

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

**Iodkarten aus der Spektral Detektor  
Computertomographie: Definition von  
Referenzwerten zum Einsatz in der onkologischen  
Bildgebung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Josefine Bauhaus  
aus Bocholt

promoviert am 16. Dezember 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. N. Große Hokamp
2. Gutachter: Professor Dr. med. M. M. M. Dietlein

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Professor Dr. Dr. med. Nils Große Hokamp, MBA  
Dr. med. David Zopfs

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie mit dem Ziel der Definition absoluter Referenzwerte für die Iodkonzentrationen in parenchymatösen Organen, Lymphknoten und Gefäßen. Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln zur Verfügung gestellt. Diese Bilddaten wurden im Vorfeld im Rahmen von Initial- und Verlaufsbildgebungen dermatookologischer Patienten mittels Spektral Detektor Computertomographie am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie akquiriert. Die Planung dieser Studie, die Auswahl des Studiendesigns und die Auswertung lagen bei Dr. med. David Zopfs und Professor Dr. Dr. med. Nils Große Hokamp sowie mir.

Die Datenerhebung auf Grundlage des zur Verfügung gestellten Datensatzes wurde nach Einarbeitung von mir durchgeführt. Dafür wurden das Radiologie Informationssystem (RIS) und das Picture Archiving and Communication System (PACS) am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Köln nach geeigneten Patienten durchsucht. Es wurde eine strukturierte Datenbank dermatookologischer Patienten ausgearbeitet, welche Untersuchungen mittels Dual Energy Computertomographie erhielten, zum Untersuchungszeitpunkt tumorfrei waren und die im Vorfeld festgelegten Studieneinschlusskriterien erfüllten.

Nach Ermittlung des Studienkollektivs fand zunächst ein Bilddatenexport statt. Hierfür wurde für jeden durchgeführten Scan aus demselben Spektraldatensatz das konventionelle Bild und die entsprechende Iodkarte mithilfe des Programms Intellispace Portal v9 (Phillips Healthcare) rekonstruiert. In einem weiteren Schritt wurden diese Bilddaten in eine Software für quantitative Analysen onkologischer Untersuchungen (mint leason research, v3.6 Mint Medical GmbH) transferiert, um dort die Messungen durchführen zu können. Die regions-of-interest (ROI) wurden in der konventionellen Bilddatei platziert und ihre exakte Position nach

Abschluss der Messungen in die entsprechende Iodkarte kopiert. Diese Messungen führte ich gemeinsam mit Dr. med. Robert Peter Reimer (Assistenzarzt Radiologie) durch, wobei ich die Messungen in den Follow-Up-Untersuchungen selbständig durchführte. Pro Untersuchung wurden 37 Messungen an insgesamt 571 Untersuchungen durchgeführt.

Nach Abschluss der Messungen erfolgte die statistische Auswertung durch Professor Dr. Dr. med. Nils Große Hokamp und Dr. med. David Zopfs.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden 2020 in European Radiology publiziert:

Zopfs D, Graffe J, Reimer RP, Schäfer S, Persigehl T, Maintz D, Borrgreve J, Haneder S, Lennartz S, Große Hokamp N. Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort. European Radiology 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07298-3>.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.07.2024

Unterschrift: .....

## Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. med. Nils Große Hokamp herzlich bedanken. Insbesondere möchte ich mich bei ihm für die Überlassung des Themas, das Vertrauen, die Unterstützung und die sehr gute Betreuung über den gesamten Zeitraum bedanken.

Ein besonderer Dank gilt darüber hinaus Dr. med. David Zopfs für seine geduldige Unterstützung und Motivation vor allem während der Anfertigung der Dissertationsschrift.

Vielen Dank auch an Herrn Universitätsprofessor Dr. David Maintz für seine Unterstützung und Förderung.

Ich bedanke mich auch bei den Mitarbeitern des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln für ihre freundliche Aufnahme während der Datenerhebung und der Durchführung der Messungen am Institut.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und insbesondere bei meinen Eltern für ihre Unterstützung und ihren Zuspruch über die letzten Jahre bedanken. Meinem Mann möchte ich für seine unermüdliche Unterstützung danken.

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>9</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1. Die Computertomographie	10
2.1.1. Historie	10
2.1.2. Physikalische Grundprinzipien	11
2.1.3. Grundzüge der Bildrekonstruktion	14
2.1.3.1. Gefilterte Rückprojektion	14
2.1.3.2. Iterative Bildrekonstruktion	15
2.1.4. Hounsfield-Einheiten	17
2.1.5. Klinische Anwendung und Einsatz von Iod als Kontrastmittel	17
2.2. Die Dual Energy Computertomographie	18
2.2.1. Technologische Umsetzung	18
2.2.1.1. Emissionsbasierte Ansätze	19
2.2.2. Die Spektral Detektor Computertomographie	20
2.2.3. Verfügbare Bildrekonstruktionen der Spektral Detektor Computertomographie	22
2.2.3.1. Iod-Karten aus der SDCT	23
2.3. Bedeutung der Dual Energy Computertomographie für die Onkologie	24
2.3.1. Bildmorphologische Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens einer Tumorthherapie	24
2.3.2. Einsatz von Iodkarten in der Onkologie	24
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	27
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>27</b>
3.1. Ethikvotum	27
3.2. Auswahl des Studienkollektivs	27
3.3. Bildakquisition und Studienprotokoll	29
3.4. Nachverarbeitung der Dual Energy Daten	30
3.5. Durchführung der ROI-Messungen und quantitative Datenerhebung	30

<b>3.6. Statistische Auswertung</b>	<b>32</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>32</b>
4.1. Patientenbezogene Daten	32
4.2. Absolute Iodkonzentrationen	33
4.3. Iod-Perfusions-Ratio	36
4.4. Einflussfaktoren des Iod-Perfusions-Ratios	38
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>41</b>
5.1. Limitationen	46
5.2. Schlussfolgerung	47
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>48</b>
<b>7. ANHANG</b>	<b>55</b>
7.1. Abbildungsverzeichnis	55
7.2. Tabellenverzeichnis	55
<b>8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>57</b>



## **Abkürzungsverzeichnis**

**CT:** Computertomographie

**EMI:** Electric and Musical Industries

**DECT:** Dual Energy Computertomographie

**keV:** Kiloelektronenvolt

**HE:** Hounsfield Einheit

**kVp:** Kilovoltage-peak

**SDCT:** Spektral Detektor Computertomographie

**RECIST:** Response evaluation criteria in solid tumors

**ROI:** Regions-of-interest

**BMI:** Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]

## 1. Zusammenfassung

Die Spektral Detektor Computertomographie erlaubt die retrospektive Rekonstruktion von Iodkarten, welche eine zuverlässige und reproduzierbare Quantifizierung von Iod ermöglichen<sup>1-5</sup>. Bislang gibt es kaum Studien, welche die physiologische Verteilung der Iodkonzentration in *gesundem* Gewebe untersuchen. Ziel dieser Studie ist es, richtungsweisende Referenzwerte für die Iodkonzentrationen in parenchymatösen Organen, Gefäßen und Lymphknoten für ein großes, *gesundes* Patientenkollektiv anzugeben. Insgesamt wurden 571 portalvenöse, Spektral Detektor Computertomographie Untersuchungen von Thorax und Abdomen, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung makroskopisch tumorfrei waren, in diese Studie eingeschlossen. Zur Messung der Iodkonzentrationen wurden insgesamt 37 ROI in ausgewählten parenchymatösen Organen, Lymphknoten und Gefäßen in den konventionellen Bildern platziert und automatisch an exakt dieselbe Stelle in die entsprechende Iodkarte kopiert. Zur Berechnung der sogenannten Iod-Perfusions-Ratio wurden die Iodkonzentrationen für jede Untersuchung mittels Division auf die abdominelle Aorta normiert.

Es stellte sich in Bezug auf die absoluten Iodkonzentrationen heraus, dass eine gewisse Schwankung für parenchymatöse Organe, Lymphknoten und Gefäße bestand und diese innerhalb der Altersgruppen und den Geschlechtern variierte. Der BMI konnte als signifikanter Parameter identifiziert werden, diese Abhängigkeit konnte jedoch durch die Bildung des Iod-Perfusions-Ratios aufgehoben werden. Für die Iod-Perfusions-Ratios wurden ebenfalls signifikante Unterschiede innerhalb der Altersgruppen und zwischen den Geschlechtern gefunden, wobei die Iod-Perfusions-Ratios mit steigendem Alter tendenziell eher abnahmen. Bei der möglichen Verwendung von Grenzwerten im klinischen Alltag sollten die signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter und Geschlecht bedacht werden. Die von uns erarbeiteten Richtwerte können als *physiologische* Größenordnung für zukünftige Studien herangezogen werden. Durch die Normierung der Iodkonzentrationen auf die abdominelle Aorta kann der Einfluss des BMI eliminiert werden.

## 2. Einleitung

### 2.1. Die Computertomographie

#### 2.1.1. Historie

Die Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Conrad Röntgen im Jahre 1895 beschreibt den Beginn einer Erfolgsgeschichte für die Radiologie. Röntgen erhielt für seine Erfindung im Jahre 1901 den Nobelpreis für Physik. Dies war einer der ersten Nobelpreise, die in den kommenden Jahren im Kontext bildgebender diagnostischer Verfahren vergeben werden sollten <sup>6,7</sup>.

Über die Jahre hinweg wuchs die Vision mithilfe von Röntgenstrahlen nicht nur knöcherne Strukturen, sondern auch Weichteilgewebe oder andere Strukturen darstellen zu können <sup>8</sup>. Der Mathematiker Johann Radon bewies bereits im Jahre 1917 den theoretischen Ansatz der Computertomographie (CT), mit der dreidimensionale Objekte anhand zweidimensionaler Projektionen rekonstruiert werden können. Jedoch zählt nicht er, sondern Godfrey Hounsfield zu *dem* Begründer der CT. Im Vergleich zu Radon standen Hounsfield circa 50 Jahre später eine ausgereifere Computertechnik sowie bessere Röntgengeräte zur Verfügung, welche die Umsetzung ermöglichten <sup>7,9</sup>.

Seit 1951 war Hounsfield für das britische Musikunternehmen Electric and Musical Industries (EMI) tätig. Hier arbeitete er unter anderem an Waffen- und Radartechnik, bis er die Erlaubnis bekam seinen eigenen Forschungsideen nachzugehen <sup>10</sup>. So entstand in Zusammenarbeit mit dem Physiker Allan M. Cormack nach einigen Versuchen eine Art Prototyp der CT, der circa neun Stunden benötigte, um ein einzelnes Bild zu generieren. Trotz dieser langen Bilderfassungszeit hatte dieser Prototyp so viel Potenzial, dass Hounsfield angewiesen wurde, ein Gerät zur Untersuchung von Menschen weiterzuentwickeln. Das daraufhin weiterentwickelte Modell, der EMI „Mark I“ <sup>11</sup>, wurde für den klinischen Gebrauch im Oktober 1971 im Atkinson Morley's Hospital in Wimbledon, einem Zentrum für Neurochirurgie, installiert. Es handelte sich um einen Scanner, der ausschließlich Bilder vom Kopf generieren konnte. Das erste aufgenommene Bild zeigte einen Tumor im linken Frontallappen einer 41-jährigen Frau <sup>7,10</sup>.

Die von Hounsfield veröffentlichten Ergebnisse dieser ersten Untersuchung waren weltweit von großem wissenschaftlichen, aber auch medialen Interesse. Für die Erfindung der Computertomographie erhielten Hounsfield und Cormack im Jahre 1979 den Nobelpreis für Medizin bzw. Physiologie <sup>9</sup>.

Optisch hatte diese erste CT bereits Ähnlichkeit mit den heutigen Modellen, technisch gab es aber bedeutende Unterschiede. Mit einer Scan-Zeit von vier Minuten pro Schicht und einer

Schichtdicke von über einem Zentimeter steht sie den heutigen Modellen um einiges nach <sup>10</sup>. Seit ihrer Erfindung hat sich die CT kontinuierlich weiterentwickelt. Betrachtet man diese Entwicklung, stellen vor allem die Reduktion der Scan-Zeit, die Reduktion der Strahlendosis und die Verbesserung der Bildqualität zentrale Elemente dar. Zunächst war es nur möglich, Aufnahmen des Schädels zu machen, da neben der limitierten Röhrenöffnung unter anderem auch die Untersuchungsdauer für Ganzkörperaufnahmen schlicht zu lang war und es so zu Bewegungsartefakten kam <sup>7,12</sup>. Indem der sogenannte Schmalbündelröntgenstrahl der ersten Geräte durch eine fächerförmige Röntgenquelle ersetzt und die Anzahl der Detektoren von einem auf mehrere erhöht wurde, konnte die Scan-Zeit schon 1975 auf lediglich fünf Sekunden pro Schicht reduziert werden<sup>7</sup>. Dies stellte im Vergleich zu den anfänglich benötigten vier Minuten einen enormen Fortschritt dar und trug maßgeblich zur klinischen Anwendbarkeit der CT bei.

In diesem Zusammenhang ist die Entwicklung der Spiral-Computertomographie 1989 und die der Multidetektor-Computertomographie besonders hervorzuheben. Durch sie konnten die Scan-Zeit und die Bildqualität weiter verbessert werden <sup>7</sup>. Moderne CT-Geräte sind heute in der Lage innerhalb von Sekunden hochauflösende Aufnahmen des ganzen Körpers zu generieren. Daraus resultierend weitet sich auch der klinische Anwendungsbereich der CT aus. Diese Tatsache schlägt sich unter anderem auch in den über die Jahre steigenden Untersuchungszahlen in den verschiedensten Altersgruppen nieder <sup>9</sup>. Zum Beispiel wurden in den USA im Jahre 2019 etwa 279 CT-Untersuchungen pro 1000 Einwohner durchgeführt <sup>13</sup>.

Durch die bis heute andauernde technische Weiterentwicklung der CT haben sich unter anderem auch die Möglichkeiten der Bildrekonstruktion verändert. Zum Beispiel besteht mit der Dual Energy Computertomographie (DECT) im Vergleich zur konventionellen CT die Möglichkeit einer multiparametrischen Datenauswertung <sup>14,15</sup>.

Seit ihrer Erfindung hat sich die CT als eine relativ risikoarme, kosteneffiziente und schnelle Untersuchungsmethode etabliert <sup>16</sup>. Nicht ohne Grund ist sie mittlerweile flächendeckend vorhanden und sowohl in der akuten Patientenversorgung als auch in Bezug auf chronische Erkrankungen von großem Wert <sup>12,16</sup>.

### **2.1.2. Physikalische Grundprinzipien**

Der CT liegt das Prinzip der Röntgendiagnostik zu Grunde. Vereinfacht dargestellt wird die Schwächung der erzeugten Röntgenstrahlung bei Durchdringen eines Objektes gemessen <sup>15</sup>. Röntgenstrahlung ist eine elektromagnetische Strahlung und wird in einer Röntgenröhre, bei der es sich vereinfacht um ein Vakuumgefäß mit gegenüberstehender Kathode und Anode handelt, erzeugt <sup>17,18</sup>.

An der Kathode wird eine Heizspannung, zwischen Anode und Kathode eine Hochspannung angelegt, wobei letztere auch als Beschleunigungsspannung bezeichnet wird. Die Beschleunigungsspannung liegt bei CT-Untersuchungen im Bereich zwischen 80 und 140 Kilovolt und bestimmt maßgebend die Energie des Röntgenspektrums<sup>17,18</sup>. Durch das Erhitzen der Kathode werden Elektronen emittiert und mithilfe der angelegten Hochspannung in Richtung Anode beschleunigt, wo sie dann auftreffen<sup>18</sup>. Beim Auftreffen auf das Anodenmaterial wird die kinetische Energie der Elektronen, die von der Anzahl der zur Anode beschleunigten Elektronen und aus der angelegten Beschleunigungsspannung abhängt, unter anderem in Röntgenstrahlung umgewandelt. Die so entstandene Röntgenstrahlung rührt hierbei von 2 Prozessen: Kontinuierliche Röntgenstrahlung, die durch ein breites Energiespektrum gekennzeichnet ist und die charakteristische Röntgenstrahlung<sup>18,19</sup>. Während die kontinuierliche Röntgenstrahlung unabhängig vom Anodenmaterial ist und hauptsächlich durch die Röhrenspannung und den Heizstrom modifiziert werden kann, richtet sich die charakteristische Röntgenstrahlung nach dem Anodenmaterial und weist ein Linienspektrum mit eindeutigen Intensitätsmaxima auf<sup>18,20</sup>. In Summe entsteht ein Spektrum an Röntgenstrahlung, bestehend aus Röntgenquanten unterschiedlicher Energie. Die Energie eines einzelnen Röntgenquanten kann in Kiloelektronenvolt (keV) angegeben werden.

Prinzipiell beruht die Röntgendiagnostik darauf, dass die Röntgenstrahlen beim Durchdringen des Untersuchungsobjektes geschwächt werden<sup>15</sup>. Hierbei ist die Schwächung als Intensitätsreduktion des Röntgenstrahls hinter einem Objekt definiert<sup>21</sup>. Die Intensität der Abschwächung kann mithilfe des exponentiellen Schwächungsgesetzes quantifiziert werden (Formel 1)<sup>18,21</sup>.

Formel 1:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot d}$$

I = Intensität nach Durchstrahlen eines Objektes  
 $I_0$  = Intensität des ungeschwächten Röntgenstrahls  
d = Weglänge der Strahlung durch das Objekt  
 $\mu$  = linearer Schwächungskoeffizient

Das Ausmaß dieser Schwächung wird durch Absorption und Streuung der Strahlung bestimmt, wobei die Schwächung unter anderem abhängig vom Energiebereich des Röntgenspektrums und der Ordnungszahl der durchleuchteten Materialien ist<sup>21</sup>. In Bezug auf die Wechselwirkungen zwischen den Röntgenphotonen und dem zu untersuchenden Objekt sind im diagnostischen Energiebereich vor allem zwei physikalische Effekte von besonderer Bedeutung: Zum einen der photoelektrische Effekt und zum anderen der Compton-Effekt<sup>22</sup>.

Der photoelektrische Effekt beschreibt die Schwächung von Röntgenquanten vor allem in niedrigen Energiebereichen bis zu 100 keV. Er ist vor allem abhängig von der Ordnungszahl des durchstrahlten Objektes. Dabei wird die gesamte Energie eines Röntgenquants vollständig auf ein Hüllenelektron eines Atoms der durchstrahlten Materie übertragen. Die Energie des Röntgenquants wird entgegen der Bindungsenergie des Elektrons umgewandelt, das Elektron so aus seinem Platz in der Elektronenschale herausgeschleudert. Entsprechend muss die Energie des Röntgenquants mindestens genau so groß oder größer als die Bindungsenergie des herausgeschleuderten Elektrons sein. Das Röntgenquant wird hierbei vollständig absorbiert. Der frei gewordene Platz in der Schale wird durch ein Elektron einer höheren Schale aufgefüllt, der energetische Vorteil der niedrigeren (da kernnäheren) Bindungsenergie wird in Form elektromagnetischer Strahlung emittiert <sup>19,22</sup>. Sogenannte positive CT-Kontrastmittel, wie zum Beispiel Iod, haben eine hohe Ordnungszahl und werden bei CT-Untersuchungen verwendet, da sie im Vergleich zum umliegenden Gewebe die Röntgenstrahlung deutlich stärker absorbieren; Grundlage dieser Schwächung ist maßgeblich der photoelektrische Effekt<sup>19</sup>.

