Fähigkeit benachbarte Bildstrukturen voneinander abzugrenzen. Diese wird über die MTF des Systems widerspiegelt. Ein Bildsignal wird stets von einem Maß an Bildrauschen überlagert,

welches irrelevante Informationen in das Bild einbringt und die Intensität von Signalen überlagern kann [14 (S. 114-116), 72 (S. 196-208), 73]. Meaney et al. zeigten 1980 in einer Arbeit zur Detektion von künstlichen Läsionen in CT-Bildern von parenchymatösen abdominalen Organen einen deutlichen Zusammenhang des Kontrasts mit der Detektionsrate der drei untersuchenden Radiologen. Die Läsionen wurden fünf, acht oder elf HU tiefer dargestellt als das umliegende Gewebe. Die am geringsten kontrastierten Läsionen konnten nur zu 30% detektiert werden, solche mit elf HU Unterschied zu 86,7%. Auch die Größe der Läsionen wirkte sich auf die Detektionsrate aus. Die kleinsten Läsionen mit einer Fläche von 1,4 cm² wurden mit 69,7% Sensitivität gefunden, die größten mit 6,7 cm² Fläche zu 91,2%. Es zeigte sich zudem, dass eine höhere Strahlendosis vor allem bei kleinen Läsionen zur besseren Detektion beiträgt [74].

1.3.2 Bildrauschen

Bildrauschen ist zu einem gewissen Grad in allen CT-Aufnahmen vorhanden und beschreibt die Streuung der Dichtewerte in einem eigentlich homogenen Gewebe. Absolutes Rauschen ist als absoluter Streuungswert der Pixel definiert, relatives Rauschen als das Verhältnis der Streuung zum Signal. Verschiedene Quellen von Bildrauschen können unterschieden werden. Den größten Anteil am Bildrauschen stellt das Quantenrauschen, als zufallsbasierte Poisson-Verteilung von Strahlungsquanten um den eigentlichen Fokus des Röntgenstrahls herum. Je stärker das relative Signal, in diesem Fall abhängig von der Stärke der Strahlenquelle, umso geringer ist das relative Rauschen. Im Umkehrschluss führt eine reduzierte Strahlendosis durch die Ausdünnung der einfallenden Photonen zu einem stärkeren Bildrauschen. Eine Reduktion des Quantenrauschens ist durch eine höhere Strahlungsstärke, längere Strahlenexposition, geringeren Pitch und größere Schichtdicke möglich [14 (S. 114-115), 75, 76]. Eine weitere Rauschquelle ist elektrisches Rauschen als geringe Fluktuationen in elektrischen Signalen des Geräts. Digitale elektrische Signale verringern diesen Faktor im Vergleich zu analogen Signalen deutlich [51 (S. 462), 77, 78]. Anatomisches Rauschen beschreibt die Überlagerung von Signalen durch anatomisch abgebildete Gegebenheiten, diese bilden die vorhandene Anatomie dennoch getreu nach und sind nicht abhängig von der Qualität des Systems [14 (S. 114-115)]. Artefakte beschreiben die Übertragung von Informationen in das Bild, welche nicht abgebildet werden sollten,

beispielsweise durch Bewegung des Patienten während der Aufnahme. Artefakte tragen auch zur Überlagerung von Signalen bei [14 (S. 125)]. Rauschen kann durch die Standardabweichung quantifiziert werden. In der IR kann die Standardabweichung nur lokalisiert angewandt werden [78, 79].

Sensitivität und Spezifität von einer Signaldetektion steigen bei Reduktion des Bildrauschens um 30% genauso an wie bei Erhöhung der Signalintensität um 25% [80]. Kanal et al. zeigten in Arbeiten zu Niedrigkontrast-Läsionen im Leberphantom (5, 10, 20 HU Unterschied zum Hintergrund), dass die auswertenden Radiologen bis zu einem Rauschindex (definiert als Standardabweichung der HU-Werte eines 20 cm großen Wasserphantoms) von 15 eine Sensitivität von 100% für Läsionen mit einem Durchmesser von 6,3 bis 10,0 mm hatten. Wurde der Rauschindex durch Dosisreduktion auf 23 bis 27 erhöht, fiel die Sensitivität auf 81,4%, bei weiterer Erhöhung fiel die Sensitivität auf 39%. Eine Erhöhung der Strahlendosis um 10,8% bewirkt eine Rauschreduktion um 5%. Eine Senkung der Strahlung um 9,3% erhöht das Bildrauschen um 5%. Auch die Relevanz der Läsionsgröße wurde hier deutlich, die Detektion von Signalen mit einem Durchmesser von 4,8 mm oder kleiner war nicht besser als die eines ratenden Beobachters, auch bei geringem Rauschen [76, 81, 82].

1.3.3 Modelle der Signalinterpretation

Aus den Maßen zum Bildrauschen und zur Signalintensität ergeben sich in verschiedenen Rekonstruktionsverfahren unterschiedlich deutliche Bildsignale. Zur Berechnung der Detektierbarkeit von Signalen können verschiedene Ansätze gewählt werden. Ein menschlicher Beobachter, zum Beispiel ein Radiologe, kann Signale identifizieren und die Genauigkeit mit einer Referenz verglichen werden. So kann eine ROC-Kurve als Maß der Sensitivität und Spezifität aufgestellt werden. Dieser Ansatz zeigt sich in größerem Umfang jedoch als sehr zeitaufwendig und ungenau. Menschliche Beobachter haben verschiedene Maße an Erfahrung, und weitere Faktoren wie äußere Ablenkung können die Genauigkeit beeinflussen [14 (S. 186-190), 83]. Dem Mensch gegenüber stehen mathematische Modelle des Signaleindrucks, welche sich problemlos vielfach anwenden lassen und vergleichbar sind. Das einfachste Modell ist die *Signal-to-Noise-*

Ratio (SNR), als Verhältnis der durchschnittlichen Signalintensität zur Standardabweichung (σ) der Dichtewerte der einzelnen Bildpunkte im Signal [78, 84 (S. 7)]:

$$SNR = \frac{\text{Signalintensität}}{\text{Standardabweichung Signal}}$$

Formel 1.3-1: Definition der Signal-to-Noise-Ratio (SNR) (entsprechend: [84 (S. 7)])

Um mehr Bildeigenschaften miteinzubeziehen kann mit dem Signalunterschied die *Contrast-to-Noise-Ratio* berechnet werden, als Quotient der Differenz der Signalintensität zur Hintergrundintensität durch das Hintergrundrauschen:

$$CNR = \frac{\text{Signalintensität} - \text{Hintergrundintensität}}{\text{Standardabweichung Hintergrund}}$$

Formel 1.3-2: Definition der Contrast-to-Noise-Ratio (CNR) (entsprechend: [14 (S. 117, 189-192)])

Je höher die CNR, umso deutlicher kann das Signal vom Hintergrund unterschieden werden [14 (S. 117, 189-192), 78]. Meaney et al. zeigten, dass die Detektionsrate von Radiologen von gering kontrastierten Parenchymläsionen von 92% auf 36% abfiel, wenn der Kontrast geringer als die Standardabweichung des Hintergrunds war [74]. Mathematisch ergibt sich ein minimal detektierbarer Kontrast mit einem Wahrscheinlichkeitsniveau von 95% bei einem Kontrast von größer oder gleich der Hintergrundstandardabweichung mal 3,29. Diesen Wert haben Zhou et al. validiert. Fünf und sieben Millimeter große Signale konnten in einem Phantom mit einer Sensitivität von 93% bei diesem Kontrastlevel detektiert werden [85]. Dennoch bildet die CNR nicht alle Parameter der Detektierbarkeit von Läsionen ab. Es fehlen Aspekte wie die Signalgröße und -form, Verteilungsmuster der Dichtewerte im Signal selbst und weitere Eigenschaften des Hintergrundes [79]. Um die Entscheidungsrealität eines Radiologen abzubilden, sind diese Signalmaße nur bedingt dienlich. Die Detektion eines Signals durch einen menschlichen

Beobachter wird durch mathematische Modelle als Wahrscheinlichkeitsmaße im Sinne der Detektionssicherheit besser modelliert. Diese theoretischen Modelle sind allerdings nur in hochkontrollierten Versuchen mit CT-Phantomen mit bekannten Dichtewerten anwendbar. In die Praxis der Bildauswertung von Patientenbildern sind sie schwer übertragbar [14 (S. 117, 189-192), 78, 86].

1.4 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

1.4.1 Objektive Auswertung der Leberläsionen

Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Funktionalität eines neuartigen modellbasierten Rekonstruktionsalgorithmus, *FIRST-LCD* anhand gering kontrastierter fokaler Leberläsionen. Verglichen werden Eigenschaften der Detektierbarkeit der Läsion mit der Abbildung der Läsion in einem zurzeit in der Klinik etablierten Rekonstruktionsalgorithmus, *AIDR 3D*. Der Vergleich soll an Aufnahmen von Patienten aus der klinischen Routine stattfinden. Beide Rekonstruktionsmethoden erfolgen aus denselben Rohdaten.

1.4.2 Subjektive Auswertung der Leberläsionen

Neben einer objektiven Auswertung der Bildeigenschaften der Läsionen soll zusätzlich eine subjektive Auswertung der Läsionen durch geschulte Leser erfolgen, welche diese nach Erkennbarkeit bewerten.

1.4.3 Hypothese

Die Darstellung kleiner und flauer fokaler Leberläsionen lässt sich durch Anwendung des speziellen Niedrigkontrast-Rekonstruktionsalgorithmus (*FIRST-LCD*) verbessern.

2 MATERIALIEN UND METHODIK

2.1 ETHIKANTRAG UND GENEHMIGUNG

In dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von bereits erhobenen computertomographischen Untersuchungen. Die Auswertung geht mit keiner zusätzlichen Strahlenexposition und keinen diagnostischen Konsequenzen für die Patienten einher. Die Auswertung retrospektiv erhobener Daten in der CT wurde von der lokalen Ethikkommission bewilligt (EA 4/140/17).

2.2 AUSWAHL DER CT-UNTERSUCHUNGEN

2.2.1 Einschlusskriterien

Es erfolgte im Zeitraum vom 18.12.2018 bis 27.02.2020 eine retrospektive Auswertung aller Befunde abdomineller CT-Untersuchungen am unten genannten CT-Gerät. Nur Untersuchungen mit Abbildung in venöser Kontrastmittelpphase und Rekonstruktion mit dem unten genannten AIDR 3D Algorithmus mit FC-18 Kernel fanden Berücksichtigung. Die vollständige Leber musste in der KM-Phase abgebildet sein. Wir haben freigegebene Befunde mit Hinweisen auf fokale hypodense Leberläsionen eingeschlossen, welche mit einem der folgenden Begriffe beschrieben wurden:

- „flau“
- „etwas hypodens“
- „gering hypodens“
- „unklar abgrenzbar“
- „nicht abgrenzbar“
- „nicht eindeutig abgrenzbar“
- „residuell abgrenzbar“
- „unscharf abgrenzbar“
- „unregelmäßig abgrenzbar“

- „schlecht kontrastiert“
- „schwer abgrenzbar“

Eingeschlossene Untersuchungen wurden mittels verschiedener Einstellungen des FIRST-Algorithmus aus den Rohdaten neu rekonstruiert.

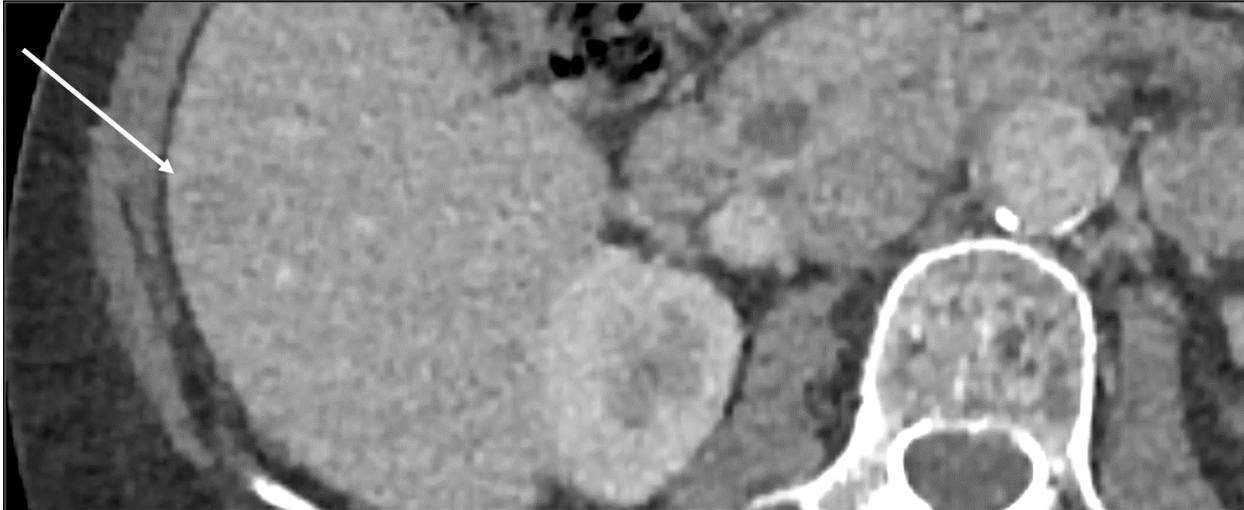


Abb. 2.2-1: Beispielläsion. Axiale CT der Leber, Ausschnittsvergrößerung, Beispiel einer „flauen“ Leberläsion in AIDR 3D-Rekonstruktion (Pfeil)

Aus den Patientendaten wurden die Indikationsstellung, das Alter zum Untersuchungszeitpunkt und das Geschlecht, sowie die erhaltene Strahlendosis durch die Untersuchung als Dosis-Längen-Produkt (DLP) in Milligray mal Zentimeter (mGy*cm) dokumentiert. Wir haben erfasst ob CT-, MRT- oder PET-Vorbefunde, aus einem Zeitraum innerhalb eines Jahres vor der Untersuchung zum Vergleich vorlagen, und ob die Läsionen in diesen bereits vorhanden waren. Veränderungen zum Vorbefund wurden vermerkt. Wir haben die vermutete Dignität und differentialdiagnostischen Entitäten der Läsion aus dem schriftlichen Befund entnommen, sowie das Vorhandensein weiterer, nicht durch die Einschlusskriterien berücksichtigter Leberläsionen. Patienten mit mehreren geeigneten Läsionen wurden eingeschlossen, sofern die unten genannten Ausschlusskriterien nicht zutrafen, multiple Läsionen wurden als separat definiert und unabhängig ausgewertet.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden CT-Untersuchungen, welche nicht in einer venösen Kontrastmittelphase akquiriert wurden. Wir haben CT-Untersuchungen, welche mehr als fünf Läsionen, die den Einschlusskriterien entsprachen, aufwiesen ausgeschlossen. Wenn mehr als fünf weitere, als maligne beurteilte Läsionen beschrieben wurden, wurden diese Untersuchungen ebenfalls ausgeschlossen. Zum Ausschluss führten auch flauere Areale, welche als nicht fokal beschrieben wurden, da hier die genutzte Auswertungsmethode nicht angewandt werden konnte. Ausgeschlossen wurden Untersuchungen, in denen keine Rekonstruktion mit dem als Kontrolle dienenden Algorithmus vorhanden war. Patienten mit einem primären Lebermalignom (hepatozelluläres Karzinom, cholangiozelluläres Karzinom) wurden ausgeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2.2-1 gegenübergestellt.

EINSCHLUSSKRIETERIEN	AUSSSCHLUSSKRIETERIEN
Abdomen CT	Andere CT-Untersuchungen mit unvollständiger Abbildung der Leber
Venöse Kontrastmittelphase	Keine venöse Phase vorhanden
Fokale hypodense Leberläsion	Hyperdense Leberläsionen
Läsion flau abgrenzbar zum Leberparenchym	Disseminierte flauere oder maligne Leberläsionen (>5), nicht-fokale flauere Areale
Patient mit maligner Grunderkrankung	Primäres Lebermalignom
Kontrolluntersuchung mit AIDR 3D FC-18 Rekonstruktion	Andere Rekonstruktionsmethoden

Tab. 2.2-1: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für CT-Untersuchungen und Läsionen

2.3 CT-PROTOKOLL

2.3.1 CT Gerät

Alle Bilder wurden auf einem *Canon Aquilion ONE GENESIS Edition* CT akquiriert (Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Präfektur Tochigi, Japan). Es handelt sich um ein 320 Zeilen CT-Gerät, welches eine minimale z-Achsen-Auflösung von 0,5 mm und eine z-Achsen-Breite von 16 cm bietet und mit einem *PUREVISION* Detektor arbeitet. Das System bietet AIDR 3D und FIRST als iterative Rekonstruktionsverfahren sowie klassische FBP-Rekonstruktion an. Automatische

Verfahren zur adaptiven Dosisreduktion sind implementiert („*Patient Adaptive Exposure*“). Die Rotationszeit der Scan-Einheit beträgt minimal 0,275 Sekunden und standardmäßig 0,35 Sekunden. Eine Rekonstruktionszeit von maximal 80 Frames pro Sekunde bei helikalen Scans wird angegeben [21].

2.3.2 Aufnahmeprotokoll

Für abdominelle CT-Untersuchungen werden kranio-kaudale Scans vom Anfang des Zwerchfells bis Ende des Beckens akquiriert. Eine automatische patientenadaptierte Spannungssteuerung mit 100 bis 120 Kilovolt (kV) wird genutzt. Der Rauschwert ist auf 10 gesetzt, mit automatisch angepasster Kathodenstärke zwischen 100 und 700 Milliampere (mA). Der Pitch ist bei 0,813, mit einer Rotationszeit von 0,5 Sekunden, im Protokoll festgelegt. Die Kollimation beträgt 80 x 0,5 mm. Es werden 80 bis 120 ml eines iodhaltigen Kontrastmittels appliziert, standardmäßig 100 ml Imeron® 400 MCT (400 mg Iod pro ml) (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland), Ultravist® 370 (370 mg Iod pro ml) (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) oder Xentix® 300 (300 mg Iod pro ml) (Guerbet, Villepinte, Frankreich). Die venöse Phase wird nach 80 Sekunden Verzögerung nach Injektionsbeginn aufgenommen.

2.3.3 Als Kontrolle dienendes Rekonstruktionsprogramm

Als Kontrolle dienen CT-Bilder des Abdomens, mit Abbildung der Leber und Viszeralorgane, welche mit dem *Adaptive Iterative Dose Reduction 3D (AIDR 3D)* Rekonstruktionsalgorithmus, entwickelt von Canon Medical Systems Corporation (Otagawa, Präfektur Tochigi, Japan), rekonstruiert wurden. Dieser Algorithmus hat im April 2012 eine Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) in den Vereinigten Staaten von Amerika erhalten [87]. AIDR 3D bietet drei Stärken an: „Standard“, „Mild“ und „Strong“. Diese können manuell vom Untersucher gewählt werden oder automatisch an das gewünschte Protokoll angepasst werden. Beachtung fanden nur Bilder mit einer Rekonstruktion mit dem *AIDR3D eSTD venose Phase Body Vol. FC18-H 1.0 CE* Kernel. Dieser Kernel wird am Standort standardmäßig für die computertomographische Bildgebung des Abdomens genutzt. Zur Auswertung diente die Rekonstruktion in 1,0 mm Schichtdicke.

2.4 ZU UNTERSUCHENDE REKONSTRUKTIONSMETHODEN

Wir haben die eingeschlossenen CT-Untersuchungen ausgewertet, indem die identischen Rohdaten mit dem Rekonstruktionsalgorithmus *Forward Projected Model-Based Iterative Reconstruction SoluTion* (FIRST) *Low Contrast Detectability (LCD)*, entwickelt von Canon Medical Systems Corporation (Ottawa, Präfektur Tochigi, Japan), rekonstruiert wurden. Dieser Algorithmus hat im November 2016 eine Zulassung der FDA in den Vereinigten Staaten von Amerika erhalten [88].

Der FIRST-LCD Algorithmus bietet drei Varianten, „Standard“ (FIRST_{STD}) (*STD/BHC venoese Phase FIRST BRAIN_LCD 1.0 CE*), „Mild“ (FIRST_{MILD}) (*MILD/BHC venoese Phase FIRST BRAIN_LCD 1.0 CE*) und „Strong“ (STR) (FIRST_{STR}) (*STR/BHC venoese Phase FIRST BRAIN_LCD 1.0 CE*). Seitens des Herstellers gibt es keine Angaben bezüglich der exakten Abstufungen der Anzahl an Iterationsschleifen. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie waren keine weiteren Publikationen zu den Unterschieden in der Auswirkung der drei Einstellungen bekannt. Im Rahmen dieser Untersuchung haben wir die Rohdaten mit allen drei Optionen rekonstruiert und ausgewertet.

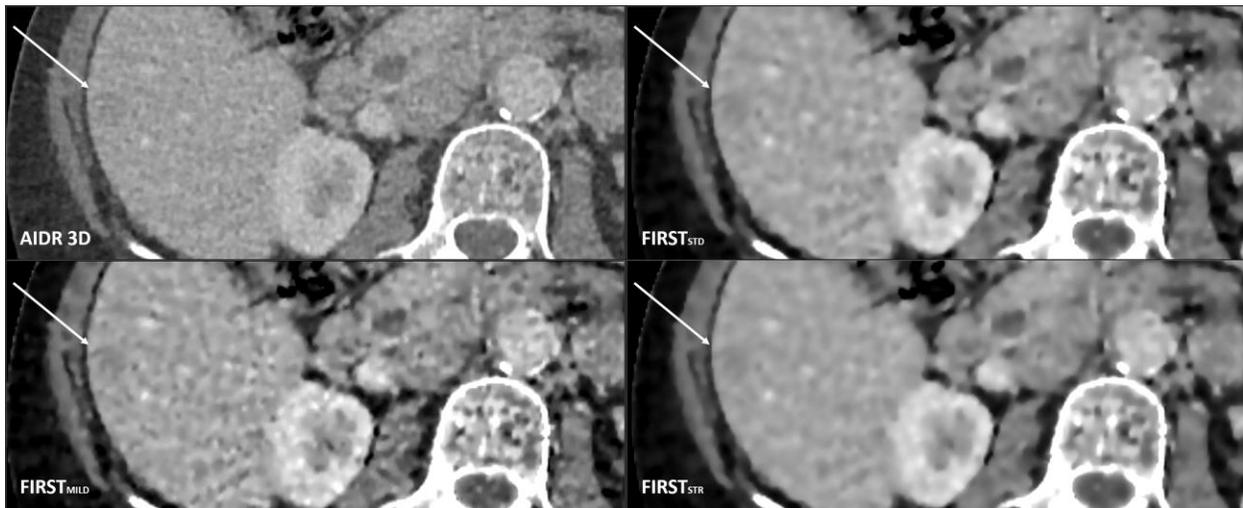


Abb. 2.4-1: Beispielläsion rekonstruiert. Axiale CT der Leber, Ausschnittsvergrößerung, Darstellung einer eingeschlossenen Leberläsion (Pfeil) in allen vier Rekonstruktionsmethoden im Vergleich

2.5 AUSWERTUNGSPROGRAMME

Das klinikinterne Radiologieinformationssystem *GE Centricity 6.0* (GE Healthcare, Barrington, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) diente der Identifizierung geeigneter CT-Untersuchungen. Die objektive Auswertung erfolgte mit *Visage 7.1* (PRO Medicus Ltd., Richmond, Australien), die visuelle Auswertung mit *Centricity RA1000 Radiology Workstation 4.0* (GE Healthcare, Barrington, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika). Für die Dokumentation und Darstellung der Ergebnisse nutzten wir *Microsoft Excel Office 365 Version 1902* (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika) und *Python 3.7* (Python Software Foundation, Wilmington, Delaware, Vereinigte Staaten von Amerika). Die statistische Auswertung erfolgte mit *SPSS Statistics 25* (IBM Corporation, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika)

2.6 STATISTISCHE ANALYSE

2.6.1 Pilotstudie

Bislang liegen zu Rekonstruktionen mit FIRST-LCD keine Daten vor, daher haben wir zur Fallzahlschätzung eine Pilotstudie aufgesetzt. Hierzu wurde ein sechswöchiger Zeitraum vom 18.12.2018 bis 29.01.2019 in Betracht gezogen. Wir haben zehn Patienten mit beschriebenen flauen Leberläsionen identifiziert, ein Patient wurde auf Grund multipler disseminierter Läsionen ausgeschlossen. Die übrigen neun Patienten mit insgesamt 21 eingeschlossenen Leberläsionen (Mittelwert: 2,33; Range (R): 1-4) haben wir eingeschlossen und ausgewertet. Der Rekonstruktionskernel der Ursprungsbilder fand in dieser Voruntersuchung keine Beachtung.

