

Aus dem Bereich Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Samer Ezziddin

**Einfluss einer Phasen-basierten Methode zum Respiratory  
Gating auf die PET-Quantifizierung bei Patienten mit  
Lungenkarzinom**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2020

vorgelegt von Marie Nga Eyébé  
geboren am 01.03.1992 in Reutlingen

---

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Samer Ezziddin

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Tag der Promotion: 19.01.2021

---

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	5
2. Einleitung .....	9
3. Grundlagen .....	10
3.1 Lungenkarzinom .....	10
3.1.1 Epidemiologie .....	10
3.1.2 Diagnostik .....	12
3.1.2.1 Histopathologische Diagnostik .....	12
3.1.2.2 Staging.....	14
3.1.2.3 Funktionelle Diagnostik .....	17
3.1.3 Therapie.....	19
3.1.3.1 Therapie des SCLC.....	19
3.1.3.2 Therapie des NSCLC .....	20
3.2 Positronen-Emissions-Tomographie .....	21
3.2.1 Einsatzbereiche in der Onkologie.....	21
3.2.1.1 Prätherapeutische Diagnostik .....	21
3.2.1.2 Therapiemonitoring .....	22
3.2.1.3 Rezidivdiagnostik .....	22
3.2.2 Technische Anforderungen und Funktionsweise .....	22
3.2.2.1 Radiopharmakon <sup>18</sup> F-FDG .....	22
3.2.2.2 Funktionsweise .....	25
3.2.2.3 Datenverarbeitung und Koregistrierung von PET- und CT-Daten ....	27
3.2.2.4 SUV - Parameter für die quantitative Auswertung .....	28
4. Problemstellung.....	29
4.1 Beeinträchtigung der PET/CT-Bildgebung durch die Atembewegung.....	29
4.1.1 Einfluss auf die Größe, die Auflösung und auf den SUV.....	31
4.1.2 Effekt auf die Schwächungskorrektur und die Lokalisation .....	32
4.2 Atemgating als Lösungsansatz .....	32
4.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit .....	35
5. Material und Methodik .....	36
5.1 Patientenkollektiv.....	36
5.2 Datenanalyse.....	43
5.3 Statistische Auswertung.....	46

6. Ergebnisse .....	47
6.1 SUV .....	47
6.1.1 SUV für Phasengating und 3D-PET im Vergleich .....	47
6.1.2 SUV in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation .....	50
6.1.3 SUV in Abhängigkeit medizinischer Lungenfunktionsparameter.....	54
6.2 Tumorumina .....	56
6.2.1 Tumorumina für 3D-PET und Phasengating im Vergleich .....	56
6.2.2 Tumorumina in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation .....	59
6.2.3 Tumorumina in Abhängigkeit medizinischer Lungenfunktionsparameter .....	60
6.3 Vergleich der Ergebnisse Phasengating und Amplitudengating .....	61
6.4 Vergleich der Volumina der 4D-PET/CT mit den Volumina der Pathologie.....	64
7. Diskussion .....	66
8. Schlussfolgerungen und Ausblick .....	76
9. Abkürzungsverzeichnis.....	77
10. Abbildungsverzeichnis .....	79
11. Tabellenverzeichnis.....	82
12. Literaturverzeichnis .....	83
13. Anhang.....	92
14. Danksagung .....	99
15. Lebenslauf.....	100

## 1. Zusammenfassung

### Zusammenfassung

**Ziel:** Die PET/CT hat sich in den vergangenen 15 Jahren im klinischen Alltag als hilfreiches diagnostisch-bildgebendes Verfahren bewährt und enorm an Bedeutung gewonnen. Es bestehen jedoch Herausforderungen, die es für die Weiterentwicklung der Methode zu berücksichtigen gilt. Hierzu ist die Atmung des Patienten<sup>1</sup> zu zählen, die zu unvermeidlichen vor allem thorakalen Organbewegungen führt und die während der PET-Akquisition eine negative Beeinträchtigung der Bildqualität zur Folge haben kann. Davon betroffen sind vor allem Patienten mit Pathologien im Bereich des Thorax - allen voran das Lungenkarzinom. Da die lange PET-Akquisitionszeit eine Atemanhalte-Technik verbietet, wurde das Atemgating Gegenstand zahlreicher Studien und als bessere Alternative zunehmend vorgeschlagen. Das Phasengating ist eine Atemgating-Methode, durch die diese Problematik angegangen werden kann.

Diese Arbeit befasst sich mit der Frage, inwieweit das Phasengating einen Einfluss auf die PET/CT-Quantifizierung bei Patienten mit Lungenkarzinom hat. Diese Fragestellung wird in Abhängigkeit von der Lokalisation (Oberlappen, Unterlappen) und dem Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung analysiert.

**Methode:** Insgesamt nahmen 43 Patienten an der retrospektiven Studie teil. Sie hatten sich im Vorfeld einer atemgetriggerten PET/CT-Untersuchung unterzogen. Die aufgenommenen PET-Datensätze wurden zum einen unter Anwendung der Phasengating-Methode in sechs Zeitintervalle gegliedert, anhand derer wiederum entsprechend des jeweiligen Intervalls sechs Schnittbilder rekonstruiert wurden. Zum anderen erfolgte eine Rekonstruktion ohne Berücksichtigung des Atemsignals (3D-PET/CT). Diese beiden Datensätze dienten als Grundlage für die vergleichende Bewertung der 3D-PET/CT und der Phasengating-PET/CT. Unter Zuhilfenahme der manuell gelegten VOI wurden der maximale und der mittlere „standardised uptake value“ (SUV<sub>max</sub> und mSUV<sub>70</sub>) bestimmt. Das Tumolvolumen wurde über einen semi-automatischen, kontrastorientierten Algorithmus berechnet, der an der hiesigen Klinik für Nuklearmedizin entwickelt worden war (SCHAEFER et al., 2008). Zunächst erfolgte eine allgemeine vergleichende Analyse der Parameter. In einem weiteren Schritt wurden bei der Bewertung der einzelnen Parameter die Lokalisation des Karzinoms (Oberlappen, Unterlappen) und die Lungenfunktion der Patienten berücksichtigt.

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsneutrale Schreibweise verzichtet. Die Aussagen beziehen sich jeweils auf beide Geschlechter.

**Ergebnisse:** Der SUVmax, der mSUV<sub>70</sub> und das Volumen der Phasengating-PET/CT und der 3D-PET/CT verhielten sich jeweils statistisch signifikant verschieden (Wilcoxon-Test, jeweils  $p < 0,001$ ). Die SUV-Werte des Phasengating-PET/CT lagen über denen der 3D-PET/CT. Die prozentualen Änderungen betragen  $10,20 \pm 11,58\%$  für den SUVmax und  $9,03 \pm 12,12\%$  für den mSUV<sub>70</sub> (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Bei den bestimmten Volumina verhielt es sich ähnlich. Die 3D-PET/CT überschätzte die Tumervolumina bei fast allen Patienten. Hier lag die prozentuale Änderung bei  $-9,79 \pm 15,36\%$ .

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss der Tumorlokalisierung berücksichtigt. Die prozentualen Änderungen zwischen der 3D-PET/CT und der Phasengating-PET/CT waren im Unterlappen mehrheitlich (SUVmax:  $13,31 \pm 15,16\%$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $13,04 \pm 15,40\%$ ; Volumen:  $-10,74 \pm 19,57\%$ ) ausgeprägter als im Oberlappen (SUVmax:  $7,80 \pm 6,73\%$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $5,70 \pm 7,29\%$ ; Volumen:  $-9,00 \pm 11,16\%$ ). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Wilcoxon-Test, SUVmax:  $p = 0,191$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $p = 0,086$ ; Volumen:  $p = 0,332$ ).

Darauffolgend wurde die Rolle des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung der Patienten analysiert. Bei Patienten mit einer eingeschränkten Lungenfunktion (SUVmax:  $8,78 \pm 8,80\%$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $8,39 \pm 8,51\%$ ; Volumen:  $-11,83 \pm 14,15\%$ ) lagen die prozentualen Änderungen der jeweiligen Parameter etwas unter denen von Patienten mit einer physiologischen Lungenfunktion (SUVmax:  $9,32 \pm 11,55\%$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $8,07 \pm 10,74\%$ ; Volumen:  $-8,86 \pm 18,35\%$ ). Der dargestellte Unterschied wies ebenfalls keine statistische Signifikanz auf (Wilcoxon-Test, SUVmax:  $p = 0,534$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $p = 0,213$ ; Volumen:  $p = 0,328$ ).

**Schlussfolgerung:** Die vorliegende Arbeit belegt bei Patienten mit Lungenkarzinom den signifikanten gewinnbringenden Einfluss des Phasengatings auf die PET-Quantifizierung. Dabei spielen sowohl die Lokalisation des Tumors als auch der Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung eine wichtige Rolle. Das Phasengating leistet für dieses Patientenkollektiv demnach einen entscheidenden Beitrag zur weiteren Optimierung der PET/CT.

## **Abstract**

### **The impact of a phase-based respiratory-gating on the quantification of the PET with regard to patients with lung cancer**

**Aim:** Over the past 15 years, PET/CT has proven to be a helpful diagnostic imaging procedure in clinical practice and has gained enormously in importance. However, there are challenges that need to be overcome by further developments. These include the patient's breathing, which leads to unavoidable, above all thoracic organ movements, resulting in an impairment of image quality during PET acquisition. Patients with pathologies in the thoracic region - especially lung carcinoma - are particularly affected. Since the long PET acquisition time prohibits a breath holding technique, respiratory gating has been the subject of numerous studies and has increasingly been proposed as a better alternative. Phase gating is one of those respiratory gating methods that can be used to address this problem.

This study analyzes the question to what extent phase gating has an influence on PET/CT quantification in patients with lung cancer. This question is analyzed depending on the localization (upper lobe, lower lobe) and the severity of the lung function restriction.

**Methods:** A total of 43 patients participated in this retrospective study. They had previously undergone a breath-triggered PET/CT examination. The recorded PET data sets were divided into six time intervals using the phase gating method, on the basis of which six sectional images were reconstructed according to their respective interval. Additionally, a reconstruction without consideration of the breath signal (3D-PET/CT) was performed. These two data sets served as the basis for the comparative evaluation of the 3D PET/CT and the phase gating PET/CT. The maximum and the mean standardized uptake value (SUV<sub>max</sub> and mSUV<sub>70</sub>) were determined with the aid of the manually applied VOI. The tumor volume was calculated using a semi-automatic, contrast-oriented algorithm developed at the Department of Nuclear Medicine (Schaefer et al., 2008). First, a general comparative analysis of the parameters was conducted. Second, the localization of the carcinoma (upper lobe, lower lobe) and the lung function of the patients were considered in the evaluation of the individual parameters.

**Results:** The SUV<sub>max</sub>, mSUV<sub>70</sub>, and volume of phase gating PET/CT and 3D PET/CT were statistically significantly different (Wilcoxon test, each  $p < 0.001$ ). The SUV of the phase gating PET/CT were higher than those of the 3D PET/CT. The percentage changes were  $10.20 \pm 11.58\%$  for the SUV<sub>max</sub> and  $9.03 \pm 12.12\%$  for the mSUV<sub>70</sub>

(arithmetic average  $\pm$  standard deviation). The determined volumes provided similar observations. 3D-PET/CT overestimated tumor volumes of almost all patients. Here the percentage change was  $-9.79 \pm 15.36\%$ .

In the next step, the influence of tumor localization was considered. The percentage changes between 3D PET/CT and phase gating PET/CT were mostly more pronounced in the lower lobe (SUVmax:  $13.31 \pm 15.16\%$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $13.04 \pm 15.40\%$ ; volume:  $-10.74 \pm 19.57\%$ ) than in the upper lobe (SUVmax:  $7.80 \pm 6.73\%$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $5.70 \pm 7.29\%$ ; volume:  $-9.00 \pm 11.16\%$ ). However, the difference was not statistically significant (Wilcoxon test, SUVmax:  $p = 0.191$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $p = 0.086$ ; volume:  $p = 0.332$ ).

Subsequently, the role of the severity of lung function impairment in patients was analyzed. In patients with impaired lung function (SUVmax:  $8.78 \pm 8.80\%$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $8.39 \pm 8.51\%$ ; volume:  $-11.83 \pm 14.15\%$ ) the percentage changes of the respective parameters were slightly below those of patients with physiological lung function (SUVmax:  $9.32 \pm 11.55\%$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $8.07 \pm 10.74\%$ ; volume:  $-8.86 \pm 18.35\%$ ). The difference also showed no statistical significance (Wilcoxon test, SUVmax:  $p = 0.534$ ; mSUV<sub>70</sub>:  $p = 0.213$ ; volume:  $p = 0.328$ ).

**Conclusion:** The present study demonstrates the significant profitable influence of phase gating on PET quantification. Both the localization of the tumor and the severity of the lung function restriction play an important role. Thus, phase gating makes a decisive contribution to the further optimization of PET/CT.



## 2. Einleitung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/Computertomographie (CT) hat aufgrund der Möglichkeit der kombinierenden nicht-invasiven bildgebenden Darstellung von Stoffwechselaktivität und anatomischer Strukturen gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren einen deutlichen Vorteil.