Der photoelektrische Effekt weist eine Abhängigkeit von der Energie des Röntgenquants auf. Dies ist dadurch begründet, dass die Wahrscheinlichkeit einer photoelektrischen Interaktion am höchsten ist, wenn die Energie des Photons und die Bindungsenergie des Elektrons gleich sind: Je mehr sich diese Energien einander annähern, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten des photoelektrischen Effekts. In diesem Zusammenhang sind die Kanten-Phänomene zu nennen, die den sprunghaften Anstieg der Schwächung von Photonen bei Erreichen eines Energielevels einer Elektronenschale (nach dem Atommodell von Bohr) beschreiben. Bei Elektronen der innersten Elektronenschalen, der sogenannten K-Schale, von Absorbern mit hoher Ordnungszahl, ist die Wahrscheinlichkeit einer Photoabsorption im Vergleich zu den anderen Elektronenschalen am größten <sup>21,23</sup>. Dem sogenannten k-Kanten-Effekt wird besondere Bedeutung beigemessen, da er auch in der CT-Diagnostik von Nutzen ist. Die k-Kante von Iod liegt bei 33 keV, somit ist die Absorption bei Photonenenergien in diesem Bereich am höchsten und die mit dem Kontrastmittel angereicherten Strukturen sind deutlich vom umliegenden Gewebe abgrenzbar <sup>24</sup>.

Der Compton-Effekt (auch Compton-Streuung) beschreibt einen Streuungsmechanismus, der besonders in höheren Energiebereichen zum Tragen kommt und vor allem abhängig von der Dichte des Untersuchungsobjektes ist. Grundlegend beruht er darauf, dass nur ein Teil der Gesamtenergie eines Photons auf ein Valenzelektron der äußeren Schale übertragen wird, welches dadurch als sogenanntes Compton-Elektron aus der Schale herauslöst wird. Im Zuge dessen wird der Röntgenquant nur um einen Energiebetrag geschwächt und besteht mit entsprechend geringerer Restenergie fort, statistisch entsteht bei dem Prozess eine Richtungsänderung (daher auch der Begriff der Streuung) <sup>19,22</sup>.

Der Beitrag beider Effekte zur Gesamtschwächung ist eine materialspezifische Eigenschaft. Eine Abschätzung, wie stark welcher der Effekte zur Schwächung eines (polychromatischen) Röntgenspektrums beiträgt, kann daher Rückschlüsse auf die Beschaffenheit und die Zusammensetzung des zu untersuchenden Materials ermöglichen<sup>15</sup>.

Demnach setzt sich die Intensität der Schwächung der Photonen wie folgt additiv zusammen<sup>21,25</sup>:

Formel 2:

$$\mu_{gesamt} = I_{Photo} + I_{Compton} + I_k$$

$\mu_{gesamt}$  = Totale Schwächung  
 $I_{Photo}$  = Schwächung photoelektrischer Effekt  
 $I_{Compton}$  = Schwächung Compton-Effekt  
 $I_k$  = Schwächung k-Kanten-Effekt

Der physikalische Effekt der Paarbildung kann hier außer Acht gelassen werden, da er im Energiebereich der diagnostischen Bildgebung eine untergeordnete Rolle spielt<sup>21</sup>.

Nach dem die Photonen dementsprechend geschwächt wurden und den Körper wieder verlassen, werden sie am Detektor absorbiert und in ein elektronisches Signal umgewandelt<sup>26</sup>.

**2.1.3. Grundzüge der Bildrekonstruktion**

Im Gegensatz zum konventionellen Röntgenbild, wird bei der CT ein zweidimensionales Schichtbild rekonstruiert. Bei den Messwerten, die dafür verwendet werden, handelt es sich um die Linienintegrale der Absorptionskoeffizienten des zurückgelegten Weges der Röntgenstrahlung. Das sogenannte Schwächungsprofil setzt sich aus allen Linienintergralen entlang des gesamten Weges der Röntgenstrahlung zusammen. Die Rohdaten der CT-Bild-Information sind daher der gesamte Satz aller Linienintegrale, die bei Durchtritt durch den Patienten entstehen, für alle Strahlengänge des Röntgenstrahls aus allen aufgenommen Winkeln<sup>18,26</sup>. Bei der detektierten Röntgenstrahlung handelt es sich um ein polyenergetisches Röntgenspektrum. Polyenergetisch bedeutet hier, dass sowohl Photonen hoher und niedriger Energien gemeinsam am Detektor registriert werden<sup>15,21</sup>.

In Bezug auf die CT sind zwei bedeutende Bildrekonstruktionsverfahren zu nennen: Die gefilterte Rückprojektion und die iterative Rekonstruktion.

**2.1.3.1. Gefilterte Rückprojektion**

Die gefilterte Rückprojektion stellt das Standardverfahren dar. Es handelt sich um ein rechnerisch effizientes und robustes Verfahren, welches Bilder in ausreichender

diagnostischer Qualität erzeugt, jedoch anfällig für Bildrauschen ist und somit die Möglichkeiten zur Dosisreduktion begrenzt <sup>26-29</sup>. Prinzipiell werden die registrierten Schwächungsprofile aus den einzelnen Projektionen, mithilfe eines mathematischen Algorithmus in das Bild zurückprojiziert. Die rein zurückprojizierten Bilder sind noch unscharf und verschwommen. Um die die Schärfe hierbei anzuheben, wird eine sogenannte Faltung vorgenommen. Die reine Rückprojektion jedes Schwächungsprofils wird mit einem Hochpassfilter, dem sogenannten Faltungskern, multipliziert. Durch diesen Faltungskern können zum Beispiel niedrige räumliche Frequenzen herausgefiltert werden und das Bild erhält scharfe Objektkanten <sup>18,26</sup>. Unterschieden wird zwischen sogenannten „weichen“ und „harten“ Faltungskernen, welche verschiedenen Einfluss auf die Bildqualität haben <sup>18</sup>.

Bei der gefilterten Rückprojektion wird zum einen stets ein Kompromiss zwischen der Strahlenexposition und der Bildqualität eingegangen, da ein zumindest proportionaler Zusammenhang zwischen dem Bildrauschen und der Strahlenexposition besteht. Verringert man die verwendete Strahlendosis, verschlechtert sich im gleichen Zuge die Bildqualität durch Zunahme des Rauschens, bei Unterschreitung einer bestimmten Strahlendosis entstehen nicht diagnostische Bilder <sup>27,28</sup>.

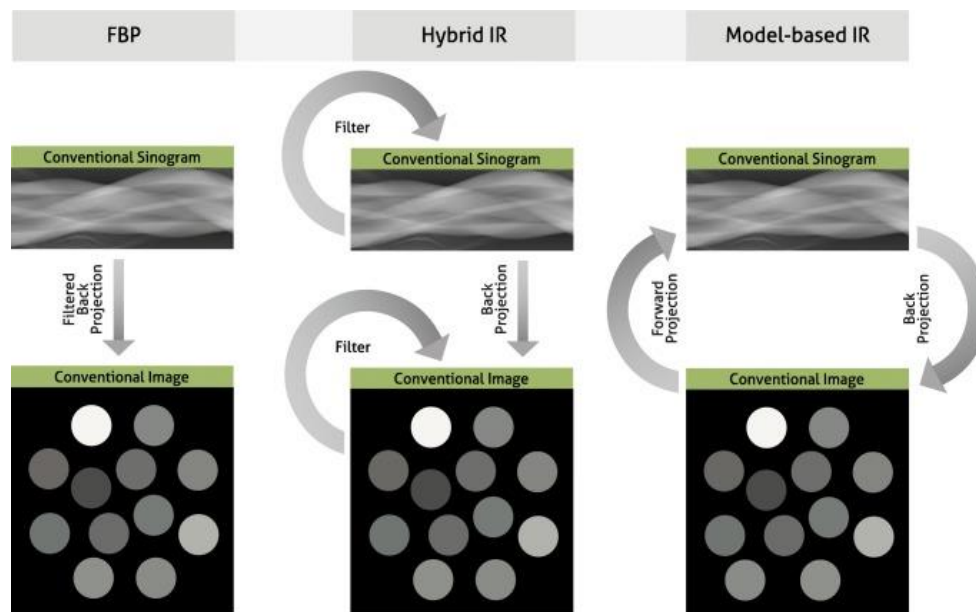
### **2.1.3.2. Iterative Bildrekonstruktion**

Schon die ersten CT-Scanner in den 1970er Jahre nutzten eine iterative Methode, die *engl.* „algebraic reconstruction technique (ART)“ <sup>30</sup>, um die Bilder zu rekonstruieren <sup>29</sup>. Jedoch konnte sich diese nicht im klinischen Alltag durchsetzen, da die Computertechnik zu dem Zeitpunkt noch nicht ausgereift genug und der Prozess zu zeitintensiv war. Deshalb griff man auf simplere Rekonstruktionsverfahren zurück, wie zum Beispiel die gefilterte Rückprojektion (siehe 2.1.3.1) <sup>27</sup>. Mit dem Fortschritt in der Computertechnik setzte sich zu Beginn der 2000er Jahre auch die iterative Bildrekonstruktion durch, welche eine Reduktion des Bildrauschens erlaubt <sup>27,31</sup>. Neben der Verbesserung der Bildqualität, trägt die iterative Bildrekonstruktion indirekt zur Dosisreduktion bei, indem sie auch bei geringerer Dosis diagnostisch qualitativ gute Bilder erzeugen kann <sup>32-34</sup>.

Es existieren verschiedene Algorithmen der iterativen Bildrekonstruktion. Grundlegend beruht die iterative Bildrekonstruktion darauf, dass die Bilder mehrfach einen Rekonstruktionsprozess durchlaufen und dabei immer mit dem Vorbild verglichen und daran verbessert werden. Dabei geht es hauptsächlich um die Identifikation und Reduktion von Bildrauschen <sup>27,31,35</sup>. Dieser Prozess, der Vorwärts- und Rückwärtsprojektion, wird in einer festgelegten Anzahl wiederholt oder so lange durchgeführt, bis die Korrekturen nur noch minimal sind <sup>35</sup>. Der Vorteil gegenüber der gefilterten Rückprojektion liegt darin, dass Bildrauschen und Bildauflösung voneinander unabhängig sind <sup>18</sup>.



Die iterativen Verfahren lassen sich in hybride/statistische und modellbasierte iterative Verfahren unterteilen (s. Abbildung 1) <sup>27</sup>.



**Abbildung 1: Darstellung der Bildrekonstruktionsmöglichkeiten.**

Entnommen aus Willemink Noël <sup>27</sup>. Frei verfügbar unter der Creative Commons Lizenz 4.0.

Echt iterative Verfahren sind komplex, rechenintensiver und somit zeitaufwendiger. Um den zeitlichen Aufwand zu reduzieren, kann die gefilterte Rückprojektion mit iterativen Verfahren kombiniert werden. Man spricht von sogenannte Hybridverfahren <sup>36</sup>. Die Projektionsdaten werden auf Ebene der Rohdaten iterativ gefiltert, um Artefakte herauszufiltern. Nach der Rückprojektion werden die Daten auf der Bildebene iterativ gefiltert, um das Bildrauschen zu reduzieren. Bei hybriden Verfahren wird kein iterativer Übergang zwischen Rohdaten- und Bildebene geschaffen <sup>27,36</sup>.

Die modellbasierten Verfahren schaffen einen iterativen Übergang zwischen Rohdaten- und Bildebene, indem die Projektionsdaten in die Bildebene zurückprojiziert werden und anschließend durch eine Vorwärtsprojektion ein künstlicher Projektionsdatensatz erzeugt wird. Dieser konstruierte Projektionsdatensatz wird mit den echten Projektionsdaten abgeglichen und das Bild daran angepasst <sup>27</sup>. Dieser Prozess läuft in einer Schleife ab, bis ein vorher definiertes Abbruchkriterium (meist in Form einer Rauschreduktion) erfüllt wird <sup>36</sup>.

#### 2.1.4. Hounsfield-Einheiten

Die Hounsfield Einheit (engl. Hounsfield Unit, HU) benannt nach Sir Godfrey Hounsfield, ist ein Parameter, mit dessen Hilfe die Dichtewerte in einem CT-Bild quantifiziert werden können. Hierbei stellt die HU nicht den Absorptionskoeffizienten  $\mu$  dar, sondern die Schwächungswerte werden auf Wasser normiert. Daraus resultierend besitzt Wasser einen Wert von Null HU und Luft einen Wert von -1000 HU <sup>18,37</sup>. Berechnet wird die HU wie folgt <sup>17</sup>:

Formel 3:

$$HU = \frac{\mu - \mu_{Wasser}}{\mu_{Wasser}} \times 1000$$

Die einzelnen Dichtewerte werden in einer Skala, der sogenannten Hounsfield-Skala, repräsentiert und im CT-Bild mithilfe verschiedener Grauwerte abgebildet. Für diese gilt, je dichter ein Gewebe, desto positiver ist die HU und desto heller wird es dargestellt <sup>18,37</sup>.

Während sich die Hounsfield-Skala von -1024 HU bis +3096 HU erstreckt und somit in der Summe 4096 Graustufen abbildet, ist es für das menschliche Auge nicht möglich diese Vielzahl an Graustufen zu differenzieren. Das menschliche Auge ist lediglich in der Lage zwischen 20 und 50 verschiedenen Graustufen zu unterscheiden <sup>17</sup>. Daher gibt es die Möglichkeit der sogenannten Fensterung <sup>17</sup>. Durch die Fensterung des CT-Bildes wird die Darstellung der HU-Werte auf einen festgelegten Bereich, also auf einen Ausschnitt der Skala, beschränkt. Das Fenster wird je nach diagnostisch relevantem Dichtebereich gewählt. Prinzipiell wird das Fenster durch zwei modifizierbare Parameter definiert: Das Fensterzentrum (engl. window level oder window center) und die Fensterbreite (engl. window width). Das Zentrum definiert dabei den mittleren Dichtewert, welcher durch die vorher festgelegte Fensterbreite eingegrenzt wird <sup>17,18,38</sup>. Im klinischen Alltag sind vor allem drei Fenster von Bedeutung: Das Lungenfenster, das Knochenfenster und das Weichteilfenster <sup>18</sup>.

#### 2.1.5. Klinische Anwendung und Einsatz von Iod als Kontrastmittel

Um bestimmte Gewebestrukturen hervorheben und beurteilen zu können, werden Kontrastmittel verabreicht. Kontrastmittel erlaubt eine Kontrastverstärkung in bestimmten Geweben, die aufgrund ihrer ähnlichen Dichte ohne Kontrastmittel nur schwer beziehungsweise gar nicht voneinander zu unterscheiden sind. Die Anreicherung (*engl.* enhancement) des Kontrastmittels ist organ- beziehungsweise gewebespezifisch <sup>19</sup>.

Grundsätzlich können Kontrastmittel auf unterschiedliche Arten appliziert werden. Dazu zählen die rektale, orale, intraarterielle oder intravenöse Gabe von Kontrastmittel. Erstere beschränken sich in ihrer Anwendung eher auf speziellere Fragestellungen. Intravenöse Kontrastmittel bedienen hingegen ein breiteres Spektrum an klinischen Fragestellungen und

werden daher sehr häufig verabreicht. Darunter fällt iodhaltiges Kontrastmittel, welches mit weltweit etwa 100 Millionen verabreichten Dosen pro Jahr zu den am häufigsten verwendeten Kontrastmitteln in der CT-Diagnostik zählt <sup>39,40</sup>. Iod gehört zu den röntgen-positiven Kontrastmitteln. Röntgen-positiv meint hier, dass es sich um eine Substanz handelt, die eine höhere Dichte als das darzustellende Gewebe aufweist und im Bild hell dargestellt wird. Sie erhöhen also die Absorption der Röntgenstrahlung und so den Gewebekontrast <sup>18,19</sup>. Die verabreichten Konzentrationen liegen im Bereich von 240 bis 370 Milligramm Iod pro Milliliter. Dabei ist das Ausmaß des vaskulären und parenchymatösen Enhancements einzelner Strukturen unter anderem von dem Körpergewicht eines Patienten abhängig <sup>41</sup>.

Intravenöse Kontrastmittel werden vor allem verabreicht, um zum einen Gefäße besser darstellen und bewerten zu können und zum anderen, um bei schlechtem Weichteilkontrast Strukturen deutlicher abgrenzen und charakterisieren zu können. Auch in der Onkologie spielt die Applikation von intravenösem Kontrastmittel in Bezug auf die Beurteilung von Läsionen eine wichtige Rolle <sup>18,42–44</sup>. Darüber hinaus kann die unterschiedliche Kontrastmittelanreicherung eines Organs, beziehungsweise einer Struktur, in verschiedenen Phasen beurteilt werden. Am häufigsten zur Beurteilung herangezogen wird die portalvenöse Kontrastmittelfase, welche für viele klinische Fragestellungen ausreichend ist und unter anderem auch im Tumor-Staging routinemäßig Anwendung findet <sup>18</sup>. Bei gewissen Fragestellungen ist eine Mehrphasen-CT-Untersuchung notwendig. Die Mehrphasen-CT-Untersuchung ist unter anderem in der Leberdiagnostik von Relevanz und erlaubt eine Beurteilung der Perfusion des Leberparenchyms. Hier spielen aus onkologischer Sicht vor allem die Detektion und Beurteilung von Läsionen innerhalb des Leberparenchyms eine wichtige Rolle <sup>44,45</sup>. Zur Verfügung stehen zusätzlich zur portalvenösen grundsätzlich die native, arterielle und späte Kontrastmittelfase <sup>18,46</sup>. Darüber hinaus können organsystemspezifisch weitere Phasen dargestellt werden, wie zum Beispiel die exkretorische Phase bei urologischen Fragestellungen <sup>47</sup>.

## **2.2. Die Dual Energy Computertomographie**

### **2.2.1. Technologische Umsetzung**

Die Grundidee der Dual Energy Computertomographie (DECT) wurde erstmals in den 1970er Jahren von Hounsfield beschrieben <sup>48</sup>. Die ersten Geräte für den klinischen Gebrauch standen jedoch erst Mitte der 2000er Jahre zur Verfügung, da die Umsetzung aufgrund technologischer und rechnerischer Limitationen nicht eher realisierbar war <sup>49,50</sup>.

In der konventionellen CT können Materialien unterschiedlicher elementarer Zusammensetzung denselben oder sehr ähnliche Schwächungskoeffizienten besitzen, welches unter anderem dadurch begründet ist, dass die Schwächung durch die Kombination

aus Compton- und photoelektrischen Effekt verursacht wird. Dadurch kann sich teilweise die Differenzierung und Charakterisierung unterschiedlicher Gewebe erschweren <sup>14,50</sup>. Während in der konventionellen CT die Schwächung eines zu untersuchenden Objektes durch ein polyenergetisches Röntgenspektrums erfasst wird, werden in der DECT zwei verschiedene Energiespektren detektiert. Die Projektionsdaten enthalten somit Informationen zur Schwächung des zu untersuchenden Objektes bei zwei verschiedenen Energiebereichen und lassen genauere Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des Materials zu <sup>14,51</sup>. Das Ausmaß der Schwächung eines Materials ist abhängig von der Energie der Röntgenquanten und von der für jedes Material spezifischen Gewichtung zwischen Compton- und photoelektrischem Effekt: Betrachtet man also die Schwächung hoch- und niederenergetischer Röntgenquanten getrennt voneinander, ist es möglich, Rückschlüsse auf die Zusammensetzung eines Materials zu ziehen. Dieses kann (vereinfacht) als die getrennte Messung der Schwächung durch den Compton- und den photoelektrischen Effekt betrachtet werden <sup>15,50,52</sup>.

Ein typisches Beispiel für den Nutzen der Differenzierung unterschiedlicher Materialien mit der DECT ist die Unterscheidung von Iod und Knochen, die im konventionellen CT-Bild anhand ihrer Dichtewerte nicht beziehungsweise nur sehr schwer voneinander zu unterscheiden sind <sup>14,15</sup>.