2.6.2 Statistische Auswertung

Statistische Beratungen fanden am *Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin* statt. Die Erhebung einer Pilotstudie mit kleiner Fallzahl wurde empfohlen, um eine Fallzahlschätzung durchzuführen. Die Auswertungsdaten der verschiedenen Rekonstruktionsmethoden basieren auf denselben Rohdaten und sind somit als verbunden zu werten. Wir haben eine approximative Normalverteilung der Daten bei einer Kurvenschiefe

zwischen -1,0 und +1,0 angenommen. Ein t-Test für abhängige Stichproben diente dem Mittelwertvergleich bei normalverteilten Datensätzen, für nicht normalverteilte Daten ein Wilcoxon-Test. Visuelle Scores wurden als ordinale Daten mit einem Vorzeichentest verglichen. Bei normalverteilten Werten wird die Standardabweichung (Std.-Abw./±) angegeben, bei nicht-normalverteilten Werten die 25. (25P) und 75. Perzentile (75P). Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert unter 0,05 definiert. Die Auswertung der deskriptiven Statistik stand bei dieser Arbeit im Vordergrund, es erfolgte daher keine Anpassung des Signifikanzniveaus bei multiplen Tests.

Das Auswertungsprogramm Visage 7.1 gibt die Werte der Läsionsfläche, der durchschnittlichen HU-Werte und der Standardabweichung der HU-Werte mit nur einer Dezimalstelle aus, einzelne HU-Werte haben keine Dezimalstelle. Berechnungen der genannten Zielgrößen werden mit zwei Dezimalstellen angegeben.

2.7 OBJEKTIVE AUSWERTUNGSMETHODE

2.7.1 Leber-zu-Läsion Kontrast

In diversen ähnlichen Untersuchungen von Signalkontrast und Läsionskontrast wurde als Vergleichsmaß die durchschnittliche Dichte der Läsion mit der des umliegenden Gewebes verglichen. Dieser Ansatz bezieht in der Regel eine zweidimensionale Fläche der Läsion mit ein, sowie das direkt umliegende Gewebe. In weiteren Studien wurde die Standardabweichung der HU-Werte in einer Hintergrund-Region of Interest (ROI) zusätzlich zur Berechnung des Bildrauschens einbezogen, um eine *Signal-to-Noise-Ratio* und *Contrast-to-Noise-Ratio* zu berechnen [82, 89 – 91].

Zur Untersuchung des Kontrastes der Läsion zum umliegenden gesunden Leberparenchym diente die Schicht in der Axialebene in der AIDR 3D-Rekonstruktion, in der die Läsion am größten imponierte. Mittels Freihandzeichnung wurde eine ROI um die Läsion gezeichnet, welche nur zur Läsion zugehörige Voxel umfasste. In unmittelbarer Umgebung zu dieser Läsions-ROI wurden drei runde ROI mit 10,0 mm Durchmesser in das gesunde Gewebe gelegt. Die Platzierung erfolgte außerhalb von stark kontrastierten Gefäßen, sowie mit einem Mindestabstand von einem

Millimeter zur Läsions-ROI, um Überschneidung der Voxel-Werte in beiden ROI zu vermeiden. Wir haben einen Mindestabstand von einem Millimeter zur Grenze der Leberkapsel gewählt. Die Leber-ROIs wurden so nah an die Läsion gelegt wie möglich, bei Erfüllung der genannten Kriterien. Diese Methodik ist beispielhaft in Abbildung 2.7-1 dargestellt.

Wir haben die Läsionsdichte als Ausgabe der durchschnittlichen HU der Läsions-ROI definiert. Die Leberdichte wurde als arithmetisches Mittel der drei Leber-ROIs definiert. Die Differenz zwischen Leberdichte und Läsionsdichte ergab den *Leber-zu-Läsions-Kontrast* (LLC; siehe Formel 2.7-1). Dieser LLC wurde für alle Läsionen bestimmt. Die jeweiligen ROIs wurden mit Copy-und-Paste Funktionalitäten des Auswertungsprogramms an dieselben Positionen in den CT-Bildern der vier verschiedenen Rekonstruktionen gelegt. Somit konnte ein LLC für alle vier verschiedenen Rekonstruktionen bestimmt werden, die drei FIRST-LCD Rekonstruktionen konnten nun mit der AIDR-Rekonstruktion verglichen werden.

Leber zu Läsion Kontrast (LLC) = Mittlere Dichte Leber ROIs – Mittlere Dichte Läsions ROI

Formel 2.7-1: Berechnungsgrundlage LLC (ROI – Region of Interest)

Aus dem Auswertungsprogramm haben wir auch die Fläche der Läsion, die Standardabweichungen der Läsions-ROI und Leber-ROIs und den Bereich der HU-Werte der Voxel in der Läsions-ROI erhoben.

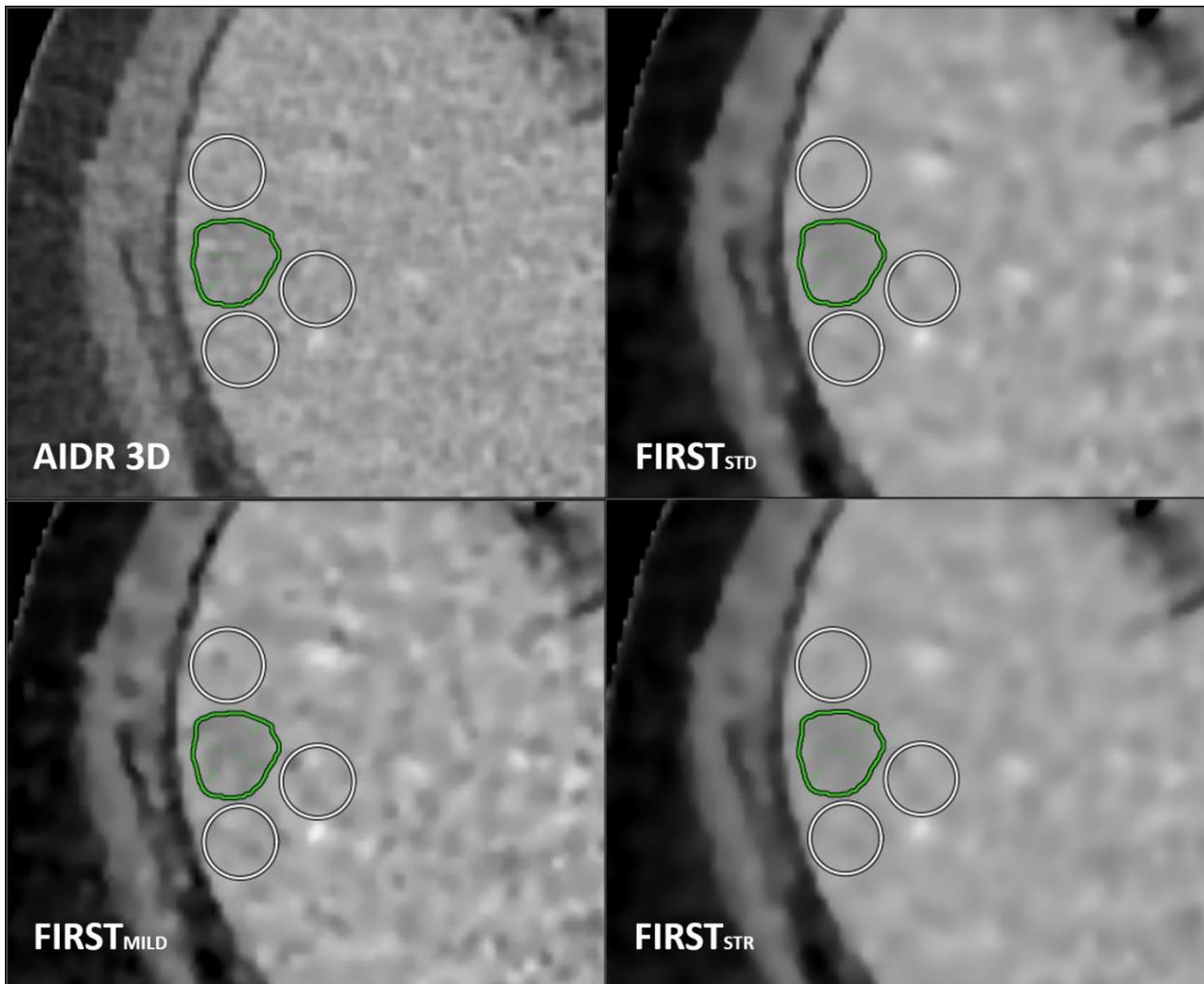
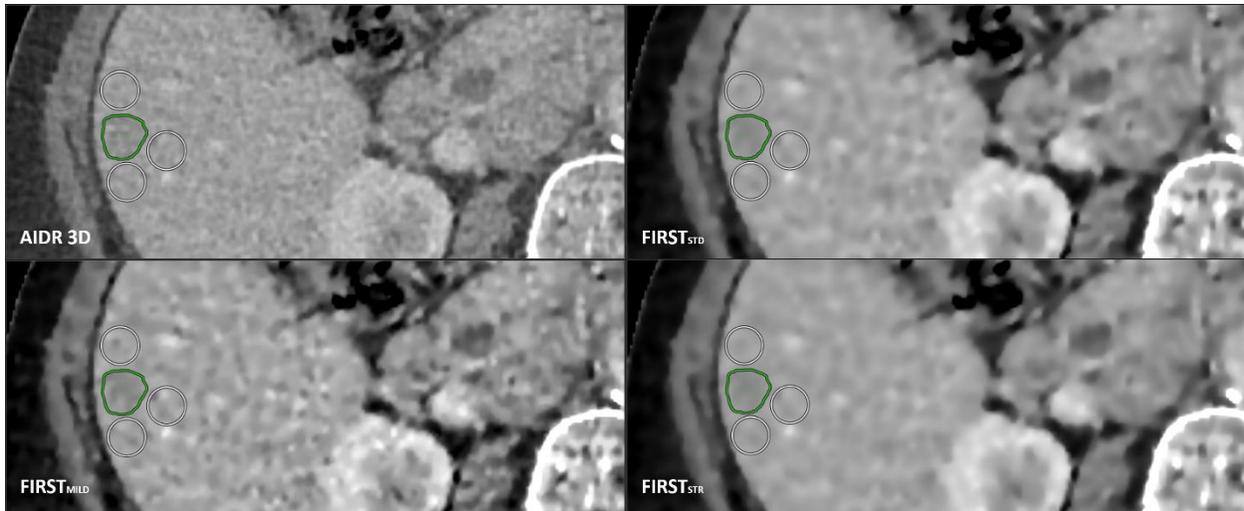


Abb. 2.7-1: Lage der ROIs. Axiale CT der Leber, Ausschnittsvergrößerung (oben) und Detailansicht (unten); Beispiel der Lage der Läsions-Region of Interest (ROI) (grün) und Leber-ROIs (weiß, Kreise) bei einer Läsion in allen 4 Rekonstruktionen

2.7.2 Contrast-to-Noise-Ratio

Um die CNR zu bestimmen, haben wir das Bildrauschen als Standardabweichung einer ROI im Hintergrund des CT-Bildes definiert. Hierfür wurde in die AIDR-Rekonstruktion eine weitere ROI mit einem Durchmesser von 50,0 mm zentral in die Luft über dem abgebildeten Patienten gelegt (beispielhaft in Abb. 2.7-2). Diese hatte einen minimalen Abstand von einem Millimeter zur Körperoberfläche des abgebildeten Patienten. Diese ROI wurde in die anderen drei Rekonstruktionen positionsgetreu übertragen. Mittels des Auswertungsprogramms wurde die Standardabweichung dieser ROI berechnet und ausgelesen. Der LLC wurde durch diese Standardabweichung dividiert, um die CNR zu erhalten (siehe Formel 2.7-2).

$$\text{Contrast to Noise Ratio (CNR)} = \frac{\text{Leber zu Läsion Kontrast}}{\text{Standardabweichung Luft ROI}}$$

Formel 2.7-2: Berechnungsgrundlage CNR (ROI – Region of Interest)

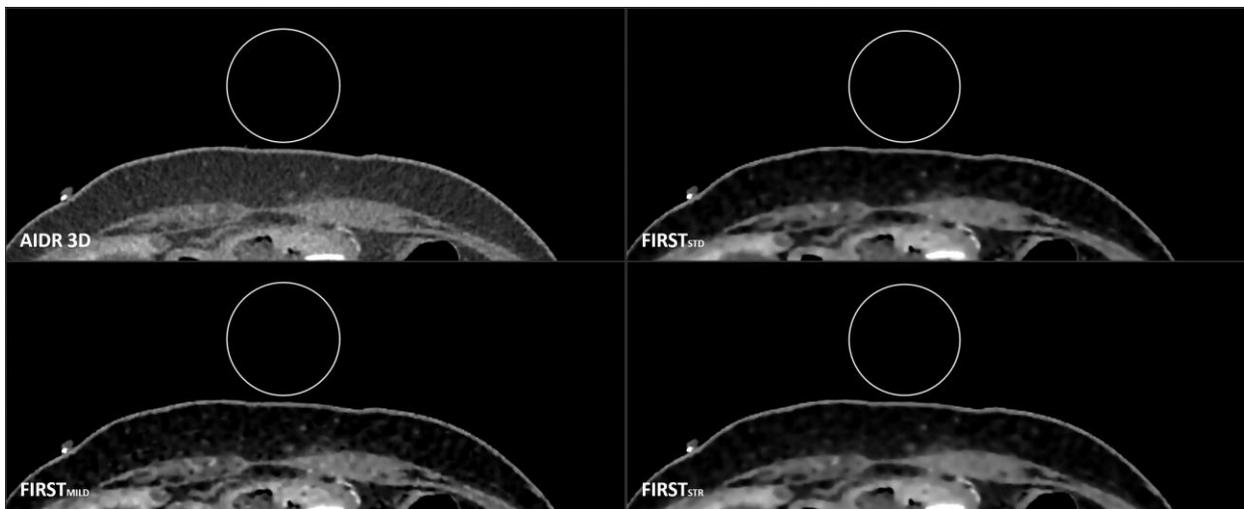


Abb. 2.7-2: Lage Luft-ROI. Axiale CT der Leber, Ausschnittsvergrößerung; Beispiel der Lage einer Luft Region of Interest in der Abgebildeten Luft um den Patienten, in allen 4 Rekonstruktionen

2.7.3 Weitere erhobene Daten zu den Läsionen

Als weitere Vergleichsparameter wurden eine SNR der Läsions-ROI als Quotient aus durchschnittlicher Dichte der Läsions-ROI und der Standardabweichung der Läsions-ROI (definiert in Formel 2.7-3) sowie eine CNR_{Leber} als Quotient des LLC und der gemittelten Standardabweichung der drei Leber-ROIs (definiert in Formel 2.7-4) berechnet.

$$\text{Signal to Noise Ratio (SNR)} = \frac{\text{Mittlere Dichte Läsion ROI}}{\text{Standardabweichung Läsion ROI}}$$

Formel 2.7-3: Berechnungsgrundlage SNR (ROI – Region of Interest)

$$\text{Contrast to Noise Ratio Leber} = \frac{\text{Leber zu Läsion Kontrast}}{\text{Standardabweichung Leber ROIs}}$$

Formel 2.7-4: Berechnungsgrundlage Contrast-to-Noise-Ratio_{Leber} (ROI – Region of Interest)

2.8 SUBJEKTIVE AUSWERTUNGSMETHODE

Neben der Auswertung der Läsionen anhand der Veränderung des Kontrastes durch HU-Werte haben wir auch eine subjektive visuelle Auswertung der Läsionen vorgenommen. Hierfür wurden jeweils die objektiv ausgewerteten Schichten aller vier Rekonstruktionen im visuellen Auswertungsprogramm eingestellt und nach dem Zufallsprinzip in eine zwei-mal-zwei Felder-Ansicht nebeneinandergesetzt. Die jeweilige Rekonstruktionsmethode war für die Leser nicht einsehbar. Die Darstellung der Bilder erfolgte in der kliniktypischen Weichteilfensterung (Fenstermitte: 50 HU; Fensterbreite: 400 HU), um Bias zu vermindern. Der Zoom war in allen vier Bildern auf den Standardzoom eingestellt, welcher die gesamte Schicht darstellt. Waren in der Schicht der Leber noch weitere Läsionen sichtbar, wurde standardmäßig in das obere linke Bild ein Pfeil gesetzt, welcher auf die zu bewertende Läsion hinwies. Die Bewertung der Abgrenzbarkeit der Läsionen in allen Rekonstruktionen basierte auf einer Likert-Skala von 1-4. Vergeben wurden:

- (1) Punkt bei perfekter Abgrenzbarkeit
- (2) Punkte bei guter Abgrenzbarkeit
- (3) Punkte bei schwacher Abgrenzbarkeit
- (4) Punkte bei nicht-abgrenzbaren Läsionen

Die Läsion wurde nur in der angezeigten Schicht bewertet, eine dynamische Beurteilung der Läsion über mehrere Schichten war nicht zulässig. Zwei Radiologen haben die Bewertung unabhängig und verblindet durchgeführt, Leser 1 als Facharzt mit 19 Jahren Erfahrung in der Befundung abdomineller CT-Untersuchungen und Leser 2 als Assistenzarzt mit vier Jahren Erfahrung in der Befundung abdomineller CT-Untersuchungen. Nach Bewertung aller Läsionen durch beide Radiologen erfolgte die Entblindung und Auswertung der Ergebnisse durch einen unabhängigen Teilnehmer.

2.9 PILOTSTUDIE

In dem sechswöchigen Zeitraum vom 18.12.2019 bis 21.01.2019 wurden am untersuchten Gerät 152 abdominelle CT-Untersuchungen durchgeführt. Wir haben zehn CT-Befunde identifiziert, welche eine oder mehrere fokale Leberläsionen als „flau“ beschrieben, sowie eine CT-Untersuchung in der eine „unklare“ Läsion identifiziert wurde. Hiervon wurde eine Patientin mit multiplen disseminierten weiteren malignen Läsionen ausgeschlossen. Sieben Patienten hatten als Grundlage der Auswertung und Befundung die Rekonstruktionsmethode *AIDR3D eSTD venose /Phase Body Vol. FC18-H 1.0 CE*, ein Patient hatte als Grundlage *AIDR3D eSTD venose /Phase CTA Col. FC08 1.0 CE* und ein Patient *AIDR3D STD venose /Phase Body Vol. FC 11 1.0 CE*.

In den neun Patienten haben wir 21 geeignete Läsionen für die Pilotstudie identifiziert, welche in die Auswertung eingeschlossen wurden. Die Läsionen hatten eine durchschnittliche Fläche von 1,96 cm².

Eingeschlossene Untersuchungen	9
Männlich zu Weiblich	3:6
Durchschnittliches Alter	66,44 Jahre (Range: 48-83)
Durchschnittliches Dosis-Längen-Produkt	661,44 mGy*cm

Tab. 2.9-1: Angaben zu in der Pilotstudie eingeschlossenen Patienten

Der aus den Leber- und Läsions-ROIs berechnete durchschnittliche LLC betrug in der AIDR 3D-Rekonstruktion 50,44 HU, in der FIRST_{STD} Rekonstruktion 53,04 HU, in der FIRST_{MILD} Rekonstruktion 55,78 HU und in der FIRST_{STR} Rekonstruktion 51,96 HU. Die berechnete CNR betrug in der AIDR 3D-Rekonstruktion durchschnittlich 1,70, in der FIRST_{STD} Rekonstruktion 15,67, in der FIRST_{MILD} Rekonstruktion 17,18 und in der FIRST_{STR} Rekonstruktion 15,09.

	AIDR 3D	FIRST _{STD}	FIRST _{MILD}	FIRST _{STR}
MITTLERE LÄSIONSDICHTE	78,03	79,16	76,91	79,52
MITTLERE LEBER-ROI-DICHTE	128,48	132,18	132,70	131,47
LEBER-ROI-STD.-ABW.	21,09	16,77	23,55	14,91
LUFT-ROI-STD.-ABW.	36,53	20,55	21,23	20,57
LEBER-LÄSIONSKONTRAST (IN HU)	50,44 (±18,83)	53,04 (±20,20)	55,78 (±20,71)	51,96 (±20,01)
SIGNAL-TO-NOISE-RATIO	1,70 Median: 2,68 (0,82-2,04)	15,67 Median: 2,68 (1,58-31,43)	17,18 Median: 2,82 (1,56-36,40)	15,09 Median: 2,56 (1,55-30,61)

Tab. 2.9-2: Auswertung der Pilotstudie. Angaben zu Dichte von Läsions- und Leber-ROI der verschiedenen Rekonstruktionen (in HU) und Kurzzusammenfassung der Pilotstudienresultate für Leber-zu-Läsions Kontrast der Läsionen sowie Contrast-to-Noise-Ratio als Durchschnittswerte über alle Fälle (Angaben: Standardabweichung (±) bei normalverteilten Werten; Median, 25. Perzentile und 75. Perzentile (in Klammern) bei nicht-normalverteilten Werten)

2.10 HAUPTSTUDIE

2.10.1 Primärer und sekundärer Endpunkt der Auswertung

Die Ergebnisse und Methodik der Pilotstudie erwiesen sich als gut anwendbar. Wir haben diese Methodik wie oben beschrieben für die Hauptstudie genutzt. Eine Fallzahlschätzung erfolgte im Rahmen der statistischen Beratung. Als primärer Endpunkt wurde der mittlere Unterschied im HU Wert der Voxel als LLC gewählt. Die CNR, welche rechnerisch aus dem LLC folgt, wurde als sekundärer Endpunkt gewählt. Ein weiterer Endpunkt ist der Unterschied der Erwartungswerte der visuellen Auswertung. Verglichen wurden auch die SNR und CNR_{Leber} .