Die PET/CT ist eine inzwischen etablierte Methode. Während Deutschland im Jahr 2006 über insgesamt 80-100 PET/CT-Scanner verfügte, existierten zehn Jahre später bereits 130 Tomographen dieser Art. Dies entspricht einer Verteilung von ca. 631.000 Einwohner pro PET/CT-Gerät (europaweit: 1,7 Mio. Einwohner pro PET/CT-Scanner) (MOHNIKE et al., 2016). Dabei findet die PET/CT-Untersuchung vor allem im Bereich der Onkologie ihre Anwendung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Schwerpunkt auf den Einsatz der Fluor-18-desoxyglukose-PET/CT bei Patienten mit Lungenkarzinom gelegt. Zahlreiche Studien konnten bereits den Mehrwert der PET/CT im Rahmen der Diagnostik des Lungenkarzinoms belegen (VAN TINTEREN et al., 2002) (ALEXANDROU, 2013) (SAIF et al., 2010).

Bei der Bewertung von pulmonalen Strukturen mittels PET/CT stellt die Atembewegung eine besondere Herausforderung dar. Bedingt durch die Atembewegung zeigt das rekonstruierte PET-Bild die aufgenommene Struktur nicht nur in einer Position, sondern gibt eine Summe aller aufgenommenen Positionen wieder. Dies beeinflusst schlussendlich die Bildqualität.

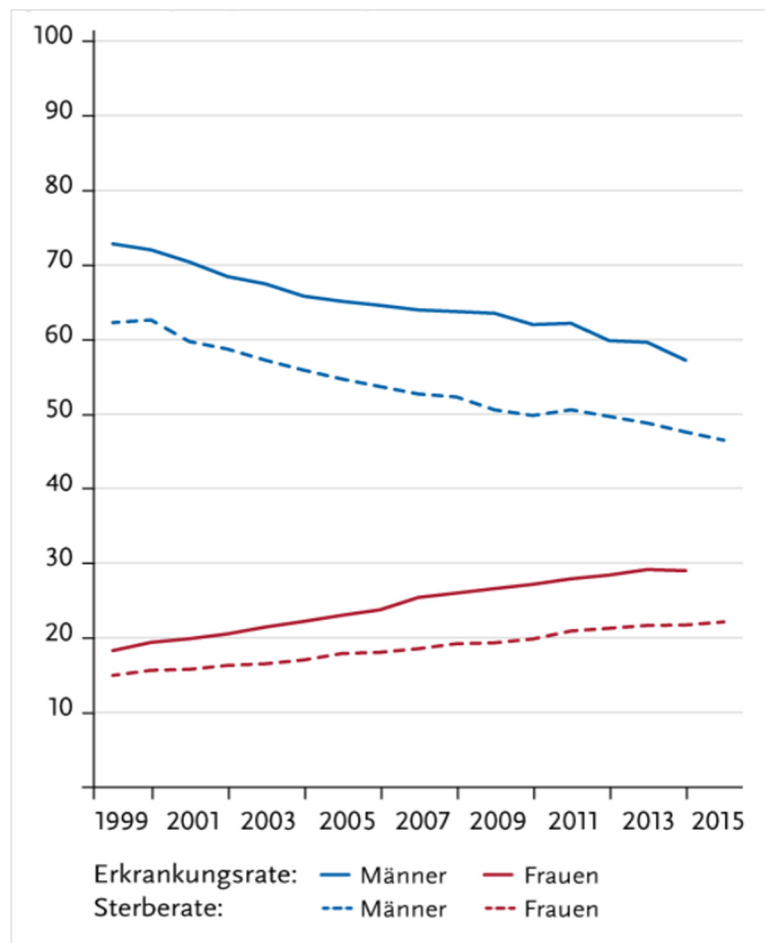
Das Atemgating soll dieser Problematik entgegenwirken, indem es die Komponente „Atmung“ als vierte Dimension berücksichtigt. Hierbei wird zwischen dem Amplituden- und dem Phasengating unterschieden - zwei Methoden, die sich hinsichtlich der Herangehensweise, wie die mit der Atemkurve synchronisierten PET-Datensätze für die weitere Quantifizierung eingesetzt werden sollen, unterscheiden. Während sich eine vergleichbare, parallele Studie dem Amplitudengating (AG) widmete, befasst sich die vorliegende Studie mit dem Phasengating (PG). Sie analysiert die Frage, inwieweit das Phasengating einen Einfluss auf die PET/CT-Quantifizierung hat.

### 3. Grundlagen

#### 3.1 Lungenkarzinom

##### 3.1.1 Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache. Weltweit zählt das Lungenkarzinom bei den Männern zur häufigsten malignen Erkrankung. Bei den Frauen folgt in dieser Kategorie das Lungenkarzinom dem Mammakarzinom an zweiter Position (STEWART et al., 2014). Europaweit leiden insgesamt 25% aller männlichen und 12% aller weiblichen Krebspatienten an einem Lungenkarzinom. Die Inzidenz liegt für beide Geschlechter bei 52/ 100.000 Personen/ Jahr (HEROLD et al., 2019). Laut der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) sowie der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) konnte in den letzten Jahrzehnten ein Wandel hinsichtlich der Inzidenzdifferenz zwischen Männern



**Abbildung 3.1** Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in absoluten Zahlen und nach Geschlecht, Deutschland 1999 - 2015 (CASPRITZ et al., 2017)

und Frauen beobachtet werden. So hat die Zahl an Neuerkrankungen bei den Männern Ende der 1980er Jahre ihren Höhepunkt erreicht und ist seitdem tendenziell rückläufig. Dagegen lässt sich bei den Frauen ein entgegengesetzter Trend erkennen (UKENA, SCHÖNFELD, 2018). Die Inzidenzrate der Frauen nimmt seit Mitte der 1980er-Jahre deutlich zu (GOECKENJAN et al., 2011) (NOVELLO et al., 2016) (Abbildung 3.1). Begründen lässt sich diese Entwicklung mit einem in den letzten Jahrzehnten zunehmenden Anteil an Raucherinnen. Bei sechs von zehn Frauen besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Lungenkarzinomerkrankung und dem aktiven Rauchen. Bei den Männern trifft dies in neun von zehn Fällen zu (CASPRITZ et al., 2017). Der aktive Tabakkonsum ist der mit Abstand größte Risikofaktor für das Entstehen des Lungenkarzinoms. Ein wichtiger Parameter ist hierbei vor allem die Dauer des Rauchens. Verunreinigte Luft, Passivrauchen, Radon in der Wohnung und die berufliche Exposition mit Karzinogenen wie unter anderem Asbest und Arsen sind in 9-15% der Fälle für eine Lungenkarzinomerkrankung verantwortlich (GOECKENJAN et al., 2011). Für die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate existieren je nach Studie verschiedene Angaben. Sie variiert im nordamerikanischen und europäischen Raum von 5,5% bis 15,7% (GOECKENJAN et al., 2011) (ALBERG et al., 2007). Laut den aktuellen S3-Leitlinien lag 2013 die relative 5-Jahresüberlebensrate in Deutschland für Frauen bei 21% und für Männer bei 16%. Der Verlauf der Erkrankung hängt unter anderem davon ab, in welchem Stadium sich das Karzinom zum Zeitpunkt der Diagnose befindet. In diversen Studien der letzten Jahrzehnte wurde untersucht, ob ein Früherkennungsscreening bei Hochrisikopatienten einen Einfluss auf die Mortalität bei Lungenkarzinom hat. Beispielsweise befasste sich die Nationale Lungenscreening-Studie (NLST) in den USA mit dieser Fragestellung. Die Studie untersuchte den Effekt von zwei verschiedenen Screeningmethoden für das Bronchial-Ca (low-dose Spiral-CT versus Röntgen-Thorax) bei starken Rauchern und ehemaligen starken Rauchern auf den Krankheitsverlauf. Die Ergebnisse zeigen eine reduzierte Lungenkarzinommortalität bei Hochrisikopatienten mit einem Niedrigdosis-CT-Screening (NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH et al., 2011) (OKEN et al., 2011). Es bleiben bislang aber noch einige offene Fragen zu klären, weshalb in Deutschland noch keine Screening Empfehlung ausgesprochen wurde (HORN et al., 2012) (GOECKENJAN et al., 2011) (UKENA, SCHÖNFELD, 2018).

### 3.1.2 Diagnostik

Ein Großteil der Patienten weist zum Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung bereits Symptome auf. Allerdings können diese Symptome in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium sehr verschieden sein (Tabelle 3.1).

Ausbreitungsgrad	Symptome und Befunde
<b>endobronchiales Wachstum</b>	Husten (8–75 %), Hämoptysen (6–35 %), Schmerz, Giemen (0–2 %), poststenotische Pneumonien, Dyspnoe (3–60 %), Stridor (0–2 %)
<b>intrathorakale Ausbreitung</b>	Thoraxschmerz (20–49 %), Heiserkeit, obere Einflusstauung, Horner-Trias, Pleuraerguss, Perikarderguss, Dysphagie, hochstehendes Zwerchfell, systemische Zeichen der Tumorerkrankung Gewichtsverlust (0–68 %), Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Fieber (0–20 %)
<b>extrathorakale Ausbreitung</b>	Knochenschmerzen (6–25 %), Kopfschmerzen, neurologische oder psychiatrische Auffälligkeiten, Querschnittslähmung, Hepatomegalie, pathologische Frakturen

**Tabelle 3.1** Symptome und Befunde des Lungenkarzinoms, sortiert nach dem Ausbreitungsstadium (in Anlehnung an (HAMMERSCHMIDT, WIRTZ, 2009) (SPIRO et al., 2007))

Neben der Anamnese stellen die klinische Untersuchung, die Laboruntersuchung und die Bildgebung weitere wichtige Säulen in der Diagnostik des Lungenkarzinoms dar. Dabei soll im Verlauf der Tumor histologisch gesichert, der Ausbreitungsgrad bestimmt (Staging) und im Hinblick auf mögliche Therapien, der Gesamtzustand des Patienten beurteilt werden.

#### 3.1.2.1 Histopathologische Diagnostik

Histopathologisch wird beim Lungenkarzinom zwischen dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) (78%) und dem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) (18%) unterschieden. Diese Unterscheidung ist für die Therapie von großer Relevanz. Das SCLC gehört zu den wenig differenzierten neuroendokrinen Tumoren und zeichnet sich im Gegensatz zum NSCLC durch eine hohe Zellteilungsrate mit einer hohen Wachstumsgeschwindigkeit aus. Die Raumforderung befindet sich in der Regel zentral im Thorax und ist endobronchial gelegen. Das NSCLC wird in das Adenokarzinom

(40%), das Plattenepithelkarzinom (25%) und das großzellige Karzinom (10%) unterteilt (TEH, BELCHER, 2014). Adenokarzinome liegen tendenziell vermehrt in der Lungenperipherie. Bei Nichtrauchern gehören sie zu den häufigsten Lungenkarzinomen. Plattenepithelkarzinome treten dagegen meist bei starken Rauchern auf und sind häufiger zentral zu finden. Großzellige Lungenkarzinome wiederum sind vermehrt in der Lungenperipherie lokalisiert und in der Regel schlecht differenziert (HORN et al., 2012). Für die pathologische Diagnosesicherung von Gewebe- bzw. Zellproben stehen der Medizin verschiedene Methoden zur Verfügung: die Bronchoskopie zur Durchführung einer Biopsie, einer Bürstung oder einer Bronchiallavage, zudem der endobronchiale Ultraschall (EBUS) in Kombination mit einer Feinnadelaspiration sowie die perkutane Biopsie, die Ergusszytologie und die Sputumzytologie. Die Sensitivität und Spezifität der genannten Untersuchungsmethoden hängen unter anderem von der Lokalisation, der Zugänglichkeit und der Größe des Tumors ab (YUNG, 2003). Rivera et al. konnte mittels einer Metaanalyse bestätigen, dass die flexible Bronchoskopie bei zentralen, endobronchialen Läsionen mit im Mittel 88% die höchste Sensitivität aufweist. Dabei spielt zusätzlich die Art der histologischen bzw. zytologischen Sicherung eine entscheidende Rolle. So hat beispielsweise die direkte Zangenbiopsie mit 74% eine weitaus höhere Sensitivität als die bronchoalveoläre Lavage (48%) (RIVERA et al., 2013).

Ähnliche Ergebnisse ergaben Studien zu peripher gelegenen Tumoren. Allerdings war hier die Bronchoskopie mit im Mittel 78% insgesamt weniger sensitiv als bei zentral gelegenen Tumoren. Die transbronchiale Biopsie ist wie bei den zentral gelegenen Tumoren mit einer Sensitivität von 57% sensitiver als die Bürstung (54%) und die Lavage (43%) (RIVERA et al., 2013).

Der EBUS ist besonders für zentral gelegene Herde geeignet. So weist diese Untersuchungsmethode in Studien bezüglich der Erkennung einer Tumorimpression bzw. -invasion eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von bis zu 100% auf. Zudem ist die zusätzliche transbronchiale Nadelaspiration (EBUS-TBNA) für das Staging der Lymphknotenstationen von großer Bedeutung (HERTH et al., 2002) (GU et al., 2009). Die Studie von Rivera et al. kam zudem zu dem Ergebnis, dass der radiäre EBUS (R-EBUS) durchaus Potential für die bronchoskopische Diagnostik peripherer Lungenherde hat (RIVERA et al., 2013) (SCHUHMANN et al., 2013).