In Bezug auf die technologische Umsetzung der DECT stehen verschiedene Konzepte zur Verfügung, mit deren Hilfe Dual-Energy-Datensätze generiert werden können. Grundsätzlich wird zwischen emissions- und detektorbasierten Ansätzen unterschieden (s. Abbildung 2) <sup>15,25</sup>. Emissionsbasiert bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Separation des Energiespektrums von Modifikationen auf Ebene der Röntgenröhre abhängig ist, die dazu führen, dass zwei Röntgenspektren unterschiedlicher Energien generiert werden können <sup>51</sup>.

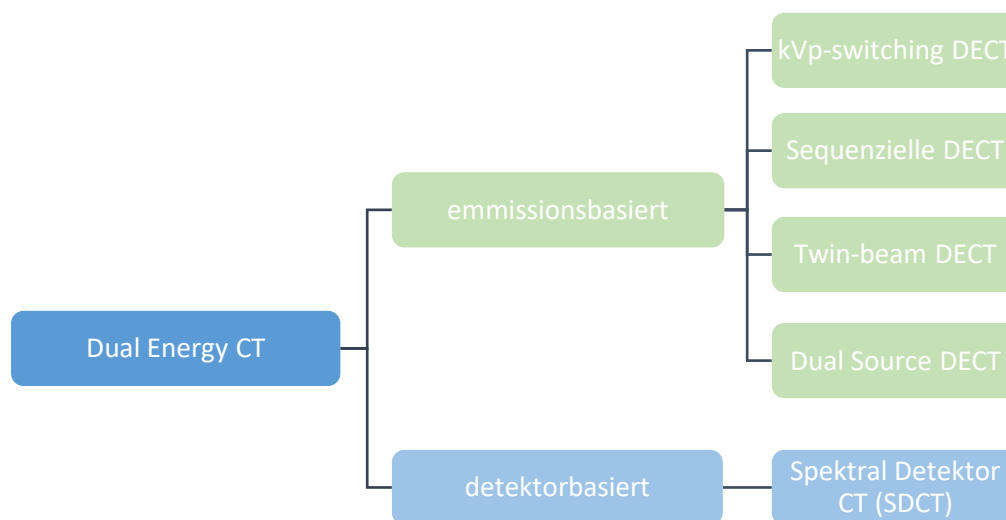
### **2.2.1.1. Emissionsbasierte Ansätze**

Zu den emissionsbasierten Ansätzen zählen, neben der sequenziellen Aufnahme während zwei vollständiger Rotationen der CT-Gantry bei zwei Energien, die *Rapid-kVp-switching CT*, die *Dual Source CT* und die *Twin-beam CT* (s. Abbildung 2) <sup>53</sup>.

Die *Rapid-kVp-switching CT* basiert auf einem schnellen Umschalten der Röhrenspannung zwischen hohen und niedrigen Photonenenergien während einer Rotation der Röntgenröhre <sup>15,51</sup>. Eine weitere Technik ist die *Dual Source CT*, bei der zwei Röntgenquellen und zwei Detektoren in einem Scanner verbaut werden und orthogonal zueinanderstehen. Die Röntgenröhren können unabhängig voneinander angesteuert werden und somit kann jeweils die Röhrenspannung individuell angepasst werden. Eine der Röhren wird in der Regel mit niedrigen Spannungen von 70-100 kilovoltage-peak (kVp) und die zweite Röhre mit höheren Spannungen von 140-150 kVp betrieben, zusätzlich werden teils Zinnfilter verwendet um das

Spektrum der einen Röhre weiter aufzuhärten<sup>49,54</sup>. Zu den emissionsbasierten Verfahren zählt außerdem die *Twin-beam* Technik, bei der das Röntgenspektrum entlang der z-Achse, also craniocaudal, mittels eines Filters in einen hoch- und niederenergetischen Teil separiert wird. Die entsprechenden Detektorreihen werden dann unabhängig hiervon ausgelesen<sup>15,55</sup>.

Bei diesen Techniken ist zu beachten, dass der jeweilige Dual-Energy-Datensatz nicht retrospektiv rekonstruiert werden kann, das heißt, dass nicht bei jedem Scan automatisch die Dual-Energy-Informationen zur Verfügung stehen, sondern vorher ein spezifisches Dual-Energy-Protokoll ausgewählt werden muss<sup>50,53</sup>.

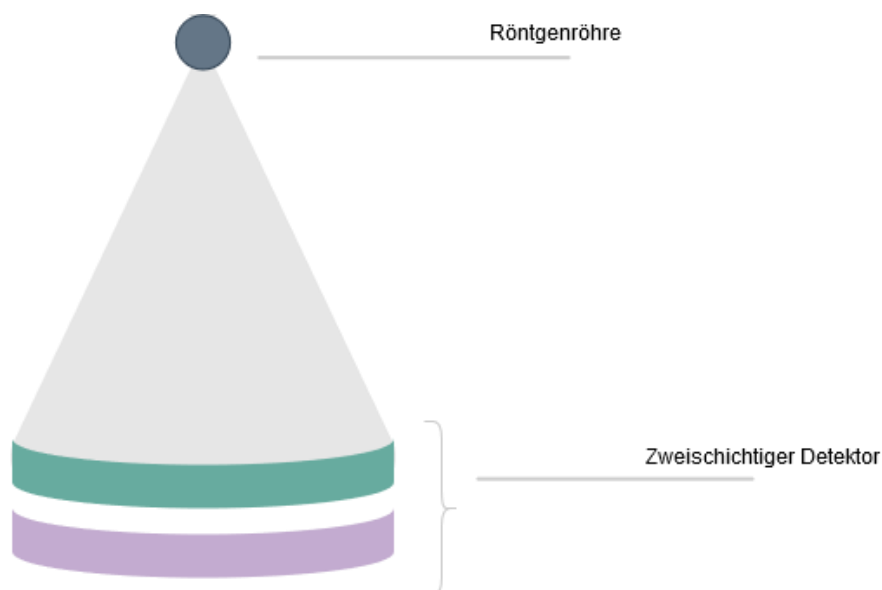


**Abbildung 2: Hierarchische Darstellung der DECT-Konzepte.**

*Als Vorlage der Abbildung diente die korrespondierende Darstellung in: Große Hokamp, N (2019): Erweiterte Möglichkeiten der radiologischen Diagnostik durch neue Rekonstruktionen aus der Spektral Detektor Computertomographie, Seite 4<sup>25</sup>.*

### 2.2.2. Die Spektral Detektor Computertomographie

Der einzig verfügbare detektorbasierte DECT-Ansatz momentan ist die Spektral Detektor Computertomographie (SDCT)<sup>25,53</sup>. In der SDCT läuft die Separation des Energiespektrums auf Detektorebene ab. Daher werden mit jedem durchgeführten Scan Dual-Energy-Informationen zur Verfügung gestellt<sup>51</sup>. Mithilfe eines speziellen zweischichtigen (engl. dual layer) Detektors werden hoch- und niederenergetische Photonen separat voneinander registriert<sup>25,50</sup>. Die SDCT ist mit einer singulären Röntgenröhre ausgestattet, die üblicherweise auf einem Spannungsniveau von 120 bis 140 kVp arbeitet (s. Abbildung 3)<sup>25,51,56</sup>. Auf die ebenfalls verfügbare Photon-Counting CT soll aufgrund fundamentaler Unterschiede im Detektordesign im Rahmen dieser Arbeit aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht weiter eingegangen werden.



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der Röhren-Detektorkonfiguration der Spektral Detektor Computertomographie.**

Als Vorlage der Abbildung diente die korrespondierende Darstellung in: Große Hokamp N, Lennartz S, Mainz (2018): Grundlagen, Umsetzung und klinische Anwendung der Dual Energy CT <sup>15</sup>.

Der Aufbau des Detektors der SDCT unterscheidet sich von dem der konventionellen CT. In der konventionellen CT sind der Szintillator und die Photodiode horizontal übereinander angeordnet. Die Photonen werden, nachdem sie durch das zu untersuchende Objekt geschwächt wurden, von dem Szintillator absorbiert, welcher Licht emittiert, welches anschließend von der Photodiode gemeinsam detektiert und ausgelesen wird <sup>18</sup>.

In der SDCT weist der Detektor eine Art „Sandwich- Konfiguration“ auf. Hier stehen die zwei Szintillator-Schichten horizontal aufeinander mit jeweils einer an der Seite angebrachten Photodiode. Die obere Schicht besteht aus Yttrium und detektiert vor allem niedrigenergetische Photonen, die tiefere Schicht besteht vorwiegend aus Gadoliniumoxysulphat und detektiert vorwiegend hochenergetische Photonen <sup>14,50</sup>. Aufgrund dieses besonderen Aufbaus können die Photonen, je nach Energie, getrennt voneinander registriert werden.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die bestmögliche Separation des Energiespektrums anzustreben. Denn die Qualität der Materialcharakterisierung hängt davon ab, in welchem Maße sich die zwei Energiespektren voneinander unterscheiden. Dabei gilt, je exakter die Trennung in hoch- und niederenergetische Photonen erfolgt und je geringer die Überlappung der Energiespektren, desto besser gelingt die Materialseparation und desto geringer ist im Anschluss das Bildrauschen <sup>9</sup>.

Als ein Vorteil der SDCT gegenüber den emissionsbasierten Ansätzen kann die präzise zeitliche Registrierung der Photonen betrachtet werden, da die Separation der beiden Energiespektren auf Detektorebene stattfindet und nicht von der Generierung zweier verschiedener Röntgenspektren abhängig ist. Daher kommt es nicht zu einer Verzögerung in der Akquisition der hoch- und niederenergetischen Photonen, wie es bei emissionsbasierten Umsetzungen der Fall ist. Wie bereits erwähnt, ist die retrospektive Verfügbarkeit der Dual-Energy-Daten im Vergleich ein Alleinstellungsmerkmal der SDCT. Den vermeintlich größten Nachteil der SDCT gegenüber den emissionsbasierten Ansätzen stellt die spektrale Separation dar. Die spektrale Separation meint hier die Trennung der beiden Energiespektren, welche aufgrund des zweischichtigen Detektoraufbaus gegebenenfalls etwas unpräziser ausfallen kann, da keine scharfe Trennung der hoch- und niederenergetischen Photonen erfolgen kann. Dadurch kommt es zu einer Überlagerung des niedrigen und hohen Energiespektrums, welche zu einer Kontrastverschlechterung in Bezug auf die Materialdifferenzierung führen kann <sup>14,51,56</sup>.

### **2.2.3. Verfügbare Bildrekonstruktionen der Spektral Detektor Computertomographie**

Das konventionelle Bild stellt nach wie vor den Versorgungsstandard der CT-gestützten Diagnostik dar <sup>50</sup>. Aufgrund des Detektoraufbaus der SDCT stehen nach jedem Scan zusätzlich zu dem akquirierten Dual-Energy-Datensatz auch immer konventionelle CT-Bilder zur Verfügung. Berechnet werden diese, indem die getrennt voneinander aufgenommenen Datensätze der beiden Detektorschichten auf der Projektionsebene kombiniert und anschließend mittels eines hybrid iterativen Algorithmus rekonstruiert werden <sup>50,53,57,58</sup>.

Grundsätzlich lassen sich mithilfe aller DECT-Systeme verschiedene Rekonstruktionen berechnen, die zusätzliche diagnostische Informationen hinsichtlich der Separation und Charakterisierung von Materialien liefern <sup>50,54</sup>.

In der SDCT findet die Rekonstruktion der Dual-Energy-Bilder mittels eines speziellen spektralen Rekonstruktionsalgorithmus statt, mit dem unter anderem das Level der Rauschreduktion modifiziert werden kann <sup>50</sup>. Es entsteht zunächst eine sogenannte *Spectral Base Image*-Serie, anhand derer die verfügbaren Rekonstruktionen erstellt werden können <sup>59</sup>.

Folgende Aufzählung liefert einen Überblick über die grundsätzlich zur Verfügung stehenden Rekonstruktionen aus der SDCT <sup>15,50</sup>:

- a) Konventionelle Bildrekonstruktionen
- b) Virtuell monoenergetische Bilder (engl. Virtual monoenergetic images; 40-200 keV)
- c) Virtuell native Bilder
- d) Iod-Karten (engl. Iodine maps, IM)

- e) Harnsäure-Karten
- f) Effektive Ordnungszahl-Karten
- g) Weitere materialspezifische Karten

### **2.2.3.1. Iod-Karten aus der SDCT**

Neben Harnsäure-Karten und Karten der effektiven Ordnungszahl, lassen sich auch weitere Materialkarten aus dem Dual-Energy-Datensatz rekonstruieren. Hierzu zählen unter anderem auch materialspezifische Iod-Karten <sup>50</sup>.

Anhand von Iod-Karten wird die Verteilung und Konzentration von iodhaltigem Kontrastmittel dargestellt. Berechnet werden diese mittels Material-Dekomposition (engl. material decomposition) <sup>15,18</sup>. Der Algorithmus zur Dekomposition in Basis-Materialien ermöglicht die Erstellung materialspezifischer Karten, vor allem für Iod und Kalzium <sup>18,54</sup>. Prinzipiell beruht dieser Algorithmus auf der Berücksichtigung des jeweils spezifischen Schwächungskoeffizienten verschiedener Materialien bei hoch- und niederenergetischer Akquisition <sup>60</sup>. Somit erlaubt die Material-Dekomposition die Darstellung beziehungsweise die Identifikation eines jeden Voxels (Volumenelement einer Schicht), welches beispielsweise Iod beinhaltet. Darüber hinaus ist es möglich, begründet durch die lineare Abhängigkeit von Stoffkonzentration und Schwächung, Rückschlüsse auf die Menge des enthaltenen Iods zu ziehen <sup>1,18,59</sup>.

Iod-Karten erlauben eine zuverlässige und exakte Quantifizierung von Iod, auch im Bereich geringer Iod-Konzentrationen, unabhängig davon, welcher DECT-Ansatz zur Bildakquisition verwendet wird <sup>1,3-5,61</sup>. Angegeben wird die Iod-Konzentration in Masse pro Volumeneinheit [mg/ml] <sup>56</sup>.

Die Genauigkeit der Iod-Quantifizierung erweist sich als größtenteils unempfindlich gegenüber variierenden Scan- oder Rekonstruktionsparametern <sup>1,62</sup>. Demnach besteht die Möglichkeit, dass die Iodkonzentration als Surrogat-Parameter zur Beurteilung der Organperfusion zum Untersuchungszeitpunkt herangezogen werden kann <sup>15,63-66</sup>. Klinische Anwendung findet dieser Ansatz etwa in der Diagnostik der akuten und chronischen Lungenembolie. Hier konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass mittels Iod-Karten die Identifikation von Segment- oder Subsegmentverschlüssen erleichtert werden kann <sup>15,67</sup>.

Darüber hinaus gewinnen Iod-Karten und insbesondere die Quantifizierung von Iod zunehmend an Bedeutung in der Onkologie bezüglich der Erstdiagnose, Verlaufskontrollen und der Beurteilung des Therapieansprechens.



## **2.3. Bedeutung der Dual Energy Computertomographie für die Onkologie**

### **2.3.1. Bildmorphologische Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens einer Tumortherapie**

Generell stellt die CT aufgrund ihrer flächendeckenden Verfügbarkeit, der schnellen Bildakquisition und der sehr guten Bildqualität einen wesentlichen Bestandteil für die Onkologie dar<sup>68</sup>. Die CT ist in der Onkologie die meistgenutzte Modalität zur Erstdiagnostik, Verlaufskontrolle und Beurteilung des Therapieansprechens. Um das Ansprechen einer Therapie je nach Tumorstadium einheitlich beurteilen zu können, ist eine quantitative Beurteilung beziehungsweise die Verwendung quantitativer Parameter notwendig<sup>1,69,70</sup>.

Die meisten etablierten Methoden beruhen auf der mono- beziehungsweise bi-dimensionalen Beurteilung der Größenveränderungen eines Tumors. Dazu zählen unter anderem die *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) und die Kriterien der *World Health Organisation* (WHO), die entwickelt wurden, um das Therapieansprechen zu beurteilen<sup>69-71</sup>. Die Limitation dieser Kriterien besteht vor allem darin, dass ausschließlich die Tumorgöße zur Beurteilung herangezogen wird. Daher wurden zum Beispiel die RECIST-Kriterien für einige Tumorentitäten um zusätzliche funktionelle Informationen erweitert, die sogenannten modifizierten (engl. modified) RECIST-Kriterien. Darunter fällt unter anderem das Staging des hepatozellulären Karzinoms, bei dem die Anreicherung von Kontrastmittel des sichtbaren aktiven Tumorgewebes miteinbezogen wird<sup>69,72,73</sup>.

Zusätzlich zur traditionellen, zytotoxischen Chemotherapie stehen in der Medizin heute neuere Medikamente zur Verfügung, die unter anderem zielgerichtet auf molekularer Ebene des Tumors ansetzen. Die Entwicklung geht somit zunehmend in die Richtung einer individuellen, entitätsspezifischen Tumortherapie<sup>70,71</sup>. Im Zuge neuer Therapieoptionen haben sich auch die Ansprüche an die Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens geändert. Bislang ist die quantitative Beurteilung unter anderem auf Größenvermessungen eines Tumors beschränkt, welche nicht immer ausreichen, um beispielsweise die Komplexität der Tumolvaskularisation beziehungsweise der Tumormorphologie zu erfassen. Da neuere Medikamente aber teilweise genau auf dieser Ebene angreifen, etwa monoklonale Antikörper, kann somit in manchen Fällen keine valide Aussage über einen möglichen Therapieerfolg, gerade in einer entscheidenden Phase nach Initiation einer Tumortherapie, getroffen werden<sup>69-71</sup>.

### **2.3.2. Einsatz von Iodkanten in der Onkologie**

Im Rahmen computertomographischer onkologischer Untersuchungen wird nahezu immer iodhaltiges Kontrastmittel intravenös verabreicht, um zum einen den Weichteilkontrast zu erhöhen und zum anderen um Gefäße, Lymphknoten und Organe klar abgrenzen zu können<sup>1,43,63</sup>. Für folgende Bereiche stellen Iodkanten der DECT ein vielversprechendes Werkzeug

dar: Die Detektion von Läsionen, die Charakterisierung dieser, die Therapieplanung und die Beurteilung des Therapieansprechens<sup>68,74</sup>.

In Hinblick auf die Beurteilung von Läsionen haben verschiedene Studien bereits gezeigt, dass DECT basierte Iodkarten die Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen erleichtern können<sup>75-82</sup>. Beispielsweise haben Studien zur Beurteilung von Lymphknotenveränderungen gezeigt, dass Iodkarten bezüglich der Unterscheidung von malignen und benignen Lymphknoten herangezogen werden können<sup>76,78</sup>. Darüber hinaus haben Lee et al. dargelegt, dass sich Iodkarten in Hinblick auf die Klassifikation fokaler Läsionen der Schilddrüse in benigne, maligne oder zystisch als hilfreich erweisen können<sup>77</sup>.

In einer Studie von Lennartz et al. konnte gezeigt werden, dass mittels Iodkarten die Differenzierung zwischen nicht kalzifizierenden benignen Pleuraläsionen und einer Pleurakarzinose deutlich verbessert werden konnte<sup>75</sup>. Eine Studie von Martin et al. zeigte auf, dass mittels Iodquantifizierung mit hoher diagnostischer Genauigkeit zwischen Nebennierenadenomen und Nebennierenmetastasen unterschieden werden konnte<sup>80</sup>. In der Diagnostik der Metastasen eines malignen Melanoms wiesen Uhrig et al. nach, dass Iodkarten die Detektion dieser Metastasen vor allem in der Muskulatur im Vergleich zum konventionellen CT-Bild deutlich verbessern konnten<sup>83</sup>.