2.10.2 Fallzahlschätzung anhand der Pilotstudie

Da die FIRST-LCD_{mild} Rekonstruktion in der Pilotstudie am aussichtsreichsten erschien, wurde die Fallzahlschätzung auf den Ergebnissen dieser Methodik im Vergleich zu AIDR 3D basiert. Für die Schätzung diente ein t-Test für eine Stichprobe mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 0,05 als Grundlage. Die Ergebnisse der Pilotstudie ergaben einen Mittelwertunterschied von 5,34 im primären Endpunkt des LLC mit einer Standardabweichung von 7,11; somit betrug die Effektstärke 0,75. Da diese Werte auf einer sehr kleinen Fallzahl basieren, wurde zur Berechnung der Fallzahl ein erwarteter Mittelwertunterschied von fünf, mit Standardabweichung von zehn gewählt, verbunden mit einer Effektstärke von 0,5. Bei einer Power von 95% ergab sich somit eine Fallzahlschätzung von 54 Läsionen, um eine statistische Signifikanz im Unterschied des LLC zwischen FIRST_{MILD} und AIDR 3D zu zeigen.

2.11 SUBGRUPPENANALYSE

2.11.1 Gering kontrastierte Läsionen

Eine gewisse Inhomogenität der Nutzung des Begriffs „flaue Läsion“ ist zu erwarten. Nach Auswertung der Häufigkeitsverteilungen des LLC in der AIDR-Rekonstruktion wurden Läsionen mit einem LLC kleiner als der Erwartungswert des LLC abzüglich der ersten Standardabweichung als „besonders gering kontrastiert“ definiert. Eine Auswertung der objektiven und subjektiven Zielgrößen wurde für die besonders gering kontrastierten Läsionen durchgeführt.

2.11.2 Kleine Läsionen

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Größe einer Läsion und ihrer Detektierbarkeit, unabhängig von Kontrast und Bildrauschen [74]. Läsionen mit einer Fläche kleiner als $78,50 \text{ mm}^2$, entsprechend einem Kreis mit $10,0 \text{ mm}$ Durchmesser, haben wir zusätzlich als „kleine Läsionen“ definiert. Die Grenze haben wir anhand der Fläche definiert, da die unregelmäßige Form vieler Läsionen eine Überschätzung der Läsionsgröße durch den größten Durchmesser verursachen könnte. Eine Auswertung der objektiven und subjektiven Zielgrößen wurde zusätzlich für kleine Läsionen durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 EIN- UND AUSGESCHLOSSENE CT-UNTERSUCHUNGEN

Die Datenerhebung erfolgte vom 22.01.2019 bis zum 27.02.2020. Am Studiengerät wurden im Klinikbetrieb während des beobachteten Zeitraums insgesamt 2475 abdominelle CT-Untersuchungen durchgeführt. In 91 Befunden haben wir FLL vermerkt, welche den Einschlusskriterien entsprachen. Von diesen haben wir 34 Untersuchungen gemäß den genannten Kriterien ausgeschlossen; 57 CT-Untersuchungen wurden eingeschlossen. 43 Untersuchungen wiesen eine einzelne untersuchte Läsion auf, jeweils sechs Untersuchungen zwei und drei Läsionen, und jeweils eine Untersuchung vier und fünf Läsionen.

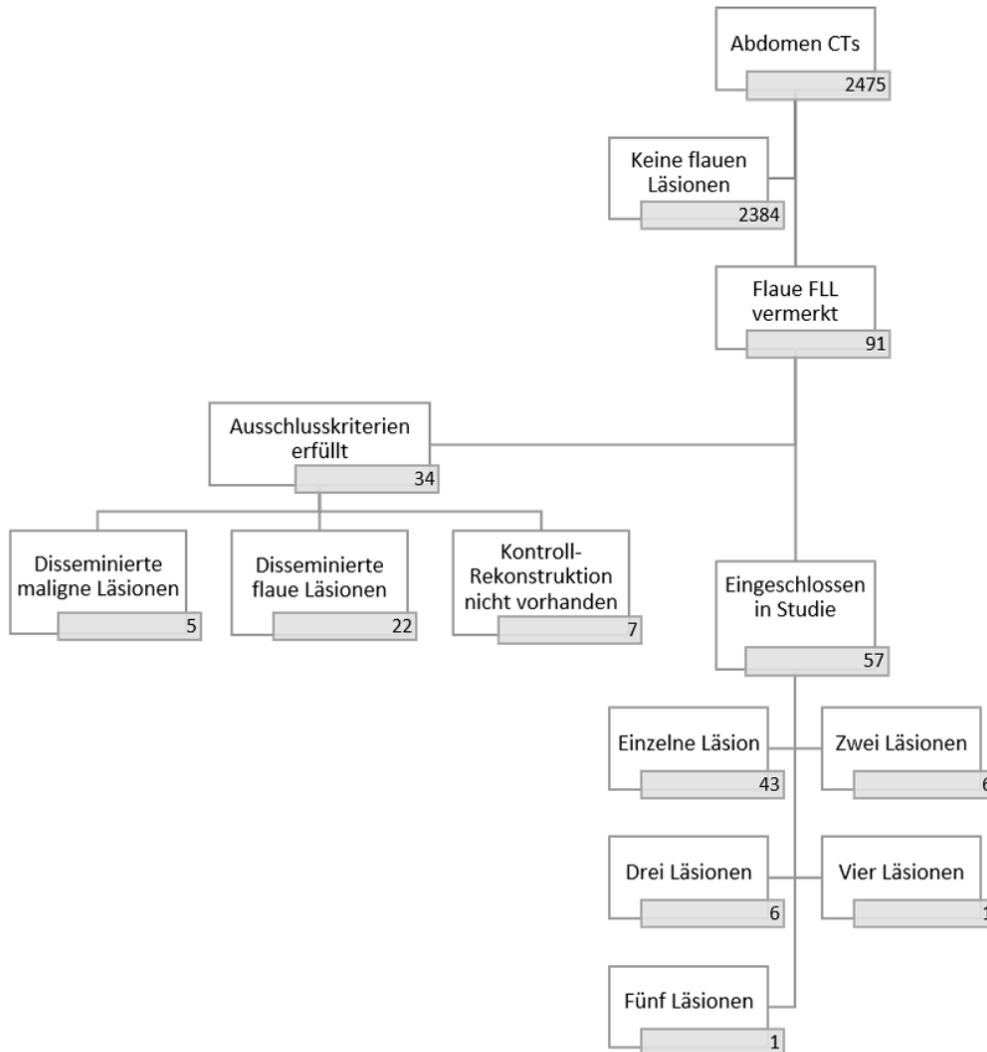


Abb. 3.1-1: Ein- und ausgeschlossene Untersuchungen

3.2 ANGABEN ZUR STUDIENPOPULATION

3.2.1 Allgemeine Patientendaten

20 Untersuchungen (35,1%) stammten von weiblichen Patientinnen, 37 (64,9%) von männlichen. Das durchschnittliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 65,67 Jahre (R: 36-83; Std.-Abw.: 10,70). Häufigste Indikationsstellung für die CT-Untersuchung waren Tumore ohne bekannten Primarius (11 Untersuchungen) sowie kolorektale Karzinome (8). Eine vollständige Auflistung der Indikationsstellungen ist in Tabelle 3.2-1 zu sehen. In 29 (50,9%) Untersuchungen waren Metastasen vorbekannt, hiervon waren in zwölf bereits Metastasen in der Leber bekannt (41,4%).

In drei Untersuchungen wurden in den Befunden weitere, vermutlich maligne Läsionen vermerkt, welche nicht den Einschlusskriterien entsprachen. In 21 Untersuchungen zeigten sich weitere, als benigne klassifizierte, Läsionen. Diese wurden in allen 21 Untersuchungen als Zysten beschrieben, in dreien waren zusätzlich Hämangiome vermerkt.

3.2.2 Indikationsstellung der CT-Untersuchung

MALIGNOM UNBEKANNTEN URSPRUNGS	11 Patienten
KOLOREKTALE KARZINOME	8
MUNDBODEN UND ZUNGEN KARZINOM	7
LYMPHOM	4
MAMMAKARZINOM	4
NIERENZELLKARZINOM	4
LUNGENKARZINOM	3
ÖSOPHAGEALES KARZINOM	3
PROSTATAKARZINOM	3
MELANOM	2
PANKREASKARZINOM	2
UROTHELKARZINOM	2
GASTROINTESTINALER STROMATUMOR	1
MAGENKARZINOM	1
PAROTISKARZINOM	1
MEHRERE PRIMARIEN (BLASE, LUNGE, MUNDBODEN)	1

Tab. 3.2-1: Auflistung Indikationsstellung eingeschlossener CT-Untersuchungen

In drei Untersuchungen bei Malignomen unbekanntem Ursprungs wurde ein Lungenkarzinom diagnostiziert, in einer ein Magenkarzinom. In sechs weiteren Patienten konnte ein Primarius nicht identifiziert werden, ein Anhalt für eine maligne Grunderkrankung bestand dennoch. Bei einem Scan wurde nach dieser Untersuchung eine zu Grunde liegende maligne Erkrankung als unwahrscheinlich befunden.

3.2.3 Angaben zu den CT-Untersuchungen

Zum Zeitpunkt der diagnostischen Auswertung durch den befundenden Radiologen lagen für 40 der 57 Untersuchungen (70,2%) Vergleichsuntersuchungen der letzten 12 Monaten vor. Diese Untersuchungen hatten eine durchschnittliche zeitliche Differenz zur eingeschlossenen Untersuchung von 94,78 Tagen. Für vier Untersuchungen (7,0%) lagen ältere Vergleichsbilder vor. Das durchschnittliche DLP der Untersuchungen betrug 501,64 mGy*cm. 35 Untersuchungen (61,4%) waren Aufnahmen von Thorax, Abdomen und Becken, 20 (35,1%) von Hals bis Becken, sowie je eine (je 1,8%) Bildgebung von Kopf bis Becken sowie nur von Abdomen und Becken. 48 Untersuchungen (84,2%) wurden nur in der venösen Phase aufgenommen. In sechs (10,5%) lag eine venöse und arterielle Phase vor und jeweils eine Untersuchung (je 1,8%) wurde in venöser, portal-venöser und arterieller Phase aufgenommen, sowie venöser, spät-venöser, portal-venöser und nativer Phase.

3.2.4 Angaben zu eingeschlossenen Läsionen

Wir haben 82 geeignete Läsionen aus den Untersuchungen eingeschlossen. Laut Befunden aus den Voruntersuchungen waren 37 Läsionen bereits bekannt (45,1%). 28 Läsionen wurden aus der vorliegenden Bildgebung und Befundung als vermutlich benigne eingestuft (34,1%), zwei als möglicherweise maligne (2,4%), 37 als vermutlich maligne (45,1%), und 15 Läsionen waren nicht eindeutig zuordbar (18,3%). In dem Auswertungsprogramm zeigten die Läsionen eine durchschnittliche Fläche von 1,45 cm², die kleinste Läsion hatte eine Fläche von 0,1 cm², die Größe 6,3 cm². Der Median betrug 1,10 cm².

EINGESCHLOSSENE LÄSIONEN	82
ANZAHL LÄSIONEN MIT JEWEILIGEM EINSCHLUSSKRITERIUM	„flau“ – 42 (73,7%) „unscharf abgrenzbar“ – 5 (8,8%) „nicht eindeutig“ – 3 (5,3%) „unregelmäßig abgrenzbar“ – 2 (3,5%) „residuell abgrenzbar“ – 2 (3,5%) „nicht abgrenzbar“ – 2 (3,5%) „etwas hypodens“ – 1 (1,8%)
VERGLEICHSBILDER VORHANDEN	40 Untersuchungen (70,2%) (29 CT, 2 MRT, 6 CT und MRT, 3 CT und PET)
ALTER VERGLEICHSBILDER	Ø94,78 Tage (R: 1-352; Median: 75,50, 25P: 54,75, 75P: 103,75)
DOSIS-LÄNGEN-PRODUKT	501,64 mGy*cm (R: 127,2-3438,2; Median: 353,0; 25P: 259,95; 75P: 516,50)
LÄSIONEN	Ø82 (Ø1,44 pro Scan)
LÄSIONSFLÄCHE	Ø1,45 cm ² (R: 0,1 – 6,3 cm ² ; Median: 1,1, 25P: 0,5, 75P: 2,0)
BEREITS BEKANNTE LÄSIONEN	37 (45,1%) Unverändert: 15 (41,7%) Geringer kontrastiert: 10 (27,8%) Kleiner: 7 (19,4%) Stärker kontrastiert: 3 (8,3%) Größer und geringer kontrastiert: 1 (2,8%)
VERMUTLICH MALIGNEN LÄSIONEN	Wahrscheinlich: 37 (45,1%) Möglich: 2 (2,4%) Nicht klassifiziert: 15 (18,3%)
VERMUTLICH BENIGNE LÄSIONEN MIT ALLEN GENANNTE DIFFERENTIALDIAGNOSEN (MEHRFACHNENNUNGEN MÖGLICH)	28 (34,1%) Fokale Mehrverfettung: 12 Hämangiom: 12 Keine Differentialdiagnose: 9 Abszess: 5 Zyste: 4 Perfusionsartefakt: 2 Bewegung Diaphragma: 1

Tab. 3.2-2: Angaben zu Untersuchungen und Läsionen (Angaben: Durchschnitt (Ø), Range (R), Median, 25. Perzentile (25P), 75. Perzentile (75P))

3.3 DESKRIPTIVE BILDAUSWERTUNG

Das durchschnittliche Signal, als Mittelwert der Röntgendichte der Läsionen, betrug in der ADR 3D-Rekonstruktion 82,73 HU, alle FIRST-Rekonstruktionen zeigten niedrigere Werte, FIRST_{STR} 82,71 HU, FIRST_{STD} 82,08 HU und FIRST_{MILD} 79,46 HU. Nur die FIRST_{MILD} Rekonstruktion zeigte einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte zu ADR 3D. Die Läsionen zeigten in FIRST_{STR} die größte Homogenität, mit der kleinsten durchschnittlichen Range der HU-Werte der Läsionen. Die

Dichte des Lebergewebes betrug bei AIDR 3D im Schnitt 123,20 HU, bei FIRST_{STD} 125,02 HU, in FIRST_{MILD} 125,30 HU und in FIRST_{STR} 124,45 HU. Das Lebergewebe zeigte in FIRST_{STR} und FIRST_{STD} eine geringere Standardabweichung und folglich eine höhere Homogenität der Dichtewerte als in AIDR 3D und FIRST_{MILD}. Die durchschnittliche Standardabweichung der Luft-ROI zeigte bei AIDR 3D signifikant höhere Werte als in den drei FIRST-Rekonstruktionen.

	AIDR 3D	FIRST_{STD}	FIRST_{MILD}	FIRST_{STR}
LÄSIONSDICHTE (HU)	82,73 ±26,60 R: 8,7-186,2	82,08 (p = 0,292) ±28,36 R: 3,1-186,4	79,46 (p < 0,001) ±29,25 R: -6,3-186,4	82,71 (p = 0,979) ±28,09 R: 5,6-186,1
RANGE DER DICHTEWERTE LÄSIONEN (HU)	122,84 ±33,92 R: 63-230	98,56 ±35,12 R: 32-189	129,23 ±43,69 R: 45-268	91,30 ± 33,10 R: 25-178
STD-ABW LÄSION (HU)	24,43 Median: 24,05 (20,58-27,65) R: 14,7-48,7	21,49 Median: 20,40 (16,18-26,15) R: 6,7-47,0	26,52 Median: 25,65 (20,53-30,98) R: 11,7-50,9	20,78 Median: 19,05 (14,75-25,03) R: 6,5-46,1
LEBERDICHTEN (HU)	123,20 ±27,43 R: 72,73-224,20	125,02 (p = 0,008) ±32,29 R: 68,47-224,20	125,30 (p = 0,004) ±32,50 R: 68,83-224,63	125,45 (p = 0,057) ±32,03 R: 68,03-224,20
STD-ABW LEBER-ROI (HU)	19,68 Median: 19,32 (17,49-20,71) R: 11,73-37,13	14,02 (p < 0,001) Median: 13,35 (11,89-15,43) R: 5,53-25,97	20,83 (p = 0,066) Median: 19,78 (18,00-22,67) R: 8,53-44,67	12,16 (p < 0,001) Median: 11,69 (10,00-13,48) R: 4,77-19,97
STD-ABW LUFT ROI (HU)	46,78 Median: 32,3 (25,65-43,45) R: 11,4-379,2	26,41 (p < 0,001) Median: 10,65 (3,55-21,25) R: 0,9-374,3	26,80 (p < 0,001) Median: 11,25 (3,73-21,9) R: 0,9-374,3	26,41 (p < 0,001) Median: 10,65 (3,55-21,28) R: 0,9-374,4

Tab. 3.3-1: Ergebnisse deskriptive Bildauswertung. Übersicht der deskriptiven Bildauswertung der Läsionen und ROIs in allen vier Rekonstruktionen als Durchschnittswerte über alle Fälle (Angaben: Standardabweichung (±) bei normalverteilten Werten; Median, 25. Perzentile und 75. Perzentile (in Klammern) bei nicht-normalverteilten Werten; Range (R))

3.4 ERGEBNISSE DER OBJEKTIVEN AUSWERTUNG

3.4.1 Primärer Endpunkt Leber-zu-Läsion Kontrast

Die AIDR 3D-Rekonstruktion zeigte einen durchschnittlichen LLC von 40,47 HU. Alle FIRST-Rekonstruktionen wiesen einen höheren Wert auf. FIRST_{MILD} zeigte den stärksten Kontrast mit 45,84 HU, eine Zunahme von 13,27%. Es folgten FIRST_{STD} mit 42,94 HU und FIRST_{STR} mit 41,74 HU. Mit einer Verteilungsschiefe von 0,90 in AIDR 3D, 0,96 in FIRST_{STD}, 0,94 in FIRST_{MILD} und 0,98 in FIRST_{STR} wurde eine approximative Standardverteilung angenommen. Ein t-Test zwischen den jeweiligen FIRST-Rekonstruktionen und der AIDR 3D-Rekonstruktion zeigte einen signifikanten Unterschied in allen drei Vergleichen (FIRST_{STD} $p < 0,001$; FIRST_{MILD} $p < 0,001$), FIRST_{STR} $p = 0,04$).

3.4.2 Sekundäre Endpunkte

In der Auswertung der CNR zeigte sich durch die starke Rauschminderung und Zunahme des LLC auch eine Verbesserung der CNR in allen FIRST Darstellungen. FIRST_{MILD} erwies die höchste CNR mit 9,55. Wilcoxon-Tests zwischen den FIRST- und den AIDR-Rekonstruktionen erreichten einen hochsignifikanten Unterschied in allen Vergleichen ($p < 0,001$). Die Auswertung der CNR_{Leber}-Werte wies analog eine Signalverstärkung mit FIRST auf. Die Auswertung der Signal-to-Noise-Ratios zeigte eine signifikante Erhöhung mit FIRST_{STD} und FIRST_{STR} im Vergleich zu AIDR 3D, während FIRST_{MILD} mit 3,34 einen signifikant geringeren Wert aufwies als AIDR 3D (3,61). Hierbei ist zu vermerken, dass die Läsionsdichte bei FIRST_{MILD} geringer war als für die anderen Methoden; dieser Wert wird direkt in der SNR einberechnet.

	AIDR 3D	FIRST_{STD}	FIRST_{MILD}	FIRST_{STR}
LLC (HU)	40,47 ±18,70 R: 6,33-113,87	42,94 (p < 0,001) ±21,03 R: 0,37-130,17	45,84 (p < 0,001) ±22,61 R: 1,63-136,20	41,74 (p = 0,04) ±20,48 R: -0,17-127,97
SNR	3,61 Median: 3,47 (2,57-4,42) R: 0,18-11,14	4,37 (p < 0,001) Median: 3,96 (2,72-5,51) R: 0,20-13,66	3,34 (p < 0,001) Median: 3,15 (2,20-4,25) R: -0,29-8,07	4,70 (p < 0,001) Median: 4,15 (2,91-6,13) R: 0,31-14,03
CNR	1,28 Median: 1,27 (0,64-1,74) R: 0,04-4,13	8,87 (p < 0,001) Median: 3,53 (1,74-12,32) R: 0,001-54,49	9,55 (p < 0,001) Median: 3,68 (1,73-13,22) R: 0,004-62,39	8,73 (p < 0,001) Median: 3,39 (1,68-12,18) R: -0,0004-53,69
CNR_{LEBER}	2,11 Median: 2,00 (1,53-2,60) R: 0,19-5,84	3,24 (p < 0,001) Median: 3,03 (2,78-4,10) R: 0,02-13,66	2,34 (p = 0,001) Median: 2,25 (1,52-3,00) R: 0,04-8,55	3,61 (p < 0,001) Median: 3,34 (2,59-4,55) R: -0,01-11,71

Tab. 3.4-1: Ergebnisse Endpunkte. Übersicht der objektiven Endpunkte für Leber-zu-Läsion Kontrast (LLC), Signal-to-Noise-Ratio (SNR), Contrast-to-Noise-Ratio (CNR) und Contrast-to-Noise-Ratio_{Leber} (CNR_{Leber}) als Durchschnitte über alle Fälle (Angaben: Standardabweichung (±) bei normalverteilten Werten; Median, 25. Perzentile und 75. Perzentile (in Klammern) bei nicht-normalverteilten Werten; Range (R))

3.5 SUBJEKTIVE VISUELLE AUSWERTUNG

In der visuellen Auswertung bewertete Leser 1 FIRST_{STR} mit einer Durchschnittsbewertung von 2,12 am besten, gefolgt von AIDR 3D mit 2,14; der Mittelwertunterschied war nicht signifikant. FIRST_{MILD} wurde signifikant schlechter bewertet. Leser 2 bewertete AIDR 3D mit 2,54 am besten, es folgte FIRST_{STD} mit 2,77. Alle drei FIRST-Rekonstruktionen wurden im Durchschnitt signifikant schlechter bewertet, die Mittelwertvergleiche erfolgten bei approximativer Normalverteilung mit t-Tests. Als Mittel der Ergebnisse der beiden Leser wurde AIDR 3D mit 2,34 bewertet. FIRST_{STR} wurde mit 2,46 als nicht-signifikant schlechter bewertet. Es folgten FIRST_{STD} mit 2,49 und FIRST_{MILD} mit 2,59. Die vollständigen Ergebnisse sind in Tabelle 3.5-1 aufgelistet.