Beim Verdacht auf eine Pleurakarzinose kann die Ergusszytologie wegweisend sein. Sie hat eine Sensitivität von 72% (RIVERA et al., 2013). Weit weniger invasiv ist die Sputumzytologie. Ihre Sensitivität und Spezifität ist dabei stark von der Methode der Sputumentnahme- und analyse, der Lokalisation sowie der Tumorgöße abhängig. So

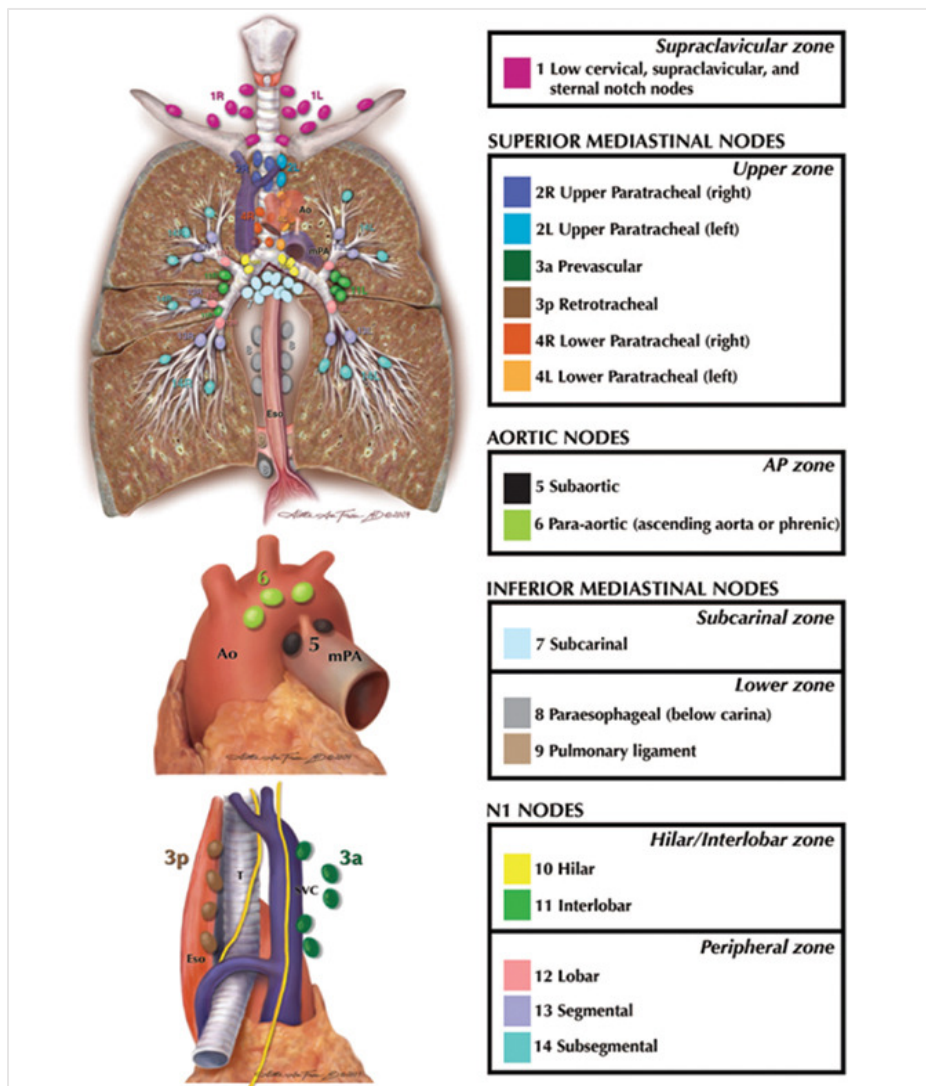
liegt die Sensitivität je nach Studie zwischen 42% und 97% und die Spezifität zwischen 68% und 100% (RIVERA et al., 2013) (SING et al., 1997) (ERKILIC et al., 2003).

Im Hinblick auf die zunehmende individuelle zielgerichtete Therapie (engl. targeted therapy) werden die gewonnenen Proben in der Regel vermehrt hinsichtlich ihrer histologischen Phänotypen und ihrer molekularen Merkmale untersucht (RIVERA et al., 2013).

### **3.1.2.2 Staging**

Inwiefern ein Lungenkarzinom resektabel ist, hängt von der lokalen Tumorausbreitung (T), dem Grad der Lymphknotenbeteiligung (N) und der Metastasierung (M) ab. Meist ist die Röntgenaufnahme des Thorax das bildgebende Verfahren, mit dem erstmals der Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms gestellt wird. Zur weiteren Abklärung erfolgt eine CT des Thorax und des Abdomens. Sie soll die Frage nach Größe und Infiltration in umliegende Strukturen klären (T-Staging). Die PET in Verbindung mit einer CT, die sog. PET/CT, eignet sich für den Nachweis von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Die PET/CT hat laut der Metaanalyse von Gould et al. hinsichtlich des mediastinalen Stagings eine mittlere Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 90% (GOULD et al., 2003) (SILVESTRI et al., 2007). Auffällige Lymphknoten müssen bei therapeutischer Relevanz in einer weiteren Untersuchung histologisch beispielsweise im Rahmen einer Mediastinoskopie gesichert werden. Für das Staging der Lymphknoten gibt es eine eigens entwickelte Nomenklatur, die für die Klärung der Operabilität eine entscheidende Rolle spielt. Die befallenen Lymphknoten werden in Abhängigkeit ihrer Lokalisation 14 Stationen zugeordnet (Abbildung 3.2) (CHHEANG, BROWN, 2013).

Das Lungenkarzinom metastasiert am ehesten in die Leber, in das Gehirn, in die Knochen und in die Nebenniere (HAMMERSCHMIDT, WIRTZ, 2009). Für die Darstellung von Hirnmetastasen hat die Magnetresonanztomographie (MRT) die höchste Sensitivität. In der achten Auflage der international gültigen TNM-Klassifikation, die 2016 durch die International Association of the Study of Lung Cancer (IASLC) veröffentlicht wurde, wird das Lungenkarzinom in die Stadien eins bis vier eingeteilt (Tabelle 3.2). Anhand der Stadien lassen sich Aussagen über mögliche Therapieoptionen und die Prognose machen (Tabelle 3.3).



**Abbildung 3.2** Lymphknotenstationen beim Staging des Lungenkarzinoms nach der International Association for the Study of Lung Cancer (CHHEANG, BROWN, 2013)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	größter Durchmesser < oder = 1cm
	T1b	größter Durchmesser > 1 oder < oder = 2 cm
	T1c	größter Durchmesser > 2 oder < oder = 3 cm
	T2	größter Durchmesser > 3 aber < oder = 5 cm <u>oder</u> Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina  Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	größter Durchmesser > 3 < oder = 4 cm
	T2b	größter Durchmesser > 4 < oder = 5 cm
	T3	größter Durchmesser > 5 aber < oder = 7 cm  Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, <u>oder</u> parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	größter Durchmesser > 7cm oder <u>mit</u> direkter Infiltration von Zwerchfell, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina  zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen  Pleura mit knotigem Befall  maligner Pleuraerguss  maligner Perikarderguss
	M1b	isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

**Tabelle 3.2** 8. Auflage der international gültigen TNM-Klassifikation der IASLC (GOLDSTRAW et al., 2016) (PAAS et al., 2017)



Stadium	TNM (8. Auflage)	5-Jahres-Überleben (%)
0	Tis N0 M0	>92
IA1	T1mi- T1a N0 M0	92
IA2	T1b N0 M0	83
IA3	T1c N0 M0	77
IB	T2a N0 M0	68
IIA	T2b N0 M0	60
IIB	T1a- T2b N1 M0 oder T3 N0 M0	53
IIIA	T1a- T2b N2 M0 oder T3 N1 M0 oder T4 N0-1 M0	36
IIIB	T1a- T2b N3 M0 oder T3 N2 M0 oder T4 N2 M0	26
IIIC	T3- T4 N3 M0	13
IVA	jedes T jedes N M1a oder M1b	10
IVB	Jedes T jedes N M1c	0

**Tabelle 3.3** Stadieneinteilung gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation (PAAS et al., 2017) (GOLDSTRAW et al., 2016)

### 3.1.2.3 Funktionelle Diagnostik

Die funktionelle Diagnostik bewertet den Allgemeinzustand des Patienten. Nicht selten leiden die Betroffenen an Begleiterkrankungen, die Ursache oder Folge des Lungenkarzinoms sind. Trotz eines intensiven Stagings ist ohne eine Lungenfunktionsdiagnostik nicht immer mit Sicherheit vorhersagbar, ob eine Lobektomie oder eine Pneumonektomie für eine ausreichende postoperative Restlungenfunktion durchführbar ist. Aus diesem Grund ist eine präoperative funktionelle Diagnostik unabdingbar. Im Rahmen einer Lungenfunktionsuntersuchung müssen im Vorfeld einige Parameter überprüft werden (HORN et al., 2012).

Für die funktionelle Lungendiagnostik ist in diesem Fall eine Spirometrie (kleine Lungenfunktion) ausreichend. Bei schlechten Werten erfolgt eine Zusatzdiagnostik unter anderem mit einer Lungenfunktionsszintigraphie. Mit der Spirometrie lassen sich sowohl statische Größen (z.B. Vitalkapazität), als auch dynamische Größen (z.B. Einsekundenkapazität) ermitteln. Dynamische Parameter sind im Gegensatz zu statischen Parametern vom zeitlichen Ablauf des Spirogramms abhängig (CRIEE et al., 2015).

Die Vitalkapazität (VC) bezeichnet das maximal mobilisierbare Lungenvolumen. Gemessen wird die VC während der langsamen Inspiration nach maximaler langer

Expiration. Verminderte VC-Werte können sowohl für eine restriktive Ventilationsstörung (z.B. Lungenfibrose), als auch für eine fortgeschrittene obstruktive Ventilationsstörung (z.B. COPD) sprechen. Neben der VC wird oftmals auch die forcierte Vitalkapazität (FVC) bestimmt. Sie entspricht dem Volumen, welches nach maximaler Inspiration auf einmal forciert ausgeatmet werden kann und ist immer kleiner als die VC. Das Volumen, das innerhalb der ersten Sekunde forciert ausgeatmet wird, wird hingegen als Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) bezeichnet. Gemessen wird dieser Wert nach langsamer tiefstmöglicher Inspiration. Das FEV<sub>1</sub> kann beispielsweise bei einer endo- oder exobronchialen Obstruktion herabgesetzt sein. Ein niedriger FEV<sub>1</sub>-Wert kann auch für eine Verminderung der Lungenretraktion oder eine Schwäche der Atemmuskulatur sprechen. Nicht selten ist der Wert bei hochgradigen Restriktionen vermindert (HEROLD et al., 2019). Anhand des FEV<sub>1</sub>-wertes, des Quotienten aus FEV<sub>1</sub> und FVC (Tiffeneau-Index) sowie der bestehenden Symptomatik kann eine Schweregradeinteilung vorgenommen werden. Die Deutsche Atemwegsliga sowie die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) empfehlen die in Tabelle 3.4 angegebenen Grenzwerte (DECRAMER et al., 2015) (VOGELMEIER et al., 2007). Eine weitere Unterteilung von A bis D berücksichtigt zudem die Exazerbationsrate des Patienten (ARAND, 2017). Für die vorliegende Studie spielt diese Einteilung von A bis D jedoch eine untergeordnete Rolle.

Des Weiteren kann zur Ermittlung der Diffusionskapazität der CO-Transferfaktor der Lunge (TLC<sub>CO</sub>) bestimmt werden. Der TLC<sub>CO</sub> beschreibt die alveokapilläre CO-Aufnahme pro Zeiteinheit und die Druckdifferenz (Einheit: ml/min\*kPa). Der TLC<sub>CO</sub> ist bei interstitiellen Lungenerkrankungen, die die Diffusionsstrecke verlängern oder die Diffusionsfläche reduzieren, erniedrigt (BONELLA et al., 2014). Für eine

Schweregrad	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEV <sub>1</sub>
0	normal	Normal
1 (leicht)	< 70%	>80%
2 (mittel)	< 70%	50 – 79%
3 (schwer)	< 70%	30 – 49%
4 (sehr schwer)	< 70%	< 30% oder <50% und chron. resp. Insuffizienz

**Tabelle 3.4** COPD-Einteilung nach Schweregrad der Obstruktion in der Spirometrie (VOGELMEIER et al., 2007)

Pneumonektomie sind eine FEV<sub>1</sub> von > 2l bzw. 80% des Normalwertes und ein TLCO von mindestens

60% notwendig. Bei einer FEV<sub>1</sub> von > 1,5l und einem TLCO von mehr als 60% kann noch eine Lobektomie vorgenommen werden (UKENA, SCHÖNFELD, 2018). Bei schlechteren Werten verbleibt als chirurgische Option meist eine mit weitaus häufigeren Komplikationen verbundene Segmentresektion bzw. eine atypische Resektion. Alternativ kommen in Abhängigkeit von der Tumorgröße und -lage ggf. auch nicht operative Therapieansätze in Frage (vgl. Kapitel 3.1.3) (HAMMERSCHMIDT, WIRTZ, 2009).

### **3.1.3 Therapie**

Bei der Therapie eines Lungenkarzinoms stehen abhängig vom Stadium verschiedene Optionen zur Verfügung. Die Operation und die Strahlentherapie zählen zu den lokalen Maßnahmen, während die Chemotherapie und die zunehmend zum Einsatz kommende Targettherapie zu den systemischen Anwendungen gehören. Häufig werden lokale und systemische Varianten kombiniert. Grundsätzlich wird zwischen der Therapie eines SCLC und eines NSCLC unterschieden. Im Fall eines Lungenkarzinoms mit gemischter Histologie aus einem SCLC und einem NSCLC soll das Karzinom wie ein SCLC behandelt werden (HAMMERSCHMIDT, WIRTZ, 2009).