Darüber hinaus können Iodkarten nicht nur die Unterscheidung zwischen Gut- und Bösartigkeit von Läsionen erleichtern, vielmehr ist es mittels Iodkarten teils möglich eine Charakterisierung innerhalb dieser Klassifikationen vorzunehmen<sup>14,77</sup>. Beispielsweise ist hier die Studie von Iwano et al. anzuführen, in der herausgestellt werden konnte, dass die gemessenen Iodkonzentrationen mit dem Grad der Tumordifferenzierung von Lungentumoren korrelieren können<sup>84</sup>. Außerdem konnte gezeigt werden, dass mittels DECT basierter Iodquantifizierung die Differenzierung zwischen klarzelligem und papillärem Nierenkarzinom unterstützt werden konnte<sup>56,85,86</sup>.

Zusätzlich wurden mehrere Studien durchgeführt, welche den Nutzen der Iodquantifizierung bezüglich des Therapieansprechens bei Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen untersucht haben. So zeigten etwa Hong et al. und Ren et al. auf, dass quantitative Iodwerte als möglicher Biomarker für das Vorhersagen des Therapieansprechens bei Karzinomen der Lunge in Frage kommen können<sup>87,88</sup>. Des Weiteren haben Aoki et al. in einer Studie gezeigt, dass Iod als möglicher quantitativer Parameter zur Beurteilung der Strahlensensibilität von Lungentumoren in Frage kommen kann<sup>89</sup>. Ferner noch beschreibt Fehrenbach et al., dass mittels Iodkarten die Detektion residueller Tumervaskularisationen nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome und somit die Identifikation vitalen Tumorgewebes erleichtert werden kann

<sup>90</sup>.

In der konventionellen CT stellt die Messung der Perfusion ein bereits etabliertes Verfahren bei Diagnosestellung und Therapieüberwachung einer onkologischen Erkrankung dar, zum Beispiel in der Diagnostik eines Pankreaskarzinoms<sup>64,91</sup>. Auch die Quantifizierung von Iod mittels DECT basierter Iodkarten kann, wie oben aufgeführt, als ein Parameter zur Beurteilung der Perfusion eines Organes oder einer bestimmten Struktur zum Akquisitionszeitpunkt der CT-Untersuchung verstanden werden<sup>15,63–66</sup>. Da die Tumervaskularisation zum einen bei Erstdiagnose einer onkologischen Erkrankung und zum anderen zur Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen werden kann, könnten sich Iodkarten insbesondere in der Beurteilung des Ansprechens unter antiangiogenetischer Tumorthherapie als vielversprechend herausstellen<sup>1,63,74</sup>. Durch die Darstellung und Quantifizierung der Vaskularisation ist es möglich eine Evaluation des Therapieerfolges vorzunehmen, noch bevor eventuelle morphologische Veränderungen des Tumors erkennbar sind<sup>18</sup>. In diesem Zusammenhang haben Studien gezeigt, dass Iodkarten die Detektion des Therapieeffekts unter dem Einsatz von Medikamenten, welche die Neoangiogenese eines Tumors inhibieren, erleichtern konnten. Die Reduktion der Tumervaskularisation resultierte demnach in einer verringerten Iodaufnahme<sup>92,93</sup>.

Um aber Iodkarten als möglichen Biomarker in der onkologischen Routine etablieren zu können, fehlen Daten zur physiologischen Verteilung von Iod nach intravenöser Kontrastmittelgabe. Zur Differenzierung zwischen malignem und benignem Gewebe ist es von großer Bedeutung das unterschiedliche Aufnahmeverhalten von Iod verschiedener Läsionen besser zu verstehen. Grundlage hierfür ist jedoch zuerst die Kenntnis der physiologischen Kontrastmittel- und somit Iodverteilung und deren möglichen Schwankungen in *gesundem* Gewebe, da zur Beurteilung von Pathologien Referenzwerte essenziell sind<sup>94</sup>. Für eine breite und reproduzierbare Anwendbarkeit von Iodkarten in der Klinik ist es demzufolge unumgänglich die physiologische Verteilung von Iod in diesen materialspezifischen Karten zu verstehen.

Bislang existieren lediglich wenige Studien, die Referenzwerte in Iodkarten zur normalen Verteilung im *Gesunden* angeben<sup>94,95</sup>. Sauter et al. untersuchten die Iodverteilung für *gesunde* axilläre, nuchale und inguinale Lymphknoten<sup>94</sup>. Dabei lag die absolute Iodkonzentration beispielsweise für die nuchalen Lymphknoten bei  $2,09 \pm 0,43$  Milligramm pro Milliliter, die für die axillären Lymphknoten bei  $1,24 \pm 0,43$  Milligramm pro Milliliter und die für die inguinalen Lymphknoten bei  $1,11 \pm 0,34$  Milligramm pro Milliliter<sup>94</sup>. Die Schwankungsbreite der angegebenen Iodkonzentrationen kann dabei annähernd als natürliche Abweichung im *Gesunden* verstanden werden. Darüber hinaus existiert eine weitere Studie zur normalen Iodverteilung im Myokard<sup>95</sup>. Hier wurde Gewebe bei einer Iodaufnahme von  $2,56 \pm 0,66$  Milligramm pro Milliliter in Iodkarten als physiologisch perfundiert beschrieben, bei einer Iodaufnahme von  $0,0198 \pm 0,36$  Milligramm pro Milliliter als ischämisch und bei einer

Iodaufnahme von  $1,35 \pm 0,57$  Milligramm pro Milliliter als infarziert <sup>95</sup>. Auch in dieser Studie zeigte sich eine gewisse Schwankungsbreite der Iodaufnahme in *gesundem* Gewebe.

## **2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Der mögliche Einsatz von Iodkarten in der Onkologie erfordert das Verständnis der physiologischen Verteilung von Iod in *gesundem* Gewebe. Das Ziel dieser Arbeit besteht daher in der Definition absoluter Referenzwerte für Iodkonzentrationen in parenchymatösen Organen, Lymphknoten und Gefäßen in *gesundem* Gewebe. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob innerhalb dieser Referenzwerte alters- und geschlechtsspezifische Schwankungen bestehen, mit dem Ziel, diese zu ermitteln.

## **3. Material und Methoden**

Bei der dieser Doktorarbeit zu Grunde liegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische und klinische Studie. Die Daten wurden aus dem Radiologie-Informationssystem (engl. radiological information system), dem Krankenhausinformationssystem ORBIS® (ORBIS, Dedalus Healthcare Systems Group) und dem Picture Archiving And Communication System (IMPAX EE R20, Agfa Healthcare) im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Köln erhoben.

### **3.1. Ethikvotum**

Von Seiten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln bestand keine Notwendigkeit der berufsrechtlichen Beratung bezüglich dieser Studie. Gemäß §15 Abs. 1 der Berufsordnung für die Nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte besteht keine berufsrechtliche Beratungspflicht bei ausschließlich retrospektiven epidemiologischen Forschungsvorhaben. Die der Studie zugehörigen Anträge werden unter folgenden Antragsnummern geführt: 20-1073 und 20-1261.

### **3.2. Auswahl des Studienkollektivs**

Anhand folgender Kriterien wurden das Radiologie-Informationssystem und das Picture Archiving And Communication System nach geeigneten Patienten durchsucht:

- i. Patientenalter  $\geq 18$  Jahre;
- ii. Durchführung einer kontrastmittelgestützten, thorakoabdominellen Staging-Untersuchung in portalvenöser Phase mittels SDCT;
- iii. Untersuchung an der Spektral Detektor CT;
- iv. Durchführung der Untersuchung zwischen Mai 2016 und Januar 2020;

- v. Gesicherte Diagnose folgender dermatoonkologischer Erkrankungen: Malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Merkelzellkarzinom, primär kutanes B-Zell-Lymphom;
- vi. Radiologische Tumorfreiheit des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung, welche mittels Follow-Up-Untersuchungen und in einem Zeitraum von drei Monaten darüber hinaus anhand fachärztlich vidierter Befunde bestätigt wurde;
- vii. Kein Zweitmalignom.

Eine erste Suche ergab ein potenzielles Studienkollektiv von 1521 Scans. Von der Studie ausgeschlossen wurden anschließend 920 Untersuchungen von Patienten, welche ein aktives Tumorleiden beziehungsweise ein Zweitmalignom in ihrer Vorgeschichte aufwiesen. Außerdem nicht für diese Studie geeignet waren Untersuchungen, die Abweichungen von dem standardisiertem Untersuchungsprotokoll aufwiesen (n = 7) und Untersuchungen, bei denen keine Follow-Up-Daten zur Verfügung standen (n = 23) (s. Abbildung 4).

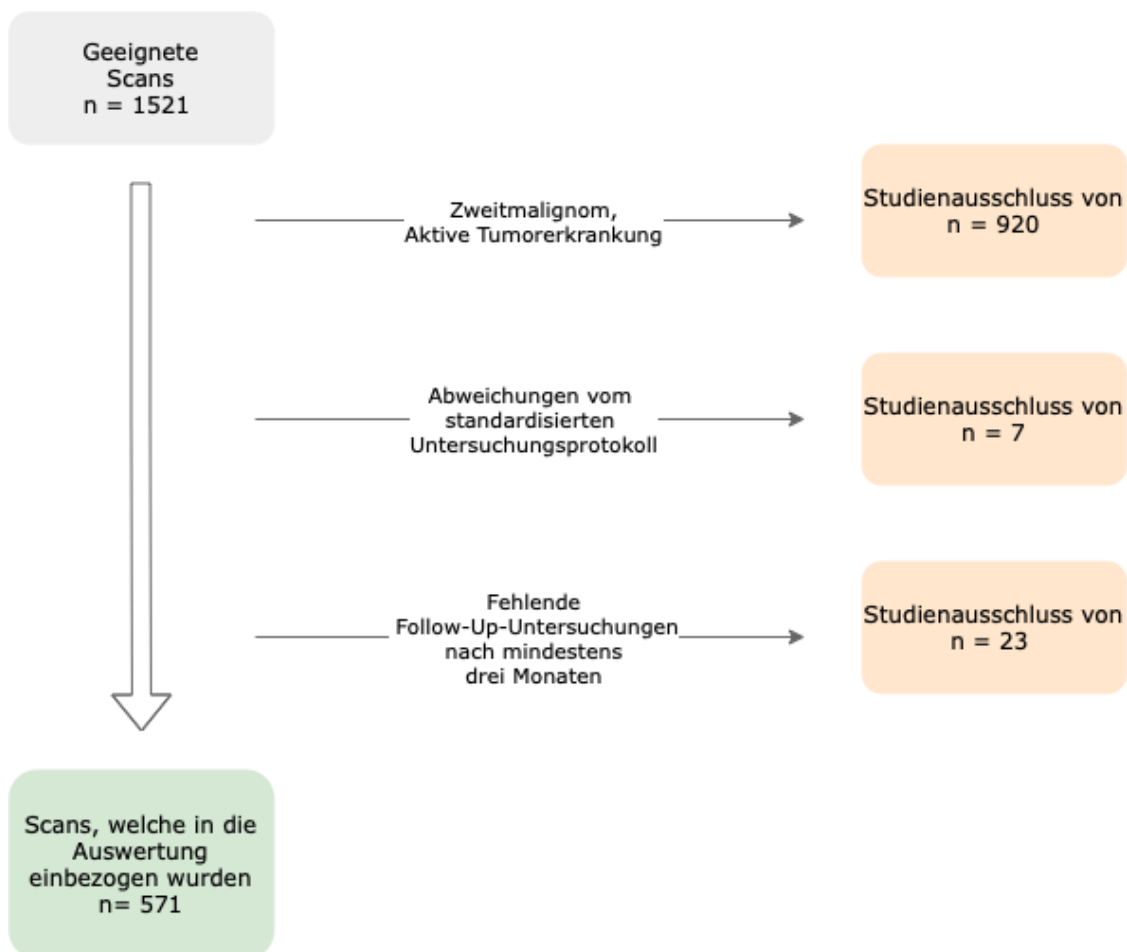


Abbildung 4: Flussschema zur Darstellung des Auswahlprozesses des Studienkollektivs

Insgesamt wurden 571 Untersuchungen mittels SDCT, welche im Zeitraum von Mai 2016 bis Januar 2020 im Rahmen einer dermatoonkologischen Initial- oder Verlaufsbildgebung im Universitätsklinikum Köln durchgeführt wurden, bei Erfüllen der oben genannten Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen.

Grundsätzlich wurden die einzelnen Untersuchungen anhand der Bilder und der Befunde beurteilt und bei bestätigter Tumorfreiheit in die Studie eingeschlossen.

Darüber hinaus wurden weitere patientenbezogene Daten, zusätzlich auch aus dem Krankenhausinformationssystem ORBIS® (ORBIS, Dedalus Healthcare Systems Group), erhoben. Dazu zählten Körpergewicht und Körpergröße zur Berechnung des Body Mass Index ((BMI), Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat), das Geschlecht und die Anzahl der durchgeführten SDCT-Untersuchungen.

Die in die Studie aufgenommenen Patienten wurden geschlechtsspezifisch anhand ihres Alters in drei Gruppen eingeteilt, welche wie folgt aussahen:

- I. 18-44 Jahre
- II. 45-64 Jahre
- III.  $\geq$  65 Jahre

### **3.3. Bildakquisition und Studienprotokoll**

Alle Untersuchungen wurden mittels einem Spektral Detektor Computertomographen (IQon, Phillips Healthcare) des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik zu Köln durchgeführt. Die Patienten erhielten gemäß klinischer Indikation eine Staging-Untersuchung des Thorax und des Abdomens. Durchgeführt wurden die Scans in Rückenlage. Das standardisierte Studienprotokoll bestand aus einer Bildakquisition während der portalvenösen Kontrastmittelpphase mit folgenden Scan-Einstellungen: Die Röntgenröhre arbeitete auf einem Spannungsniveau von 120 kVp mit automatischer Röhrenstrommodulation (DoseRight 3D-DOM, Phillips Healthcare). Die Rotationszeit betrug 0,33 Sekunden bei einem Pitch von 0,671. Die Kollimation betrug 64 x 0,625 mm, die Matrix 512 x 512 Pixel und das field-of-view (500 x 500) x mm<sup>2</sup>. Daraus ergab sich ein durchschnittlicher CTDI<sub>vol</sub> (engl. Volumetric Computed Tomography Dose Index) von 11,5 Milligray<sup>18</sup>.

Den Patienten wurden pro Untersuchung 100 Milliliter iodhaltiges Kontrastmittel (Accupaque™, 350 mg/ml; GE Healthcare) über eine periphere Venenverweilkanüle (20G) mit einer Flussrate von 3,0 Millilitern pro Sekunde als Bolus appliziert. Anschließend erfolgte eine Spülung mit 30 Millilitern einer Kochsalzlösung. Zur Bildakquisition wurde eine Bolus-Tracking-

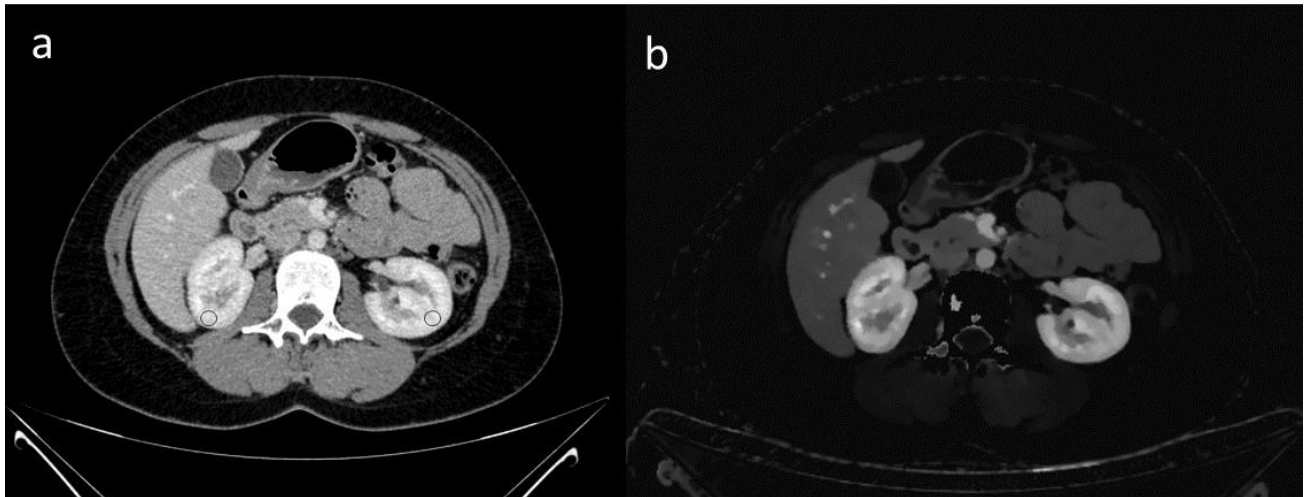
Technik verwendet, bei welcher der Scan mit einer Verzögerung von 50 Sekunden nach Erreichen eines Schwellenwertes von 150 HU in der Aorta descendens akquiriert wurde.

### **3.4. Nachverarbeitung der Dual Energy Daten**

Für jede durchgeführte Aufnahme wurden aus dem Dual-Energy-Datensatz mithilfe der vom Hersteller zur Verfügung gestellten Software zur Bildbetrachtung und Nachverarbeitung (IntelliSpace Portal v10, Philips Healthcare) konventionelle CT-Bilder und mittels der Drei-Material-Dekomposition Iodkarten rekonstruiert. Zur Rekonstruktion der konventionellen Bilder wird ein hybrid iterativer Rekonstruktionsalgorithmus mit einem standardisierten Faltungskern (iDose, denoising level 3/7, filter B, level 3, Phillips Healthcare), zur Rekonstruktion der Iodkarten ein spezieller spektraler Rekonstruktionsalgorithmus mit demselben Faltungskern (Spectral, denoising level 3/7, filter B, Phillips Healthcare) verwendet. Für alle Datensätze wurde die Schichtdicke von zwei Millimetern und ein Schichtinkrement von einem Millimeter gewählt.

### **3.5. Durchführung der ROI-Messungen und quantitative Datenerhebung**

Als Vorbereitung auf die Messungen wurden sowohl die konventionellen Bilder als auch die Iodkarten in eine spezielle Software für quantitative Analysen und Verlaufskontrollen onkologischer Untersuchungen, mint lesion research (Mint Medical GmbH; Softwareversion 3,6), transferiert. Mittels frei einzeichbaren ROI wurden in vorher festgelegten anatomischen Strukturen die Iodkonzentrationen gemessen. Die ellipsoiden ROI-Messungen wurden zunächst vollständig in den konventionellen CT-Bildern der einzelnen Untersuchungen durchgeführt, da die anatomischen Strukturen in den konventionellen CT-Bildern präziser zu erkennen sind. Nach Abschluss der Messungen wurden die platzierten ROI in die jeweils dazugehörige Iodkarte automatisiert kopiert, um zu gewährleisten, dass Position und Größe exakt identisch sind. Angestrebt wurde eine einheitliche Größe der ROI von 10 x 10 Millimetern, wobei darauf geachtet wurde, keine umliegenden beziehungsweise angrenzenden Strukturen in die Randbereiche der ROI miteinzuschließen (s. Abbildung 5).



**Abbildung 5: Die ROI wurden im konventionellen CT-Bild im Nierenkortex rechts und links platziert (a) und exakt in die entsprechende Iodkarte kopiert (b), [Patientendaten: 40 Jahre, weiblich].**

Als Vorlage diente die korrespondierende Darstellung in: Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort <sup>96</sup>.

Insgesamt wurden pro Untersuchung 37 ROI in Organen, Lymphknoten, Fettgewebe und Muskulatur platziert. Tabelle 2 bietet einen Überblick über alle anatomischen Strukturen. In einem ersten Schritt wurden stets alle ROI in der Baseline-Untersuchung (gemeint ist hier die erste Untersuchung, die der Patient erhalten hat) platziert. Dabei wurde vor allem auch auf Besonderheiten beziehungsweise Anomalitäten geachtet, wie zum Beispiel Metallartefakte durch Hüft-Total-Endo-Prothesen oder Verkalkungen der Aorta, welche bei der Platzierung der ROI berücksichtigt wurden. Zur Vermessung der jeweiligen Follow-Up-Untersuchungen diente die Baseline-Untersuchung als Vorlage, da sichergestellt werden sollte, dass alle Organe auf derselben Höhe beziehungsweise genau dieselben Lymphknoten vermessen wurden. Hierfür wurden Baseline- und Follow-Up-Untersuchung parallel in der Mint Lesion Software angezeigt.