	AIDR 3D	FIRST_{STD}	FIRST_{MILD}	FIRST_{STR}
LESER 1	2,14	2,22 (p = 0,327)	2,39 (p = 0,002)	2,12 (p = 1,00)
	±0,96	±0,92	±1,00	±0,87
LESER 2	2,54	2,77 (p = 0,001)	2,79 (p < 0,001)	2,79 (p < 0,001)
	±0,89	±0,74	±0,86	±0,80
MITTEL LESER 1&2	2,34	2,49 (p = 0,004)	2,59 (p < 0,001)	2,46 (p = 0,033)
	±0,85	±0,76	±0,85	±0,96

Tab. 3.5-1: Ergebnisse visuelle Auswertung. Visuelle Auswertung der beiden Leser in allen vier Rekonstruktionen als Durchschnittswerte über alle Fälle (Angaben: Standardabweichung (±))

3.6 AUSWERTUNG BESONDERS GERING KONTRASTIERTER LÄSIONEN

3.6.1 LLC, SNR, CNR

Der durchschnittliche LLC lag in der Originalrekonstruktion bei 40,47 HU, mit einer Standardabweichung von 18,70 HU. Somit haben wir Läsionen mit einem LLC in AIDR 3D unter 21,77 HU als besonders gering kontrastiert definiert. Hierunter wurden 13 Läsionen mit einem durchschnittlichen LLC von 14,12 HU in der Analyse eingeschlossen. Alle drei FIRST-Algorithmen zeigten keinen signifikanten Unterschied im Mittelwertvergleich durch Wilcoxon-Tests. FIRST_{STD} (13,72) und FIRST_{STR} (13,29) zeigten einen etwas geringeren LLC, FIRST_{MILD} (14,60) einen höheren. Die SNR konnte mit FIRST_{STR} von 4,14 in AIDR 3D auf 6,32 verbessert werden (FIRST_{STD}: 5,78; FIRST_{MILD}: 4,03). Die CNR wurde mit FIRST_{MILD} auf 2,16 erhöht, bei 0,48 in AIDR 3D (FIRST_{STD}: 2,08; FIRST_{STR}: 2,00). Die CNR_{Leber} zeigte sich in FIRST_{STR} mit 1,20 am höchsten, wobei AIDR 3D eine CNR_{Leber} von 0,79 ergab. Hierbei lag FIRST_{MILD} mit 0,75 erneut bei einem etwas geringeren Wert (FIRST_{STD}: 1,06).

3.6.2 Visuelle Auswertung

In der visuellen Analyse der gering kontrastierten Läsionen zeigten FIRST_{STR} mit 3,23 und FIRST_{STD} mit 3,30 bessere Scores als AIDR 3D mit 3,42. FIRST_{MILD} schnitt weiterhin mit 3,58 am schlechtesten ab. Die Veränderungen mit FIRST waren in allen drei Methoden zu AIDR 3D nicht signifikant.

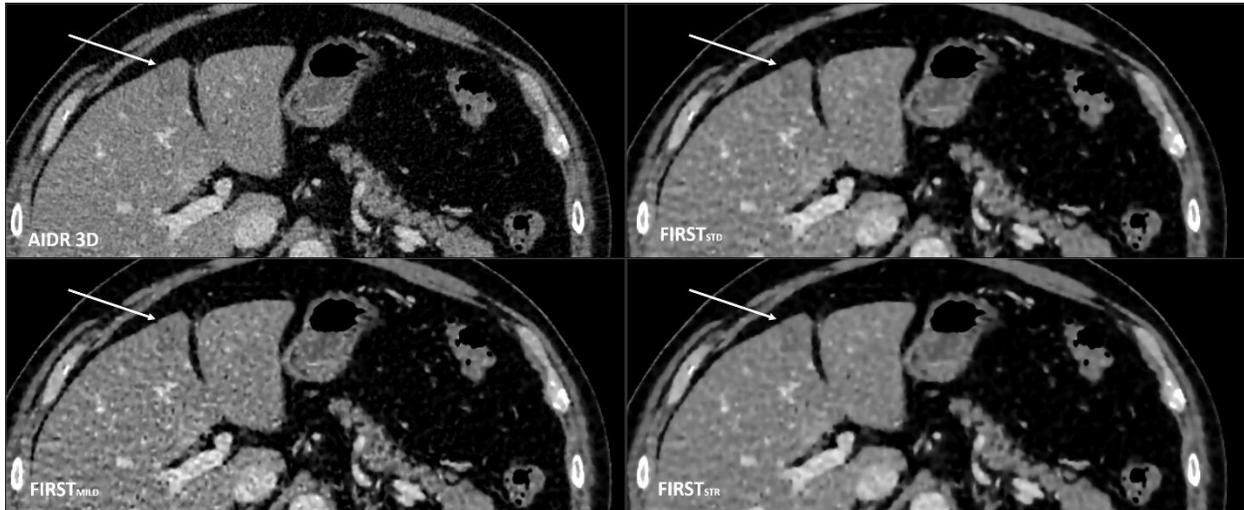


Abb. 3.6-1: sehr flauere Läsion. Axiale CT der Leber in Ausschnittsvergrößerung. Beispiel einer sehr flauen Läsion (Pfeil) mit LLC von 18,33 HU in AIDR 3D. Mit FIRST-LCD wird der Kontrast auf 19,43 HU (FIRST_{MILD}) verbessert

3.7 AUSWERTUNG BESONDERS KLEINER LÄSIONEN

3.7.1 LLC, SNR, CNR

Läsionen mit einer Fläche unter 78,5 mm² in der Auswertung wurden als besonders kleine Läsionen ausgewertet. 31 Läsionen wurden unter diesem Kriterium eingeschlossen. Diese Läsionen zeigten in der AIDR 3D-Rekonstruktion ein durchschnittliches Signal von 49,17 HU und wiesen somit eine durchschnittlich höhere LLC als der Gesamtdurchschnitt auf. Dieser konnte in den FIRST_{STD} (52,84 HU) und FIRST_{MILD} (58,06 HU) Rekonstruktionen signifikant verbessert werden. FIRST_{STR} (50,96 HU) zeigte eine nicht-signifikante Kontrastzunahme. Mit FIRST_{MILD} erreichten wir mit einer durchschnittlichen Erhöhung des LLC um 18,08% eine größere Verbesserung zu AIDR 3D als in der Gesamtkohorte. Die SNR zeigte in FIRST_{STR} mit 4,59 die höchsten Werte, es folgte FIRST_{STD} (4,27). FIRST_{MILD} (3,14) zeigte ein signifikant geringeres Verhältnis als AIDR 3D (3,65). CNR und CNR_{Leber} erzielten in allen FIRST-Rekonstruktionen weiterhin eine Zunahme. Die Zunahme der CNR fiel stärker aus als in der Gesamtgruppe. Die CNR stieg von 1,57 in AIDR 3D auf bis zu 12,30 in FIRST_{MILD} (FIRST_{STD}: 11,08; FIRST_{STR}: 10,84). Die CNR_{Leber} war in FIRST_{STR} mit 4,34 höher als in allen anderen Rekonstruktionen (AIDR 3D: 2,61; FIRST_{STD}: 3,97; FIRST_{MILD}: 3,00). Alle Mittelwertvergleiche erfolgten bei nicht-Normalverteilung der Daten mittels Wilcoxon-Tests.

3.7.2 Visuelle Auswertung

In der Auswertung der visuellen Scores wurden Läsionen in AIDR 3D weiterhin am besten bewertet (2,26). Bei kleiner Fallzahl zeigten die FIRST-Rekonstruktionen keine signifikant schlechteren Bewertungen. FIRST_{MILD} wurde im Mittel am schlechtesten bewertet (2,44). FIRST_{STR} (2,34) und FIRST_{STD} (2,35) wiesen bessere Bewertungen auf.

4 DISKUSSION

4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

In dieser Studie konnten wir eine signifikante Verbesserung der objektiven Darstellungsparameter von flauen fokalen Leberläsionen in der CT mit neuartigen MBIR-Verfahren zeigen. FIRST_{MILD} erzielte in unserem Datensatz eine durchschnittliche Kontrastzunahme der Läsionen um über fünf HU. Dieser Effekt wurde bei besonders kleinen Läsionen deutlich, bei denen der Kontrast noch stärker zunahm. Die gleichzeitige Reduktion des Hintergrundrauschens ermöglichte eine erhebliche und signifikante Verbesserung der CNR der Läsionen. FIRST_{STD} und FIRST_{STR} zeigten geringer ausgeprägte Kontrastzunahmen, dafür wurde das Bildrauschen im Lebergewebe besser reduziert, um somit höhere SNR- und CNR_{Leber}-Werte zu erreichen als mit ADR 3D. Allerdings wiesen die Ergebnisse eine Tendenz zur stärkeren Verbesserung des Kontrastes bei ursprünglich bereits kontrastreicheren Läsionen auf. Bei Läsionen mit Kontrasten von weniger als circa 20 HU zeigte sich nur in FIRST_{MILD} eine Kontrastzunahme, die allerdings mit einem Anstieg von weniger als einem HU nicht-signifikant war. Trotzdem führten Verbesserungen im Bildrauschen hier zu höheren CNR-Werten.

Die Spannweiten und Standardabweichungen der FIRST-Rekonstruktionen waren jeweils größer als die der ADR 3D-Rekonstruktion, dies ist ein Hinweis auf eine größere Streuung der LLC-Werte mit ADR. Wir haben daher zusätzlich die Differenzen der LLC-Werte zwischen ADR 3D und den FIRST-Rekonstruktionen zum LLC-Wert der Läsion in der ursprünglichen Rekonstruktion geplottet (Abb. 4.4-1). Eine lineare Regression zeigt bei FIRST_{STD} eine Steigung von 0,08 ($R^2 = 0,07$), in FIRST_{MILD} von 0,16 ($R^2 = 0,17$) und in FIRST_{STR} von 0,06 ($R^2 = 0,04$). In ADR 3D schon sehr schwache Läsionen werden weniger verstärkt, einige Läsionen stellen sich sogar als geringer kontrastiert dar. Die niedrigen Determinationskoeffizienten zeigen allerdings insgesamt eine geringe Aussagekraft der Regression. Eine eindeutige Tendenz ist nicht abzulesen, einige bereits in ADR 3D gut kontrastierte Läsionen wirken sich als Ausreißer stark aus.

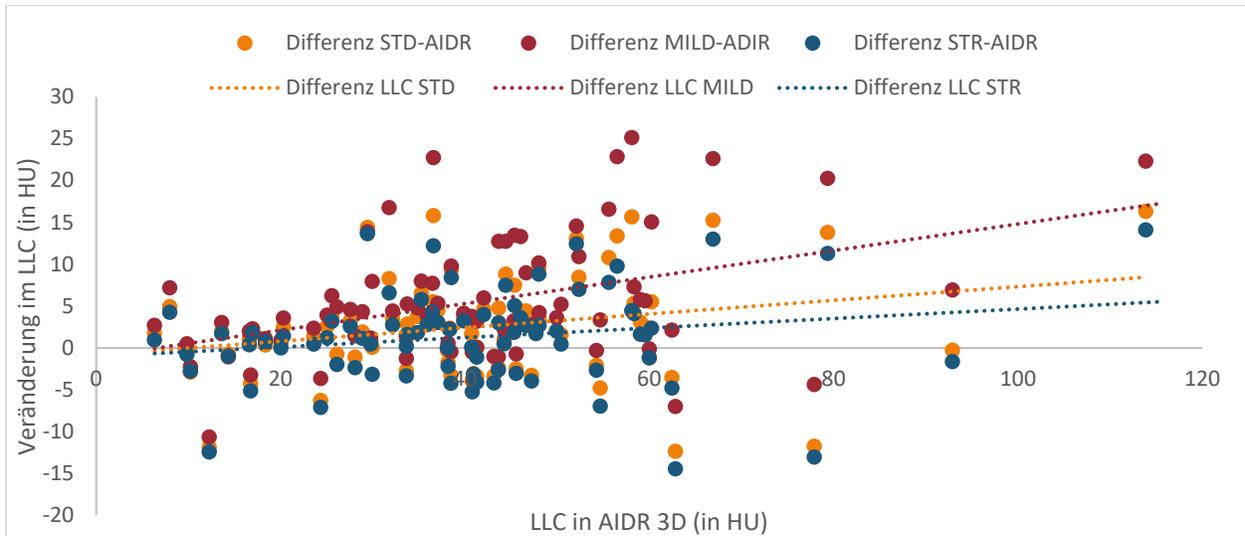


Abb. 4.1-1: Regressionsanalyse des Leber-zu-Läsion-Kontrastes (LLC) in ADR 3D (x-Achse) und der Differenz im LLC zu ADR 3D in den drei FIRST-Rekonstruktionen (STD, MILD, STR) bei jeder Läsion (y-Achse)

Die Ergebnisse der objektiven Auswertung ließen sich in der subjektiven visuellen Analyse nicht bestätigen. Die Läsionen wurden subjektiv in ADR 3D insgesamt am besten bewertet, nur mit $FIRST_{STR}$ wurden ähnlich gute Noten vergeben. $FIRST_{MILD}$, mit insgesamt den besten objektiven Ergebnissen, schnitt in der subjektiven Bewertung am schlechtesten ab. Dieses Ergebnis ist möglicherweise auf die hier am stärksten veränderte Bildqualität der FIRST-Bilder zurückzuführen. Diese wurden von einem Leser als „künstlich“ beschrieben und entsprachen nicht dem Bildeindruck, der als Engramm trainiert wurde. Trotz Verblindung besteht möglicherweise ein Bias für die bekannten ADR 3D-Bilder, welche im klinischen Alltag Verwendung finden. Insgesamt zeigen sich Hinweise auf eine Verbesserung der Bildqualität, deren Auswirkung sich im klinischen Alltag noch bewähren muss.

4.2 WEITERE UNTERSUCHUNGEN DES REKONSTRUKTIONSVERFAHRENS

4.2.1 Anwendung in der abdominalen Bildgebung

Bisher wurde die Anwendbarkeit der FIRST-Rekonstruktion in der Diagnostik von Leberparenchymläsionen wenig untersucht. Tabari et al. verglichen *FIRST-Strong* und *FIRST-Standard* mit der gefilterten Rückprojektion für die Detektion von Parenchymläsionen

verschiedener Abdominalorgane [92]. Die LCD-Funktionalität von FIRST wurde nicht speziell getestet und es fand kein Vergleich zum HIR-Algorithmus (AIDR 3D) statt. Sie untersuchten primär die Möglichkeit der Läsionsdetektion bei Nutzung von Strahlungsdosen von unter einem Millisievert. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde bei jedem Patienten bei dieser Studie eine zweite CT-Aufnahme durchgeführt. 37 Patienten wurden mit einer Standarddosis (SDCT)-Einstellung mit automatischer Dosiskontrolle abgebildet, und darauffolgend wurde ein Niedrigdosis-CT (LDCT) mit einer effektiven Dosis von unter einem Millisievert durchgeführt. Es wurden auch Patienten ohne maligne Grunderkrankung in die Studie eingeschlossen. Das mittlere DLP der SDCT betrug 549 mGy*cm, für das LDCT 49 mGy*cm. Somit waren die SDCT-Aufnahmen mit unseren vergleichbar (\emptyset 501,64 mGy*cm). Aus den SDCT-Bildern wurden mit FBP und FIRST von zwei Radiologen jeweils 55 Läsionen detektiert, 23 hiervon als hypodense Leberläsionen. Diese 55 Läsionen dienten als Referenz für die Sensitivität der LDCT-Bilder. Im LDCT mit FBP-Rekonstruktion wurden von den beiden Lesern 39 beziehungsweise 35 Läsionen identifiziert. Mit FIRST-STD wurden 49 und 43 Läsionen identifiziert und mit FIRST-STR 46 und 40 Läsionen. Objektiv wurden auch die SNR und CNR durch je eine ROI im rechten Leberlappen und dem Hauptast der Vena (V.) portae gemessen. Es erfolgte keine zu unserer Untersuchung vergleichbare Messung von SNR und CNR der Läsionen. FIRST_{STR} zeigte im LDCT eine signifikante Verbesserung der SNR und CNR zur FBP, während FIRST_{STD} signifikant schlechter war als FBP und STR. Die Validität der Methodik der Erhebung von SNR und CNR darf angezweifelt werden, da die Werte in der FBP-Messung sich bei niedriger Dosis höher als bei der standard-Dosis zeigten. Dies steht im Widerspruch zur obligaten Rauschzunahme bei Dosisreduktion. Auch die Auswertung der Läsionen im SDCT und LDCT durch dieselben Radiologen wirft, angesichts der relativ kleinen Fallzahl, mögliche Fragen nach einem Recall-Bias bei der Sensitivitätsuntersuchung auf [92]. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung fehlt eine subjektive Auswertung der Bildqualität der Läsionen. Das Potential der Dosisersparung bei erhaltener diagnostischer Sensitivität wird jedoch verdeutlicht.

4.2.2 Anwendung in weiterer CT-Bildgebung

Der FIRST-Rekonstruktionsalgorithmus wurde in verschiedenen anderen Anwendungen geprüft. Hierbei wurden einige der speziellen Einstellungen für Organsysteme getestet. Hara et al. untersuchten in zwei Arbeiten den Nutzen von FIRST bei der Darstellung von Hirninfarkten am Phantom. Die zwei Modellläsionen hatten eine Differenz von zwei und vier HU zum Phantomparenchym. Hierbei wurde neben *FIRST-Brain* auch der FIRST-LCD-Algorithmus getestet, der in unserer Untersuchung Anwendung fand. Es wurden jeweils die Einstellungen FIRST-Brain und FIRST-Brain-LCD in den Einstellungen STD, MILD und STR mit einer FBP-Rekonstruktion verglichen und eine CNR_{LO} als Differenz der Läsionen zum gesunden Gewebe durch die Wurzel des *Noise-Power-Spectrum* und der räumlichen Frequenz errechnet. Hieraus wurde die Möglichkeit der Strahlenreduktion mit FIRST errechnet. Da der Kontrast der Läsionen gegeben war, fand keine Untersuchung möglicher Unterschiede des Läsionskontrastes in FIRST und FBP statt. FIRST-Brain-LCD-STR zeigte die höchsten CNR-Werte bei allen Strahlungsstärken und Schichtdicken, gefolgt von LCD-STD. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, bei denen $FIRST_{STR}$ und $FIRST_{STD}$ in der Berechnung der CNR_{Leber} die besten Ergebnisse zeigten. Demgegenüber stehen allerdings die höheren CNR-Werte bei Berechnung mit Hintergrundrauschen, bei denen $FIRST_{MILD}$ hervorsticht. Ein Vergleich mit der HIR-Rekonstruktion fand in diesen Untersuchungen nicht statt. Alle FIRST-Algorithmen zeigten bessere Ergebnisse als die FBP-Rekonstruktion bei allen Dosen, nur bei 5,0 mm Schichtdicke zeigte FBP bei niedrigen Strahlungsstärken etwas bessere Ergebnisse als FIRST-MILD, FIRST-STD und FIRST-LCD-MILD. Wir haben die Effekte in unserer Untersuchung nur bei einem Millimeter Schichtdicke untersucht. Mit FIRST-Brain-LCD-STR würde sich die Strahlendosis um über 50% bei erhaltener Bildqualität reduzieren lassen [93, 94]. Weitere Veröffentlichungen zum Nutzen der FIRST-LCD Einstellung sind uns zurzeit nicht bekannt.

Einige Untersuchungen wurden zum Nutzen von FIRST in der kardialen Computertomographie betrieben. Maeda et al. zeigten mit *FIRST-Cardiac-STR* die Möglichkeit einer Dosisreduktion von 30% gegenüber einer AIDR 3D-Rekonstruktion bei ähnlichem Bildrauschen in einem Koronararterienphantom. Rauschen wurde analog zu unserer Untersuchung als Standardabweichung einer ROI in den Koronarien definiert. Auch die subjektive Bewertung der

Bilder zeigte mit FIRST insgesamt bessere Ergebnisse [95]. Bei einer Untersuchung der Darstellung der Koronargefäße zeigte die FIRST-Gruppe eine signifikant bessere subjektive Bildbewertung und eine höhere SNR (18,4 zu 16,6). In der Studie wurden 89 Patienten bei Standarddosis mit ADR 3D-Rekonstruktion und 95 Patienten bei 20% reduzierter Dosis mit FIRST-Cardiac-STR-Rekonstruktion verglichen [96]. Tatsugami et al. erreichten mit FIRST-Cardiac eine bessere Darstellung der Lumen von Koronarstents sowie der Schärfe der Stents und eine deutlich höhere Sensitivität (100% zu 60%) für eine Restenose im Gegensatz zu ADR 3D. Auch hier fiel die subjektive Bewertung für FIRST besser aus [97, 98]. Hirata et al. haben die Darstellung von Koronarien und Koronarplaques in der Koronarangiographie bei *FIRST-Body*, *FIRST-Cardiac sharp*, ADR und FBP an 30 Patienten verglichen. FIRST-Body zeigte die höchste CNR der Koronarien, die Sichtbarkeit der Strukturen wurde von den zwei befundenden Radiologen subjektiv bei FIRST-Cardiac-Sharp am höchsten bewertet [99]. Nishiyama et al. verglichen FIRST-Cardiac-STD mit FBP und ADR 3D am pädiatrischen Herzphantom und zeigten mit FIRST eine effektive Rauschreduktion und höhere SNR bei niedrigerer Dosis als FBP [100]. Auch bei der Diagnostik des Late-Enhancements bei Kardiomyopathie konnten Takaoka et al. im Vergleich zum Goldstandard der MRT-Bildgebung mit FIRST eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 89% bei reduzierter Dosis erzielen, während mit SD-FBP nur 92% Sensitivität erreichbar waren [101].