#### **3.1.3.1 Therapie des SCLC**

Das SCLC zeichnet sich durch ein sehr aggressives bzw. schnelles Wachstum aus und metastasiert frühzeitig. Es befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oftmals in einem bereits fortgeschrittenen Stadium. Die Operation gehört deshalb nicht zu den Standardtherapiemethoden. Laut der S3-Leitlinie ist es lediglich im Stadium I und II sinnvoll, eine primäre Operation mit kombinierter Chemotherapie in Erwägung zu ziehen (GOECKENJAN et al., 2011). Allerdings ist diese Empfehlung bisher noch nicht durch randomisierte Studien gesichert worden. Im Stadium III erhalten die Patienten eine kombinierte Therapie, bestehend aus einer Chemotherapie (4 Zyklen Cisplatin/Etoposid) und einer Strahlentherapie. Das SCLC hat eine gute Ansprechrate auf die Erstlinienchemotherapie und die Strahlentherapie (HORN et al., 2012).

Dreiviertel aller Patienten mit SCLC befinden sich zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung bereits im Stadium IV. Für sie ist nur noch ein palliativer Ansatz, bestehend aus einer Polychemotherapie (z.B. Cisplatin, Etoposid) möglich. Eine zusätzliche Bestrahlung ist ausschließlich bei Hirn und-Skelettmetastasen und bei einer oberen Einflusstauung indiziert (HEROLD et al., 2019). Grundsätzlich sollte bei einer kompletten Remission

oder im Stadium I eine prophylaktische kraniale Bestrahlung durchgeführt werden. Durch diese Maßnahme konnte ein besseres Outcome nachgewiesen werden (SIMON et al., 2007).

### **3.1.3.2 Therapie des NSCLC**

Bei dem NSCLC wird im Allgemeinen eine primär chirurgische Therapie angestrebt. Im Stadium I und II ist die Tumor- und Lymphknotenresektion die Therapie der Wahl. Für das Stadium II wird zudem eine adjuvante Chemotherapie mit Platin und Vinorelbin empfohlen. Sollte der operative Eingriff nicht möglich sein, wird eine Strahlentherapie ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie empfohlen (SCOTT et al., 2007). Das Stadium IIIA ist ein sehr heterogenes Stadium. Bis zum Stadium IIIA<sub>3</sub> wird von den aktuellen S3-Leitlinien ein kuratives Vorgehen empfohlen. In der Regel folgt dem operativen Vorgehen eine sequenzielle Radiochemotherapie (ROBINSON et al., 2007). Sobald fixierte Lymphknotenbulks nachweisbar sind, wird per Definition von Stadium IIIA<sub>4</sub> gesprochen. Ab diesem Stadium sehen die Leitlinien ein palliatives Behandlungskonzept vor, meist bestehend aus einer platinbasierten Radiochemotherapie (GOECKENJAN et al., 2011) (HEROLD et al., 2019) (SOCINSKI et al., 2007) (SOCINSKI et al., 2013). Bei 40 bis 50% der Patienten liegt bei der Diagnosestellung bereits ein Stadium IV vor.

Die Therapieoptionen des NSCLC wurden in den letzten Jahren um diverse monoklonale Antikörper erweitert. Der Antikörper gegen „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) wie das Bevacizumab ist das erste First-line Präparat, das bei NSCLC und nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinomen in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen wurde (LOSANNO et al., 2016). Des Weiteren werden in der „Second-line“-Therapie beispielsweise die Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib oder Gefitinib therapeutisch angewendet. Inzwischen wurde die Palette der First- bzw. Second-line-Therapeutika um einige Präparate erweitert. So bieten beispielweise der „epidermal growth factor“-Rezeptor (EGFR) (Necitumumab, Afatinib), der „programmed death-receptor 1“ (PD-1) (Pembrolizumab) und das Onkogen B-RAF (Dabrafenib) unlängst neue Therapieansätze (RECK et al., 2016) (PLANCHARD et al., 2013) (PAZ-ARES et al., 2017) (THATCHER et al., 2015). Die Individualisierung der Therapie des Lungenkarzinoms wird sich in Zukunft weiter durchsetzen (HAMMERSCHMIDT, WIRTZ, 2009).

## **3.2 Positronen-Emissions-Tomographie**

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren, wie die MRT, das Röntgen oder die CT, eine Methode zur nicht-invasiven Erfassung von Stoffwechselfvorgängen und funktionellen Zusammenhängen.

Die PET hat Anfang der 90er Jahre Einzug in den klinischen Alltag gehalten. Die klinische Umsetzung der multimodalen Bildgebung in Form der PET/CT vollzog sich zehn Jahre später (SCHICHA, SCHOBER, 2017). Seitdem hat die PET deutlich an Bedeutung gewonnen. Das gilt für die Bereiche der Kardiologie, der Neurologie und vor allem für den Bereich der Onkologie. 80% aller PET-Untersuchungen sind auf onkologische Erkrankungen zurückzuführen (HERZOG, 2007).

### **3.2.1 Einsatzbereiche in der Onkologie**

Die Einsatzgebiete der PET/CT in der Onkologie sind sehr vielseitig und lassen sich weitestgehend in drei Bereiche gliedern: prätherapeutische Diagnostik, Therapiemonitoring und Rezidivdiagnostik (KRAUSE et al., 2007). Die folgenden Punkte beziehen sich auf die pulmologische Onkologie.

#### **3.2.1.1 Prätherapeutische Diagnostik**

Eine wichtige Komponente der prätherapeutischen Diagnostik ist das Staging. Die PET/CT ist hierfür ein gängiges und bewährtes Untersuchungsinstrument.

Die PET/CT eignet sich sehr gut für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen. Dies kann vor allem dann nützlich sein, wenn beispielsweise im Rahmen einer Röntgenuntersuchung ein unklarer Lungenrundherd erkannt wurde und dieser weiter abgeklärt werden soll (MADSEN et al., 2016) (SCHMIDT-HANSEN et al., 2014). Eine weitere Indikation für eine PET/CT-Untersuchung besteht, wenn sich ein Tumor zunächst durch seine Metastasen symptomatisch manifestiert, der Primärtumor aber noch unbekannt ist und identifiziert werden soll. Des Weiteren hat die PET/CT für die Strahlentherapieplanung einen hohen Stellenwert (FLECKENSTEIN et al., 2011). Dabei bedarf es einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen den Strahlentherapeuten und den Nuklearmedizinern. Bei der Durchführung der PET/CT-Untersuchung ist es besonders wichtig, dass der Patient mittels Lagerungshilfen und Raumlaser in die richtige Position gebracht wird. Mit Hilfe der Befunde kann schlussendlich das optimale Zielvolumen definiert werden (KRAUSE et al., 2007).

### **3.2.1.2 Therapiemonitoring**

Die Ansprechraten einer Chemotherapie können von Patient zu Patient stark variieren. Deshalb sollte der Therapieeffekt möglichst frühzeitig bewertet werden, um bei gutem metabolischen Ansprechen die Toxizität verringern und bei einer unveränderten Traceranreicherung die Therapie intensivieren zu können (WEBER, FIGLIN, 2007). Mit der PET/CT lässt sich dies am genauesten beurteilen. Durch die Chemotherapie kommt es zu einer Vernarbung des Tumorgewebes. Mittels einer CT kann dieses Granulationsgewebe nur sehr schwer von vitalem Tumorgewebe unterschieden werden. Die PET/CT hat eine im Vergleich dazu deutlich stärkere bilddiagnostische Aussagekraft (SCHICHA, SCHOBER, 2017). Zu dieser Erkenntnis kamen auch Pottgen et al., die in ihrer Studie untersuchten, inwieweit sich die PET/CT für das Monitoring einer neoadjuvanten (Radio)Chemotherapie eines NSCLC eignet. An der Studie nahmen insgesamt 50 Patienten im Stadium III A bzw. III B teil. Eine PET/CT-Untersuchung wurde jeweils direkt vor und nach der Induktionschemotherapie vorgenommen und eine letzte nach der anschließenden Radiochemotherapie. Insgesamt konnte nach der neoadjuvanten Therapie bei 37 der 50 Patienten der Tumor im Rahmen einer Thorakotomie operativ entfernt werden. Die relative Abnahme der Traceranreicherung in der PET/CT korrelierte hoch signifikant mit den Ergebnissen der histopathologischen Tumorgewebeuntersuchung (WEBER, FIGLIN, 2007) (POTTGEN et al., 2006).

### **3.2.1.3 Rezidivdiagnostik**

Die Untersuchungsbedingungen der Rezidivdiagnostik sind mit denen des Therapiemonitorings zu vergleichen. Das Gebiet ist unter Umständen voroperiert und aufgrund von Vernarbungen im Hinblick auf eine morphologische Gewebevermehrung eines Rezidivs mittels einer CT nur schwer beurteilbar. Zur weiteren Abklärung besteht die Möglichkeit einer Biopsie. Wenn diese aufgrund der Lokalisation des möglichen Rezidivs oder aufgrund einem zu großen Komplikationsrisiko nicht durchführbar ist, kann auf nuklearmedizinische Verfahren (z.B. PET/CT) zurückgegriffen werden (SCHICHA, SCHOBER, 2017). Die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine PET/CT nach einer durchgeführten palliativen Radio- oder Chemotherapie zum Ausschluss von Metastasen vor einer erneuten Thorakotomie (UKENA, SCHÖNFELD, 2018).

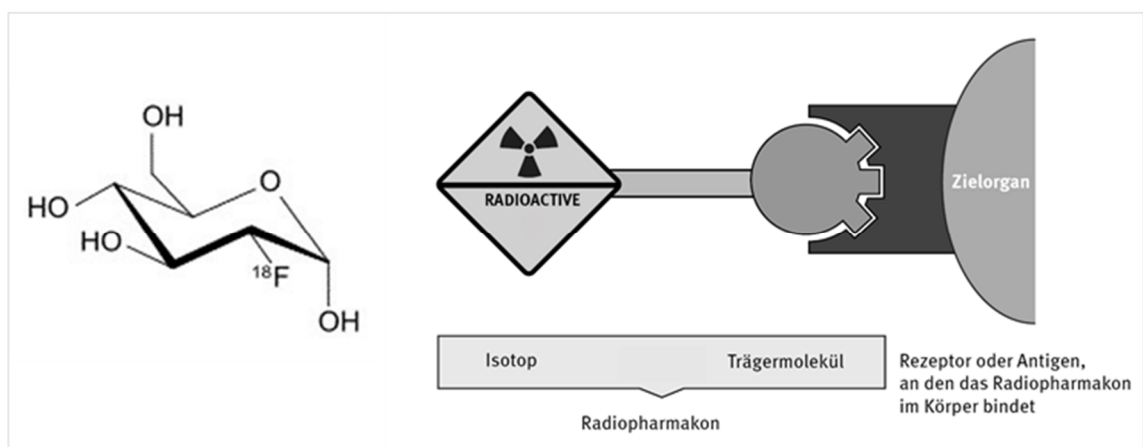
## **3.2.2 Technische Anforderungen und Funktionsweise**

### **3.2.2.1 Radiopharmakon <sup>18</sup>F-FDG**

Laut dem Bundesarzneimittelgesetz (AMG) §4 Absatz 8 werden radioaktive Pharmaka als Stoffe definiert, die „radioaktive Stoffe sind oder enthalten und ionisierende Strahlen

spontan aussenden und die dazu bestimmt sind, wegen dieser Eigenschaften angewendet zu werden; als radioaktive Arzneimittel gelten auch für die Radiomarkierung anderer Stoffe vor der Verabreichung hergestellte Radionuklide (Vorstufen)“ (VERBRAUCHERSCHUTZ, 2005).

Ein in der nuklearmedizinischen Diagnostik verwendetes Radiopharmakon bzw. Tracer besteht in der Regel aus zwei Komponenten: einem Pharmakon, das an eine Zielstruktur bindet (z.B. Rezeptor, Enzym) und somit darüber entscheidet, wie sich der Tracer im Körper verteilt und ein radioaktives Isotop, dessen Energie durch die Gammakamera bzw. bei  $\beta^+$ -Strahlern durch den Positronen-Emissions-Tomographen detektiert werden kann (BECKERT, VON HEINTZE, 2012).



**Abbildung 3.3**  $^{18}\text{F}$ -FDG-Molekül (links), typischer Aufbau eines Radiopharmakons aus Isotop und Trägermolekül (rechts), modifiziert (BECKERT, VON HEINTZE, 2012)

In der nuklearmedizinischen Diagnostik des Lungenkarzinoms ist das Radiopharmakon Fluordesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) sehr verbreitet. Es setzt sich aus dem Ligand Desoxyglukose und dem nicht natürlich vorkommenden Positronenstrahler Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) zusammen und ermöglicht dadurch die PET-Untersuchung (Abbildung 3.3). Bei diesem Tracer wird die Eigenschaft des erhöhten Stoffwechsels im Tumorgewebe und der damit verbundenen gesteigerten Glukoseaufnahme in die Tumorzellen genutzt (HERZOG, 2007). Das Radiopharmakon wird, nachdem es intravenös injiziert wurde, über Glukosetransporter (GLUT 1-5) in die Zellen aufgenommen. Dort wird das  $^{18}\text{F}$ -FDG im Glukosestoffwechsel mittels des Enzyms Hexokinase phosphoryliert. Während die unmarkierte Glukose weiter am Stoffwechsel teilnimmt, reichert sich die  $^{18}\text{F}$ -FDG in den Tumorzellen an (PAUWELS et al., 2000).