Die Aufteilung der 37 ROI fand wie folgt statt: Neun ROI wurden in der Leber in den Segmenten I-VIII (Lebersegmente nach Couinaud) platziert. In der Milz wurden ventral, zentral und dorsal drei ROI gesetzt. Drei weitere ROI wurden in Pankreasschwanz, Pankreaskopf und Pankreaskorpus gezeichnet. Im Bereich der Nieren und Nebennieren wurde jeweils eine ROI in der rechten und linken Nebenniere, sowie drei weitere pro Niere im Nierenkortex im oberen, zentralen und unteren Nierenpol platziert. Bei männlichen Patienten wurde jeweils eine ROI im rechten und linken Prostatalappen, bei weiblichen Patienten zwei ROI im Fundus Uteri platziert. Zwei weitere Messungen wurden in dem Musculus psoas major auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers durchgeführt. In Lymphknoten wurden insgesamt 8 ROI-Messungen vorgenommen: Links und rechts axillär, links und rechts inguinal, zwei Messungen paraaortal und zwei Messungen mediastinal. In der extrahepatischen Portalvene wurde eine ROI



platziert, die Aorta descendens wurde auf Höhe der Trachealbifurkation und auf Höhe der Aortenbifurkation gemessen. Darüber hinaus wurde eine ROI im subkutanen Fettgewebe der Bauchwand platziert.

Die ROI-Messungen in der Aorta wurden insbesondere auch durchgeführt, um die Iodkonzentration aller ROI normieren zu können. Aus der Normierung der Daten ergab sich die Iod-Perfusions-Ratio für jede ROI, welche sich wie folgt berechnet:

Formel 4:

$$\text{Iod - Perfusions - Ratio } [-] = \frac{\text{Iodkonzentration (ROI) (mg/ml)}}{\text{Iodkonzentration (Mittelwert Aorta) (mg/ml)}}$$

Für jede ROI wurde die entsprechende Iodkonzentration und die dazugehörige Standardabweichung exportiert. Um die Streubreite der (absoluten) Iodkonzentrationen und der Iod-Perfusions-Ratios abschätzen zu können, wurde ein Verteilungsparameter berechnet:

Formel 5:

$$\text{Verteilungsparameter } [-] = \frac{IQR}{R} = \frac{x_{0,75} - x_{0,25}}{x_1 - x_0} \quad \begin{array}{l} IQR = \text{Interquartile range} \\ R = \text{Range} \end{array}$$

### 3.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mithilfe der JMP Software (v14, SAS Institute). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Durchgeführt wurden eine bivariate Regressionsanalyse zur Untersuchung möglicher kausaler Zusammenhänge zweier Variablen, ein t-Test zur Detektion statistisch signifikanter Unterschiede und eine Varianzanalyse (engl. analysis of variance, ANOVA) einschließlich Tukey-Kramer post hoc. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner gleich 0,05 definiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenbezogene Daten

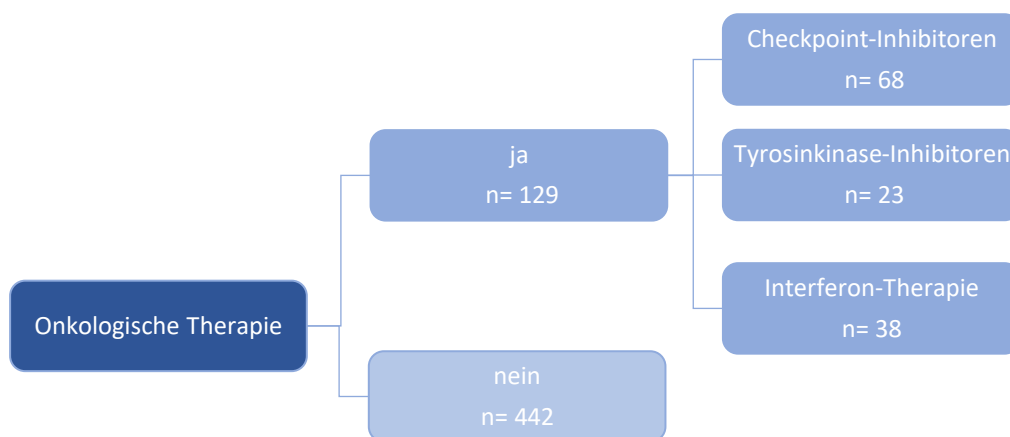
Das Durchschnittsalter der Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, betrug  $61,3 \pm 16,8$  Jahre. Die Altersspannweite erstreckte sich von 23 bis 93 Jahren. Von den insgesamt 571 Patienten waren 54% weiblich und 46% männlich. Die weiblichen Patienten waren mit einem Durchschnittsalter von  $61,9 \pm 16,4$  Jahren älter als die männlichen Patienten mit  $60,6 \pm 17,2$  Jahren. Eine im Vergleich beider Geschlechter größere Gruppe von jungen Patienten zeigte sich bei den männlichen Patienten in der Altersgruppe der 18–44-Jährigen. Zur Vergleichbarkeit der Körperkonstitution wurde aus Größe und Gewicht der BMI berechnet, welcher im Mittel bei  $27,8 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup> lag. Der niedrigste BMI betrug 16,0 kg/m<sup>2</sup>, der höchste

BMI 51,4 kg/m<sup>2</sup>. Eine detaillierte Übersicht des BMI in Bezug auf das Geschlecht und die Altersgruppen findet sich in Tabelle 1.

Geschlecht	Altersgruppe	Anzahl	BMI
Weiblich	18-44 Jahre	35	24,7 ± 5,6
	45-64 Jahre	128	28,2 ± 6,5
	≥ 64 Jahre	143	26,8 ± 4,2
Männlich	18-44 Jahre	50	26,4 ± 4,9
	45-64 Jahre	104	29,8 ± 6,4
	≥ 64 Jahre	111	28,4 ± 4,4

**Tabelle 1: Darstellung des BMI, der jeweils dazugehörigen Standardabweichung und der Altersgruppen aufgeteilt nach Geschlecht.** Als Vorlage diente die korrespondierende Darstellung in: Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort <sup>96</sup>.

Zusätzlich zu Geschlecht, Alter und BMI wurden Daten zur onkologischen Therapie zum Zeitpunkt der Bildakquisition erhoben, wie in Abbildung 6 dargestellt. Insgesamt erhielten 129 der Patienten eine Therapie.

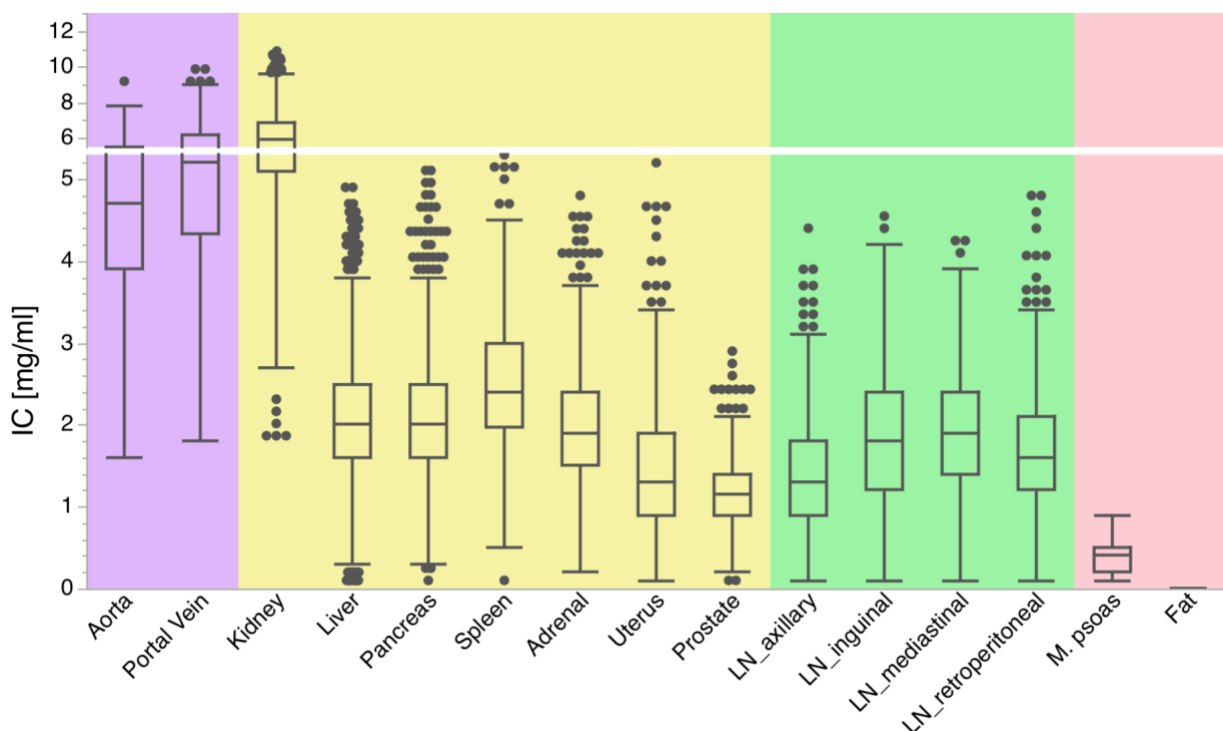


**Abbildung 6: Übersicht über die Therapieschemata zum Zeitpunkt der Bildakquisition.**

#### 4.2. Absolute Iodkonzentrationen

Einen generellen Überblick über die gemessenen absoluten Iodkonzentrationen der Gefäße, der Organe, der Lymphknoten sowie der Muskulatur und des Fettes gibt Abbildung 7. Die gemessenen Iodkonzentrationen reichten von 0,00 mg/ml bis 10,9 mg/ml. Die höchste Iodkonzentration wurde in der Nierenrinde mit 10,9 mg/ml bei einem Mittelwert von 6,1 ± 1,3

mg/dl gemessen. Die niedrigste gemessene Iodkonzentration fand sich im Fett, welches kein Iod anreichte ( $0,0 \pm 0,0$  mg/ml). Die Muskulatur zeigte die zweitniedrigste Iodkonzentration von  $0,4 \pm 0,2$  mg/ml mit einer Schwankung von 0,1 bis 0,9 mg/ml. Die durchschnittliche Iodkonzentration für die parenchymatösen Organe betrug  $2,2 \pm 0,7$  mg/ml und erstreckte sich von 0,1 mg/ml bis 5,4 mg/ml. Wurden die gemessenen Iodkonzentrationen der Lymphknoten betrachtet, zeigte sich das Minimum bei 0,1 mg/ml und das Maximum bei 4,8 mg/ml. Der Mittelwert lag bei  $1,7 \pm 0,7$  mg/ml. Die Iodkonzentrationen gemessen im Uterus weiblicher Patientinnen ( $1,5 \pm 0,9$  mg/ml) zeigten eine größere Schwankungsbreite im Vergleich zu den gemessenen Iodkonzentrationen in der Prostata männlicher Probanden ( $1,2 \pm 0,4$  mg/ml).



**Abbildung 7: Boxplot der durchschnittlichen Iodkonzentrationen angegeben in Milligramm pro Milliliter in Gefäßen (violett unterlegt), Organen (gelb unterlegt), Lymphknoten (grün unterlegt) sowie Muskulatur und Fett (rot unterlegt).**

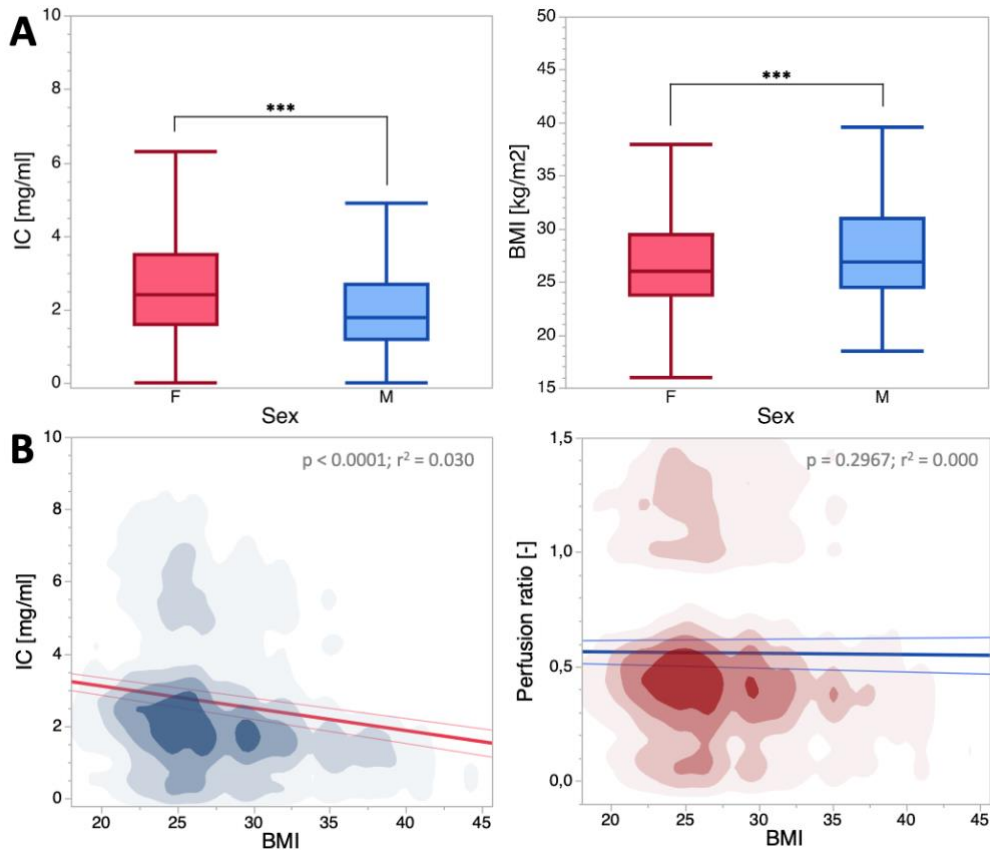
Entnommen aus Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort<sup>96</sup>. Frei verfügbar unter der Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Bei Betrachtung der Iodkonzentrationen differenziert nach den Geschlechtern (Tabelle 2), zeigte sich, dass bei den weiblichen Patienten im Vergleich zu den männlichen Patienten generell eine höhere Iodkonzentration über alle Messungen ermittelt wurde. Dieses zeigte sich in allen durchgeführten ROI-Messungen als statistisch signifikant (siehe Tabelle 2 und Abbildung 8). In diesem Zusammenhang ist ebenso anzuführen, dass weibliche Patienten mit  $27,1 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup> im Durchschnitt einen signifikant niedrigeren BMI als die männlichen Patienten mit  $28,6 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup> aufwiesen. Es lässt sich also festhalten, dass bei den weiblichen Patienten

bei signifikant niedrigerem BMI insgesamt höhere Iodkonzentrationen gemessen wurden. Auch die durchgeführte bivariate Regressionsanalyse identifizierte den BMI mit einem p-Wert < 0,001 als signifikante Einflussgröße auf die absolute Iodkonzentration im Gegensatz zur Iod-Perfusion-Ratio (siehe Abbildung 8.B). In Abbildung 8.B ist diese Abhängigkeit graphisch mithilfe eines Dichteplots dargestellt: Die absolute Iodkonzentration nimmt mit steigendem BMI ab. Um die Messungen der absoluten Iodkonzentrationen (in mg/ml) um diese systematischen Körpergewichtsunterschiede zu korrigieren, wurde mittels Division auf die Iodkonzentration in der abdominellen Aorta normiert (resultierend in dem dimensionslosen Iod-Perfusions-Verhältnis [-]).

	Weiblich (mg/ml)	Männlich (mg/ml)	p-Werte (W vs M)
ROI gesamt	2,9 ± 2,1	2,3 ± 1,7	<b>0,001</b>
Aorta	5,4 ± 1,0	4,1 ± 0,9	<b>0,001</b>
Portalvene	6,0 ± 1,2	4,5 ± 1,0	<b>0,001</b>
Nierenrinde	6,6 ± 1,3	5,5 ± 1,1	<b>0,001</b>
Leber	2,3 ± 0,7	1,8 ± 0,6	<b>0,001</b>
Pankreas	2,4 ± 0,7	1,7 ± 0,5	<b>0,001</b>
Milz	2,9 ± 0,7	2,0 ± 0,6	<b>0,001</b>
Nebenniere	2,2 ± 0,7	1,7 ± 0,6	<b>0,001</b>
Uterus	1,5 ± 0,9	0,0 ± 0,0	n/a
Prostata	0,0 ± 0,0	1,2 ± 0,4	n/a
Axilläre Lymphknoten	1,5 ± 0,8	1,2 ± 0,6	<b>0,001</b>
Inguinale Lymphknoten	2,0 ± 0,9	1,6 ± 0,7	<b>0,001</b>
Mediastinale Lymphknoten	1,9 ± 0,7	1,8 ± 0,7	<b>0,002</b>
Retroperitoneale Lymphknoten	1,7 ± 0,7	1,6 ± 0,7	<b>0,004</b>
Musculus psoas major	0,4 ± 0,3	0,3 ± 0,1	<b>0,001</b>
Fett	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	n/a
BMI	27,1 ± 5,5	28,6 ± 5,5	<b>0,001</b>
Alter	61,9 ± 16,4	60,6 ± 17,2	0,181

**Tabelle 2: Darstellung der Mittelwerte der absoluten Iodkonzentrationen, des BMI und des Alters aufgeteilt nach Geschlechtern. Statistisch signifikante p-Werte sind fettgedruckt. Als Vorlage diente die korrespondierende Darstellung in: Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort<sup>96</sup>.**

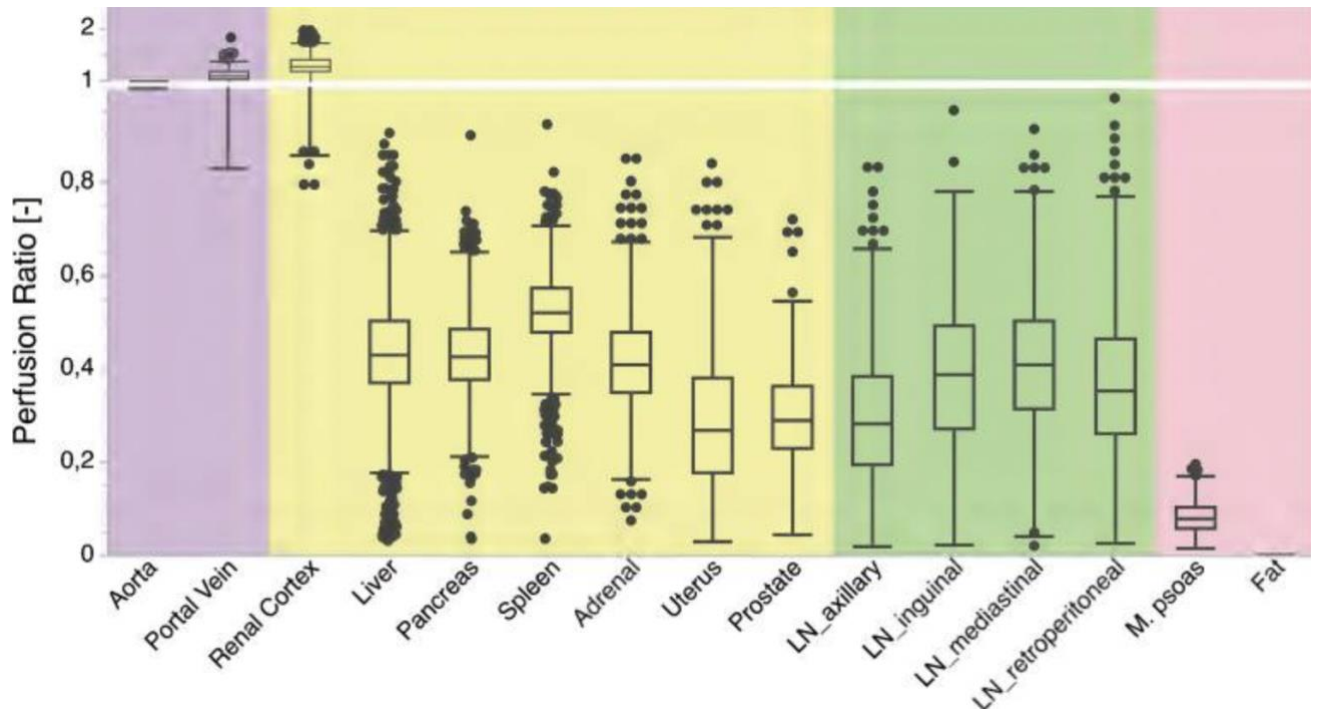


**Abbildung 8.A:** Darstellung der absoluten Iodkonzentrationen und des BMI bei weiblichen und männlichen Patienten mithilfe jeweils eines Boxplots. Statistisch signifikante Werte ( $p > 0,001$ ) sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. **Abbildung 8.B:** Darstellung aller durchgeführten Messungen in einem Dichteplot. Links wurde der BMI gegen die absoluten Iodkonzentrationen aufgetragen, rechts gegen das Perfusionsratio. Jeweils in der rechten oberen Ecke der Dichteplots ist das Ergebnis der Regressionsanalyse aufgetragen.