Der Nutzen von FIRST in der CT-Diagnostik von Lungenrundherden wurde mehrfach untersucht. Ohno et al. haben FIRST, ADR 3D und FBP in einem Brustkorbphantom mit simulierten Lungenläsionen untersucht und die Ergebnisse mit der Computer-assistierten-Volumetrie verglichen. Bei geringer Strahlungsstärke traten mit FIRST und ADR signifikant weniger Messfehler als FBP auf. FIRST zeigte sich als besser gegenüber ADR, allerdings nicht statistisch signifikant. Mit FIRST war eine Dosisreduktion um 4% möglich, ohne Zunahme der Messfehler im Vergleich zur Volldosis-FBP [102]. Auch Maruyama et al. haben Lungenrundherde mit FIRST-Body und FIRST-Lung im Phantom gemessen und mit FBP verglichen. Hierbei wurde eine *ultra-low-dose* (ULD)-Bildgebung mit FIRST genutzt, mit einer Strahlungsstärke von zehn mA. Bei der niedrigen Dosis zeigten FIRST-Rekonstruktionen ein geringeres Bildrauschen als die Volldosis-FBP-Rekonstruktion. Messfehler und Rauschen waren mit FIRST-Body am niedrigsten [103]. Fujita et al. untersuchten 95 Lungenrundherde in 69 Patienten mit einer ULD-Bildgebung und

zeigten eine 83%ige Übereinstimmung der beiden Leser mit der Referenz bezüglich der Dichteigenschaften der Läsionen. Es wurde vermerkt, dass bei dieser geringen Dosis in einigen Fällen schwarze Bildpunkte in der Lunge als Artefakt erzeugt wurden [104]. Hassani et al. zeigten eine Rauschreduktion von 44% mit FIRST-Lung und 32% mit FIRST-Body im Vergleich zu AIDR 3D im LDCT zum Lungenkrebsscreening an 50 Patienten [105]. Joemai et al. haben den *Structural Similarity Index* als Maß aus Helligkeit, Kontrast und Strukturtreue bei FIRST, AIDR und FBP an einem Brustkorb-Phantom verglichen. Bei einer Strahlungsstärke von unter 80 mA zeigte FIRST den höchsten Index, zwischen 80 und 150 mA der AIDR 3D-Algorithmus, darüber waren die drei Rekonstruktionen vergleichbar gut [106]. Nomura et al. nutzten eine Software zur Computer-assistierten Detektion von Lungenrundherden im LD-CT mit FBP und ULD-CT mit FIRST-Body-STD, AIDR 3D und FBP. Bei einer gesetzten falsch-positiv Rate von drei pro Fall, zeigten sie eine Sensitivität von 77,8% mit ULD-FIRST, 69,4% mit ULD-AIDR, 9,3% mit ULD-FBP und 78,7% mit LD-FBP [107]. Afadzi et. al haben die Darstellung der Bildqualität von Thorax CTs am Phantom zwischen FIRST-STR, AIDR sowie zwischen den MBIR und HIR Algorithmen weiterer Hersteller verglichen. Bei FIRST zeigte sich bei einer geringeren Strahlendosis von nur 0,1 mGy ein geringeres Bildrauschen als bei 0,3 mGy. Auch bei einer Schichtdicke von 0,5 mm war das Rauschen geringer als bei AIDR mit einer Schichtdicke von 3,0 mm. Es zeigte sich, ähnlich wie in unseren Ergebnissen, für FIRST_{MILD} ein etwas niedrigerer SNR-Wert als mit FIRST_{STR}. Analog zu unseren Untersuchungen waren die durchschnittlichen HU-Werte der untersuchten ROIs niedriger als in AIDR. Insgesamt konnte das Bildrauschen mit FIRST um bis zu 42% reduziert werden, die durchschnittliche CNR von drei ROIs stieg um das 23-fache [108].

In der abdominalen Angiographie zeigten Wu et al. mit FIRST-Body-STD eine signifikante Verbesserung des Rauschens, sowie von CNR und SNR in der Aorta, Truncus coeliacus, Arteria (A.) mesenterica superior, A. renalis und A. hepatica im Vergleich zu FBP [109]. Hamamura et al. fanden mit FIRST-Body-STD zusätzlich einen besseren Kontrast der A. cystica in der Angiographie als mit AIDR 3D und FBP [110]. In einer Untersuchung zur Detektion von Modellgefäßen mit einem Durchmesser von unter einem Millimeter im Phantom, wurde mit FIRST eine Auflösung bei 50%-Detektionsrate von 0,36 mm erreicht; mit FBP waren nur 0,5 mm möglich [111]. Bei der Detektion der Adamkiewicz-Arterie konnte mit FIRST-Body-Sharp die Arterie in elf von 28

Untersuchungen detektiert werden, mit AIDR nur in sechs. Die SNR zeigte sich allerdings in AIDR höher als in FIRST [112]. In einer Evaluation der Bildqualität von CTAs zum Screening nach Pseudoaneurysmen nach Nephrektomie zeigte FIRST eine signifikant bessere Visualisierung der Nierenarterien bei geringerem DLP der FIRST-Untersuchungen [113].

Kikuchi et al. konnten mit FIRST eine signifikante Reduktion von Artefakten durch Schrittmacher im LDCT am Brustphantom zeigen [114]. In der CT-Urographie zeigte sich mit FIRST bei 0,25 mm Schichtdicke eine Zunahme des Bildrauschens um 8,5%, bei Rekonstruktion mit 0,5 mm Schichtdicke konnte das Rauschen jedoch um 7,9% reduziert werden. Bilder in der FIRST-Rekonstruktion wurden, unabhängig von der Schichtdicke, von beiden Auswertern als qualitativ hochwertiger beurteilt [115]. In der Reduktion von Streifenartefakten durch angelagerte Arme konnte FIRST-Body-MILD jedoch im Vergleich zu FBP den *Structural Similarity Index* um 74% bei niedriger Strahlendosis verbessern [116]. Insgesamt zeigen FIRST-Algorithmen vielversprechende Ansätze, um die Bildqualität weiter zu verbessern, bei gleichzeitiger Möglichkeit der Strahlendosisreduktion.

ORGANSYSTEM	RESULTATE	
GEHIRN	Phantom	<ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit der Dosisreduktion um bis zu 50% bei erhaltener CNR von Parenchymläsionen [93, 94]
	HERZ	<ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit der Dosisreduktion um bis zu 30% bei gleichbleibendem Bildrauschen [95]
HERZ	Phantom (Kind)	<ul style="list-style-type: none"> • Rauschreduktion und höhere räumliche Auflösung [100]
	Koronargefäße	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte subjektive Darstellung und höhere SNR bei 20% reduzierter Dosis [96]
	Koronarstents	<ul style="list-style-type: none"> • CNR Erhöhung um bis zu 278% gegenüber AIDR [99] • Verbesserte subjektive Darstellung und höhere Sensitivität für Restenose [97]
	Late-Enhancement	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 100%/Spezifität 89% gegenüber MRT [101]
LUNGE	Phantom	<ul style="list-style-type: none"> • Erhaltene Messung von Läsionen bei 4% Dosisreduktion [102] • 42% Rauschreduktion und 23-facher CNR Anstieg [108]
	Karzinomscreening	<ul style="list-style-type: none"> • Rauschreduktion um 44% im Low-Dose CT [105]
ANGIOGRAPHIE	Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> • Rauschreduktion um 51,7% zu FBP, Zunahme CNR um bis zu 212% einzelner Gefäße [109]
	Phantom	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Auflösung von 0,5 mm auf 0,36 mm für simulierte Gefäße [111]

Tab. 4.2-1: Zusammenfassung einiger relevanter weiterer Ergebnisse zu FIRST in anderen Organsystemen

4.3 VERGLEICH MIT WEITEREN MODELLBASIERTEN REKONSTRUKTIONSVERFAHREN

Die modellbasierten Rekonstruktionsverfahren anderer Hersteller wurden ebenfalls auf den Nutzen zur besseren Darstellung von Leberparenchymläsionen untersucht. Mit dem Veo MBIR-Algorithmus wurde in einigen Studien eine verbesserte Sensitivität zur Detektion von Läsionen auch bei reduzierter Strahlendosis gezeigt. Pickhardt et al. haben den Nutzen von MBIR im ULD abdominellen CT an 45 Patienten untersucht. Alle Patienten erhielten eine SD-CT- und eine ULD-CT-Untersuchung mit 70 bis 90% reduzierter Dosis. Die Autoren zeigten mit Veo noch eine

Sensitivität von 79,3% für die Detektion von Läsionen verschiedener abdomineller Organe, bei einer durchschnittlich um 74% reduzierten Dosis. Im Vergleich dazu lag die Sensitivität bei 66,2% mit FBP und 62,0% mit dem HIR-Algorithmus ASIR. In 22 Patienten konnte die effektive Dosis für den ULD-Scan auf unter einen Millisievert gesenkt werden. Bildrauschen wurde mit MBIR auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes der SD-CT-Untersuchung mit FBP gesenkt. Im Vergleich zur ULD-Rekonstruktion mit HIR wurde das Rauschen um zwei Drittel reduziert [67]. In einer ähnlichen Untersuchung zur Detektion von gering kontrastierten Leberläsionen zeigten Pooler et al. bei 70 Patienten mit einer mittleren Dosisreduktion von 64,1% eine Sensitivität von 84% mit MBIR. Hierbei handelte es sich, wie in unserer Studie, um Patienten mit einer malignen Grunderkrankung, welche zum Staging untersucht wurden. Es wurden bei jedem Patienten ein SD und ein LD Scan durchgeführt. Die SD-Bilder in FBP-Rekonstruktion dienten als Grundlage zur Beurteilung der MBIR- und HIR-Rekonstruktionen. Zusätzlich wurde die Dignität der Läsionen anhand früherer und folgender Untersuchungen bestimmt. Es zeigte sich mit MBIR eine gleich hohe Sensitivität wie mit dem HIR-Verfahren ASIR, bei niedrigerer Spezifität (68% gegenüber 74%). In MBIR zeigten sich mehr als doppelt so viele falsch positive Läsionen wie in allen anderen Rekonstruktionsmethoden. Dies wirft Fragen über eine mögliche Erzeugung von Pseudoläsionen mittels MBIR-Rekonstruktionen auf. Mit RD-FBP lag die Sensitivität bei 79% [117]. Shuman et al. zeigten in 36 Patienten mit 51 Leberläsionen eine deutliche Reduktion des Bildrauschens in der abgebildeten Luft um den Patienten (76% Reduktion von MBIR zu ASIR) und im Fettgewebe (42% Reduktion von MBIR zu ASIR) des Patienten. Wir erreichten mit FIRST eine Reduktion des Bildrauschens in der Luft um maximal 42,7% (in FIRST_{MILD}) sowie eine Reduktion des Rauschens im Lebergewebe um bis zu 38,2% in FIRST_{STR}. Es wurde eine sehr ähnliche Methodik wie in unserer Untersuchung angewandt. Ein LLC wurde als Differenz der Läsionsdichte zur Dichte von drei 4,0 cm² großen ROIs in der gesunden Leber definiert, daraus errechnete sich analog eine CNR mit dem Rauschen der Hintergrundluft. Die CNR der Läsionen erreichte 34,4 mit Veo, 6,5 mit ASIR und 6,3 mit FBP. Eine weitere Gewebe-CNR wurde anhand des Rauschens im Fettgewebe des Patienten bestimmt, hierbei erzielte MBIR 8,1, HIR 4,0 und FBP 3,6. Shumann et al. haben sowohl hypo- als auch hyperdense Läsionen der Leber eingeschlossen. Im Vergleich der Detektionsraten zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verfahren [118]. In einer

Untersuchung an 103 Patienten mit Verdacht auf Lebermetastasen zeigte sich mit MBIR-Veo im Vergleich zu FBP auch eine höhere CNR der Läsionen sowie eine bessere subjektive Bewertung der MBIR-Bilder. Die MBIR-Rekonstruktion fand an Scans mit halber Dosis statt. MBIR zeigte insgesamt etwas niedrigere Dichtewerte als FBP in Leber, Fett, Muskel und der V. cava. Rauschen konnte mit MBIR auch im Vergleich zu FBP-Rekonstruktionen bei Scans in voller Dosis reduziert werden. In den Halbdosis Veo-Rekonstruktionen wurden wirbelförmige Artefakte bemerkt, welche jedoch die Abbildung der Läsionen nicht weiter beeinflussten [119]. Eine Studie aus dem Jahr 2019 von Jia et al. hat einen spezialisierten MBIR-Algorithmus (MBIR_{NR40}, GE Healthcare, Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) mit HIR (ASIR) und einem klassischen MBIR-Algorithmus am Phantom und am Patienten verglichen. Der NR40-Algorithmus ist wie FIRST-LCD auf Niedrigkontrast-Detektion ausgerichtet. Patienten und Phantom wurden mit einem Rauschindex von zehn und 20 abgebildet. Der Rauschindex von zehn entsprach der Einstellungen für die Bildgebung im klinischen Alltag und wurde auch in unserer Studie genutzt. Mit einem Index von 20 konnte die Strahlendosis um etwa drei Viertel reduziert werden. Das Bildrauschen war sowohl am Phantom als auch am Patienten signifikant geringer mit dem neuartigen MBIR-Algorithmus bei höherem eingestellten Rauschindex. Eine Auswertung von Läsionen, wie in unserer Studie, erfolgte hier nicht, jedoch wurde eine CNR als Kontrast des Lebergewebes zum Fett- und Muskelgewebe im Verhältnis zum Bildrauschen gemessen. Hierbei konnte MBIR_{NR40} bei geringerer Dosis die CNR im Vergleich zu ASIR bei voller Dosis verdoppeln [120].

Der *IMR* MBIR-Rekonstruktionsalgorithmus wurde von Noël et al. an 20 Patienten in Follow-Up Untersuchungen für Malignitäten mit dem entsprechenden HIR-Algorithmus (iDose⁴) und FBP verglichen. Sie haben die Detektion von Lebermetastasen bei Standarddosis und einem zweiten Scan bei um Faktor fünf reduzierter Dosis bewertet. IMR zeigte die höchste Detektionsrate bei beiden Strahlungsdosen und eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Sicherheit der drei Radiologen gegenüber iDose⁴ bei reduzierter Dosis. Gleichzeitig wurden die IMR-Bilder aber auch als deutlich artifiziell wirkender bewertet, eine ähnliche Beurteilung wie in unserer Untersuchung. Die diagnostische Sicherheit der Bewerter bei LD-CT mit MBIR erwies sich dennoch als deutlich besser als mit HIR und FBP. In dieser Untersuchung erfolgte keine objektive Auswertung der Metastasen [121]. Khawaja et al. verglichen in 41 Patienten eine abdominale

CT-Untersuchung mit FBP-Rekonstruktion mit einer Aufnahme bei reduzierter Dosis und IMR-Rekonstruktion. Durchschnittlich wurde die Dosis mit IMR um 85% reduziert. Vier Radiologen haben in den FBP-Bildern 32 bis 55 Läsionen identifiziert, welche zu 100% in den IMR-Bildern detektiert wurden. Hierbei wurden benigne und maligne Läsionen diverser abdomineller Organe miteinbezogen. Die vier auswertenden Radiologen haben die Bewertbarkeit des Leberparenchyms in 32 Patienten bei LD-FBP als „suboptimal“ beschrieben, mit IMR konnten 23 bis 26 der CT-Untersuchungen hingegen als „akzeptabel“ bewertet werden. IMR-Bilder zeigten 8 bis 56% weniger Bildrauschen als die Volldosis-FBP Bilder. Bildrauschen wurde mittels ROIs in Leber, Fettgewebe und Aorta gemessen [122]. Suzuki et al. konnten an 36 Patienten mit abdomineller CT signifikant bessere visuelle Scores mit IMR als iDose⁴ erzielen. Mit IMR wurden kleine Strukturen bei 1,0 mm Schichtdicke besser dargestellt als bei 5,0 mm. Bildrauschen in der Leber wurde bei 1,0 mm Schichtdicke um 67,64% reduziert. In der Bestimmung der CNR von Targets in einem Phantom, erzielte IMR bei allen Kontraststufen (0,3%, 0,5%, 1,0%) höhere Werte [123].

Choi et al. untersuchten an 139 Patienten mit drei Dosisstufen (100%, 66,7%, 33,3%) die Fähigkeit des *ADMIRE* MBIR-Algorithmus zur Läsionsdetektion in abdominellen Organen. Es waren aus weiteren Untersuchungen 418 Läsionen bekannt, 143 hiervon in der Leber. Bei Untersuchungen mit 66,7% der Ausgangsdosis zeigte sich eine Sensitivität von 97,9% in der Leber. Bei weiterer Reduktion der Dosis fiel die Sensitivität auf 87,4% mit einer Spezifität von 97,9%. Insgesamt wurden bei stark reduzierter Dosis mehr Läsionen in Leber und anderen Organen als „unklar“ beschrieben [124]. Gordic et al. verglichen in 50 Patienten *ADMIRE* mit FBP in der abdominellen Computertomographie. Subjektiv und objektiv war das Rauschen mit *ADMIRE* geringer und konnte um bis zu 53%, bei höchster *ADMIRE* Einstellung, reduziert werden. Artefakte und Bildauflösung wurden von den zwei bewertenden Radiologen als gleichwertig angegeben [125]. In einer Untersuchung an einem Phantom zeigten Euler et al. mit *ADMIRE* eine Rauschreduktion von bis zu 29,1% bei voller Dosis (120 kV-Peak) und 26,9% bei niedriger Dosis (70 kV-Peak). Somit konnte die CNR der Targets im Phantom mit MBIR um bis zu einem Drittel verbessert werden. Allerdings stieg die Zahl der Detektionen der Targets durch die zwölf Untersucher dennoch nicht [126].

Mit anderen MBIR-Algorithmen zeigen sich schon vielversprechende Ansätze zum Erhalt der Sensitivität bei zusätzlicher Dosisersparung am Patienten. Diese Untersuchungen stehen für die abdominelle Bildgebung mit FIRST-LCD noch aus. Allerdings konnten wir bei erhaltener Dosis auch signifikante Reduktionen des Bildrauschens verzeichnen und zeigten im Durchschnitt teilweise noch bessere Stärkungen der CNR für die Leberläsionen um bis zum 7,5-Fachen des Ausgangswerts mit HIR. Ein direkter Vergleich der Bildverbesserung zwischen verschiedenen Algorithmen ist aufgrund von verschiedenen Studiendesigns und Anwendungen schwierig. Ein Versuch, unsere Ergebnisse denen aus einigen Untersuchungen zu anderen Algorithmen gegenüberzustellen, wurde in Abbildung 4.3-1 vorgenommen. Hierbei wurden die Ergebnisse der Studien von Shuman et al. [118], Suzuki et al. [123] und Euler et al. [126] in Betracht gezogen um Bildrauschen im Gewebe (oben, rot) und die CNR von Läsionen (unten, grün) zu vergleichen. In der Untersuchung von Shuman et al. zu ASIR und Veo wurde das Bildrauschen im Fettgewebe gemessen, nicht wie in unserer Studie in der Leber. In der Studie von Suzuki et al. wurde die CNR nur anhand eines Phantoms gemessen. Zum ADMIRE-Algorithmus konnten wir keine geeigneten Studien mit Vergleich zur HIR-Methode finden. Daher haben wir alternativ eine Studie am Phantom mit Vergleich zur Rückprojektion herangezogen. In allen untersuchten Studien wurde die CNR analog zu unserer Studie als Kontrast einer Läsion in der Leber (am Patienten oder am Phantom) zum Rauschen des umliegenden Gewebes berechnet.

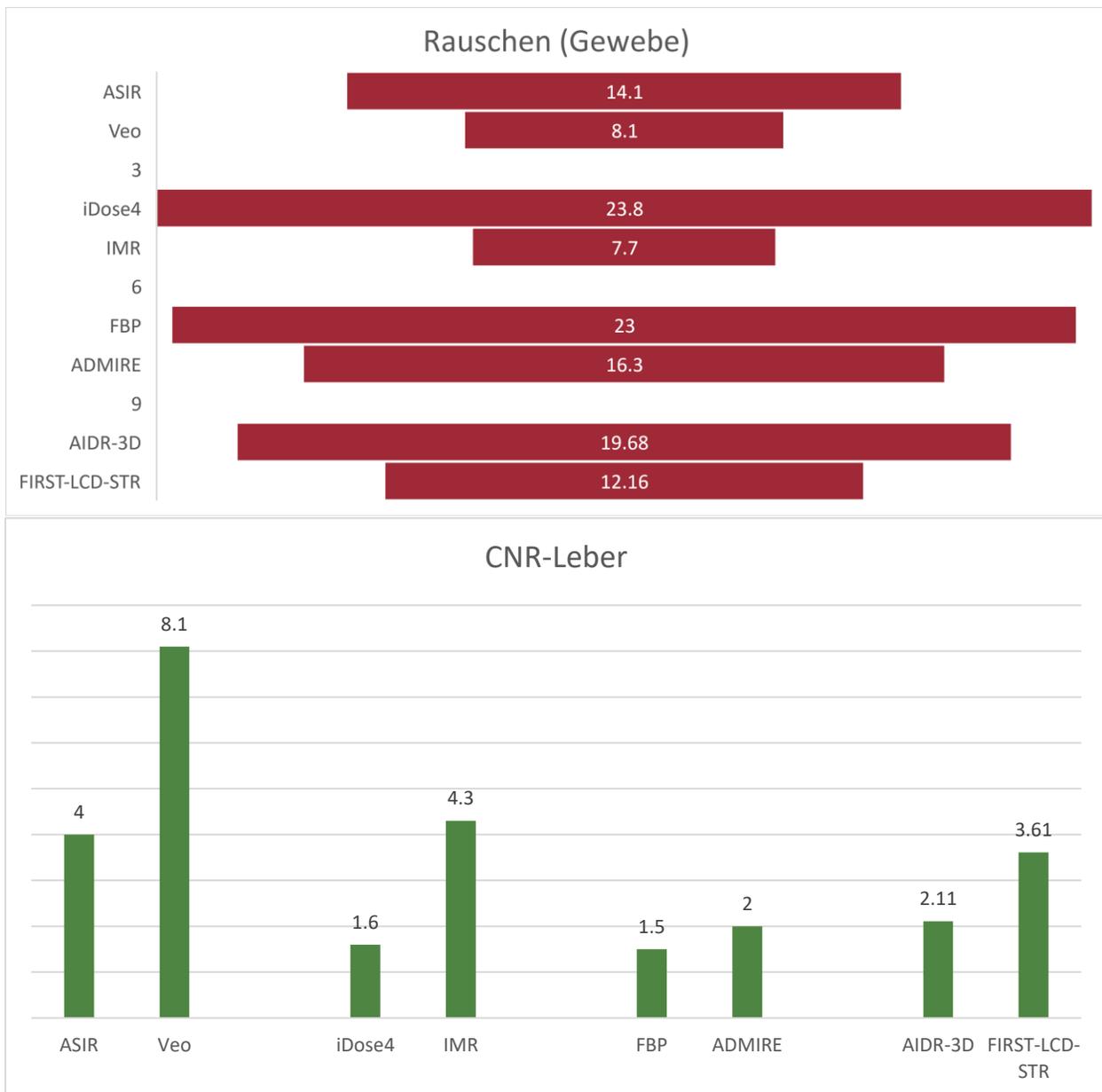


Abb. 4.3-1: Vergleich verschiedener HIR- und MBIR-Verfahren. Vergleich von Bildrauschen (gemessen als Standardabweichung in HU einer ROI im umliegenden Gewebe) und resultierender CNR der entsprechenden Läsionen für verschiedene FBP, HIR und MBIR Algorithmen. Basierend auf Ergebnissen aus unserer Studie, sowie: [118] (ASIR, Veo), [123] (iDose⁴, IMR), [126] (FBP, ADMIRE). Ergebnisse von ASIR/Veo basieren auf Rauschmessung im Fettgewebe, CNR Ergebnisse von iDose⁴/IMR basieren auf Messungen am Phantom, Ergebnisse von FBP/ADMIRE basieren auf Messungen am Phantom.