Dabei kann der Tracer nicht nur von besonders stoffwechselaktiven Tumorzellen aufgenommen werden, sondern auch von jeder anderen Körperzelle mit einem hohen

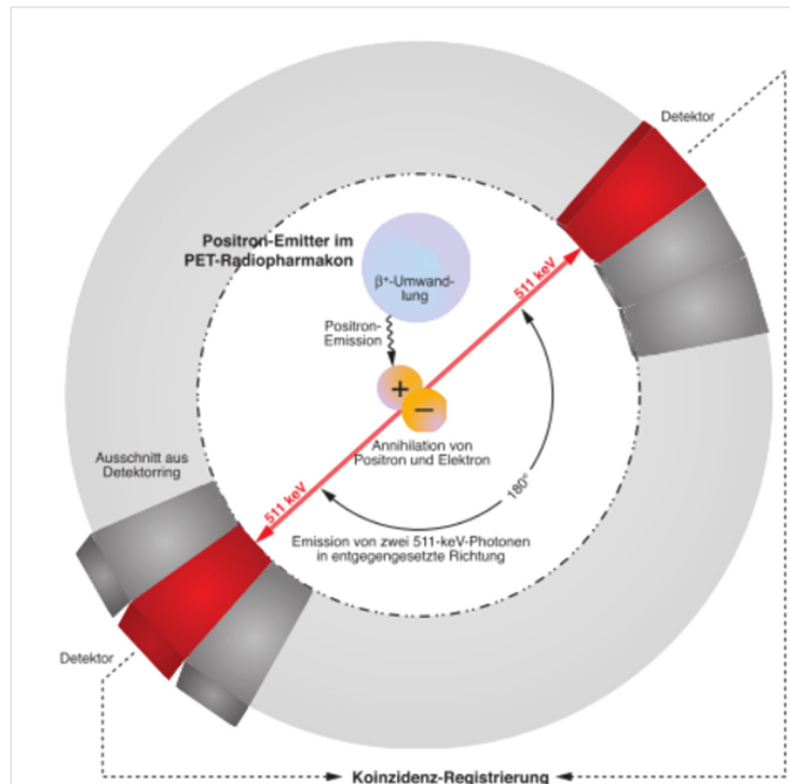
Glukosebedarf. Letztendlich hängt die Traceraufnahme von der Expression der GLUT 1- 5 und der Hexokinase ab. Dies kann zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen. Zellen, die sich beispielsweise in einem entzündlichen Prozess befinden, haben ebenfalls einen erhöhten Glukosestoffwechsel. Ebenso hat der Blutzuckerspiegel Einfluss auf die Sensitivität der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung. Ein erhöhter Blutzuckerspiegel vermindert im Allgemeinen die Aufnahme des Tracers in die Zellen und verfälscht das Untersuchungsergebnis. Die Untersuchung muss deshalb in allen Fällen am nüchternen Patienten durchgeführt werden (KNIEß, STEINBACH, 2009). Um dennoch zwischen benignen und malignen Strukturen unterscheiden zu können, kann eine zweizeitige Messung durchgeführt werden. Hier macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass benigne Strukturen im Laufe der Zeit eine Abnahme der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme aufzeigen, während sie bei malignen Strukturen zunimmt (CAPRIO et al., 2010) (MATTHIES et al., 2002).

$^{18}\text{F}$ -FDG (HWZ: 110min) ist nach wie vor das weltweit am meisten produzierte und in der Klinik am häufigsten verwendete PET-Radiopharmakon (KNIEß, STEINBACH, 2009) (SCHICHA, SCHOBER, 2017).



### 3.2.2.2 Funktionsweise

F-18 ist ein Atomkern, der einen relativen Protonenüberschuss aufweist und sich über den  $\beta^+$ -Zerfall umwandelt. Hierbei wird im Kern ein Proton in ein Neutron umgewandelt. Zeitgleich werden dabei ein Neutrino und ein Positron ausgesendet. Sobald das emittierte Positron (Antiteilchen) auf ein Hüllenelektron (Teilchen) trifft, kommt es zur Vernichtung (Annihilation) der beiden Teilchen. Hierbei wird die Masse von Teilchen und Antiteilchen in Energie umgewandelt ( $E=m \cdot c^2$ ), die in Form von zwei Gammaquanten



**Abbildung 3.4** Detektion der Annihilationsstrahlen durch gegenüberliegende Detektoren (HERZOG, 2007)

der Energie von je  $E = 511 \text{ keV}$  abgegeben wird. Diese sogenannten Vernichtungs- bzw. Annihilationsquanten entfernen sich in entgegengesetzter Richtung in einem Winkel von nahezu  $180^\circ$  voneinander. Das gleichzeitige Eintreffen der beiden Strahlen an zwei gegenüberliegenden Detektoren (Koinzidenz) kann vom PET-Scanner detektiert werden (Abbildung 3.4) (HERZOG, 2007) (SCHICHA, SCHOBER, 2017).

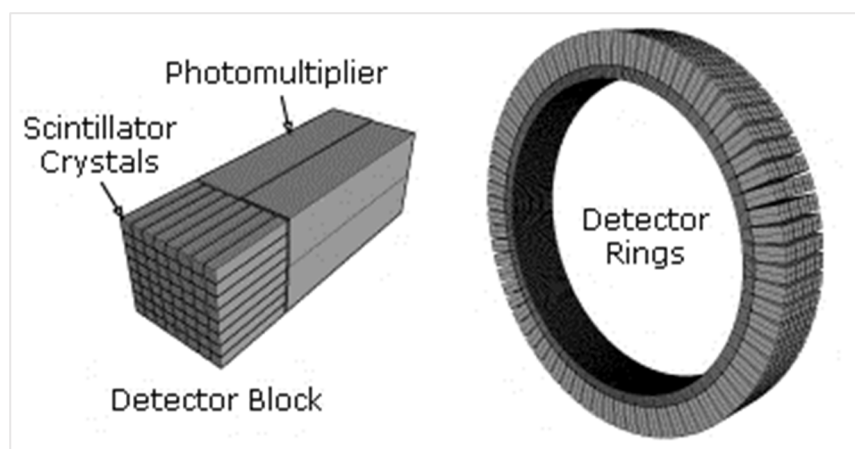
Zur gleichzeitigen Erfassung beider Gammastrahlen unter allen Winkeln besitzt der PET-Scanner ringförmig angeordnete Detektoren. Typische Positronen-Emissions-Tomographen haben bis zu 24 längs angeordnete Detektorringe mit je 384 Detektorelementen (SCHICHA, SCHOBER, 2017). Der Ort des Zerfalls liegt genau auf der Verbindungslinie zwischen den sich gegenüberliegenden Detektoren, die die beiden  $\gamma$ -Strahlen erfasst haben. Dabei sollte beachtet werden, dass der Annihilationsort nicht exakt dem Ort der Emission entspricht. Aufgrund einer kurzen Strecke, auf der das

Positron durch die umliegende Materie abgebremst wird, unterscheiden sich Annihilations- und Emissionsort um ein bis anderthalb Millimeter (mittlere freie Weglänge des Positrons) (KAMRAN, 2010) (SCHICHA, SCHOBER, 2017).

Die direkte Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren wird als line of response (LOR) bezeichnet. Der Detektor wandelt die Gammastrahlung in ein elektrisches Signal um. Hierzu wird zunächst die Strahlung im Kristall absorbiert und über die Szintillation in Photonen als sichtbares Licht umgewandelt. Im Photomultiplier wird das Szintillationslicht anschließend in ein elektrisches Signal umgewandelt. Bei den Detektoren handelt es sich um Szintillationsdetektoren mit Lutetiumoxyorthosilikat (LSO) als Szintillationskristall (MOHNIKE et al., 2007).

LSO hat im Vergleich zu anderen in Frage kommenden Ionenkristallen eine gute Lichtausbeute, sodass die Energieübertragung von  $\gamma$ -Quanten in Szintillationslicht eine gute Bilanz aufweist. Zudem ist die Abklingzeit verhältnismäßig kurz. Dadurch steigt das Szintillationslicht nur kurz an und sinkt dann wieder ab. Durch diesen kurzen Impuls ist das Kristallelement nach kurzer Zeit wieder für weitere einfallende  $\gamma$ -Quanten bereit. Des Weiteren hat LSO eine hohe Dichte und damit auch eine hohe Absorptionsrate. Diese Materialeigenschaften des Szintillators beeinflussen zusammen mit der zurückgelegten Wegstrecke des Positrons und der Größe der Kristalle das räumliche Auflösungsvermögen des Positronen-Emissions-Tomographen (KARP, 2002) (NUTT, 2002) (HERZOG, RÖSCH, 2005).

An die Szintillationskristalle angeschlossen, befinden sich Photonenmultiplier (PM) (Abbildung 3.5). Die Photokathode, eine lichtempfindliche Schicht der PM, ist in der Lage, bei Absorption der eintreffenden Lichtblitze, Elektronen zu emittieren. Diese Elektronen werden durch die zwischen Photokathode und Anode angelegte Hochspannung beschleunigt, nehmen dadurch Energie auf und können auf diese Weise

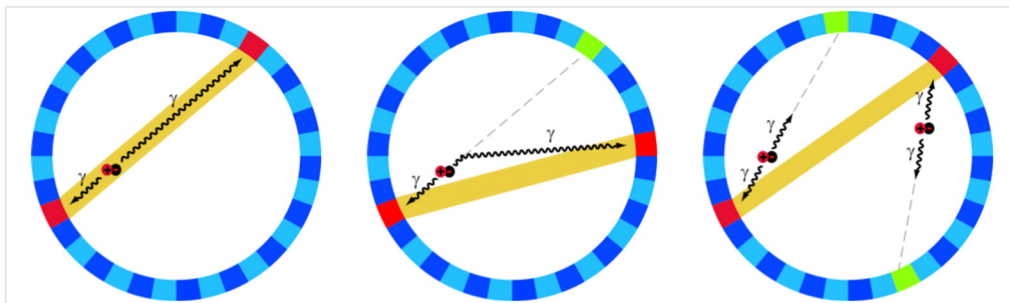


**Abbildung 3.5** PET-Detektoren, bestehend aus Szintillatorkristalle und Photomultiplier (MAUS, 2007)

Sekundärelektronen aus einer weiteren Elektrode (Dynode) aktivieren. Dieser Vorgang wird zu weiteren Dynoden so oft wiederholt, bis genug Elektronen für einen messbaren Impuls aktiviert sind. Das ursprüngliche Signal wird somit um das  $10^5$ fache bis  $10^9$ fache erhöht. Der gemessene elektrische Impuls weist eine Proportionalität zu den absorbierten  $\gamma$ -Strahlen auf (MOHNIKE et al., 2007). Die eingegangenen elektrischen Impulse werden im Anschluss weiterverarbeitet.

### 3.2.2.3 Datenverarbeitung und Koregistrierung von PET- und CT-Daten

Bei der Akquisition der Emissionsdaten werden neben den wahren Koinzidenzen auch Ereignisse als koinzident gemessen, die anderen Ursprungs sind und die Messdaten verfälschen. Hierbei zu nennen sind die gestreuten Koinzidenzen (Compton-Streuung) und die zufälligen Koinzidenzen (Randoms) (Abbildung 3.6). Diese Ereignisse müssen während der Datenverarbeitung korrigiert werden (HERZOG, 2007).



**Abbildung 3.6** Links: echte Koinzidenz, Mitte: gestreute Koinzidenz, rechts: zufällige Koinzidenz (RICHTER, 2007)

Zur Berechnung der wahren Aktivitätskonzentration im Gewebe muss neben der Berücksichtigung der zufälligen und der gestreuten Koinzidenzen auch eine Korrektur zur Schwächung der Strahlung in Materie vorgenommen werden. Die Schwächung der Strahlung wird verursacht durch Absorptionsprozesse (Photoeffekt), deren Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Körpertiefe ansteigt (MOHNIKE et al., 2007). Bei älteren Positronen-Emissions-Tomographen wurde eine separate Transmissionsmessung durchgeführt. Dabei wurde der Patient von einer oder mehreren Stabquellen umkreist. In der Regel kamen hierfür Positronenstrahler wie  $^{68}\text{Ga}$  zum Einsatz (STANDKE, 2002) (KRAMME, 2013). Die gegenüberliegenden Detektoren registrieren, wie viel von der ursprünglichen Strahlung noch vorhanden ist. Die Schwächung der Strahlung ist gewebeabhängig, sodass es für jedes Gewebe einen eigenen Schwächungskoeffizienten gibt (SCHICHA, SCHOBER, 2017). Die neuen Positronen-Emissions-Tomographen sind mit einem Computertomographen gekoppelt. Auf diese Weise wird keine separate interne Strahlungsquelle mehr benötigt.

Stattdessen werden die beinahe gleichzeitig mit dem Positronen-Emissions-Tomographen aufgenommenen Rohdaten des Computertomographen für die Schwächungskorrektur verwendet. Durch die Koregistrierung der PET- und der CT-Rohdaten kann zu den funktionellen Daten der PET ein anatomisches Korrelat geschaffen werden. Nach adäquater Durchführung der genannten Korrekturen (Korrektur der Randoms, Streukorrektur und Schwächungskorrektur) kann für jedes Volumenelement die entsprechende Aktivitätskonzentration angegeben werden (z.B. in Bq/ ml).