Entnommen aus Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort<sup>96</sup>. Frei verfügbar unter der Creative Commons Attribution 4.0 International License.

### 4.3. Iod-Perfusions-Ratio

Die Iod-Perfusions-Ratio wird mittels Division der absoluten Iodkonzentration (mg/ml) und der Iodkonzentration in der Aorta (mg/ml) zum Zeitpunkt der Bildakquisition berechnet. Mit Berechnung der Iod-Perfusions-Ratio kann der BMI als Einflussgröße vernachlässigt werden. In Abbildung 9 werden die einzelnen Iod-Perfusions-Ratios anhand von Boxplots veranschaulicht. Hier zeigt sich im Vergleich zu den absoluten Iodkonzentrationen, dass ebenfalls die maximale Iod-Perfusions-Ratio im Nierenkortex, die niedrigste im Fett vorherrscht.



**Abbildung 9: Darstellung des Iod-Perfusions-Ratio von Gefäßen (violett unterlegt), Organen (gelb unterlegt), Lymphknoten (grün unterlegt) sowie Muskulatur und Fett (rot unterlegt).**  
 Entnommen aus Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort<sup>96</sup>. Frei verfügbar unter der Creative Commons Attribution 4.0 International License.

In Tabelle 3 sind die Verteilungsparameter (s. Formel 5) der absoluten Iodkonzentrationen und der Iod-Perfusions-Ratios aufgetragen. Mithilfe des Verteilungsparameters kann die Streubreite abgeschätzt werden. Den größten Verteilungsparameter wies die Iodkonzentration im Musculus psoas major mit einem Wert von 0,38 [-] auf, den niedrigsten die Iod-Perfusions-Ratio der Milz mit einem Wert von 0,10 [-]. Im Vergleich der Verteilungsparameter der absoluten Iodkonzentrationen und der Iod-Perfusions-Ratios aller Messungen, stellte sich heraus, dass die Verteilungsparameter der Iod-Perfusions-Ratios signifikant enger beieinander lagen, demnach eine geringere Streubreite aufwiesen.

	Verteilungsparameter der Iodkonzentration [-]	Verteilungsparameter der Iod-Perfusions-Ratio [-]
Aorta	n/a	n/a
Portalvene	0,25	0,15
Nierenrinde	0,22	0,19
Leber	0,19	0,15
Pankreas	0,17	0,13
Milz	0,19	0,10
Nebenniere	0,20	0,17
Uterus	0,18	0,25
Prostata	0,18	0,20
Axilläre Lymphknoten	0,21	0,17
Inguinale Lymphknoten	0,27	0,24
Mediastinale Lymphknoten	0,24	0,21
Retroperitoneale Lymphknoten	0,19	0,21
Musculus psoas major	0,38	0,22
Fett	n/a	n/a
Mittelwert über alle Strukturen	0,22	0,18

*Tabelle 3: Darstellung der einzelnen Verteilungsparameter zur Beurteilung der Streuweite der absoluten Iodkonzentrationen im Vergleich zum Iod-Perfusion-Ratio. Als Vorlage diente die korrespondierende Darstellung in: Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort<sup>96</sup>.*

#### 4.4. Einflussfaktoren des Iod-Perfusions-Ratios

Bezüglich des Alters und des Geschlechts ließen sich Unterschiede in den einzelnen Iod-Perfusions-Ratios feststellen. Veranschaulicht wurden diese Unterschiede mithilfe von Tabelle 4, indem die jeweiligen Iod-Perfusions-Ratios zum einen in Geschlechter, zum anderen in drei verschiedene Altersgruppen (18-44 Jahre, 45-64 Jahre und  $\geq 64$  Jahre) aufgeteilt wurden und die dazugehörigen p-Werte angegeben wurden. Statistisch signifikante p-Werte wurden kursiv hervorgehoben. Bei Betrachtung der Iod-Perfusions-Ratios der männlichen und weiblichen Patienten wurden vor allem signifikante Unterschiede in der Nierenrinde, im Pankreas, in der Milz, in den axillären, mediastinalen und retroperitonealen Lymphknoten und im Musculus psoas major ermittelt. Hierbei zeigten sich bei den weiblichen Patienten höhere Iod-Perfusions-Ratios in der Milz und im Pankreas, während bei den männlichen Patienten im Nierenkortex und in den axillären, mediastinalen und retroperitonealen Lymphknoten höhere Iod-Perfusions-Ratios beobachtet werden konnten. Eine bei den weiblichen und männlichen Patienten annähernd gleiche Iod-Perfusions-Ratio wurde mit Werten von  $0,08 \pm 0,03$  [-] (weiblich) und  $0,08 \pm 0,04$  [-] (männlich) für den Musculus psoas major beobachtet.

Bei Betrachtung der drei Altersgruppen (siehe Tabelle 4) zeigten sich je nach Organ beziehungsweise Zielstruktur unterschiedliche Dynamiken der Iod-Perfusions-Ratios. In der Nierenrinde beispielsweise war die Iod-Perfusions-Ratio im Alter von 18-44 Jahren mit  $1,35 \pm 0,18$  [-] und im Alter von  $1,33 \pm 0,15$  [-] annähernd gleich und somit konstant. Bei den  $\geq 64$ -Jährigen zeigte sich im Vergleich eine niedrigere Iod-Perfusions-Ratio ( $1,25 \pm 0,18$  [-]). Im Uterus nahm die Iod-Perfusions-Ratio mit zunehmendem Alter ab. Im Vergleich dazu war die Iod-Perfusions-Ratio der Prostata am höchsten in der Altersgruppe der 18-44-jährigen Patienten ( $0,35 \pm 0,11$  [-]) und präsentierte sich in den folgenden Altersgruppen auf einem etwa gleichbleibenden Niveau ( $0,29 \pm 0,10$  [-] und  $0,28 \pm 0,10$  [-]). In der Muskulatur respektive im Musculus psoas major war die Iod-Perfusions-Ratio über alle Altersgruppen hinweg nahezu konstant. Die Iod-Perfusions-Ratio der Leber war in jüngeren Patienten signifikant höher ( $0,50 \pm 0,11$  [-]) und blieb dann in den beiden folgenden Altersgruppen auf einem konstanten, aber im Vergleich niedrigerem Niveau. Zudem zeigte sich die Iod-Perfusions-Ratio der inguinalen Lymphknoten mit zunehmendem Alter konstant abnehmend. Vergleicht man hier Altersgruppe I mit II, II mit III und I mit III, stellten sich die Unterschiede in der Iod-Perfusions-Ratio als jeweils statistisch signifikant heraus. Zusammenfassend nimmt die Iod-Perfusions-Ratio mit steigendem Alter tendenzielle eher ab.



	Weiblich	Männlich	p-Werte	18-44 Jahre	45-64 Jahre	≥ 64 Jahre	p-Werte		
	(-)	(-)	M vs W	(-)	(-)	(-)	18-44 vs 45-64 Jahre	45-64 vs ≥ 64 Jahre	18-44 vs ≥ 64 Jahre
Portalvene	1,11 ± 0,12	1,12 ± 0,14	0,694	1,13 ± 0,11	1,10 ± 0,11	1,12 ± 0,16	0,302	0,310	0,897
Nierenrinde	1,24 ± 0,14	1,36 ± 0,18	< 0,001	1,35 ± 0,18	1,33 ± 0,15	1,25 ± 0,18	< 0,001	< 0,001	0,071
Leber	0,43 ± 0,09	0,43 ± 0,12	0,305	0,50 ± 0,11	0,41 ± 0,10	0,43 ± 0,10	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Pankreas	0,45 ± 0,09	0,41 ± 0,10	< 0,001	0,47 ± 0,08	0,43 ± 0,09	0,42 ± 0,09	< 0,001	< 0,001	0,509
Milz	0,54 ± 0,07	0,49 ± 0,10	< 0,001	0,53 ± 0,05	0,50 ± 0,09	0,53 ± 0,09	0,001	< 0,001	0,964
Nebenniere	0,42 ± 0,10	0,41 ± 0,12	0,832	0,44 ± 0,11	0,40 ± 0,11	0,42 ± 0,11	< 0,001	0,005	0,221
Uterus	0,30 ± 0,16		n/a	0,41 ± 0,16	0,33 ± 0,17	0,21 ± 0,11	< 0,001	< 0,001	0,004
Prostata		0,30 ± 0,10	n/a	0,35 ± 0,11	0,29 ± 0,10	0,28 ± 0,10	< 0,001	< 0,001	0,835
Axilläre Lymphknoten	0,27 ± 0,13	0,31 ± 0,15	< 0,001	0,34 ± 0,13	0,29 ± 0,14	0,27 ± 0,14	< 0,001	0,006	0,1
Inguinale Lymphknoten	0,38 ± 0,15	0,40 ± 0,16	0,203	0,48 ± 0,13	0,40 ± 0,16	0,34 ± 0,15	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Mediastinale Lymphknoten	0,37 ± 0,13	0,45 ± 0,15	< 0,001	0,34 ± 0,14	0,42 ± 0,15	0,42 ± 0,13	< 0,001	< 0,001	0,991
Retroperitoneale Lymphknoten	0,33 ± 0,14	0,40 ± 0,15	< 0,001	0,36 ± 0,13	0,38 ± 0,15	0,35 ± 0,15	0,01	0,41	0,729
Psoas-Muskel	0,08 ± 0,03	0,08 ± 0,04	< 0,001	0,08 ± 0,03	0,08 ± 0,04	0,08 ± 0,03	0,278	0,401	0,930
Fett	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	n/a	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	n/a	n/a	n/a

**Tabelle 4: Detaillierte Darstellung der einzelnen Iod-Perfusions-Ratios in Bezug auf das Geschlecht und die einzelnen Altersgruppen. Statistisch signifikante P-Werte sind kursiv gedruckt.** Als Vorlage diente die korrespondierende Darstellung in: Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort<sup>96</sup>

## 5. Diskussion

Mit dieser retrospektiven Studie wurden erstmals systematisch Referenzwerte für die Verteilung von Iod in Iodkarten der DECT in *gesundem* Gewebe und deren Schwankungsbreite für ein großes Patientenkollektiv ermittelt. Insgesamt wurden 571 mittels SDCT in portalvenöser Phase durchgeführte Staging-Untersuchungen in diese Studie eingeschlossen. Es handelte sich um dermatoonkologische Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen frei von makroskopischer Tumorlast waren. Retrospektiv wurden aus dem Dual-Energy-Datensatz materialspezifische Iodkarten rekonstruiert und die absoluten Iodkonzentrationen sowie die Iod-Perfusions-Ratios für vorher festgelegte Organe und anatomische Strukturen angegeben.

Diese Studie untersuchte, welche absoluten Iodkonzentrationen respektive Iod-Perfusions-Ratios in *gesundem* Gewebe vorherrschen beziehungsweise normwertig sind und demnach welche Schwankungsbreiten als physiologisch anzusehen sind. Zur Veranschaulichung der Motivation dieser Studie kann folgendes Beispiel angebracht werden: In einem Lymphknoten bei einem 49-jährigen männlichen Patienten wird eine Iodkonzentration von 2,5 mg/ml gemessen, bei einer 39-jährigen Patientin eine Iodkonzentration von 3,1 mg/ml. Hieraus ergibt sich die Frage, ob die Werte, welche für einen 49-jährigen Mann normwertig beziehungsweise pathologisch sind, auch ebenso auf eine zehn Jahre jüngere Frau übertragbar sind.

Demnach wurden mit dieser Studie zwei Ziele verfolgt. Zum einen die Definition absoluter Referenzwerte für die Iodkonzentration im *gesunden* Gewebe. Zum anderen wurden die Schwankungen innerhalb der Altersgruppen und zwischen den Geschlechtern ermittelt, um deren Ausmaß bestimmen und definieren zu können.

Alle Untersuchungen wurden mittels SDCT durchgeführt, welche eine genaue und zuverlässige Quantifizierung der Iodaufnahme im Gewebe erlaubt<sup>1,3-5,61</sup>. Ein weiterer wichtiger Punkt, welcher dem detektorbasierten Ansatz der DECT vorbehalten ist, ist die retrospektive Verfügbarkeit der Dual-Energy-Datensätze<sup>51</sup>. Somit entfällt die Notwendigkeit einer prospektiven Patientenselektion. Diese retrospektive Verfügbarkeit der Dual-Energy-Daten könnte durch insgesamt weniger notwendige Untersuchungen in einer Reduktion der Strahlenbelastung resultieren, da im Rahmen einer Untersuchung bereits alle Datensätze gewonnen werden, um retrospektiv, je nach Fragestellung, Materialkarten zu rekonstruieren. Somit sind im Nachhinein keine zusätzlichen Untersuchungen notwendig. Ferner können insgesamt weniger Untersuchungen auch zu einer möglichen Kostenreduktion und zu einer Verbesserung der Patientenversorgung führen<sup>97</sup>.

In dieser Studie wurde die Bolus-Tracking-Technik zur Bildakquisition verwendet. Generell ist die Anreicherung von Kontrastmittel unter anderem abhängig vom Körpergewicht, dem

Herzminutenvolumen und beispielsweise vom aktuellen Volumenstatus. Die Bolus-Tracking-Technik dient der Anpassung an diese Einflussgrößen, in dem erst bei Erreichen eines bestimmten Schwellenwertes die Bildakquisition ausgelöst wird <sup>41,98</sup>. Neben dem Bolus-Tracking ist auch die Iod-Perfusions-Ratio ein Parameter, welcher hilft für die Kreislauparameter der Patienten zu adjustieren.

Die CT zählt insbesondere in der Onkologie zu den meistgenutzten Modalitäten in Bezug auf die Initialdiagnostik, Verlaufskontrollen und die Beurteilung des Therapieansprechens. Aufgrund neuer Entwicklungen vor allem in der Tumorthherapie rücken quantitative Parameter, unter anderem bereitgestellt durch die Rekonstruktionsmöglichkeiten der DECT, immer weiter in den Fokus aktueller Forschung <sup>1,69,70</sup>. Grundsätzlich wurde bereits durch mehrere Studien aufgezeigt, dass die Verwendung von Iodkarten aus der SDCT die Detektion von Läsionen, die Differenzierung zwischen benignem und malignem Gewebe und darüber hinaus eine Spezifizierung innerhalb maligner Gewebe erlauben kann <sup>75–82,84–86</sup>. Außerdem können die Iodkonzentrationen als Surrogat-Parameter der Perfusion eines Organs beziehungsweise der Tumolvaskularisation zum Zeitpunkt der Bildakquisition verstanden werden, welches unter anderem für die Beurteilung des Therapieansprechens unter antiangiogenetischer Medikation vielversprechend sein könnte <sup>66,92,93,99–101</sup>.

Al-Najami et al. berichteten in einer Studie, dass quantitative Parameter der DECT dazu eingesetzt werden können, maligne Lymphknoten bei Patienten mit einem Rektumkarzinom zu identifizieren <sup>102</sup>. Der Grenzwert zur Differenzierung *gesunder* und maligner Lymphknoten lag in dieser Studie bei einer Iodkonzentration von 2,078 mg/ml <sup>102</sup>. In einer anderen Studie wurde die Iodquantifizierung dazu verwendet, zwischen abdominellen Lymphknotenmetastasen und malignen Lymphomen zu differenzieren. Hier wurde für *gesunde* Lymphknoten Werte von  $2,4 \pm 0,8$  mg/ml ermittelt, für metastatische Lymphknoten Werte von  $1,7 \pm 0,4$  mg/ml. Der Grenzwert der Iodkonzentration zur Differenzierung zwischen abdominellen Lymphknotenmetastasen versus maligne Lymphome lag bei 2,0 mg/ml. <sup>103</sup>. Tawfik et al. untersuchten die Iodaufnahme (mg/ml) in *gesunden*, inflammatorischen und metastatischen Lymphknoten des Halses <sup>78</sup>. Dabei resultierten ebenfalls signifikant niedrigere Werte für metastatische Lymphknoten ( $2,34 \pm 0,45$  mg/ml) im Vergleich zu *gesunden* ( $2,86 \pm 0,37$  mg/ml) und inflammatorischen Lymphknoten ( $3,53 \pm 0,56$  mg/ml) <sup>78</sup>. Rizzo et al. fanden ebenfalls eine geringere Iodaufnahme für metastatische Lymphknoten im Vergleich zu *gesunden* Lymphknoten, wobei die Iodverteilung mit der jeweiligen histologischen Struktur korrelierte <sup>104</sup>. Lennartz et al. untersuchten den möglichen Einsatz der Verwendung der Iodquantifizierung zur Unterscheidung zwischen benignen Lymphknoten und Metastasen eines Prostatakarzinoms, welche bereits vorher durch eine Goldstandarduntersuchung identifiziert wurden <sup>105</sup>. Hier zeigte sich eine signifikant höhere Iodaufnahme für die Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu den *gesunden* Lymphknoten ( $1,9 \pm 0,6$  mg/ml vs.

1.5 ± 0.5 mg/ml)<sup>105</sup>. Diese Studienergebnisse beziehen sich in diesem Fall auf eine Zielgruppe eines Alters und eines Geschlechts. Die generelle Diskrepanz dieser Studienergebnisse, dass zum einen eine niedrigere und zum anderen eine höhere Iodaufnahme bei Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu *gesunden* Lymphknoten gemessen wurde, wirft erneut die Frage auf, für wen diese ermittelten Werte gelten und inwiefern diese in Bezug auf die Allgemeinheit zu interpretieren und in den Klinikalltag übertragbar sind.

Diese oben genannten Studienergebnisse unterstreichen einmal mehr, dass die physiologische Iodaufnahme und ihre Einflussfaktoren besser verstanden werden müssen. Vor allem in der Onkologie besteht ein hoher Anspruch an Referenzwerte, welche möglicherweise in der Klinik eingesetzt werden, da anhand dieser Referenzwerte Aussagen über Therapieerfolg oder Tumorprogression getroffen werden sollen.