Greffier et al. haben einen Vergleich der verschiedenen HIR- und MBIR-Algorithmen am Phantom vorgenommen. Ein Qualitätsprüfungsphantom mit vier 25 mm großen Targets verschiedener Röntgendichte wurde mit ASIR, Veo, SAFIRE, ADMIRE, iDose⁴, IMR, AIDR 3D und FIRST rekonstruiert. Für FIRST wurde die „*Body-STD-sharp*“ Einstellung gewählt. Das Phantom wurde bei fünf verschiedenen Dosisstufen abgebildet. Anhand der Messungen an den Targets konnte ein Detektionsindex errechnet werden, welcher die Detektion einer fokalen Leberläsion mit einer Dichte von 120 HU und einem Durchmesser von 25 mm, sowie die Detektion einer Kalzifizierung mit einer Dichte von 500 HU und Größe von 1,5 mm in jeder Rekonstruktion beschreiben sollte. Unter den HIR-Rekonstruktionen zeigte der SAFIRE-Algorithmus bei beiden Detektionsindizes die höchsten Werte, gefolgt von AIDR 3D, iDose⁴ und ASIR. Im Vergleich der HIR-Algorithmen mit den MBIR-Algorithmen der jeweiligen Hersteller konnte für einen vergleichbaren Detektionsindex mit den MBIR-Rekonstruktionen an der Modellläsion der Leber mit ADMIRE 13% Dosis eingespart werden, mit IMR 62% und mit Veo 35%. Für FIRST war eine Verdopplung der Dosis notwendig, um gleichwertige Ergebnisse zu erzielen, nur bei der kleineren Läsion konnten Einsparungen erzielt werden. Dies wurde von den Autoren mit einer gleichwertigen räumlichen Auflösung zwischen AIDR und FIRST und einem verändertem Rauschspektrum in FIRST begründet. Abbildung 4.3-2 zeigt die Darstellung eines der Targets im Vergleich zwischen verschiedenen Algorithmen und Strahlungsdosen [71]. Diese Untersuchung deutet somit erneut auf mögliche Veränderungen des Bildeindrucks mit FIRST hin, wie von unseren Lesern beschrieben.

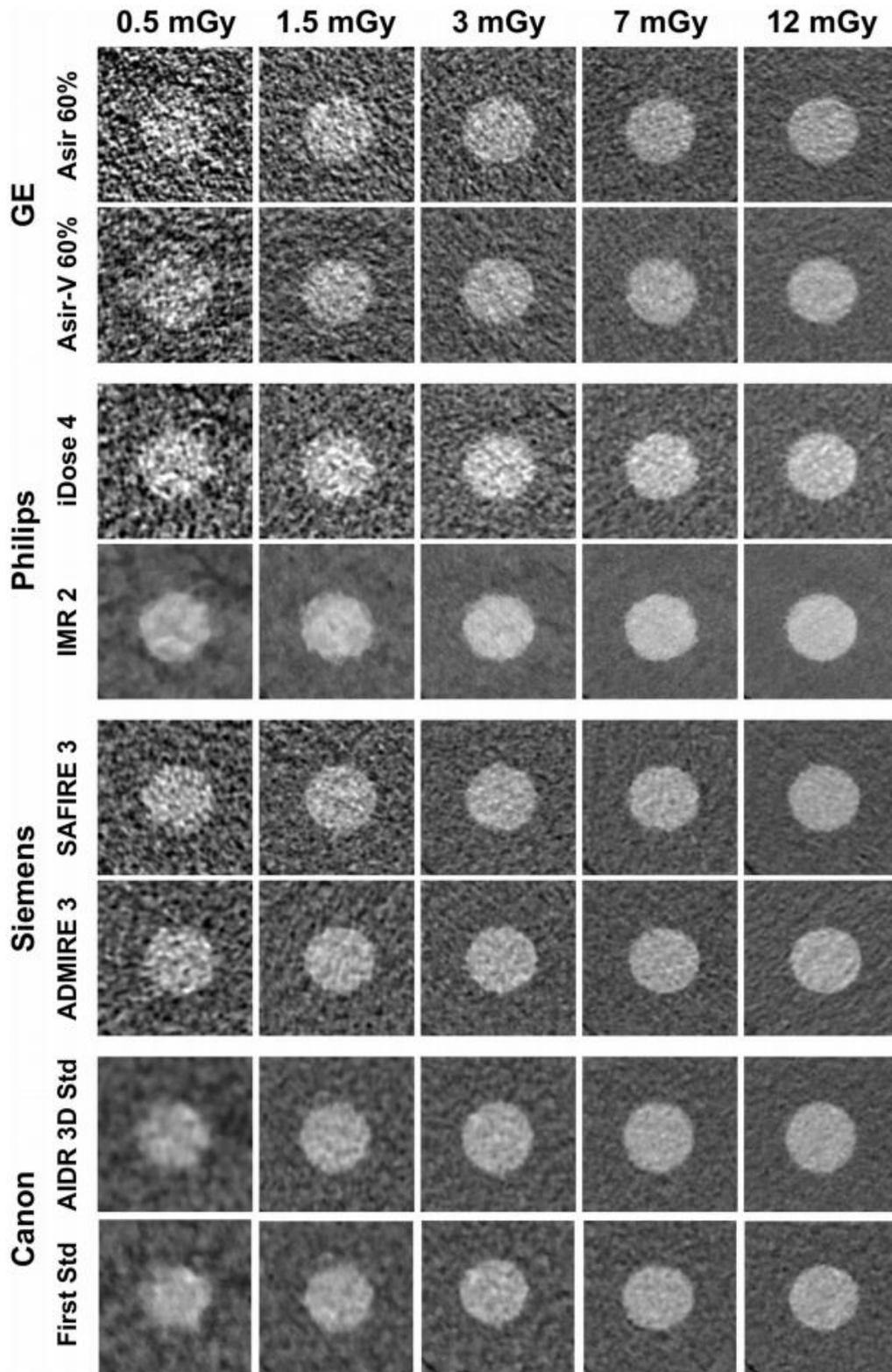


Abb. 4.3-2: Vergleich Phantomtargets aus Greffier et al. Vergleich der Abbildung der Phantomtargets bei verschiedenen Rekonstruktionsverfahren und Strahlungsdosen, aus: [71], Reproduziert mit Erlaubnis des Rechtsinhabers Springer Nature: Springer European Radiology; J. Greffier et al.: „CT iterative reconstruction algorithms: a task-based image quality assessment“ © 2019

4.4 VORÜBERLEGUNGEN ZUR OBJEKTIVEN AUSWERTUNG DER LÄSIONEN

Um die objektive Verbesserung der Darstellung einer flauen Leberläsion in den verschiedenen Rekonstruktionen zu vergleichen, haben wir vor Beginn der Studie verschiedene Auswertungsmethoden in Betracht gezogen und getestet. Zuerst wurde, basierend auf der Studie von Tatsugami et al. [98] zum Kontrast von Koronarstents mit und ohne FIRST-Rekonstruktion, der *Edge Rise Slope* in Betracht gezogen. Hierbei wird eine Achse über die längste Auslenkung der Läsion gelegt; am Übergang der Läsion zum normalen Gewebe wird die Steigung dieser Achse berechnet. Die Achse wird dann von einer Rekonstruktionsmethode in die anderen kopiert. Im Idealfall wird nun die Steigung des Graphen der HU-Werte entlang dieser Achse vom Rand der Läsion bis zu Plateaufläche als Grund der Läsion berechnet. Ein steileres Abfallen des Graphen würde einen Gewinn an Kontrast zum normalen Lebergewebe bedeuten. Problematisch erwies sich hier die unklare Abgrenzbarkeit des Randbereichs und des Grundes der Leberläsionen, welcher im Vergleich zu intravasalen Stents einen deutlich geringeren Kontrast, sowie eine größere, inhomogenere Fläche aufweist. Eine Auswertung mittels der Steigung gestaltete sich auch als schwierig, da die flauen Läsionen oft im Verlauf eine sehr variable Steigung gezeigt haben und es somit schwierig war, den Messpunkt festzulegen. Da in einigen Probeversuchen keine Plateaufläche identifiziert werden konnte, war es nicht möglich, eine Steigung zu berechnen, die zwischen verschiedenen Läsionen vergleichbar wäre. Versuche mit Lage der Achsen durch die längste Auslenkung der Läsion, sowie eine weitere Berechnung entlang der orthogonalen Achse zeigten, aufgrund der Inhomogenität der Läsionen, teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse.

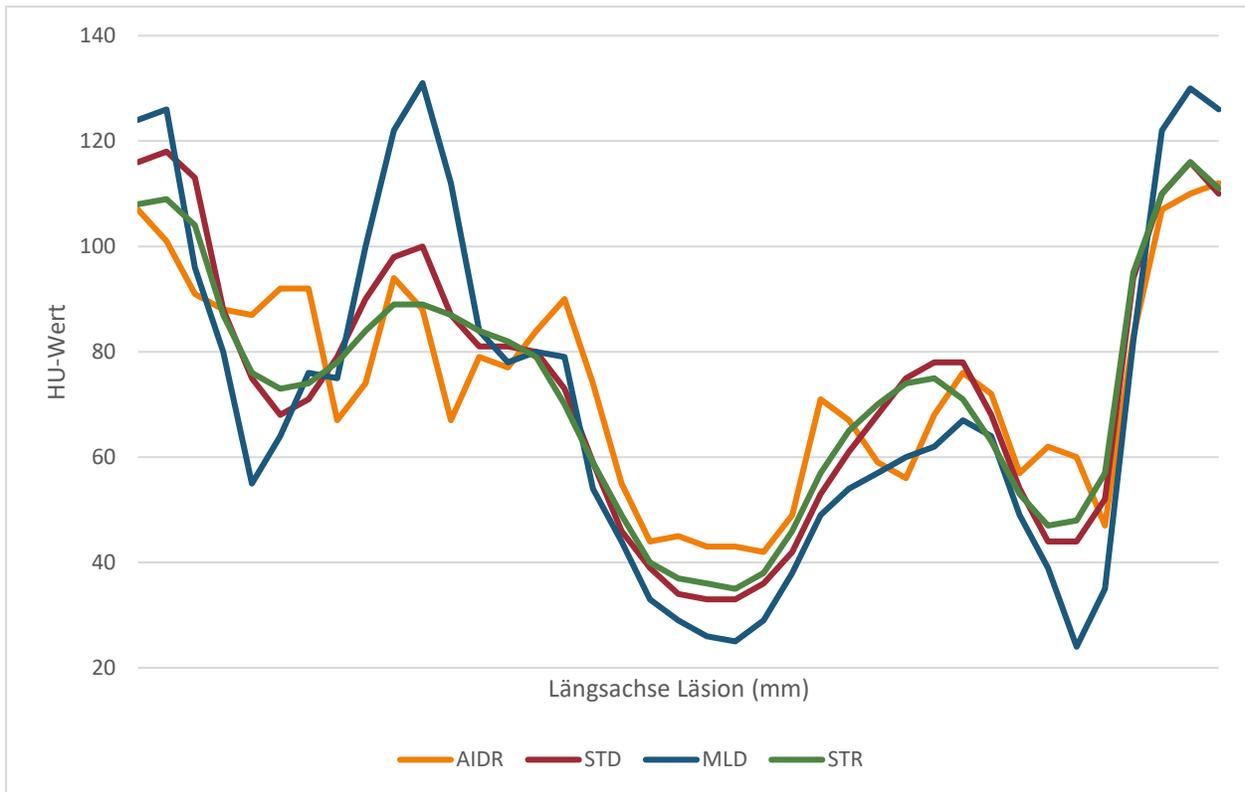


Abb. 4.4-1: Beispielhafte Darstellung der HU-Werte entlang einer Längsachse einer Läsion. Die Inhomogenität der Läsion entlang der Achse erschwert die Bestimmung eines Punktes zur Berechnung der Steigung des Graphen.

Alternativ erfolgte die Berechnung der AUC der Achse. Eine größere Fläche würde hierbei einen Kontrastgewinn repräsentieren (dargestellt in Abb. 4.4-1). Hierbei fällt auf, dass der Angangswert und der Endwert der Achsen in den verschiedenen Rekonstruktionen jeweils unterschiedlich waren, was die AUC beeinflussen kann. Um diesen Effekt herauszurechnen, haben wir eine ROI in das anliegende gesunde Lebergewebe gesetzt, ähnlich wie bei der letztendlich umgesetzten Methodik. Der Mittelwert der HU-Werte dieser ROI diente als Vergleichswert für die Dichte des Lebergewebes. Statt die AUC der Achsen direkt miteinander zu vergleichen, wurde zwischen bestimmten Leberdichtewert und der Achse eine AUC als Läsionskontrast berechnet. Letztendlich zeigte sich diese Methodik jedoch als wenig aussagekräftig, da nur eine einzelne Achse zur Auswertung in Betracht gezogen wurde und der Rest der Läsion nicht. Da die Läsionen innerhalb ihrer Grenzen fluktuierende HU-Werte zeigten, wären somit wertvolle Informationen zum Kontrast der Läsion nicht miteinbezogen worden.

In Betracht gezogen haben wir auch die Auswertung der Läsion und des umliegenden Gewebes anhand von Histogrammen der Dichtewerte. Diese Auswertungsmethode war mit Visage nicht möglich, daher erfolgte stattdessen die Erprobung der Auswertung an einem Research-PC von Canon Medical Systems Corporation (Otagawa, Japan). Eine kreisförmige ROI hat die Fläche der Läsion in der AIDR-Rekonstruktion komplett umschlossen (gezeigt in Abb. 4.4-2). Die ROI wurde dann in die anderen Rekonstruktionen mittels Copy-and-Paste-Funktionalität übertragen. Nun konnten der einzelne HU-Wert jedes Voxels und das entsprechende Histogramm hierzu ausgelesen werden. Allerdings war es durch Limitierungen der Software nicht möglich, die HU-Werte mit der Position des Voxels im CT-Bild zu verknüpfen. Daher konnte kein cut-off-Wert für Voxel-Werte innerhalb der Läsion im Vergleich zu denen außerhalb im gesunden Lebergewebe gesetzt werden, da ein Pixel mit höherer HU auch innerhalb der Läsion liegen könnte. Die Methodik erwies sich folglich als zu ungenau, um die Läsionen zu beschreiben.

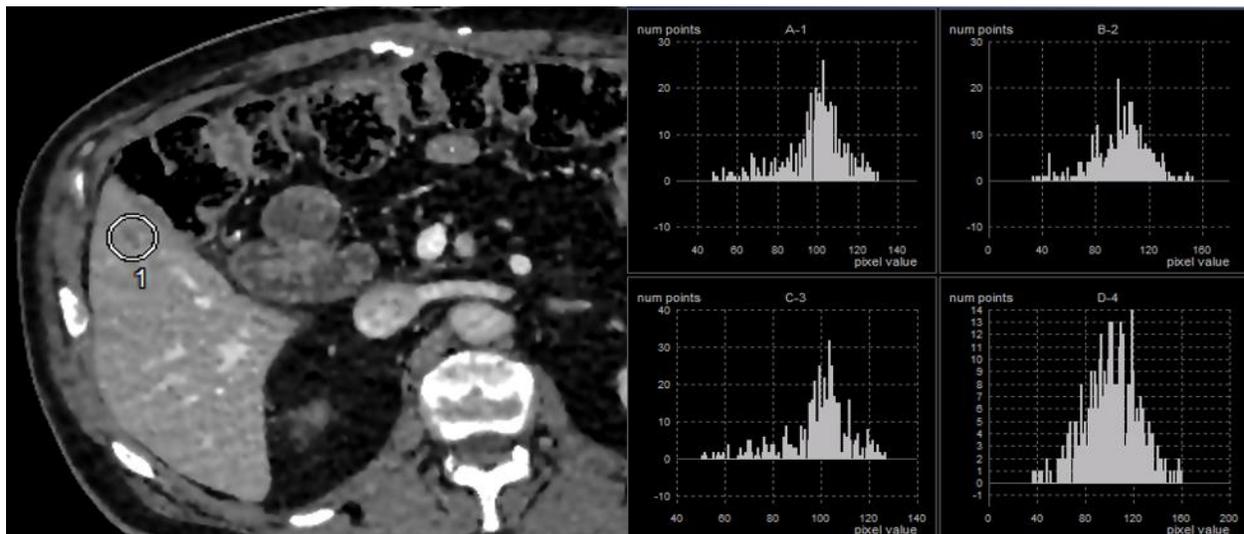


Abb. 4.4-2: Histogrammauswertung. links: Axiale CT der Leber in Ausschnittsvergrößerung. Darstellung einer eingeschlossenen Läsion im Kreis (1) in AIDR 3D-Rekonstruktion. Rechts: Histogramme für alle Rekonstruktionsmethoden. Eine genaue Zuordnung der Werte als innerhalb oder außerhalb der Läsion war nicht möglich.

4.5 VISUELLE AUSWERTUNG IN ANGEPASSTER FENSTERUNG

Um die Effekte eines größeren Kontrastes der Läsion mit einer FIRST-Rekonstruktion besser zur Geltung zu bringen, haben wir im Rahmen der Pilotstudie eine weitere visuelle Auswertung durch Leser 1 bei angepasster Fensterung getestet. Der Aufbau der Auswertung blieb, wie in der Methodik beschrieben, identisch, die Fensterung der vier Bilder wurde auf Fensterebene 125 und Fensterbreite 275 angepasst. In der angepassten Fensterung bewertete Leser 1 ADR 3D mit 1,96, FIRST_{STD} mit 2,14, FIRST_{MILD} mit 2,38 und FIRST_{STR} mit 2,00. Aufgrund fehlender Relevanz in der Pilotstudie sowie fraglicher Übertragbarkeit der Fensterung in den klinischen Alltag wurde die angepasste Fensterung im Rahmen der Hauptstudie nicht weiter verfolgt.

4.6 WEITERE FORSCHUNGSANSÄTZE

Um den Nutzen der FIRST-Rekonstruktion für die Detektion von Leberläsionen im klinischen Alltag besser zu charakterisieren, sind weitere Untersuchungen nötig. Anhand einer Phantomstudie, vergleichbar mit der Untersuchung von Greffier et al. [71], könnten die Effekte verschiedener Strahlendosen und FIRST-Einstellungen getestet werden, um die optimalen Bildeigenschaften zur Detektion gering kontrastierter Läsionen zu finden. Hierfür wären Modellbeobachter nützlich, um die Daten möglichst treu zu modellieren. Mit Hilfe dieser mathematischen Modelle der Signaldetektion wäre es möglich, die Auswirkungen besser an die von Radiologen wahrgenommenen Bildeigenschaften anzupassen. Daraufhin könnte in einer prospektiv angesetzten Studie eine zeitgleiche Auswertung zur Detektion von Läsionen mit der in jetziger Praxis genutzten ADR 3D-Rekonstruktion und der FIRST-Methodik untersucht werden. So könnte eine Aussage getroffen werden, ob die verbesserten Bildeigenschaften zu einem verbesserten klinischen Outcome führen, durch frühere Detektion von malignen Läsionen. Für die in beiden Rekonstruktionsverfahren diagnostizierten Läsionen wäre ein entsprechender Vergleich mit einer sensitiveren MRT-Untersuchung notwendig, zum Ausschluss von Pseudoläsionen. Eine Untersuchung des Nutzens neuer Rekonstruktionsverfahren zur Klärung der Dignität der Läsionen wäre ebenfalls von Interesse. Hierfür wäre ein späterer Vergleich mit Follow-Up Bildgebung, MRT oder intraoperativer Biopsie nötig. Weitere Untersuchungen könnten veranlasst werden, um die Möglichkeit einer Dosisersparung mit erhaltener

Bildqualität bei FIRST am Patienten zu testen. Solche Untersuchungen könnten den klinischen Nutzen der MBIR über das Maß dieser Studie hinaus stärken.

4.7 LIMITIERUNGEN

Es gibt einige Limitierungen unserer Studie. In dieser Studie wurden nur Läsionen eingeschlossen, welche aus vorheriger Diagnostik bekannt waren und vom befundenden Radiologen als schwer erkennbar notiert wurden. Dies limitiert die klinische Aussagekraft der Studie, da keine Untersuchung von zuvor unentdeckten Läsionen erfolgte. Außerdem ist eine gewisse Heterogenität der eingeschlossenen Läsionen gegeben, da eine Vielzahl von Radiologen am Standort tätig ist, jeweils mit unterschiedlicher Erfahrung in der Diagnostik des Leber-CT. So können einige gering kontrastierte Läsionen von Radiologen mit weniger Erfahrung nicht diagnostiziert worden sein, sowie einige etwas stärker kontrastierte Läsionen von Radiologen mit mehr Erfahrung nicht als „flau“ beschrieben worden sein. Für einige Patientenuntersuchungen lagen Voruntersuchungen für die Primärdiagnostik vor, welche weiteren Einfluss auf die Einordnung der Läsionen haben könnte. Um diesem Auswahleffekt etwas entgegenzuwirken, wurden Subgruppen der in der Vergleichsrekonstruktion besonders gering kontrastierten und besonders kleiner Läsionen analysiert. Es wurden nur hypodense Läsionen eingeschlossen, da eine Mehrzahl der Metastasen im CT so abgebildet werden. Einige Tumorentitäten zeigen jedoch auch hyperdense Läsionen, beispielsweise Nierenzellkarzinome und Schilddrüsentumore [15]. Eine genaue Untersuchung der Dignität der Läsionen erfolgte nicht, somit wurden sowohl Metastasen-suspekte Läsionen als auch vorrangig als gutartig zu bewertende Läsionen untersucht. Die Einschätzung des Radiologen anhand der Eigenschaften in der Bildgebung zur Dignität der Läsion wurde notiert, eine definitive Kategorisierung durch Follow-Up, Biopsie oder interoperativen Befund erfolgte nicht. Benigne Läsionen sind klinisch meist von geringerer Relevanz, eine verbesserte Darstellung dieser kann im Umkehrschluss zur Überdiagnostik mit etwaigen Komplikationen führen. Gleichzeitig erfolgte in dieser Untersuchung somit keine gesonderte Betrachtung nur gesicherte maligner Läsionen.

Es wurden auch nur die Eigenschaften der Läsionen in der venösen Kontrastmittelphase bewertet. Bei einigen Patienten lagen für die Primärdiagnostik noch weitere Phasen vor, welche Einfluss

auf die Detektion und Einordnung der Läsionen haben könnten. Mehrfache Läsionen in einer CT-Untersuchung wurden stets als unabhängig betrachtet, jedoch muss davon ausgegangen werden, dass gewisse Eigenschaften des Patienten (beispielsweise Body-Mass-Index, Homogenität des Leberparenchyms, Steatosis hepatis) Einfluss auf die Darstellung aller Läsionen in diesem Patienten haben können. Somit können die Läsionen dieser Patienten eine größere Effektstärke auf das Gesamtergebnis ausüben. Durch die insgesamt große Anzahl untersuchter Patienten dürften diese Effekte jedoch gering ausfallen.