Aus den korrigierten Rohdaten können durch Anwendung iterativer Verfahren wie OSEM (ordered subset expectation maximization) oder mathematischer Rekonstruktionsverfahren z.B. FBP (Filtered Back Projection) Schnittbilder erzeugt werden, die die Verteilung der Aktivitätskonzentration in der Schicht beinhalten (DOLL et al., 2004) (RAZIFAR et al., 2005) (BOELLAARD et al., 2001). Letztendlich kann der berechnete Schichtstapel zu einem Ganzkörper-PET-Datensatz zusammengefügt werden. Dieser Datensatz kann in axialer, transversaler und sagittaler Ebene und im 3D-Rotationsmodus in Form eines reinen PET-, CT- oder eines fusionierten PET/CT-Bildes visualisiert werden (SCHICHA, SCHOBER, 2017) (KRAUSE et al., 2007).

#### **3.2.2.4 SUV - Parameter für die quantitative Auswertung**

Zur semi-quantitativen Beurteilung der <sup>18</sup>F- FDG-Aufnahme wird der „standardized uptake value“ (SUV) verwendet. Dieser dimensionslose Messwert definiert eine auf das Körpergewicht und die applizierte Aktivität normierte Aktivitätskonzentration:

$$(1) \text{ SUV} = \text{Aktivitätskonzentration [Bq/g]} * \text{Körpergewicht [g]} / \text{applizierte Aktivität [Bq]}$$

Der SUV bezieht sich dabei auf einen umschriebenen Bereich, die sogenannte „region of interest“ (ROI). In der Literatur wird die Festlegung auf einen Schwellenwert (z.B. 2,5), ab dem ein SUV als tumorverdächtig betrachtet werden kann, kontrovers diskutiert (LUPI et al., 2009) (FARID et al., 2015). Der SUV kann unter anderem durch zu hohe oder zu niedrige Blutzuckerspiegel, einen zu hohen oder zu niedrigen Körperfettanteil und einem verfrühten oder verspäteten Aufnahmezeitpunkt falsch hoch bzw. falsch niedrig eingeschätzt werden (NGUYEN et al., 2011) (KEYES, 1995) (NEHMEH et al., 2002a). Zudem sollte bei der Bestimmung des SUVs darauf geachtet werden, dass die Aktivitätskonzentration bei kleinen Rundherden nur ungenau bestimmt werden kann. In Abhängigkeit vom räumlichen Auflösungsvermögen (vgl. Kapitel 3.2.2.2) des Positronen-Emissions-Tomographen werden die SUV-Werte bei kleinen Läsionen unpräzise, was als „Spillover-Effekt“ bezeichnet wird. Dieser Effekt beschreibt das

Phänomen, dass eine Läsion mit einer hohen Aktivität an ihren Rändern nicht ausreichend von direkt benachbarten Bereichen mit weniger Aktivität abgegrenzt werden kann. Aufgrund der endlichen Auflösung des Systems, verteilen sich die gemessenen Impulse über mehrere benachbarte Pixel (spillover) und die Läsion hoher Aktivität wird als weniger aktiv wahrgenommen, während das umliegende Gebiet wiederum aktiver erscheint. Das hat zur Folge, dass der Rundherd fälschlicherweise größer und inaktiver interpretiert wird. Man spricht auch vom Partialvolumen-Effekt. Der SUV wird hier aufgrund des Partialvolumen-Effekts falsch-niedrig eingestuft. Je kleiner das zu untersuchende Objekt, desto mehr fällt der Partialvolumen-Effekt ins Gewicht (KOERT, 2013).

#### **4. Problemstellung**

##### **4.1 Beeinträchtigung der PET/CT-Bildgebung durch die Atembewegung**

Bei der Beurteilung von Rundherden im thorakalen Bereich hat die Atembewegung des Patienten einen erheblichen Einfluss auf die Bestimmung des SUVs. Letzten Endes wirkt sich die Atembewegung nicht nur auf thorakale Strukturen aus, sondern kann zudem die Bestimmung des SUVs abdomineller Organe beeinflussen. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Atemauslenkung in Abhängigkeit von der Lokalisation, dem Atemmuster und dem Gesundheitszustand des Patienten individuell verschieden sein kann (LANGEN, JONES, 2001). Die Atembewegung erfolgt vor allem in kраниokaudaler Richtung um ein bis drei cm bei ruhiger Atemlage und in liegender Position (DAOU, 2008). Bei gesunden Erwachsenen liegt die Respirationsrate in Ruhe bei etwa 15 Zyklen pro Minute. In Ruhe teilt sich der Atemzyklus in eine längere Expirationsphase und in eine etwa halb so lange Inspirationsphase.

Bei einem PET/CT-Scan werden in der Regel zunächst die CT-Daten gewonnen und im Anschluss daran die PET-Daten. Während die CT innerhalb weniger Sekunden aufgenommen wird, dauert der PET-Scan je nach Modell einige Minuten pro Bettposition. Daraus ergeben sich für die Datenakquisition in der PET/CT drei Artefaktquellen: Einerseits durch unterschiedliche Atemlagen zwischen dem CT- und PET-Scan, andererseits durch Atembewegungen während des PET- sowie CT-Scans.

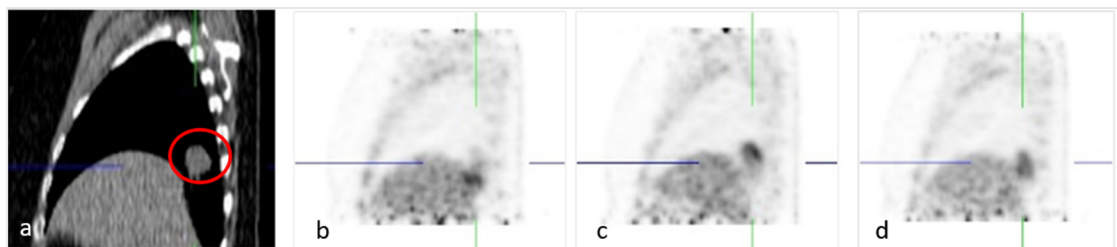
Auch wenn die CT-Aufnahme im Vergleich zur PET-Aufnahme relativ kurz andauert (15 Sekunden), wird sie je nach gewählter Akquisitionsmethode (z.B. mit oder ohne Atemkommandos) von der Atembewegung beeinflusst.



**Abbildung 4.1** Artefakt (Pfeil) aufgrund der Atembewegung (CT-Thorax, koronar) (PAN et al., 2007)

Dieser Effekt fällt insbesondere am Übergang von kranialen Leberabschnitten, Zwerchfell und unterem Lungenlappen ins Gewicht und kann durch die falsche Anordnung der transaxial aufgenommenen Schichtbilder zu Artefakten führen, die sowohl die Form als auch die Größe von Strukturen verfälscht (Abbildung 4.1) (PAN et al., 2007) (RIETZEL et al., 2005).

Bei der PET-Daten-Akquisition sind dem Patienten solche Atemkommandos aufgrund der mehrminütigen Aufnahmezeit (drei bis vier Minuten pro Bettposition (NEHMEH et al., 2007)) nicht zumutbar, sodass im PET-Datensatz alle Atemphasen enthalten sind (BÜTHER, 2015). Das rekonstruierte PET-Bild zeigt die aufgenommene Läsion dadurch nicht nur in einer Position, sondern gibt stattdessen eine Summe aller aufgenommenen



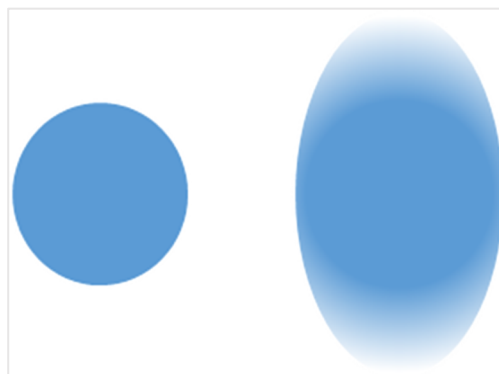
**Abbildung 4.2** Exemplarische Darstellung einer Raumforderung im rechten Unterlappen, PET/CT-Aufnahme des Thorax jeweils sagittal, (Pat.-Nr. 30):

- a) CT-Thorax
- b) PET des Thorax (Gate 1)
- c) PET des Thorax (Gate 3)
- d) PET des Thorax (Gate 5)

Positionen wieder. Dies beeinträchtigt zum einen die Bildschärfe, die Wahrnehmung der Läsionsgröße und deren Lokalisation, die Schwächungskorrektur und damit auch den SUV bzw. die Aktivitätskonzentration (KAWANO et al., 2008). Abbildung 4.2 zeigt eine exemplarische PET/CT-Aufnahme des Thorax (Pat.-Nr. 30). Im Fokus steht eine sich im rechten Unterlappen befindende thorakale Raumforderung, welche in Abbildung 4.2a rot markiert und in den Abbildungen 4.2b - d zentriert wurde. Die in den Abbildungen 4.2.b – d dargestellten PET-Aufnahmen wurden in verschiedenen Atemlagen durchgeführt (Gate 1, 3, 5; siehe Kapitel 4.2). Beim Vergleich dieser Abbildungen wird die Verlagerung der Raumforderung gerade auch bezüglich ihrer Position zur Leber je nach Atemlage klar ersichtlich.

#### 4.1.1 Einfluss auf die Größe, die Auflösung und auf den SUV

Die Zahl der registrierten Koinzidenzereignisse bleibt während der PET-Akquisition trotz der Atembewegungen unverändert. Allerdings werden die Ereignisse auf einer größeren Fläche verteilt wahrgenommen. Folglich wird das betroffene Objekt unscharf dargestellt und erscheint größer, als es in der Realität ist. Eine beispielsweise runde Struktur wird dadurch im rekonstruierten Bild als längsovale, verschmierte Läsion abgebildet. Gleichzeitig nimmt dadurch die Aktivitätskonzentration pro Pixel innerhalb der Läsion ab und der SUV wird fälschlicherweise als zu niedrig ermittelt. Der Kontrast zwischen Rundherd und Hintergrund wird reduziert (Abbildung 4.3). Von dieser Fehlinterpretation sind vor allem kleine Läsionen betroffen. Sie können durch die Atembewegung womöglich nicht vom Hintergrund unterschieden werden und werden folglich übersehen (NEHMEH et al., 2002b) (NEHMEH et al., 2002a). Dieser Effekt zeigt sich vor allem bei hohen Atemamplituden (KAWANO et al., 2008).



**Abbildung 4.3** Schematische Darstellung des Einflusses der Atembewegung auf die Tumorgöße

Die erschwerte Detektion kleiner Strukturen ist zudem der verminderten Auflösung geschuldet. Das resultierende Auflösungsvermögen (als Maß wird die full-width-at-half-maximum, FWHM angegeben) hängt zum einen von der Auflösung des PET-Systems ab (vgl. Kapitel 3.2.2.2), zum anderen aber auch von der Atemamplitude. Wie hoch der Einfluss der Atemamplitude ist, hängt wiederum vom Verhältnis der Auflösung des PET-Systems und der Höhe der Atemamplitude ab. Je geringer das Auflösungsvermögen des Positronen-Emissions-Tomographen und je kleiner die Atemamplitude, desto geringer ist der Einfluss der Atembewegung auf die tatsächliche Bildauflösung (DAOU, 2008).

#### **4.1.2 Effekt auf die Schwächungskorrektur und die Lokalisation**

In den neueren PET/CT-Modellen wird die Schwächungskorrektur zunächst auf Basis der CT durchgeführt, bevor die CT-Datensätze und die PET-Datensätze fusioniert werden. Wenn sich die Atemphase während der CT-Aufnahme wesentlich von der mittleren Atemphase der PET unterscheidet, kann es hierbei zu Problemen kommen (ERDI et al., 2004). Davon sind vor allem die unteren Lungenanteile und die davon kaudal gelegenen Organe betroffen. Dieser Umstand lässt sich darauf zurückführen, dass es hier auf relativ kleinem Raum sehr hohe Änderungen in den Schwächungskoeffizienten gibt (z.B. Übergang Lunge - Zwerchfell - Leber). Sollten diese CT-basierten Werte falsch zugeordnet werden, wird der SUV in diesen Bereichen über- oder unterschätzt. Wird er überschätzt, wurde die CT mit großer Wahrscheinlichkeit während tiefer Inspiration durchgeführt. Beispielsweise würden dann PET-Daten, die sich auf die Leber beziehen, mit den zu niedrigen Schwächungskoeffizienten der Lunge korrigiert werden (BÜTHER, 2015). Des Weiteren können Läsionen in den peripheren Lungenabschnitten aufgrund der fehlenden Deckungsgleichheit zwischen CT und PET fälschlicherweise anderen Organen bzw. Strukturen (z.B. Leber, Milz, Brustwand) zugeordnet werden (GOERRES et al., 2003).

#### **4.2 Atemgating als Lösungsansatz**

Die durch die Atembewegung verursachten Beeinträchtigungen können für den klinischen Einsatz der PET/CT erhebliche Konsequenzen haben. Beispielsweise würde für die Planung einer Strahlentherapie ohne Berücksichtigung der genannten Faktoren, das Zielvolumen zu groß berechnet werden oder beim Therapie-Monitoring unzuverlässige SUV-Daten gewonnen werden (DAOU, 2008).

In der Literatur finden sich zahlreiche Lösungsansätze zur Minderung des Einflusses der Atembewegung auf die PET/CT-Bildgebung. Am häufigsten wurde das Atemgating vorgeschlagen (BÜTHER, 2015) (VAN ELMPT et al., 2011).