Es existieren bislang jedoch wenig Studien, welche die physiologische Verteilung von Iod in *gesundem* Gewebe untersuchen. Aber gerade dieses Verständnis ist essenziell, um den Einsatz von Iodkanten als möglichen Biomarker in der Onkologie zuverlässig evaluieren zu können. Darüber hinaus ist es von hoher Relevanz auch die Einflussfaktoren und physiologischen Schwankungen der Iodkonzentrationen zu kennen und zu verstehen.

Es zeigte sich, dass die absoluten Iodkonzentrationen eine große interindividuelle Schwankungsbreite für die parenchymatösen Organe, Lymphknoten und Gefäße aufwiesen. Zusätzlich schwankten diese mit BMI, Alter und Geschlecht, wobei der BMI als signifikanter Parameter identifiziert werden konnte. Im Gegensatz dazu wiesen die Iod-Perfusions-Ratios, welche durch Normierung der Iodkonzentration einer beliebigen Struktur auf die Iodkonzentration der Aorta berechnet wurden, keine signifikante Abhängigkeit vom BMI auf. Unterschiede zwischen Alters- und Geschlechtsgruppen blieben jedoch auch bei den Iod-Perfusions-Ratios bestehen. Tendenziell zeigten sich die Iod-Perfusions-Ratios mit zunehmendem Alter eher abnehmend. Die Arbeitshypothese, dass eine gewisse physiologische Schwankungsbreite der Iodkonzentrationen existiert und diese abhängig von Alter und Geschlecht ist, konnte demnach bestätigt werden. In der klinischen Anwendung sollten Grenzwerte für Iodkonzentrationen daher mit Bedacht verwendet werden, da eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite besteht. Zudem sollte vor Einsatz möglicher Grenzwerte eine Normierung der Daten auf die abdominelle Aorta erfolgen, um eine Anpassung der Kontrastmittelmenge an das Körpergewicht vorzunehmen.

Es existieren bereits Studien, welche die physiologischen Iodkonzentrationen einzelner ausgewählter Zielstrukturen untersuchten. Hierbei handelt es sich zum einen um Lymphknoten und zum anderen um die Herzmuskulatur<sup>94,95</sup>. In Bezug auf die parenchymatösen Organe gibt es lediglich Angaben für Iodkonzentrationen der Leber und der Niere<sup>1,63,106</sup>. Den Ergebnissen dieser Studien liegen jeweils weniger als 200 Untersuchungen zu Grunde. Wir konnten mit 571

Untersuchungen eine im Vergleich höhere Anzahl einschließen, kamen in Bezug auf den Einsatz möglicher Referenzwerte jedoch zu dem konkordanten Ergebnis, dass eine physiologische interindividuelle Schwankungsbreite besteht <sup>1,63,106</sup>.

Eine aktuelle Studie von Sauter et. al zur physiologischen Verteilung von Iod in *gesunden* axillären, nuchalen und inguinalen Lymphknoten hatte ebenfalls die Definition von Referenzwerten der Iodkonzentrationen in *gesundem* Gewebe zum Ziel. Hierbei wurden insgesamt 297 Untersuchungen retrospektiv ausgewählt <sup>94</sup>. Zur Bildakquisition wurde, konkordant zu unserer Studie, der gleiche Scannertyp und ein ähnliches Studienprotokoll verwendet <sup>94</sup>. Die Verabreichung des Kontrastmittels wurde in beiden Studien als fixe Menge durchgeführt. Unterschiede ergaben sich in der Normierung der Daten. Sauter et al. normierten ihre Daten auf den Durchschnittswert der gesamten Studienpopulation und bezogen den Einfluss des BMI, des Alters und des Geschlechts nicht mit ein. In den Ergebnissen zeigte sich, dass diese Normierung zu keiner Verringerung des Wertebereichs führte <sup>94</sup>. Die Iodkonzentration wurde im Gegensatz dazu für jede Untersuchung auf die abdominelle Aorta normiert, um den Effekt des BMI vernachlässigen zu können. So konnte gezielt der Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Iodkonzentration betrachtet werden. In Bezug auf die Ergebnisse zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung. Die Referenzwerte wiesen ebenfalls eine gewisse Schwankungsbreite auf. Für die Halslymphknoten wurden höhere Iodkonzentrationen gemessen, welches wahrscheinlich unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass ein unterschiedliches Protokoll zur Bildakquisition im Halsbereich verwendet wurde <sup>94</sup>.

Die ROI-Messungen wurden in konventionellen CT-Bildern durchgeführt, welche anschließend automatisiert innerhalb der dezidierten Softwarelösung (Mint Lesion, Mint Medical) auf die exakte Position der ROI in der entsprechenden Iodkarte kopiert wurden. So wurde garantiert, dass die ROI in der Iodkarte genau an denselben Stellen wie im konventionellen Bild platziert wurden. In vergleichbaren Studien wurden die Messungen direkt in den Iodkarten oder im PACS durchgeführt, welches prinzipiell ein leicht erhöhtes Risiko birgt, die ROI nicht genau an derselben Stelle zu platzieren <sup>94,107,108</sup>. Die ROI-Messungen wurden in tumorfreiem, *gesundem* Gewebe durchgeführt. Die makroskopische Tumorfreiheit, auch über einen Zeitraum von drei Monaten nach der letzten in diese Studie eingeschlossenen Follow-Up-Untersuchung, wurde anhand fachärztlich vidierter Befunde bestätigt. Diese Studie ist die Erste, welche diese Messungen an einem derart großen, *gesunden* Patientenkollektiv durchgeführt hat. Darüber hinaus wurde in vergleichbaren Studien im Regelfall darauf verzichtet, die Tumorfreiheit mittels weiterer Follow-Up-Untersuchungen zu sichern. Durch die Berücksichtigung der entsprechenden Follow-Up-Untersuchungen, welche selbst nicht quantitativ vermessen wurden, kann das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie als so *gesund* wie möglich betrachtet werden. Eine Betrachtung eines vollkommen *gesunden* Referenzkollektiv ohne

Grunderkrankung ist aufgrund der inhärenten Strahlenbelastung jeder CT-Untersuchung nicht möglich.

Welche Bedeutung die Berücksichtigung von Alter und Geschlecht auf die Iodkonzentrationen beziehungsweise die Verwendung von Referenzwerten haben kann, lässt sich an folgendem Beispiel erläutern. In einer Studie von Tawfik et al. wurden unter anderem Referenzwerte für *gesunden* zervikale Lymphknoten angegeben <sup>78</sup>. In dieser Studie lag der Altersdurchschnitt der *gesunden* Patienten bei circa 40 Jahren, der Altersdurchschnitt der Patienten mit metastatisch veränderten Lymphknoten bei circa 60 Jahren <sup>78</sup>. Daher kann argumentiert werden, dass die direkte Vergleichbarkeit der beiden Gruppen nur eingeschränkt möglich ist. Die Referenzwerte sind daher nicht im Gesamten in den klinischen Alltag übertragbar. Dieses Beispiel unterstreicht die Relevanz von alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden beziehungsweise die Notwendigkeit einer Re-Evaluation vor dem Hintergrund eines möglichen altersspezifischen Selektionsbias.

Es wurden interindividuell breite Schwankungen der Iod-Perfusions-Ratios in Bezug auf Alter und Geschlecht gefunden, auch zwischen den verschiedenen parenchymatösen abdominellen Organen, bei der Verwendung einer fixen Menge an Kontrastmittel. Die Ergebnisse zeigten, dass bei der Verwendung einer fixen Kontrastmittelmenge, die absoluten Iodkonzentrationen auf die abdominelle Aorta normiert werden sollten, um eine Anpassung des Verhältnisses von Körpergewicht und verabreichter Kontrastmittelmenge vornehmen zu können. Hierzu zeigten Patel et al. analog, dass die Normierung der Iodkonzentrationen auf die Aorta die Schwankung der Referenzwerte reduzierte und eine Verbesserung in der Differenzierung von vaskulären und nicht vaskulären Läsionen der Niere erlaubte <sup>109</sup>.

Studien, welche die Reproduzierbarkeit der Quantifizierung von Iod untersuchten, zeigten, dass intraindividuelle Schwankungen der Iodaufnahme bei repetitiven CT-Untersuchungen eines Patienten mit demselben Scanner bestehen <sup>1,63</sup>. Diese Unterschiede waren in der venösen Phase einer Untersuchung am geringsten <sup>63</sup>. Auch in unserer Studie wurden die Messungen in der portalvenösen Phase durchgeführt. Die Definition von Grenzwerten und die Verwendung dieser im klinischen Alltag wird durch diese inter- und intraindividuellen Schwankungen erschwert. Daher ist es von Relevanz, die Einflussfaktoren neben Alter und Geschlecht zu identifizieren, um die Referenzwerte optimieren und deren Einsatzbarkeit im klinischen Alltag bahnen zu können. Zopfs et al. bestätigten in einer Studie, dass Iodkonzentrationen aus der DECT intraindividuelle Unterschiede zwischen parenchymatösen Organen, Lymphknoten, Gefäßen und umgebenden Strukturen aufwiesen <sup>110</sup>. Hierbei zeigte sich, dass die Normierung der Iodkonzentrationen auf die Aorta zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit der Iodkonzentrationen beitragen konnte, wenn dasselbe Kontrastmittelprotokoll verwendet wurde <sup>110</sup>. Dies ist konkordant zu den Ergebnissen der

vorliegenden Studie, da in dieser ebenfalls eine Normierung der Iodkonzentrationen vorgenommen und dasselbe Kontrastmittelprotokoll verwendet wurde. Diese intraindividuellen Unterschiede vor allem bei repetitiven Untersuchungen desselben Patienten erschweren jedoch die Definition von Grenzwerten für Iodkonzentrationen. Diese Unterschiede müssen bei der Verwendung möglicher Referenzwerte bedacht werden.

### **5.1. Limitationen**

Neben dem retrospektiven, monozentrischen Studienaufbau weist die vorliegende Studie einige Limitationen auf. Mit dieser Studie wurde das Ziel verfolgt, Referenzwerte zur Iodverteilung in *gesundem* Gewebe anzugeben. Trotz der fachärztlich gesicherten radiologischen Tumorfreiheit in den CT-Untersuchungen der Patienten, kann prinzipiell radiologisch nicht erkennbares Tumorleiden in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden. Es handelte sich um ein rein dermatoonkologisches Patientenkollektiv, daher erscheint ein Selektionsbias möglich.

Es ist bereits durch vorangegangene Studien belegt, dass unter antiangiogenetischer Therapie eine Reduktion der Tumervaskularisation in einer verringerten Iodaufnahme resultierte<sup>92,93</sup>. Somit würde eine antiangiogenetische Tumorthherapie diese Referenzwerte verfälschen. Demnach gehörte es zu unseren Einschlusskriterien, dass die Patienten keine antiangiogenetische Therapie erhalten haben durften, dieses wurde anhand der Datenerhebung im Krankenhaus-Informationssystem bestätigt. Darüber hinaus erhielten die Patienten im Rahmen ihrer Grunderkrankung je nach Tumorstadium unterschiedliche medikamentöse Therapien, wie beispielsweise Interferon-Therapie, Checkpoint-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren. Eine Beeinflussung der Iodaufnahme durch diese kann nicht ausgeschlossen werden. Ferner wurde die Dauermedikation der einzelnen Patienten nicht erhoben, von einer Beeinflussung der Iodaufnahme ist prinzipiell nicht auszugehen, kann jedoch ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Diese Studie wurde monozentrisch unter Verwendung desselben Scanners durchgeführt. Jede Untersuchung wurde in der portalvenösen Phase anhand eines standardisierten Studienprotokolls durchgeführt. Das Kontrastmittel wurde als fixe Menge per Bolus-Tracking-Technik verabreicht. Die erhobenen Daten beziehen sich demnach nur auf unser Studienprotokoll und den von uns verwendeten Scanner. Herstellerunabhängig sind die Referenzwerte demnach nicht. Um Allgemeingültigkeit zu schaffen, müssen auch Unterschiede innerhalb der verschiedenen Scanner bedacht werden. Daher erscheinen multizentrische Studien unter Verwendung der verschiedenen technologischen Ansätze der DECT erstrebenswert.

Es existieren bislang kaum vergleichbare Studien, was eine Einordnung der Relevanz der Ergebnisse erschwert. Weitere Studien zur Reproduzierbarkeit der Referenzwerte und zur Identifikation weiterer Einflussfaktoren auf die individuelle Iodkonzentration unterschiedlicher Strukturen und Organe sollten durchgeführt werden. Insbesondere Faktoren wie perfusions- und organbedingte Unterschiede und vor allem die Abhängigkeit von Scannertyp, Studienprotokoll und Kontrastmittelverabreichung sollten berücksichtigt werden. Vor dem klinischen Einsatz der Iodkarten als möglicher Biomarker in der Onkologie ist daher zur Etablierung allgemeingültiger Referenzwerte eine multizentrische und herstellerunabhängige Studie unter der Verwendung verschiedener Kontrastmittelprotokolle notwendig.

## **5.2. Schlussfolgerung**

Mit dieser Studie wurden erstmals Referenzwerte zur physiologischen Verteilung der Iodkonzentration in materialspezifischen Iodkarten der SDCT in *gesundem* Gewebe ermittelt. Es wurde aufgezeigt, dass die absolute Iodkonzentration zwischen den Geschlechtern und in Abhängigkeit des Alters variiert. Eine Normierung der Iodkonzentration auf die Aorta, also die Berechnung sogenannter Iod-Perfusions-Ratios erscheint essenziell, um den Einfluss systematischer Körpergewichtsunterschiede zu eliminieren und die biologische Schwankungsbreite zu reduzieren. Für zukünftige Studien oder bei der Anwendung im klinischen Alltag besteht die Möglichkeit des Vergleichs unserer Referenzwerte bei Verwendung einer SDCT sowie bei Anwendung des oben genannten Studienprotokolls zur Bildakquisition. Bei der Verwendung der Iodkonzentration als onkologischer Biomarker, etwa zur Einschätzung der Dignität oder Entität von Läsionen, sollten in zukünftigen Studien die beschriebenen alters- und geschlechtsspezifischen Schwankungen berücksichtigt werden.



## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Große Hokamp N, Abdullayev N, Persigehl T, *et al.* Precision and reliability of liver iodine quantification from spectral detector CT: evidence from phantom and patient data. *Eur Radiol* 2019; **29**: 2098–106.
- 2 Pelgrim GJ, van Hamersvelt RW, Willeminck MJ, *et al.* Accuracy of iodine quantification using dual energy CT in latest generation dual source and dual layer CT. *Eur Radiol* 2017; **27**: 3904–12.
- 3 Sauter AP, Kopp FK, Münzel D, *et al.* Accuracy of iodine quantification in dual-layer spectral CT: Influence of iterative reconstruction, patient habitus and tube parameters. *Eur J Radiol* 2018; **102**: 83–8.
- 4 Jacobsen MC, Cressman ENK, Tamm EP, *et al.* Dual-energy CT: Lower limits of iodine detection and quantification. *Radiology* 2019; **292**: 414–9.
- 5 Jacobsen MC, Schellingerhout D, Wood CA, *et al.* Intermanufacturer Comparison of Dual-Energy CT Iodine Quantification and Monochromatic Attenuation: A Phantom Study. *Radiology* 2018; **287**: 224–34.
- 6 Seibert JA. One hundred years of medical diagnostic imaging technology. *Health Phys* 1995; **69**: 695–720.
- 7 Heffernan EJ. The Evolution of Whole-Body Imaging. 2010.
- 8 Bautz W, Kalender W. Godfrey N. Hounsfield und die Folgen. *Radiologe* 2005; **45**: 350–5.
- 9 Lell MM, Wildberger JE, Alkadhi H, Damilakis J, Kachelriess M. Evolution in computed tomography: The battle for speed and dose. *Invest Radiol* 2015; **50**: 629–44.
- 10 Thomas AMK, Busch U. Sir Godfrey Hounsfield at 100. *Z Med Phys* 2019; **29**: 299–301.
- 11 Goodman LR. The Beatles, the Nobel Prize, and CT Scanning of the Chest. *Radiol Clin North Am* 2010; **48**: 1–7.
- 12 Bercovich E, Javitt MC. Medical Imaging: From Roentgen to the Digital Revolution, and Beyond. *Rambam Maimonides Med J* 2018; **9**: e0034.
- 13 OECD. Computed tomography (CT) exams (indicator). 2020. DOI:doi:10.1787/3c994537-en.
- 14 Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications 1. 2015; **276**: 637–53.
- 15 Große Hokamp N, Lennartz S, Maintz D. Grundlagen, Umsetzung und klinische Anwendung der Dual-Energy-CT. *Radiologie up2date* 2018; **18**: 303–15.
- 16 Petrik V, Apok V, Britton JA, Bell BA, Papadopoulos MC. Godfrey Hounsfield and the dawn of computed tomography. *Neurosurgery* 2006; **58**: 780–6.
- 17 Buzug TM. Einführung in die Computertomographie: Mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion. Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- 18 Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H. Wie funktioniert CT? Wie funktioniert CT? 2011. DOI:10.1007/978-3-642-17803-0.

- 19 Kahl-Scholz M, Vockelmann C. Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie. Springer Berlin Heidelberg, 2017 <https://books.google.de/books?id=ezckDwAAQBAJ>.
- 20 Stockhausen M. Physik für Mediziner und Pharmazeuten. Physik für Mediziner und Pharmazeuten. 2019. DOI:10.1515/9783110838435.
- 21 McKetty MH. The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: X-ray Attenuation. *Radiographics* 1998; **18**: 151–63.
- 22 Bushberg JT. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. X-ray interactions. *RadioGraphics* 1998; **18**: 457–68.
- 23 Krieger H. Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes. Vieweg+Teubner Verlag, 2007.
- 24 Riederer SJ, Mistretta CA. Selective iodine imaging using K-edge energies in computerized x-ray tomography. *Med Phys* 1977; **4**: 474–81.
- 25 Große Hokamp N. Erweiterte Möglichkeiten der radiologischen Diagnostik durch neue Rekonstruktionen aus der Spektral Detektor Computertomographie. 2019.
- 26 Schofield R, King L, Tayal U, *et al.* Image reconstruction: Part 1 - understanding filtered back projection, noise and image acquisition. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020; **14**: 219–25.
- 27 Willeminck MJ. The evolution of image reconstruction for CT — from filtered back projection to artificial intelligence. 2019; : 2185–95.
- 28 Southard RN, Bardo DME, Temkit MH, Thorkelson MA, Augustyn RA, Martinot CA. Comparison of Iterative Model Reconstruction versus Filtered Back-Projection in Pediatric Emergency Head CT: Dose, Image Quality, and Image-Reconstruction Times. *American Journal of Neuroradiology* 2019; **40**: 866 LP – 871.
- 29 Fleischmann D, Boas FE. Computed tomography—old ideas and new technology. *Eur Radiol* 2011; **21**: 510–7.
- 30 Gordon R, Bender R, Herman GT. Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and x-ray photography. *J Theor Biol* 1970; **29**: 471–81.
- 31 Tayal U, King L, Schofield R, *et al.* Image reconstruction in cardiovascular CT: Part 2 - Iterative reconstruction; potential and pitfalls. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019; **13**: 3–10.
- 32 Funama Y, Taguchi K, Utsunomiya D, *et al.* Combination of a low-tube-voltage technique with hybrid iterative reconstruction (iDose) algorithm at coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2011; **35**: 480–5.
- 33 Korn A, Fenchel M, Bender B, *et al.* Iterative Reconstruction in Head CT: Image Quality of Routine and Low-Dose Protocols in Comparison with Standard Filtered Back-Projection. *American Journal of Neuroradiology* 2012; **33**: 218 LP – 224.
- 34 Gervaise A, Osemont B, Lecocq S, *et al.* CT image quality improvement using Adaptive Iterative Dose Reduction with wide-volume acquisition on 320-detector CT. *Eur Radiol* 2012; **22**: 295–301.
- 35 Willeminck MJ, De Jong PA, Leiner T, *et al.* Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: Technical principles. *Eur Radiol* 2013; **23**: 1623–31.