In dieser Untersuchung wurden die Läsionen hinsichtlich des Kontrasts nur in einer Schicht ausgewertet. Da es sich um teilweise sehr unregelmäßig geformte Läsionen mit heterogenen Dichtewerten handelt, könnte eine dreidimensionale Auswertung mehr Aufschluss geben. Auch die Auswertung des Bildrauschens über die Standardabweichungen der Luft- und Leber-ROIs könnte mit genaueren Untersuchungen des Noise-Power-Spectrums und des Rauschprofils in den verschiedenen Rekonstruktionen erweitert werden.

Die visuelle Auswertung wurde nur anhand der Deutlichkeit der Läsionen durchgeführt, eine vollständige subjektive Analyse der Bildeigenschaften anhand mehrerer Eigenschaften würde die Aussagekraft zum Nutzen des Rekonstruktionsverfahrens stärken. Als mögliche Vorlage könnten beispielsweise die *European Guidelines on Quality Criteria for Computed Tomography* der *European Study Group of Radiologists and Physicists* dienen [127 (S. 46-49)], die in größeren Studien regelmäßig Anwendung finden [128]. Neben der Abgrenzbarkeit der Läsionen spielen auch generelle Bildeigenschaften in der klinischen Diagnostik eine wichtige Rolle. Aufgrund der deutlich veränderten Bilddarstellung durch FIRST kann, trotz Randomisierung und Verblindung, ein Bias in der subjektiven Auswertung für oder gegen AIDR 3D-Bilder nicht ausgeschlossen werden. Durch die langjährige Gewöhnung an Bilder mit dieser Rekonstruktionsmethode ist eine artifizielle „Entblindung“ durch die Leser nicht auszuschließen. Ein Vergleich der Veränderung von Malignitätskriterien der Läsionen, wie Abgrenzbarkeit, Größe und Homogenität [15], erfolgte in dieser Studie nicht. Es können keine Aussagen zur klinischen Relevanz und zum Outcome des Patienten allein auf Grund der Deutlichkeit einer Läsion getroffen werden.

4.8 AUSBLICK – REKONSTRUKTIONSVERFAHREN MIT KÜNSTLICHER INTELLIGENZ

Weiterentwicklungen in der Bildrekonstruktion werden ständig vollzogen. Ein nächster Schritt zur Verbesserung der Qualität sind Algorithmen, die auf *Deep Learning* oder *Machine Learning* basieren. Hierfür sind seit Ende 2019 der Algorithmus *Advanced Intelligent Clear-IQ Engine Deep Learning Algorithm* (Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) und *TrueFidelity CT* (GE Healthcare, Chicago Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) verfügbar. Diesen Algorithmen liegen neuronale Netzwerke zugrunde, in welche CT-Bilder eingespeist werden, um dem Algorithmus durch Methoden des Deep Learning beizubringen, wie ein gutes CT-Bild mit wenig Rauschen und starker Strukturtreue aussehen sollte. Somit sollen weitere Schritte in Richtung Bildverbesserung bei geringster Strahlendosis erreicht werden [55, 129, 130]. Erste Studien zu diesen Algorithmen zeigen mögliche weitere Verbesserung im Bildrauschen und in der Läsionsdetektion [131, 132].

5 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Untersuchung haben wir gezeigt, dass sich der hier verwendete, auf Niedrigkontrast spezialisierte MBIR-Algorithmus auch auf schwach kontrastierte hypodense Leberläsionen, wie sie häufig bei Metastasen zu finden sind, anwenden lässt. Durch das Rekonstruktionsverfahren konnte der Kontrast der Läsionen gestärkt werden, bei gleichzeitig ausgeprägter Rauschreduktion. Somit wurden objektive Parameter der Läsionsdarstellung signifikant zum bisherigen Standardalgorithmus verbessert, FIRST-LCD-MILD wies die besten Ergebnisse auf. Hierdurch besteht Hoffnung auf eine frühere Detektion von potenziell metastatischen Läsionen der Leber im CT. Es zeigte sich jedoch eine signifikant schlechtere visuelle Bewertung dieser Läsionen, einhergehend mit einer grundlegenden und gewöhnungsbedürftigen Bildveränderung. Dies stellt eine deutliche Hürde für die Integration dieses Algorithmus in den klinischen Alltag dar. Diese Dichotomie fordert weitere Untersuchungen zur Nutzung des Verfahrens zur früheren Detektion von Metastasen in einem prospektiven Setting. So kann im Vergleich zum Goldstandard der MRT untersucht werden, ob die graphische Verbesserung auch zu besserer klinischer Diagnostik und besseren Patientenoutcomes führt.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. und AWMF). *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0.*; AWMF-Registernummer: 020/007OL]. Erreichbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. und AWMF). *Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0.* 2013 ; AWMF Registernummer: 032-010OL]. Erreichbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-010OL.html> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. und AWMF). *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1.* 2019; AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL]. Erreichbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
4. Hess, K.R., Varadhachary, G.R., Taylor, S.H., Wei, W., Raber, M.N., Lenzi, R., und Abbruzzese, J.L., *Metastatic patterns in adenocarcinoma.* *Cancer*, 2006. **106**(7): S. 1624-33.
5. Chambers, A.F., Groom, A.C., und MacDonald, I.C., *Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites.* *Nat Rev Cancer*, 2002. **2**(8): S. 563-72.
6. Abrams, H.L., Spiro, R., und Goldstein, N., *Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases.* *Cancer*, 1950. **3**(1): S. 74-85.
7. Volk, M., Strotzer, M., Lenhart, M., Techert, J., Seitz, J., und Feuerbach, S., *Frequency of benign hepatic lesions incidentally detected with contrast-enhanced thin-section portal venous phase spiral CT.* *Acta Radiol*, 2001. **42**(2): S. 172-5.
8. Kinkel, K., Lu, Y., Both, M., Warren, R.S., und Thoeni, R.F., *Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis.* *Radiology*, 2002. **224**(3): S. 748-56.
9. Bipat, S., van Leeuwen, M.S., Comans, E.F., Pijl, M.E., Bossuyt, P.M., Zwinderman, A.H., und Stoker, J., *Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis.* *Radiology*, 2005. **237**(1): S. 123-31.
10. Niekel, M.C., Bipat, S., und Stoker, J., *Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment.* *Radiology*, 2010. **257**(3): S. 674-84.
11. Floriani, I., Torri, V., Rulli, E., Garavaglia, D., Compagnoni, A., Salvolini, L., und Giovagnoni, A., *Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* *J Magn Reson Imaging*, 2010. **31**(1): S. 19-31.

12. Schulz, A., Viktil, E., Godt, J.C., Johansen, C.K., Dormagen, J.B., Holtedahl, J.E., Labori, K.J., Bach-Gansmo, T., und Klow, N.E., *Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI*. Acta Radiol, 2016. **57**(9): S. 1040-8.
13. Findlay, M., Young, H., Cunningham, D., Iveson, A., Cronin, B., Hickish, T., Pratt, B., Husband, J., Flower, M., und Ott, R., *Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil*. J Clin Oncol, 1996. **14**(3): S. 700-8.
14. Samei, E., Peck, D.J., *Hendee's physics of medical imaging*. Fünfte Ausgabe ed. 2019, Hoboken, NJ; Wiley-Blackwell (496 Seiten).
15. Expert Panel on Gastrointestinal, I., Kaur, H., Hindman, N.M., Al-Refaie, W.B., Arif-Tiwari, H., Cash, B.D., Chernyak, V., Farrell, J., Grajo, J.R., Horowitz, J.M., McNamara, M.M., Noto, R.B., Qayyum, A., Lalani, T., und Kamel, I.R., *ACR Appropriateness Criteria((R)) Suspected Liver Metastases*. J Am Coll Radiol, 2017. **14**(5S): S. S314-S325.
16. Westwood, M., Joore, M., Grutters, J., Redekop, K., Armstrong, N., Lee, K., Gloy, V., Raatz, H., Misso, K., Severens, J., und Kleijnen, J., *Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis*. Health Technol Assess, 2013. **17**(16): S. 1-243.
17. Schima, W., Kolblinger, C., und Ba-Ssalamah, A., *Non-invasive diagnosis of focal liver lesions: an individualized approach*. Cancer Imaging, 2012. **12**: S. 365-72.
18. Monnin, P., Sfameni, N., Gianoli, A., und Ding, S., *Optimal slice thickness for object detection with longitudinal partial volume effects in computed tomography*. J Appl Clin Med Phys, 2017. **18**(1): S. 251-9.
19. Smith, J.T., Hawkins, R.M., Guthrie, J.A., Wilson, D.J., Arnold, P.M., Boyes, S., und Robinson, P.J., *Effect of slice thickness on liver lesion detection and characterisation by multidetector CT*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2010. **54**(3): S. 188-93.
20. Soo, G., Lau, K.K., Yik, T., und Kutschera, P., *Optimal reconstructed section thickness for the detection of liver lesions with multidetector CT*. Clin Radiol, 2010. **65**(3): S. 193-7.
21. *Aquilion ONE GENESIS Edition Transforming CT*, I. CANON Medical Systems USA, 2018. Erreichbar unter: <https://us.medical.canon/products/computed-tomography/aquilion-one-genesis-sp/> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
22. Nikolaou, K., Bamberg, F., Laghi, A., Rubin, G.D., *Multislice CT*. Vierte Ausgabe ed. 2019. Springer International Publishing AG (1141 Seiten).

23. Hodler, J., Kubik-Huch, R.A., Schulthess, G.K.v., *Diseases of the abdomen and pelvis 2018-2021: diagnostic imaging - IDKD book*. Erste Ausgabe, 2018. Springer International Publishing AG (264 Seiten).
24. Soyer, P., Pocard, M., Boudiaf, M., Abitbol, M., Hamzi, L., Panis, Y., Valleur, P., und Rymer, R., *Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathologic findings*. Radiology, 2004. **231**(2): S. 413-20.
25. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103*. Ann ICRP, 2007. **37**(2-4).
26. Hackl, C., Neumann, P., Gerken, M., Loss, M., Klinkhammer-Schalke, M., und Schlitt, H.J., *Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma*. BMC Cancer, 2014. **14**: Artikelnummer 810.
27. O'Reilly, S.M., Richards, M.A., und Rubens, R.D., *Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival*. Eur J Cancer, 1990. **26**(5): S. 574-7.
28. Largillier, R., Ferrero, J.M., Doyen, J., Barriere, J., Namer, M., Mari, V., Courdi, A., Hannoun-Levi, J.M., Ettore, F., Birtwisle-Peyrottes, I., Balu-Maestro, C., Marcy, P.Y., Raoust, I., Lallement, M., und Chamorey, E., *Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer*. Ann Oncol, 2008. **19**(12): S. 2012-9.
29. Yamamoto, N., Watanabe, T., Katsumata, N., Omuro, Y., Ando, M., Fukuda, H., Takue, Y., Narabayashi, M., Adachi, I., und Takashima, S., *Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 1998. **16**(7): S. 2401-8.
30. Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A., Charnley, R.M., und Scheele, J., *Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases*. Lancet, 1994. **343**(8910): S. 1405-10.
31. Fong, Y., Fortner, J., Sun, R.L., Brennan, M.F., und Blumgart, L.H., *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg, 1999. **230**(3): S. 309-18; discussion 318-21.
32. Kopetz, S., Chang, G.J., Overman, M.J., Eng, C., Sargent, D.J., Larson, D.W., Grothey, A., Vauthey, J.N., Nagorney, D.M., und McWilliams, R.R., *Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): S. 3677-83.
33. Engstrand, J., Nilsson, H., Stromberg, C., Jonas, E., und Freedman, J., *Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): Artikelnummer 78.

34. Choti, M.A., Sitzmann, J.V., Tiburi, M.F., Sumetchotimetha, W., Rangsinsin, R., Schulick, R.D., Lillemoe, K.D., Yeo, C.J., und Cameron, J.L., *Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases*. *Ann Surg*, 2002. **235**(6): S. 759-66.
35. Koh, D.M. und Berry, J., *Critical questions in the imaging of colorectal hepatic metastases*. *Cancer Imaging*, 2008. **8 Spec No A**: S. S69-78.
36. Page, A.J., Weiss, M.J., und Pawlik, T.M., *Surgical management of noncolorectal cancer liver metastases*. *Cancer*, 2014. **120**(20): S. 3111-21.
37. Adam, R., Chiche, L., Aloia, T., Elias, D., Salmon, R., Rivoire, M., Jaeck, D., Saric, J., Le Treut, Y.P., Belghiti, J., Mantion, G., Mentha, G., und Association Francaise de, C., *Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model*. *Ann Surg*, 2006. **244**(4): S. 524-35.
38. Jones, E.C., Chezmar, J.L., Nelson, R.C., und Bernardino, M.E., *The frequency and significance of small (less than or equal to 15 mm) hepatic lesions detected by CT*. *AJR Am J Roentgenol*, 1992. **158**(3): S. 535-9.
39. Jang, H.J., Lim, H.K., Lee, W.J., Lee, S.J., Yun, J.Y., und Choi, D., *Small hypoattenuating lesions in the liver on single-phase helical CT in preoperative patients with gastric and colorectal cancer: prevalence, significance, and differentiating features*. *J Comput Assist Tomogr*, 2002. **26**(5): S. 718-24.
40. Tan, C.H., Bhosale, P.R., Das, P., Crane, C.H., Viswanathan, C., Raval, B., Eng, C., und Iyer, R.B., *Multidetector computed tomography follow-up of hypoattenuating small liver lesions in patients with rectal cancer*. *Am J Clin Oncol*, 2011. **34**(4): S. 411-6.
41. Robinson, P.J., Arnold, P., und Wilson, D., *Small "indeterminate" lesions on CT of the liver: a follow-up study of stability*. *Br J Radiol*, 2003. **76**(912): S. 866-74.
42. Krakora, G.A., Coakley, F.V., Williams, G., Yeh, B.M., Breiman, R.S., und Qayyum, A., *Small hypoattenuating hepatic lesions at contrast-enhanced CT: prognostic importance in patients with breast cancer*. *Radiology*, 2004. **233**(3): S. 667-73.
43. Schwartz, L.H., Gandras, E.J., Colangelo, S.M., Ercolani, M.C., und Panicek, D.M., *Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer*. *Radiology*, 1999. **210**(1): S. 71-4.
44. Khalil, H.I., Patterson, S.A., und Panicek, D.M., *Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer*. *Radiology*, 2005. **235**(3): S. 872-8.
45. Lim, G.H., Koh, D.C., Cheong, W.K., Wong, K.S., und Tsang, C.B., *Natural history of small, "indeterminate" hepatic lesions in patients with colorectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 2009. **52**(8): S. 1487-91.
46. Gore, R.M., Pickhardt, P.J., Morteale, K.J., Fishman, E.K., Horowitz, J.M., Fimmel, C.J., Talamonti, M.S., Berland, L.L., und Pandharipande, P.V., *Management of Incidental Liver*

- Lesions on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee.* J Am Coll Radiol, 2017. **14**(11): S. 1429-1437.
47. Berland, L.L., Silverman, S.G., Gore, R.M., Mayo-Smith, W.W., Megibow, A.J., Yee, J., Brink, J.A., Baker, M.E., Federle, M.P., Foley, W.D., Francis, I.R., Herts, B.R., Israel, G.M., Krinsky, G., Platt, J.F., Shuman, W.P., und Taylor, A.J., *Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee.* J Am Coll Radiol, 2010. **7**(10): S. 754-73.
 48. Weg, N., Scheer, M.R., und Gabor, M.P., *Liver lesions: improved detection with dual-detector-array CT and routine 2.5-mm thin collimation.* Radiology, 1998. **209**(2): S. 417-26.
 49. Avendaño Cervantes, G., *Technical fundamentals of radiology and CT.* Erste Ausgabe, 2016, Bristol, England; IOP Publishing (312 Seiten).
 50. Brooks, R.A. und Di Chiro, G., *Theory of image reconstruction in computed tomography.* Radiology, 1975. **117**(3 Pt 1): S. 561-72.
 51. Buzug, T.M., *Computed Tomography From Photon Statistics to Modern Cone-Beam CT.* Erste Ausgabe, 2008, Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag Berlin Heidelberg (522 Seiten).
 52. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system.* Br J Radiol, 1973. **46**(552): S. 1016-22.
 53. Gilbert, P., *Iterative methods for the three-dimensional reconstruction of an object from projections.* J Theor Biol, 1972. **36**(1): S. 105-17.
 54. Geyer, L.L., Schoepf, U.J., Meinel, F.G., Nance, J.W., Jr., Bastarrika, G., Leipsic, J.A., Paul, N.S., Rengo, M., Laghi, A., und De Cecco, C.N., *State of the Art: Iterative CT Reconstruction Techniques.* Radiology, 2015. **276**(2): S. 339-57.
 55. Mileto, A., Guimaraes, L.S., McCollough, C.H., Fletcher, J.G., und Yu, L., *State of the Art in Abdominal CT: The Limits of Iterative Reconstruction Algorithms.* Radiology, 2019. **293**(3): S. 491-503.
 56. Angel, E., *AIDR 3D Iterative Reconstruction: Integrated, Automated and Adaptive Dose Reduction.* CANON Medical Systems USA, Inc., 2018. Erreichbar unter: <https://us.medical.canon/download/rxl-wp-aidr-3d-iterative-reconstruction> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
 57. Irwan, R.N., Nakanishi, S., und Blum, A., *AIDR 3D - Reduces Dose and Simultaneously Improves Image Quality,* Toshiba Medical Systems Europe BV, University Hospital Nancy. 2011. Erreichbar unter: <https://de.medical.canon/wp-content/uploads/sites/8/2014/10/AIDR-3D-white-paper1.pdf> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
 58. Mello-Amoedo, C.D., Martins, A.N., Tachibana, A., Pinho, D.F., und Baroni, R.H., *Comparison of Radiation Dose and Image Quality of Abdominopelvic CT Using Iterative*

- (AIDR 3D) and Conventional Reconstructions. *AJR Am J Roentgenol*, 2018. **210**(1): S. 127-33.
59. Schindera, S.T., Odedra, D., Mercer, D., Thipphavong, S., Chou, P., Szucs-Farkas, Z., und Rogalla, P., *Hybrid iterative reconstruction technique for abdominal CT protocols in obese patients: assessment of image quality, radiation dose, and low-contrast detectability in a phantom*. *AJR Am J Roentgenol*, 2014. **202**(2): S. W146-52.
 60. Jensen, K., Andersen, H.K., Smedby, O., Osteras, B.H., Aarsnes, A., Tingberg, A., Fosse, E., und Martinsen, A.C., *Quantitative Measurements Versus Receiver Operating Characteristics and Visual Grading Regression in CT Images Reconstructed with Iterative Reconstruction: A Phantom Study*. *Acad Radiol*, 2018. **25**(4): S. 509-18.
 61. Jensen, K., Martinsen, A.C., Tingberg, A., Aalokken, T.M., und Fosse, E., *Comparing five different iterative reconstruction algorithms for computed tomography in an ROC study*. *Eur Radiol*, 2014. **24**(12): S. 2989-3002.
 62. Thibault, J.B., Sauer, K.D., Bouman, C.A., und Hsieh, J., *A three-dimensional statistical approach to improved image quality for multislice helical CT*. *Med Phys*, 2007. **34**(11): S. 4526-44.
 63. Thibault, J.-B., *The Model-based Paradigm: A New Frontier in Image Reconstruction*, GE Healthcare, 2011. Erreichbar unter: http://www3.gehealthcare.in/~media/documents/us-global/products/computed-tomography/abstracts/discovery-ct-750-hd/gehealthcare-publication_technical_innovation_ultra_low_dose_model_based_paradigm_june_2011.pdf [zuletzt besucht am 01.01.2020].
 64. Ramirez-Giraldo, J.C., Grant, K. L., und Raupach, R., *ADMIRE: Advanced Modeled Iterative Reconstruction*, Siemens Healthineers, 2018. Erreichbar unter: <https://www.siemens-healthineers.com/de/computed-tomography/technologies-and-innovations/admire> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
 65. Mehta, D., Thompson, R., Morton, T., Dhanantwari, A., und Shefer, E., *Iterative model reconstruction: simultaneously lowered computed tomography radiation dose and improved image quality*. *Med Phys Int J*, 2013. **2**(1): S. 147-55.
 66. Joemai, R.M.S. und Geleijns, J., *Forward projected model-based Iterative Reconstruction SoluTion "FIRST"*, Leiden University Medical Center, the Netherlands, Toshiba Medical Systems Corporation. 2017. Erreichbar unter: <https://us.medical.canon/download/ct-aq-one-genesis-wp-first> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
 67. Pickhardt, P.J., Lubner, M.G., Kim, D.H., Tang, J., Ruma, J.A., del Rio, A.M., und Chen, G.H., *Abdominal CT with model-based iterative reconstruction (MBIR): initial results of a prospective trial comparing ultralow-dose with standard-dose imaging*. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. **199**(6): S. 1266-74.
 68. Solomon, J., Mileto, A., Ramirez-Giraldo, J.C., und Samei, E., *Diagnostic Performance of an Advanced Modeled Iterative Reconstruction Algorithm for Low-Contrast Detectability with*

- a Third-Generation Dual-Source Multidetector CT Scanner: Potential for Radiation Dose Reduction in a Multireader Study.* Radiology, 2015. **275**(3): S. 735-45.
69. Mileto, A., Zamora, D.A., Alessio, A.M., Pereira, C., Liu, J., Bhargava, P., Carnell, J., Cowan, S.M., Dighe, M.K., Gunn, M.L., Kim, S., Kolokythas, O., Lee, J.H., Maki, J.H., Moshiri, M., Nasrullah, A., O'Malley, R.B., Schmiedl, U.P., Soloff, E.V., Toia, G.V., Wang, C.L., und Kanal, K.M., *CT Detectability of Small Low-Contrast Hypoattenuating Focal Lesions: Iterative Reconstructions versus Filtered Back Projection.* Radiology, 2018. **289**(2): S. 443-54.
 70. Millon, D., Vlassenbroek, A., Van Maanen, A.G., Cambier, S.E., und Coche, E.E., *Low contrast detectability and spatial resolution with model-based iterative reconstructions of MDCT images: a phantom and cadaveric study.* Eur Radiol, 2017. **27**(3): S. 927-37.
 71. Greffier, J., Frandon, J., Larbi, A., Beregi, J.P., und Pereira, F., *CT iterative reconstruction algorithms: a task-based image quality assessment.* Eur Radiol, 2019. **30**: S. 487-500.
 72. Rose, A., *The sensitivity performance of the human eye on an absolute scale.* J Opt Soc Am, 1948. **38**(2): S. 196-208.
 73. Judy, P.F., Swensson, R.G., und Szulc, M., *Lesion detection and signal-to-noise ratio in CT images.* Med Phys, 1981. **8**(1): S. 13-23.
 74. Meaney, T.F., Raudkivi, U., McIntyre, W.J., Gallagher, J.H., Haaga, J.R., Havrilla, T.R., und Reich, N.E., *Detection of low-contrast lesions in computed body tomography: an experimental study of simulated lesions.* Radiology, 1980. **134**(1): S. 149-54.
 75. Goldman, L.W., *Principles of CT: radiation dose and image quality.* J Nucl Med Technol, 2007. **35**(4): S. 213-25.
 76. Kanal, K.M., Stewart, B.K., Kolokythas, O., und Shuman, W.P., *Impact of operator-selected image noise index and reconstruction slice thickness on patient radiation dose in 64-MDCT.* AJR Am J Roentgenol, 2007. **189**(1): S. 219-25.
 77. Duan, X., Wang, J., Leng, S., Schmidt, B., Allmendinger, T., Grant, K., Flohr, T., und McCollough, C.H., *Electronic noise in CT detectors: Impact on image noise and artifacts.* AJR Am J Roentgenol, 2013. **201**(4): S. W626-32.
 78. Verdun, F.R., Racine, D., Ott, J.G., Tapiovaara, M.J., Toroi, P., Bochud, F.O., Veldkamp, W.J.H., Schegerer, A., Bouwman, R.W., Giron, I.H., Marshall, N.W., und Edyvean, S., *Image quality in CT: From physical measurements to model observers.* Phys Med, 2015. **31**(8): S. 823-43.
 79. Vaishnav, J.Y., Jung, W.C., Popescu, L.M., Zeng, R., und Myers, K.J., *Objective assessment of image quality and dose reduction in CT iterative reconstruction.* Med Phys, 2014. **41**(7): Artikelnummer 071904.
 80. Goodenough, D.J., Rossmann, K., und Lusted, L.B., *Factors affecting the detectability of a simulated radiographic signal.* Invest Radiol, 1973. **8**(5): S. 339-44.