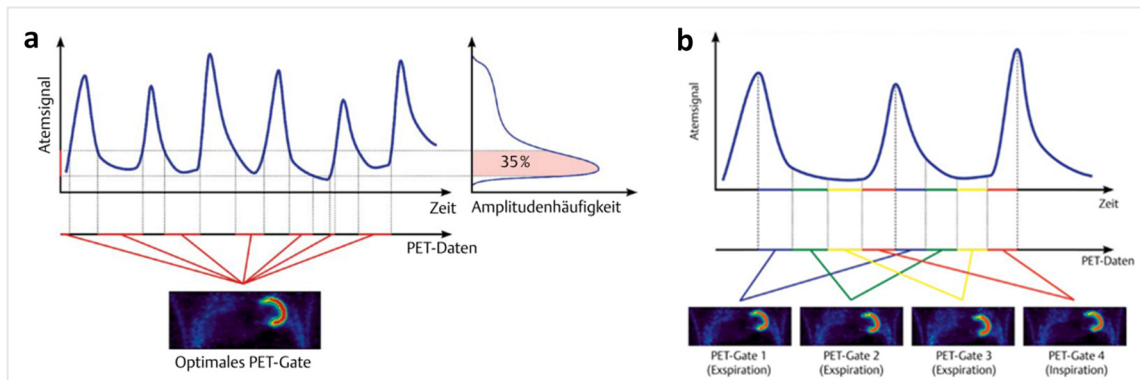
Beim Atemgating werden zeitgleich mit der PET-Datenaufnahme Atemsignale aufgezeichnet. Diese Atemsignale können im Anschluss mit den PET-Daten synchronisiert werden (BÜTHER, 2015).



**Abbildung 4.4** Aufzeichnung des Atemsignals mittels einer Infrarotkamera und entsprechenden Detektoren (UNKOWN, 2007)

Zur Aufzeichnung des Atemsignals stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. So kann das Atemsignal beispielsweise mittels eines Temperaturensors erfasst werden. In der Studie von Wolthaus et al. wurde der Sensor in eine Atemmaske eingeführt, die Mund und Nase bedeckt. Durch die Registrierung der Unterschiede zwischen der warmen Expirationsluft und der kalten Inspirationsluft konnte die Atemkurve des Patienten rekonstruiert werden (WOLTHAUS et al., 2005) (BOUCHER et al., 2004). Eine andere Möglichkeit der Atemsignalaufzeichnung bietet das sogenannte Real-Time-Position Management System (RPM). Das System arbeitet mittels einer Infrarotkamera, die am Ende des Patiententisches angebracht wird. Auf dem Abdomen des Patienten werden zwei kleine Infrarotreflektoren angebracht. Die Reflektoren liegen so, dass sie sich synchron zur Atembewegung des Patienten auf und ab bewegen (Abbildung 4.4). Die Auf- und Abbewegung der Reflektoren werden von der Infrarotkamera registriert und zur Berechnung der Atemkurve des Patienten genutzt (NEHMEH et al., 2002a) (BÜTHER, 2015).

Eine andere Methode errechnet die Atemkurve aus Messungen mittels Drucksensoren. Vor Beginn der PET-CT-Untersuchung wird dem Patienten auf Höhe des Zwerchfells ein Gürtel angelegt, der mit einem Drucksensor ausgestattet ist. Dieser Sensor nimmt die Änderung der Druckverhältnisse auf, welche durch Heben und Senken des Thorax während der Atmung entstehen. Aus diesen Druckunterschieden kann die Atemkurve rekonstruiert werden (VAN ELMPT et al., 2011). Die beiden letztgenannten Methoden machen sich die Tatsache zu Nutze, dass die Bewegungsamplitude der



**Abbildung 4.5** a) Amplitudengating und b) Phasengating im Vergleich (BÜTHER, 2015)

Thoraxoberfläche sehr eng mit der Bewegungsamplitude der inneren Organe korreliert (HESS et al., 2015).

Damit die PET-Datensätze mit der Atemkurve synchronisiert werden können, bedarf es einer Einteilung der Atemkurve in Intervalle. Auf diese Weise wird eine Struktur von Interesse nicht als Summe ihres Bewegungsablaufes dargestellt, sondern in einem geeigneten Intervall der Atemkurve bzw. des Bewegungszyklus fixiert. In wie viele und welche Intervalle die Atemkurve eingeteilt werden soll, hängt von der gewählten Methode ab. Grundsätzlich wird zwischen dem Amplitudengating und dem Phasengating unterschieden. Beim Amplitudengating wird das optimale Gate bestimmt, indem ein bestimmter Grenzbereich festgelegt wird. Er entspricht dem schmalsten Amplitudenintervall der Atemkurve und schließt 35% aller PET-Daten mit ein. Meist handelt sich dabei um die End-Expirationsphase (Abbildung 4.5a)

Bei der Anwendung des Phasengatings wird jeder Atemzyklus zeitlich in mehrere Phasen identischer Länge geteilt (Abbildung 4.5b, die vier Intervalle sind farblich auf der Abszisse gekennzeichnet: blau, grün, gelb und rot). Für jede Phase wird ein PET-Bild rekonstruiert. Als Triggersignale dienen die Punkte der maximalen Inspiration (BÜTHER et al., 2009) (BÜTHER, 2015).

Mit Hilfe des Atemgatings können letzten Endes alle PET-Rohdaten, die einem bestimmten Amplitudenintervall bzw. einer bestimmten Phase der Atemkurve angehören, selektiv gefiltert werden.

Zur Frage der idealen Anzahl an Gates kamen Dawood et al. zu dem Ergebnis, dass sich für das Amplitudengating acht und für das Phasengating sechs Gates am besten eignen (DAWOOD et al., 2009). Eine höhere Anzahl an Gates erhöht das Bildrauschen und hätte somit einen negativen Einfluss auf die Bildqualität (BÜTHER, 2015). Das Risiko, kleine Läsionen zu übersehen, wäre damit erhöht. Auf der anderen Seite würde eine kleinere Anzahl an Gates dazu führen, dass die durch die Atembewegung bedingten Artefakte deutlich zunehmen. Der ursprüngliche Nutzen des Atemgatings würde dadurch konterkariert werden.

Die Aussagen der vorliegenden Arbeit werden sich vorwiegend auf das Phasengating beziehen.

### **4.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Der vorliegenden Arbeit geht eine Studie der hiesigen Klinik für Nuklearmedizin voraus (SCHAEFER et al., 2013). Bei dieser Studie wurden 15 Patienten mit NSCLC in der 3D-PET untersucht und danach operiert, sodass der Tumor im Anschluss hinsichtlich seiner Größe und seines Volumens pathologisch untersucht werden konnte. Das in der Pathologie ermittelte Volumen wurde mit dem Volumen verglichen, welches in der PET bestimmt wurde. Zur Bestimmung des PET-Volumens wurde ein Algorithmus eingesetzt, der den Hintergrund-SUV und den mittleren SUV einer VOI (volume of interest), die über die 70% Isokontur gebildet wurde, als Parameter benutzt ( $mSUV_{70}$ ) (SCHAEFER et al., 2008) (SCHAEFER et al., 2013).

In der Studie konnte für Tumore im Unterlappen ein signifikanter Unterschied zwischen dem PET-Volumen und dem ermittelten Volumen der Pathologie beobachtet werden. Für Tumore im Oberlappen zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde vermutet, dass der Einfluss der Atmung auf die Volumenbestimmung in der PET bei Läsionen im Unterlappen stärker ausfällt als bei Läsionen im Oberlappen.

Diese These ist der Ausgangspunkt dieser Arbeit. Konkret sollte im Rahmen der Arbeit untersucht werden, inwieweit die Quantifizierung in der PET/CT für Patienten mit Raumforderungen in der Lunge durch die Atmung des Patienten beeinflusst wird. Es wurden atemgetriggerte PET-Daten aufgenommen, die einerseits unter Anwendung der Methode des Phasengatings in sechs PET-Datensätze rekonstruiert wurden, die den zeitlich unterschiedlichen Gates des Atemzyklus entsprechen. Andererseits erfolgte die Rekonstruktion der Schnittbilder ohne Berücksichtigung der Atemsignale (statische Emission, 3D-PET). Als Parameter wurden  $SUV_{max}$  und  $mSUV_{70}$  betrachtet. In einem weiteren Punkt sollte untersucht werden, in welchem Maße das in der PET bestimmte

Tumorvolumen durch die Atmung des Patienten beeinflusst wird. Beide Fragestellungen sollten in Abhängigkeit von der Lokalisation (Oberlappen, Unterlappen) und dem Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung betrachtet werden. Abschließend wurden die Ergebnisse der vorliegenden Phasengating-Studie mit den Ergebnissen einer parallelen Studie der hiesigen Klinik verglichen, welche sich mit dem Amplitudengating befasste. Des Weiteren wurde bei insgesamt 10 Patienten ein Vergleich der PET-Volumina mit den in der Pathologie bestimmten Volumina aus der eingangs erwähnten Studie vorgenommen (SCHAEFER et al., 2013).

## **5. Material und Methodik**

### **5.1 Patientenkollektiv**

In die PET/CT-Studie wurden primär insgesamt 50 Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum vom Januar 2013 bis April 2015 in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik in Homburg einer atemgetriggerten PET/CT-Untersuchung unterzogen. Entscheidend war dabei, dass die Untersuchung nach den Vorgaben der klinischen Routine durchgeführt wurde. Des Weiteren wurde im Vorfeld geklärt, ob diese Patienten theoretisch operabel wären. Der Einschluss in diese Studie setzte selbstverständlich das Einverständnis der jeweiligen Patienten voraus (Tabelle 5.4).

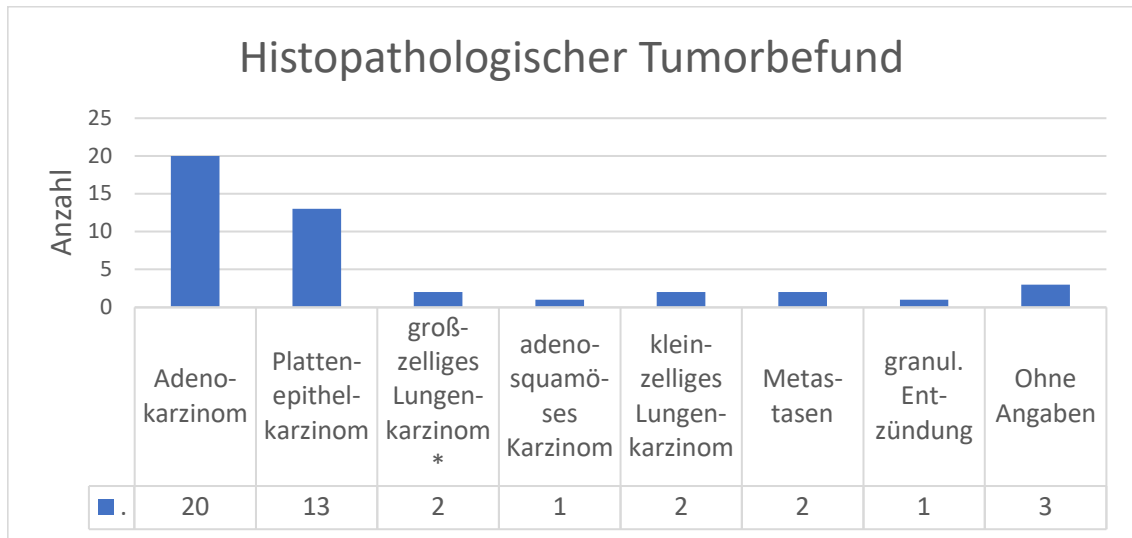
Von den 50 Patienten mussten insgesamt 7 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden (Tabelle 5.5). Bei den Patienten Nr. 22, 31 und 36 lag keine Übereinstimmung der PET- und der CT-Schnitte vor. Der Tumor von Patient Nr. 25 wurde in der 3D-FDG-PET/CT nur sehr flau angereichert. Aufgrund der geringen Tumorgröße hätte eine weitere Analyse mittels des ermittelten SUV-Wertes zu einer erhöhten Ungenauigkeit geführt (vgl. Kapitel 3.2.2.4). Zudem lässt sich der Tumor kaum vom Sternum abgrenzen. Bei den Patienten Nr. 8, 9 und 14 ergaben sich keine eindeutigen Atemkurven. Der Verlauf der jeweiligen Atemkurven war für die Verarbeitung der Daten nicht regelmäßig genug.

Die ermittelten Patientendaten wurden dem Picture Archiving and Communication System (PACS) und dem radiologischen Informationssystem (RIS) des Uniklinikums des Saarlandes (SAP ishmed-RAD RIS-System) entnommen. In Arztbriefen waren Informationen über die Tumorlokalisierung, die Histologie, das TNM-Stadium und Informationen über die Lungenfunktion enthalten. In einigen Fällen, in denen nicht alle Befunde vorhanden waren, wurden im Einvernehmen mit den betroffenen Patienten die jeweiligen Hausärzte kontaktiert, um die fehlenden Daten zu ergänzen.

Von den noch verbliebenen 43 Patienten waren 19 Personen weiblich und 24 Personen männlich. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 42 und

78 Jahren. Im Mittel waren die Patienten  $66 \pm 9,4$  Jahre alt. Die Indikationen für die PET/CT-Untersuchung waren verschieden.

Die Patienten erhielten die PET/CT-Untersuchung zum Staging bzw. Re-Staging, für das Therapiemonitoring oder für die Rezidivdiagnostik. Bei einem Patienten (Nr.3) wurden in der Studie beide vorliegenden Rundherde berücksichtigt.