- 36 Skornitzke S. Iterative Verfahren zur Artefaktreduktion in der Computertomographie. *Radiologe* 2018; **58**: 202–10.
- 37 DenOtter TD, Schubert J. Hounsfield Unit. Treasure Island (FL), 2020.
- 38 Kauffmann GW, Rau WS, Wenz W, Roeren T, Sartor K. Röntgenfibel: Praktische Anleitung für Eingriffe in der Röntgendiagnostik und interventionellen Radiologie. Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- 39 Böhm I, Nairz K, Morelli J, Keller P, Heverhagen J. Iodinated Contrast Media and the Alleged “Iodine Allergy”: An Inexact Diagnosis Leading to Inferior Radiologic Management and Adverse Drug Reactions. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2017; **189**: 326–32.
- 40 Katzberg RW. ‘Acute reactions to urographic contrast medium: incidence, clinical characteristics, and relationship to history of hypersensitivity states’--a commentary. *AJR Am J Roentgenol* 2008; **190**: 1431–2.
- 41 Bae KT. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology* 2010; **256**: 32–61.
- 42 Rose TAJ, Choi JW. Intravenous Imaging Contrast Media Complications: The Basics That Every Clinician Needs to Know. *Am J Med* 2015; **128**: 943–9.
- 43 Rutten A, Prokop M. Contrast agents in X-ray computed tomography and its applications in oncology. *Anticancer Agents Med Chem* 2007; **7**: 307–16.
- 44 Soyer P, Pocard M, Boudiaf M, *et al.* Detection of Hypovascular Hepatic Metastases at Triple-Phase Helical CT: Sensitivity of Phases and Comparison with Surgical and Histopathologic Findings. *Radiology* 2004; **231**: 413–20.
- 45 Rengo M, Bellini D, De Cecco CN, *et al.* The optimal contrast media policy in CT of the liver. Part II: Clinical protocols. *Acta Radiol* 2011; **52**: 473–80.
- 46 Liebing A. Computertomografie – Teil 2: Strahlenschutz, Kontrastmittelapplikation, Nachverarbeitung TT - Computertomography – Part 2. *Radiopraxis* 2013; **06**: 199–212.
- 47 Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggowitz MM. Multidetektorcomputertomographie (MDCT) der Nieren. *Radiologe* 2005; **45**: 887–96.
- 48 Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *Br J Radiol* 1973; **46**: 1016–22.
- 49 Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, *et al.* First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol* 2006; **16**: 256–68.
- 50 Hokamp NG, Maintz D, Shapira N, Chang DH, Noël PB. Technical background of a novel detector-based approach to dual-energy computed tomography. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2020; **26**: 68–71.
- 51 Forghani R, de Man B, Gupta R. Dual-Energy Computed Tomography: Physical Principles, Approaches to Scanning, Usage, and Implementation: Part 1. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; **27**: 371–84.
- 52 Forghani R, De Man B, Gupta R. Dual-Energy Computed Tomography: Physical Principles, Approaches to Scanning, Usage, and Implementation: Part 2. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; **27**: 385–400.

- 53 Doerner J, Hauger M, Hickethier T, *et al.* Image quality evaluation of dual-layer spectral detector CT of the chest and comparison with conventional CT imaging. *Eur J Radiol* 2017; **93**: 52–8.
- 54 Sodickson AD, Keraliya A, Czakowski B, Primak A, Wortman J, Uyeda JW. Dual energy CT in clinical routine: how it works and how it adds value. *Emerg Radiol* 2020. DOI:10.1007/s10140-020-01785-2.
- 55 Sellerer T, Noël PB, Patino M, *et al.* Dual-energy CT: a phantom comparison of different platforms for abdominal imaging. *Eur Radiol* 2018; **28**: 2745–55.
- 56 McCollough CH, Boedeker K, Cody D, *et al.* Principles and applications of multienergy CT: Report of AAPM Task Group 291. *Med Phys* 2020; **47**: e881–912.
- 57 Ehn S, Sellerer T, Muenzel D, *et al.* Assessment of quantification accuracy and image quality of a full-body dual-layer spectral CT system. *J Appl Clin Med Phys* 2018; **19**: 204–17.
- 58 Hojjati M, Van Hedent S, Rassouli N, *et al.* Quality of routine diagnostic abdominal images generated from a novel detector-based spectral CT scanner: a technical report on a phantom and clinical study. *Abdominal Radiology* 2017; **42**: 2752–9.
- 59 Ananthakrishnan L, Rajiah P, Ahn R, *et al.* Spectral detector CT-derived virtual non-contrast images: comparison of attenuation values with unenhanced CT. *Abdominal Radiology* 2017; **42**: 702–9.
- 60 Fletcher JG, Takahashi N, Hartman R, *et al.* Dual-Energy and Dual-Source CT: Is There a Role in the Abdomen and Pelvis? *Radiol Clin North Am* 2009; **47**: 41–57.
- 61 Pelgrim GJ, van Hamersvelt RW, Willeminck MJ, *et al.* Accuracy of iodine quantification using dual energy CT in latest generation dual source and dual layer CT. *Eur Radiol* 2017; **27**: 3904–12.
- 62 Hua CH, Shapira N, Merchant TE, Klahr P, Yagil Y. Accuracy of electron density, effective atomic number, and iodine concentration determination with a dual-layer dual-energy computed tomography system. *Med Phys* 2018; **45**: 2486–97.
- 63 Lennartz S, Abdullayev N, Zopfs D, *et al.* Intra-individual consistency of spectral detector CT-enabled iodine quantification of the vascular and renal blood pool. *Eur Radiol* 2019; **29**: 6581–90.
- 64 Stiller W, Skornitzke S, Fritz F, *et al.* Correlation of Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Iodine Maps and Abdominal Computed Tomography Perfusion Measurements: Are Single-Acquisition Dual-Energy Computed Tomography Iodine Maps More Than a Reduced-Dose Surrogate of Conventional Compute. *Invest Radiol* 2015; **50**: 703–8.
- 65 Skornitzke S, Fritz F, Mayer P, *et al.* Dual-energy CT iodine maps as an alternative quantitative imaging biomarker to abdominal CT perfusion: Determination of appropriate trigger delays for acquisition using bolus tracking. *British Journal of Radiology* 2018; **91**. DOI:10.1259/bjr.20170351.
- 66 Thaiss WM, Haberland U, Kaufmann S, *et al.* Iodine concentration as a perfusion surrogate marker in oncology: Further elucidation of the underlying mechanisms using Volume Perfusion CT with 80 kVp. *Eur Radiol* 2016; **26**: 2929–36.
- 67 Leithner D, Wichmann JL, Vogl TJ, *et al.* Virtual Monoenergetic Imaging and Iodine Perfusion Maps Improve Diagnostic Accuracy of Dual-Energy Computed Tomography

- Pulmonary Angiography With Suboptimal Contrast Attenuation. *Invest Radiol* 2017; **52**: 659–65.
- 68 Agrawal MD, Pinho DF, Kulkarni NM, Hahn PF, Guimaraes AR, Sahani D v. Oncologic applications of dual- energy CT in the abdomen. *Radiographics* 2014; **34**: 589–612.
- 69 Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: Review of traditional and new criteria. *Radiographics* 2013; **33**: 1323–41.
- 70 Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology* 2013; **269**: 8–15.
- 71 Yankeelov TE, Mankoff DA, Schwartz LH, *et al*. Quantitative imaging in cancer clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2016; **22**: 284–90.
- 72 Lencioni R. New data supporting modified RECIST (mRECIST) for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2013; **19**: 1312–4.
- 73 Kim T-H, Kim S, Tang A, Lee J. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. *Clin Mol Hepatol* 2019; **25**. DOI:10.3350/cmh.2018.0090.
- 74 Alkadhi H, Euler A. The Future of Computed Tomography. *Invest Radiol* 2020; **00**: 1.
- 75 Lennartz S, Le Blanc M, Zopfs D, *et al*. Dual-Energy CT-derived Iodine Maps: Use in Assessing Pleural Carcinomatosis. *Radiology* 2019; **290**: 796–804.
- 76 Yang L, Luo D, Li L, *et al*. Differentiation of malignant cervical lymphadenopathy by dual-energy CT: a preliminary analysis. *Sci Rep* 2016; **6**: 31020.
- 77 Lee DH, Lee YH, Seo HS, *et al*. Dual-energy CT iodine quantification for characterizing focal thyroid lesions. *Head Neck* 2019; **41**: 1024–31.
- 78 Tawfik AM, Razek AA, Kerl JM, Nour-Eldin NE, Bauer R, Vogl TJ. Comparison of dual-energy CT-derived iodine content and iodine overlay of normal, inflammatory and metastatic squamous cell carcinoma cervical lymph nodes. *Eur Radiol* 2014; **24**: 574–80.
- 79 L’Hostis F, Vial J, Dallery F, *et al*. Detection and Characterization of Atypical Renal Cysts and Solid Renal Masses in Kidney Transplant Patients by Use of Dual-Energy CT Iodine Maps. *AJR Am J Roentgenol* 2019; : 1–8.
- 80 Martin SS, Weidinger S, Czwikla R, *et al*. Iodine and Fat Quantification for Differentiation of Adrenal Gland Adenomas From Metastases Using Third-Generation Dual-Source Dual-Energy Computed Tomography. *Invest Radiol* 2018; **53**: 173–8.
- 81 Benveniste AP, de Castro Faria S, Broering G, *et al*. Potential Application of Dual-Energy CT in Gynecologic Cancer: Initial Experience. *AJR Am J Roentgenol* 2017; **208**: 695–705.
- 82 Pan Z, Pang L, Ding B, *et al*. Gastric cancer staging with dual energy spectral CT imaging. *PLoS One* 2013; **8**: e53651.
- 83 Uhrig M, Simons D, Bonekamp D, Schlemmer H-P. Improved detection of melanoma metastases by iodine maps from dual energy CT. *Eur J Radiol* 2017; **90**: 27–33.

- 84 Iwano S, Ito R, Umakoshi H, Ito S, Naganawa S. Evaluation of lung cancer by enhanced dual-energy CT: association between three-dimensional iodine concentration and tumour differentiation. *Br J Radiol* 2015; **88**: 20150224.
- 85 Mileto A, Marin D, Alfaro-Cordoba M, *et al.* Iodine quantification to distinguish clear cell from papillary renal cell carcinoma at dual-energy multidetector CT: a multireader diagnostic performance study. *Radiology* 2014; **273**: 813–20.
- 86 Zarzour JG, Milner D, Valentin R, *et al.* Quantitative iodine content threshold for discrimination of renal cell carcinomas using rapid kV-switching dual-energy CT. *Abdom Radiol (NY)* 2017; **42**: 727–34.
- 87 Hong SR, Hur J, Moon YW, *et al.* Predictive factors for treatment response using dual-energy computed tomography in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Eur J Radiol* 2018; **101**: 118–23.
- 88 Ren Y, Jiao Y, Ge W, *et al.* Dual-Energy Computed Tomography-Based Iodine Quantitation for Response Evaluation of Lung Cancers to Chemoradiotherapy/Radiotherapy: A Comparison With Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Based Positron Emission. *J Comput Assist Tomogr* 2018; **42**: 614–22.
- 89 Aoki M, Hirose K, Sato M, *et al.* Prognostic impact of average iodine density assessed by dual-energy spectral imaging for predicting lung tumor recurrence after stereotactic body radiotherapy. *J Radiat Res* 2016; **57**: 381–6.
- 90 Fehrenbach U, Feldhaus F, Kahn J, *et al.* Tumour response in non-small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy - Can spectral CT predict recurrence? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019; **63**: 641–9.
- 91 Klauss M, Stiller W, Fritz F, *et al.* Computed tomography perfusion analysis of pancreatic carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2012; **36**: 237–42.
- 92 Baxa J, Matouskova T, Krakorova G, *et al.* Dual-Phase Dual-Energy CT in Patients Treated with Erlotinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Possible Benefits of Iodine Quantification in Response Assessment. *Eur Radiol* 2016; **26**: 2828–36.
- 93 Hellbach K, Sterzik A, Sommer W, *et al.* Dual energy CT allows for improved characterization of response to antiangiogenic treatment in patients with metastatic renal cell cancer. *Eur Radiol* 2017; **27**: 2532–7.
- 94 Sauter AP, Ostmeier S, Nadjiri J, Deniffel D, Rummeny EJ, Pfeiffer D. Iodine concentration of healthy lymph nodes of neck, axilla, and groin in dual-energy computed tomography. *Acta Radiol* 2020; : 284185120903448.
- 95 Delgado Sánchez-Gracián C, Oca Pernas R, Trinidad López C, *et al.* Quantitative myocardial perfusion with stress dual-energy CT: iodine concentration differences between normal and ischemic or necrotic myocardium. Initial experience. *Eur Radiol* 2016; **26**: 3199–207.
- 96 Zopfs D, Graffe J, Reimer RP, *et al.* Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort. *Eur Radiol* 2020; published online Sept. DOI:10.1007/s00330-020-07298-3.
- 97 Atwi NE, Sabottke CF, Pitre DM, *et al.* Follow-up Recommendation Rates Associated With Spectral Detector Dual-Energy CT of the Abdomen and Pelvis: A Retrospective Comparison to Single-Energy CT. *J Am Coll Radiol* 2020; **17**: 940–50.

- 98 Wood CG, Berggruen S. *Computed Tomography of the Solid Abdominal Organs*, Fourth Edi. Elsevier Inc., 2015 DOI:10.1016/b978-1-4557-5117-4.00065-9.
- 99 Baxa J, Ludvik J, Sedlmair M, *et al.* Correlation of Iodine Quantification and FDG Uptake in Early Therapy Response Assessment of Non-small Cell Lung Cancer: Possible Benefit of Dual-energy CT Scan as an Integral Part of PET/CT Examination. *Anticancer Res* 2020; **40**: 3459–68.
- 100 Clark DP, Ghaghada K, Moding EJ, Kirsch DG, Badea CT. In vivo characterization of tumor vasculature using iodine and gold nanoparticles and dual energy micro-CT. *Phys Med Biol* 2013; **58**: 1683–704.
- 101 Thaiss WM, Haberland U, Kaufmann S, *et al.* Dose Optimization of Perfusion-derived Response Assessment in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization: Comparison of Volume Perfusion CT and Iodine Concentration. *Acad Radiol* 2019; **26**: 1154–63.
- 102 Al-Najami I, Lahaye MJ, Beets-Tan RGH, Baatrup G. Dual-energy CT can detect malignant lymph nodes in rectal cancer. *Eur J Radiol* 2017; **90**: 81–8.
- 103 Martin SS, Czwikla R, Wichmann JL, *et al.* Dual-energy CT-based iodine quantification to differentiate abdominal malignant lymphoma from lymph node metastasis. *Eur J Radiol* 2018; **105**: 255–60.
- 104 Rizzo S, Radice D, Femia M, *et al.* Metastatic and non-metastatic lymph nodes: quantification and different distribution of iodine uptake assessed by dual-energy CT. *Eur Radiol* 2018; **28**: 760–9.
- 105 Lennartz S, Täger P, Zopfs D, *et al.* Lymph Node Assessment in Prostate Cancer: Evaluation of Iodine Quantification With Spectral Detector CT in Correlation to PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2021; **46**: 303–9.
- 106 Kaltenbach B, Wichmann JL, Pfeifer S, *et al.* Iodine quantification to distinguish hepatic neuroendocrine tumor metastasis from hepatocellular carcinoma at dual-source dual-energy liver CT. *Eur J Radiol* 2018; **105**: 20–4.
- 107 Zou Y, Zheng M, Qi Z, *et al.* Dual-energy computed tomography could reliably differentiate metastatic from non-metastatic lymph nodes of less than 0.5 cm in patients with papillary thyroid carcinoma. *Quant Imaging Med Surg* 2021; **11**: 1354–67.
- 108 Sun X, Niwa T, Ozawa S, Endo J, Hashimoto J. Detecting lymph node metastasis of esophageal cancer on dual-energy computed tomography. *Acta Radiol* 2022; **63**: 3–10.
- 109 Patel BN, Vernuccio F, Meyer M, *et al.* Dual-Energy CT Material Density Iodine Quantification for Distinguishing Vascular From Nonvascular Renal Lesions: Normalization Reduces Intermanufacturer Threshold Variability. *American Journal of Roentgenology* 2019; **212**: 366–76.
- 110 Zopfs D, Reimer RP, Sonnabend K, *et al.* Intraindividual Consistency of Iodine Concentration in Dual-Energy Computed Tomography of the Chest and Abdomen. *Invest Radiol* 2021; **56**: 181–7.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Bildrekonstruktionsmöglichkeiten.....	16
Abbildung 2: Hierarchische Darstellung der DECT-Konzepte. ....	20
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Röhren-Detektorkonfiguration der Spektral Detektor Computertomographie.....	21
Abbildung 4: Flusschema zur Darstellung des Auswahlprozesses des Studienkollektivs ....	28
Abbildung 5: Die ROI wurden im konventionellen CT-Bild im Nierenkortex rechts und links platziert (a) und exakt in die entsprechende Iodkarte kopiert (b), [Patientendaten: 40 Jahre, weiblich]. ....	31
Abbildung 6: Übersicht über die Therapieschemata zum Zeitpunkt der Bildakquisition. ....	33
Abbildung 7: Boxplot der durchschnittlichen Iodkonzentrationen angegeben in Milligramm pro Milliliter in Gefäßen (violett unterlegt), Organen (gelb unterlegt), Lymphknoten (grün unterlegt) sowie Muskulatur und Fett (rot unterlegt). ....	34
Abbildung 8.A: Darstellung der absoluten Iodkonzentrationen und des BMI bei weiblichen und männlichen Patienten mithilfe jeweils eines Boxplots. Statistisch signifikante Werte ( $p > 0,001$ ) sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Abbildung 8.B: Darstellung aller durchgeführten Messungen in einem Dichteplot. Links wurde der BMI gegen die absoluten Iodkonzentrationen aufgetragen, rechts gegen das Perfusionsratio. Jeweils in der rechten oberen Ecke der Dichteplots ist das Ergebnis der Regressionsanalyse aufgetragen.....	36
Abbildung 9: Darstellung des Iod-Perfusions-Ratio von Gefäßen (violett unterlegt), Organen (gelb unterlegt), Lymphknoten (grün unterlegt) sowie Muskulatur und Fett (rot unterlegt). ....	37

### 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung des BMI, der jeweils dazugehörigen Standardabweichung und der Altersgruppen aufgeteilt nach Geschlecht. Als Vorlage diente die korrespondierende Darstellung in: Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort <sup>96</sup> . ....	33
Tabelle 2: Darstellung der Mittelwerte der absoluten Iodkonzentrationen, des BMI und des Alters aufgeteilt nach Geschlechtern. Statistisch signifikante p-Werte sind fettgedruckt. Als Vorlage diente die korrespondierende Darstellung in: Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort <sup>96</sup> . ....	35



Tabelle 3: Darstellung der einzelnen Verteilungsparameter zur Beurteilung der Streuweite der absoluten Iodkonzentrationen im Vergleich zum Iod-Perfusion-Ratio. Als Vorlage diente die korrespondierende Darstellung in: Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort <sup>96</sup>. ----- 38

Tabelle 4: Detaillierte Darstellung der einzelnen Iod-Perfusions-Ratios in Bezug auf das Geschlecht und die einzelnen Altersgruppen. Statistisch signifikante P-Werte sind kursiv gedruckt. Als Vorlage diente die korrespondierende Darstellung in: Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R.P. et al (2020): Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort <sup>96</sup>----- 40

## 8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Zopfs D, Graffe J, Reimer RP, Schäfer S, Persigehl T, Maintz D, Borrgreve J, Haneder S, Lennartz S, Große Hokamp N. Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort. European Radiology 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07298-3>.