81. Kanal, K.M., Chung, J.H., Wang, J., Bhargava, P., Kohr, J.R., Shuman, W.P., und Stewart, B.K., *Image noise and liver lesion detection with MDCT: a phantom study*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **197**(2): S. 437-41.
82. Kanal, K.M., Chung, J.H., Wang, J., Bhargava, P., Gunn, M.L., Shuman, W.P., und Stewart, B.K., *Impact of incremental increase in CT image noise on detection of low-contrast hypodense liver lesions*. Acad Radiol, 2014. **21**(10): S. 1233-9.
83. Warren, R.C., *Detectability of low-contrast features in computed tomography*. Phys Med Biol, 1984. **29**(1): S. 1-13.
84. Rose, A., *Vision Human and Electronic*. Erste Ausgabe, 1973, New York, Vereinigte Staaten von Amerika. Optical Physics and Engineering, Springer US (173 Seiten).
85. Zhou, Y., Scott, A., 2nd, Allahverdian, J., Lee, C., Kightlinger, B., Azizyan, A., und Miller, J., *On the relationship of minimum detectable contrast to dose and lesion size in abdominal CT*. Phys Med Biol, 2015. **60**(19): S. 7671-94.
86. Barrett, H.H., Yao, J., Rolland, J.P., und Myers, K.J., *Model observers for assessment of image quality*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(21): S. 9758-65.
87. *TOSHIBA'S AIDR 3D RECEIVES FDA CLEARANCE*. News | Press Releases 2012 25.04.2019; Erreichbar unter: <https://us.medical.canon/news/press-releases/2012/04/25/1277/> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
88. *Toshiba Medical's Fully Integrated Model-Based Iterative CT Reconstruction Receives FDA Clearance*. News | Press Releases 2016 28.11.2016; Erreichbar unter: <https://us.medical.canon/news/press-releases/2016/11/28/2518/> [zuletzt besucht am 01.01.2020].
89. Kalra, M.K., Maher, M.M., Blake, M.A., Lucey, B.C., Karau, K., Toth, T.L., Avinash, G., Halpern, E.F., und Saini, S., *Detection and characterization of lesions on low-radiation-dose abdominal CT images postprocessed with noise reduction filters*. Radiology, 2004. **232**(3): S. 791-7.
90. Wessling, J., Esseling, R., Raupach, R., Fockenber, S., Osada, N., Gerss, J., Heindel, W., und Fischbach, R., *The effect of dose reduction and feasibility of edge-preserving noise reduction on the detection of liver lesions using MSCT*. Eur Radiol, 2007. **17**(7): S. 1885-91.
91. Larbi, A., Orliac, C., Frandon, J., Pereira, F., Ruyter, A., Goupil, J., Macri, F., Beregi, J.P., und Greffier, J., *Detection and characterization of focal liver lesions with ultra-low dose computed tomography in neoplastic patients*. Diagn Interv Imaging, 2018. **99**(5): S. 311-20.
92. Tabari, A., Ramandeep, S., Khera, R.D., Hoi, Y., Angel, E., Kalra, M.K., und Madan, R., *Can fully iterative reconstruction technique enable routine abdominal CT at less than 1 mSv?* Eur J Radiol Open, 2019. **6**: S. 225-30.

93. Hara, H., Muraischi, H.; Ogawa, Y., Chikaraishi, K., Inoue, T., Abe, S., Satoh, H., Gomi, T., und Mimura, H., *A New Iterative Reconstruction CT Technique of Forward Projected Model-based IR Solution (FIRST): Evaluation of Image Quality at Head CT using a Cerebral Stroke Phantom Model*, in *ECR 2019*. 2019, ESR EPOS: Vienna.
94. Hara, H., Muraischi, H.; Ogawa, Y., Chikaraishi, K., Inoue, T., Abe, S., Satoh, H., Gomi, T., und Mimura, H., *Low-energy X-ray CT Technique in Forward Projected Model-based Iterative Reconstruction to improve the Low Contrast using Cerebral Stroke Phantom Model*, in *ECR 2020*. 2020, ESR EPOS: Vienna.
95. Maeda, E., Tomizawa, N., Kanno, S., Yasaka, K., Kubo, T., Ino, K., Torigoe, R., und Ohtomo, K., *Subjective and objective evaluation of 10-30% dose reduced coronary artery phantom scans reconstructed with Forward projected model-based Iterative Reconstruction SoluTion (FIRST)*. Data Brief, 2017. **10**: S. 210-14.
96. Maeda, E., Tomizawa, N., Kanno, S., Yasaka, K., Kubo, T., Ino, K., Torigoe, R., und Ohtomo, K., *The feasibility of Forward-projected model-based Iterative Reconstruction SoluTion (FIRST) for coronary 320-row computed tomography angiography: A pilot study*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2017. **11**(1): S. 40-5.
97. Tatsugami, F., Higaki, T., Sakane, H., Nakamura, Y., Iida, M., Baba, Y., Kiguchi, M., und Awai, K., *Diagnostic accuracy of in-stent restenosis with model-based iterative reconstruction at coronary CT angiography*, in *ESCR 2017*. 2017, ECR EPOS: Milan, Italy.
98. Tatsugami, F., Higaki, T., Sakane, H., Fukumoto, W., Kaichi, Y., Iida, M., Baba, Y., Kiguchi, M., Kihara, Y., Tsushima, S., und Awai, K., *Coronary Artery Stent Evaluation with Model-based Iterative Reconstruction at Coronary CT Angiography*. Acad Radiol, 2017. **24**(8): S. 975-81.
99. Hirata, K., Utsunomiya, D., Kidoh, M., Funama, Y., Oda, S., Yuki, H., Nagayama, Y., Iyama, Y., Nakaura, T., Sakabe, D., Tsujita, K., und Yamashita, Y., *Tradeoff between noise reduction and inartificial visualization in a model-based iterative reconstruction algorithm on coronary computed tomography angiography*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(20): Artikelnummer e10810.
100. Nishiyama, Y., Tada, K., Nishiyama, Y., Mori, H., Maruyama, M., Katsube, T., Yamamoto, N., Kanayama, H., Yamamoto, Y., und Kitagaki, H., *Effect of the forward-projected model-based iterative reconstruction solution algorithm on image quality and radiation dose in pediatric cardiac computed tomography*. Pediatr Radiol, 2016. **46**(12): S. 1663-70.
101. Takaoka, H., Funabashi, N., Ozawa, K., Uehara, M., Sano, K., Komuro, I., und Kobayashi, Y., *Improved Diagnosis of Detection of Late Enhancement in Left Ventricular Myocardium Using 2nd Generation 320-Slice CT Reconstructed with FIRST in Non-Ischemic Cardiomyopathy*. Int Heart J, 2018. **59**(3): S. 542-49.
102. Ohno, Y., Yaguchi, A., Okazaki, T., Aoyagi, K., Yamagata, H., Sugihara, N., Koyama, H., Yoshikawa, T., und Sugimura, K., *Comparative evaluation of newly developed model-based and commercially available hybrid-type iterative reconstruction methods and filter back*

- projection method in terms of accuracy of computer-aided volumetry (CADv) for low-dose CT protocols in phantom study.* Eur J Radiol, 2016. **85**(8): S. 1375-82.
103. Maruyama, S., Fukushima, Y., Miyamae, Y., und Koizumi, K., *Usefulness of model-based iterative reconstruction in semi-automatic volumetry for ground-glass nodules at ultra-low-dose CT: a phantom study.* Radiol Phys Technol, 2018. **11**(2): S. 235-41.
 104. Fujita, M., Higaki, T., Awaya, Y., Nakanishi, T., Nakamura, Y., Tatsugami, F., Baba, Y., Iida, M., und Awai, K., *Lung cancer screening with ultra-low dose CT using full iterative reconstruction.* Jpn J Radiol, 2017. **35**(4): S. 179-89.
 105. Hassani, C., Ronco, A., Prosper, A.E., Dissanayake, S., Cen, S.Y., und Lee, C., *Forward-Projected Model-Based Iterative Reconstruction in Screening Low-Dose Chest CT: Comparison With Adaptive Iterative Dose Reduction 3D.* AJR Am J Roentgenol, 2018. **211**(3): S. 548-56.
 106. Joemai, R.M.S. und Geleijns, J., *Assessment of structural similarity in CT using filtered backprojection and iterative reconstruction: a phantom study with 3D printed lung vessels.* Br J Radiol, 2017. **90**(1079): Artikelnummer 20160519.
 107. Nomura, Y., Higaki, T., Fujita, M., Miki, S., Awaya, Y., Nakanishi, T., Yoshikawa, T., Hayashi, N., und Awai, K., *Effects of Iterative Reconstruction Algorithms on Computer-assisted Detection (CAD) Software for Lung Nodules in Ultra-low-dose CT for Lung Cancer Screening.* Acad Radiol, 2017. **24**(2): S. 124-30.
 108. Afadzi, M., Fossa, K., Andersen, H.K., Aalokken, T.M., und Martinsen, A.C.T., *Image Quality Measured From Ultra-Low Dose Chest Computed Tomography Examination Protocols Using 6 Different Iterative Reconstructions From 4 Vendors, a Phantom Study.* J Comput Assist Tomogr, 2020. **44**(1): S. 95-101.
 109. Wu, R., Hori, M., Onishi, H., Nakamoto, A., Fukui, H., Ota, T., Nishida, T., Enchi, Y., Satoh, K., und Tomiyama, N., *Effects of reconstruction technique on the quality of abdominal CT angiography: A comparison between forward projected model-based iterative reconstruction solution (FIRST) and conventional reconstruction methods.* Eur J Radiol, 2018. **106**: S. 100-5.
 110. Hamamura, T., Hayashida, Y., Takeshita, Y., Sugimoto, K., Ueda, I., Futatsuya, K., Kakeda, S., Aoki, T., und Korogi, Y., *The usefulness of full-iterative reconstruction algorithm for the visualization of cystic artery on CT angiography.* Jpn J Radiol, 2019. **37**(7): S. 526-33.
 111. Morisaka, H., Shimizu, Y., Adachi, T., Fukushima, K., Arai, T., Yamamura, W., Koyanagi, M., Kariyasu, T., Machida, H., Sano, K., Yokoyama, K., und Ichikawa, T., *Effect of Ultra High-Resolution Computed Tomography and Model-Based Iterative Reconstruction on Detectability of Simulated Submillimeter Artery.* J Comput Assist Tomogr, 2020. **44**(1): S. 32-6.
 112. Hino, T., Kamitani, T., Sagiya, K., Yamasaki, Y., Matsuura, Y., Tsutsui, S., Sakai, Y., Furuyama, T., und Yabuuchi, H., *Detectability of the artery of Adamkiewicz on computed*

- tomography angiography of the aorta by using ultra-high-resolution computed tomography.* Jpn J Radiol, 2020. **38**(7): S. 658-65.
113. Morita, S., Ogawa, Y., Yamamoto, T., Kamoshida, K., Yamazaki, H., Suzuki, K., Sakai, S., Kuniyama, M., Takagi, T., und Tanabe, K., *Image quality of early postoperative CT angiography with reduced contrast material and radiation dose using model-based iterative reconstruction for screening of renal pseudoaneurysms after partial nephrectomy.* Eur J Radiol, 2020. **124**: Artikelnummer 108853.
 114. Kikuchi, N., Yanagawa, M., Enchi, Y., Nakayama, A., Yoshida, Y., Miyata, T., Hata, A., Tsubamoto, M., Honda, O., und Tomiyama, N., *The effect of the reconstruction algorithm for the pulmonary nodule detection under the metal artifact caused by a pacemaker.* Medicine (Baltimore), 2020. **99**(24): Artikelnummer e20579.
 115. Nakamoto, A., Hori, M., Onishi, H., Ota, T., Fukui, H., Ogawa, K., Yano, K., Tatsumi, M., und Tomiyama, N., *Ultra-high-resolution CT urography: Importance of matrix size and reconstruction technique on image quality.* Eur J Radiol, 2020. **130**: Artikelnummer 109148.
 116. Miyamae, Y., Sagawa, H., Koizumi, K., Sakanishi, K., Itagaki, K., Arizono, S., Higashimura, K., und Togashi, K., *Evaluation of streak artifacts using structural similarity (SSIM) in CT image with iterative reconstruction methods: A phantom study,* in *ECR 2017.* 2017, ECR EPOS: Vienna, Austria.
 117. Pooler, B.D., Lubner, M.G., Kim, D.H., Chen, O.T., Li, K., Chen, G.H., und Pickhardt, P.J., *Prospective Evaluation of Reduced Dose Computed Tomography for the Detection of Low-Contrast Liver Lesions: Direct Comparison with Concurrent Standard Dose Imaging.* Eur Radiol, 2017. **27**(5): S. 2055-66.
 118. Shuman, W.P., Green, D.E., Busey, J.M., Kolokythas, O., Mitsumori, L.M., Koprowicz, K.M., Thibault, J.B., Hsieh, J., Alessio, A.M., Choi, E., und Kinahan, P.E., *Model-based iterative reconstruction versus adaptive statistical iterative reconstruction and filtered back projection in liver 64-MDCT: focal lesion detection, lesion conspicuity, and image noise.* AJR Am J Roentgenol, 2013. **200**(5): S. 1071-6.
 119. Chang, W., Lee, J.M., Lee, K., Yoon, J.H., Yu, M.H., Han, J.K., und Choi, B.I., *Assessment of a model-based, iterative reconstruction algorithm (MBIR) regarding image quality and dose reduction in liver computed tomography.* Invest Radiol, 2013. **48**(8): S. 598-606.
 120. Jia, Y., Zhai, B., He, T., Yu, Y., Yu, N., Duan, H., Yang, C., und Zhang, X., *The Application of a New Model-Based Iterative Reconstruction in Low-Dose Upper Abdominal CT.* Acad Radiol, 2019. **26**(10): S. e275-e283.
 121. Noel, P.B., Engels, S., Kohler, T., Muenzel, D., Franz, D., Rasper, M., Rummeny, E.J., Dobritz, M., und Fingerle, A.A., *Evaluation of an iterative model-based CT reconstruction algorithm by intra-patient comparison of standard and ultra-low-dose examinations.* Acta Radiol, 2018. **59**(10): S. 1225-31.

122. Khawaja, R.D.A., Singh, S., Blake, M., Harisinghani, M., Choy, G., Karosmangulu, A., Padole, A., Do, S., Brown, K., Thompson, R., Morton, T., Raihani, N., Koehler, T., und Kalra, M.K., *Ultra-low dose abdominal MDCT: using a knowledge-based Iterative Model Reconstruction technique for substantial dose reduction in a prospective clinical study*. Eur J Radiol, 2015. **84**(1): S. 2-10.
123. Suzuki, S., Haruyama, T., Morita, H., Takahashi, Y., und Matsumoto, R., *Initial performance evaluation of iterative model reconstruction in abdominal computed tomography*. J Comput Assist Tomogr, 2014. **38**(3): S. 408-14.
124. Choi, S.J., Park, S.H., Shim, Y.S., Hwang, J.H., Park, S., Pak, S.Y., You, M.W., und Park, S.H., *Comparison of image quality and focal lesion detection in abdominopelvic CT: Potential dose reduction using advanced modelled iterative reconstruction*. Clin Imaging, 2020. **62**: S. 41-8.
125. Gordic, S., Desbiolles, L., Stolzmann, P., Gantner, L., Leschka, S., Husarik, D.B., und Alkadhi, H., *Advanced modelled iterative reconstruction for abdominal CT: qualitative and quantitative evaluation*. Clin Radiol, 2014. **69**(12): S. e497-504.
126. Euler, A., Stieltjes, B., Szucs-Farkas, Z., Eichenberger, R., Reisinger, C., Hirschmann, A., Zaehringer, C., Kircher, A., Streif, M., Bucher, S., Buergler, D., D'Errico, L., Kopp, S., Wilhelm, M., und Schindera, S.T., *Impact of model-based iterative reconstruction on low-contrast lesion detection and image quality in abdominal CT: a 12-reader-based comparative phantom study with filtered back projection at different tube voltages*. Eur Radiol, 2017. **27**(12): S. 5252-9.
127. Directorate-General for Research and Innovation, European Commission, Bongartz, G., Golding, S.J., Jurik, A.G., Leonardi, M., van Meerten, E.v.P., Geleijns, J., Jessen, K.A., Panzer, W., Shrimpton, P.C., Tosi, G., Menzl, H.-G., Schibilla, H., und Teunen, D., *European Guidelines on Quality Criteria for Computed Tomography*, European Study Group of radiologists and physicists. 2000, European Commission: Publications Office of the European Union (114 Seiten).
128. May, M.S., Wust, W., Brand, M., Stahl, C., Allmendinger, T., Schmidt, B., Uder, M., und Lell, M.M., *Dose reduction in abdominal computed tomography: intraindividual comparison of image quality of full-dose standard and half-dose iterative reconstructions with dual-source computed tomography*. Invest Radiol, 2011. **46**(7): S. 465-70.
129. Boedeker, K., *AiCE Deep Learning Reconstruction: Bringing the power of Ultra-High Resolution CT to routine imaging*, Canon Medical Systems Corporation. 2019. Canon Medicals Systems Corporation: www.global.medical.canon.
130. Hsieh, J., Liu, E., Nett, B., Tang, J., Thibault, J.B., und Sahney, S., *A new era of image reconstruction: TrueFidelity Technical white paper on deep learning image reconstruction*, GE Healthcare. 2019. GE Healthcare: gehealthcare.com.
131. Singh, R., Digumarthy, S.R., Muse, V.V., Kambadakone, A.R., Blake, M.A., Tabari, A., Hoi, Y., Akino, N., Angel, E., Madan, R., und Kalra, M.K., *Image Quality and Lesion Detection on*

Deep Learning Reconstruction and Iterative Reconstruction of Submillisievert Chest and Abdominal CT. AJR Am J Roentgenol, 2020. **214**(3): S. 566-73.

132. Akagi, M., Nakamura, Y., Higaki, T., Narita, K., Honda, Y., Zhou, J., Yu, Z., Akino, N., und Awai, K., *Deep learning reconstruction improves image quality of abdominal ultra-high-resolution CT.* Eur Radiol, 2019. **29**(11): S. 6163-71.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Jonas Oppenheimer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Optimierte modellbasierte Rekonstruktionsverfahren der computertomographischen Bildgebung zur besseren Darstellung von Leberläsionen“ bzw. „Optimized Model-Based Reconstruction Algorithms in Computed Tomography Imaging for Better Depiction of Liver Lesions“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

25.01.2021

Datum

Unterschrift

ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Jonas Oppenheimer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Oppenheimer, J., Asbach, P., Bressemer, K., Elsholtz, F., Hamm, B., und Niehues, S., *Application of FIRST Low Contrast Density Reconstruction Algorithms on Low Contrast Liver Lesions*, in *European Congress of Radiology 2020*. 2020, ECR EPOS: Vienna. E-Poster am europäischen Radiologiekongress 2020 (ECR 2020)

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen):

Identifikation geeigneter CT-Untersuchungen, Durchführung der erneuten Rekonstruktion der Primärdaten, Entwicklung der Auswertungsmethodik wie in 2.7 beschrieben, Auswertung aller eingeschlossenen CT-Untersuchungen nach dieser Methodik, Vorbereitung der subjektiven Auswertung für Co-Autoren wie unter 2.8 beschrieben, Entblindung der Ergebnisse der subjektiven Auswertung, Zusammenfassung der Ergebnisse wie in Tabellen 2.9-1 und 2.9-2, statistische Auswertung der Ergebnisse, Schreiben Abstract, Vorbereitung geeigneter Beispielbilder, Schreiben E-Poster.

25.01.2021

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

PUBLIKATIONSLISTE

Publikation 1:

Oppenheimer, J., Asbach, P., Bressemer, K., Elsholtz, F., Hamm, B., und Niehues, S., *Application of FIRST Low Contrast Density Reconstruction Algorithms on Low Contrast Liver Lesions*, in *European Congress of Radiology 2020*. 2020, ECR EPOS: Vienna. E-Poster am europäischen Radiologiekongress 2020 (ECR 2020)

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. Dr. Stefan M. Niehues für die Betreuung und Beratung, sowie die Unterstützung bei der visuellen Auswertung.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Asbach für die Betreuung.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Hamm, der mir die Möglichkeit geboten hat, in seiner Abteilung zu promovieren.

Ich bedanke mich bei Herrn Mews von Canon für technische Hilfestellungen.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Bressemer für die Hilfe bei der visuellen Auswertung und Herrn Dr. Elsholtz für die Beratung zur Auswertung.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern, sowie bei Lukas und Dana für die Verbesserungsvorschläge.

Ich bedanke mich bei Helene für die Unterstützung.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Oppenheimer, Jonas
Emailadresse: [REDACTED]
Matrikelnummer: [REDACTED]
Promotionsbetreuer: Niehues, Stefan
Promotionsinstitution/ Klinik: CC06 Institut für Radiologie
und Kinderradiologie – CBF

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Jonas Oppenheimer* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 03.07.2019
- Termin 2: 06.08.2019
- Termin 3: 09.07.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Schwerpunkt auf Deskription legen
- sinnvolle Zusammenfassung von HU-Werten einer ROI in einer Zahl
- Auswertung mit t-test bzw. nichtparametrischen Test für verbundene Stichproben
- Multiples Testen berücksichtigen

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 09.07.2020

Name des Beraters: Claus Nowak



Unterschrift Berater, Institutsstempel



CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliederkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de