**Abbildung 5.1** Patientenkollektiv aufgeschlüsselt nach den jeweiligen pathologischen Tumorbefunden, „ohne Angaben“ = 3 Patienten ohne vorliegende Pathologie-Befunde, \*nicht näher bezeichnet

Den pathologischen Befunden nach lagen folgende maligne Grunderkrankungen vor (Abbildung 5.1): Adenokarzinom der Lunge (n=20), Plattenepithelkarzinom der Lunge (n=13), Metastasen (n=2, 1x kolorektales Karzinom, 1x Sarkom), großzelliges Lungenkarzinom (n=2), adenosquamoses Karzinom (n=1), kleinzelliges Lungenkarzinom (n=2). Bei einer Patientin (Nr.33) konnte histopathologisch eine granulomatöse Entzündung mit zentralen Nekrosen nachgewiesen werden. Bei insgesamt 3 Patienten lagen keine Pathologie-Befunde vor.

Hinsichtlich des UICC-Tumorstadiums waren innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs von IA bis IV alle vertreten (Tabelle 5.1). Die beiden Patienten (Nr. 23, 28) mit Lungenmetastasen wurden in der Ermittlung des Tumorstadiums nicht berücksichtigt, da für deren jeweiligen malignen Grunderkrankungen (Spindelzellsarkom, kolorektales Karzinom) andere Stadieneinteilungen vorgegeben sind (POX et al., 2014). Bei 11 Patienten waren keine vollständigen Angaben zum TNM-Staging vorhanden, weshalb keine Stadium-Zuteilung möglich war.

Stadium	Anzahl der Patienten
IA	4
IB	5
IIA	2
IIB	4
IIIA	7
IIIB	2
IV	7

**Tabelle 5.1** UICC- Tumorstadien für 31 Patienten des Kollektivs, 2 Patienten mit Metastasen, 11 Patienten ohne Angaben zum UICC-Stadium - Erläuterung siehe Text

In Bezug auf die Tumorlokalisierung wurde zwischen Ober- und Unterlappen, rechts und links sowie peripher und zentral unterschieden. 18 der 44 Tumore waren in der linken Lunge, 24 in der rechten Lunge und 2 mediastinal lokalisiert. Für die spätere Auswertung war vor allem die Differenzierung zwischen Ober- und Unterlappen von Bedeutung. Insgesamt konnten 24 der Lungentumore dem Oberlappen zugeordnet werden und 20 der Tumore dem Unterlappen (inkl. Lungenmetastasen). Tabelle 5.2 gibt einen Überblick über Lokalisation der Raumforderungen.

Lage	Oberlappen	Unterlappen	gesamt
zentral	8	7	15
peripher	16	13	29
gesamt	24	20	44

**Tabelle 5.2** Tumorlokalisierung

Die Patienten mussten sich im Verlauf der Tumordiagnostik einer Lungenfunktionsuntersuchung unterziehen. Zu den bestimmten Parametern gehören unter anderem die FVC, das FEV<sub>1</sub> sowie die VC.

Für chronische Lungenerkrankungen veröffentlichte die Deutsche Atemwegsliga 2007 die Richtlinien zur Schweregradeinteilung der Lungenfunktionseinschränkung. Sie entsprechen den Vorgaben der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (VOGELMEIER et al., 2007) (DECRAMER et al., 2015) (vgl. Kapitel 3.2.2.3).

Tabelle 5.3 gibt die Schweregradverteilung innerhalb des Patientenkollektivs wieder.

<b>Schweregrad (GOLD)</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
<b>0 (Risikogruppe)</b>	20 (+1*)
<b>1 (leicht)</b>	1
<b>2 (mittel)</b>	8
<b>3 (schwer)</b>	2
<b>4 (sehr schwer)</b>	0
<b>Ohne Angaben zur LUFU</b>	12

**Tabelle 5.3** Schweregradeinteilung, \*Patient mit zwei Läsionen

In Fällen, in denen der Quotient aus FEV<sub>1</sub> und FVC deutlich über 70% und der FEV<sub>1</sub>-Wert unter 80% lag, erfolgte die Einteilung anhand des FEV<sub>1</sub>/FVC-Quotienten (Pat.-Nr. 2, 34, 44) (DAOUK et al., 2015). Bei insgesamt 12 Patienten lagen keine Lungenfunktionsbefunde vor.

Tabelle 5.4 dient der übersichtlichen Darstellung der Patientencharakteristik. Tabelle 5.5 stellt die von der Studie ausgeschlossenen Patienten mit ihren jeweiligen Charakteristika dar.

Pat.- Nr.	Ge- schl.	Alter	Grunder- krankung	Lokalisation		Stadium (UICC)	Lufu GOLD
1	W	70	Adenokarzinom	OL	zentral	IIIA	0
2	M	72	Großzelliges Lungenkarzinom	OL	peripher	IB	0
3	M	75	Plattenepithel- karzinom	UL	zentral	IV	0
(4*)	M	75	Plattenepithel- karzinom	UL	peripher	IV	0
5	M	68	Adenokarzinom	OL	peripher	-	0
6	M	60	Kleinzelliges Lungenkarzinom	UL	zentral	-	3
7	W	59	Adenokarzinom	UL	peripher	IB	-
10	W	69	Adenokarzinom	UL	peripher	IIA	0
11	M	62	-	UL	peripher	IA	-
12	W	68	Plattenepithel- karzinom	UL	zentral	-	0
13	W	75	Adenokarzinom	OL	zentral	IV	0
15	W	42	Adenokarzinom	UL	zentral	IIB	0
16	W	62	Adenokarzinom	UL	peripher	-	0
17	W	55	Adenokarzinom	OL	zentral	IIIB	0
18	W	73	Adenokarzinom	OL	peripher	-	0
19	M	71	Adenokarzinom	OL	peripher	IV	0
20	M	78	Plattenepithel- karzinom	UL	peripher	IB	2
21	M	64	Plattenepithel- karzinom	UL	zentral	IB	2
23	M	73	Metastase	OL	peripher	-	1
24	M	55	Adenokarzinom	OL	peripher	IIB	2
26	W	52	Adenokarzinom	OL	peripher	-	3
27	M	76	Adenokarzinom	UL	peripher	IV	0
28	M	78	Metastase	UL	peripher		0
29	M	75	Plattenepithel- karzinom	OL	zentral	-	0
30	W	74	Adenokarzinom	UL	zentral	IIIA	-
32	M	72	Adenokarzinom	UL		IV	2



Pat.-Nr.	Ge-schl.	Alter	Grunderkrankung	Lokalisation		Stadium (UICC)	Lufu GOLD
33	W	49	Granulomatöse Entzündung	OL	peripher	IIIA	-
34	M	59	Plattenepithelkarzinom	OL	peripher	IA	0
35	M	70	Adenokarzinom	UL	peripher	IIB	0
37	W	59	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	OL	zentral	IIIA	-
38	M	57	Adenosquamoses Karzinom	OL	peripher	IIIB	0
39	M	53	Adenokarzinom	OL	peripher	IIIA	-
40	M	73	Plattenepithelkarzinom	OL	zentral	IIIA	-
41	M	61	Adenokarzinom	UL	peripher	IIIA	2
42	M	74	Plattenepithelkarzinom	OL	peripher	IIA	2
43	W	59	Plattenepithelkarzinom	UL	zentral	IIB	-
44	W	77	Adenokarzinom	UL	peripher	IA	0
45	W	78	Plattenepithelkarzinom	OL	Peripher	IIIA	0
46	M	63	Plattenepithelkarzinom	OL	peripher	-	-
47	W	56	Adenokarzinom	UL	peripher	IA	-
48	W	60	Plattenepithelkarzinom	OL	zentral	IB	2
49	M	78	-	OL	zentral	IV	2
50	W	54	Kleinzelliges Lungenkarzinom	OL	peripher	-	-
51	M	77	-	OL	peripher	-	-

**Tabelle 5.4** Patientenkollektiv, OL = Oberlappen, UL = Unterlappen, \*Pat. Nr.4 = Pat. Nr.3, „-“ = keine Angaben

Pat.-Nr.	Ge-schl.	Alter	Grunderkrankung	Lokalisation	Stadium (UICC)	Stadium (GOLD)	Begründung für Ausschluss
8	W	63	Metastase*	OL	-	-	Keine eindeutige Atemkurve
9	M	71	Metastase*	OL	-	-	Keine eindeutige Atemkurve
14	W	75	-	OL	-	-	Keine eindeutige Atemkurve
22	M	71	Plattenepithelkarzinom	OL	IA	2	Keine Übereinstimmung der PET-& CT-Datensätze
25	M	66	Adenokarzinom	UL	IV	2	Tumor zu klein
31	W	50	Adenokarzinom	OL	IV	-	Keine Übereinstimmung der PET-& CT-Datensätze
36	W	66	Plattenepithelkarzinom	UL	IA	0	Keine Übereinstimmung der PET-& CT-Datensätze

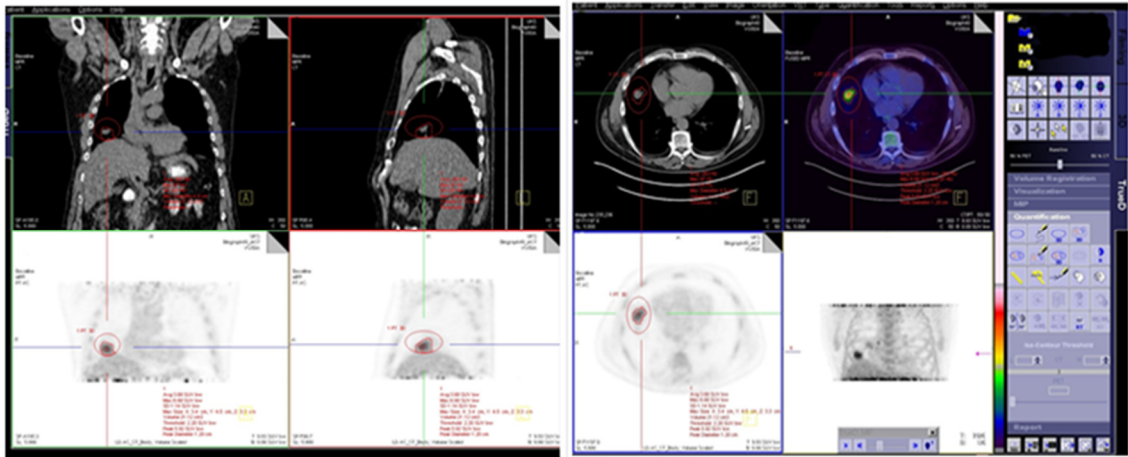
**Tabelle 5.5** ausgeschlossenes Patientenkollektiv, OL = Oberlappen, UL = Unterlappen, \*Metastasen eines malignen Melanoms, „-“ = keine Angaben, Erläuterungen siehe Text

## 5.2 Datenanalyse

Die Patienten sollten bis vier Stunden vor der Untersuchung nüchtern sein. Ihr Blutzuckerwert sollte die Marke von 150mg/dl nicht übersteigen. Es wurde darauf geachtet, dass die Harnblase unmittelbar vor der Untersuchung entleert wurde. Nach Entfernung von Metallteilen (z.B. Zahnprothesen) positionierte sich der Patient in Rückenlage auf dem Scantisch. Die Arme wurden über den Kopf genommen. 90 Minuten nach der intravenösen Injektion von  $^{18}\text{F}$ -FDG (3MBq pro kg Körpergewicht) wurde zunächst ein Topogramm erstellt, durch das der Scanbereich bestimmt werden konnte. Die Untersuchungen erfolgten an einem Biograph® mCT 40-PET/CT-Scanner (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA). Der CT-Scan diente der Schwächungskorrektur der Emissionsdaten und als anatomische Orientierung. Die Akquisition erfolgte in kranio-kaudaler Richtung vom Schädeldach bis zur Mitte des Oberschenkels (21,4cm pro Bettposition à 2 Minuten). Die schwächungskorrigierten 3D-PET-Schichtbilder wurden mit Hilfe der OSEM 3i24s-Methode rekonstruiert (3 Iterationen und 24 Teilmengen) (HUDSON, LARKIN, 1994). Die Atemsignale wurden mittels eines Monitorsystems (RMNO) und eines Drucksensors, der in einem abdominell angelegten Gurt integriert war, generiert (AZ-733 V; Anzai Medical Corporation, Tokyo, Japan). Vor der Akquisition wurden mit dem Patienten einige Atemzyklen geübt, sodass die Atmung während der Aufnahme möglichst gleichmäßig war. Insgesamt verlängerte sich die Datenakquisition durch die Atemtriggerung um acht Minuten.

Die 3D- und 4D-PET/CT-Rohdatensätze lagen zu Beginn der Studie bereits vor und wurden im Verlauf retrospektiv bearbeitet und ausgewertet. Die Datensätze PET Lung OSEM 3i24s für die 3D-PET, Lung LMPG für die 4D-Phasen-PET und LD CT WF 5,0 B30f für die low-dose-CT-Aufnahmen waren die Ausgangsdateien, auf die sich alle weiteren Arbeitsschritte bezogen.

Die CT- bzw. die PET-Aufnahmen waren innerhalb des Arbeitsfensters des Softwarepakets TrueD (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA) jeweils in transversaler, sagittaler und koronaler Ebene dargestellt. Zudem waren das PET/CT-Fusionsbild in transversaler Ebene und der PET-Datensatz zusätzlich in einer 3D-maximum intensity-Projektion zu sehen (Abbildung 5.2).



**Abbildung 5.2** Arbeitsfenster des Softwarepakets TrueD (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA)

Aus den schwächungskorrigierten Schnittbildern wurde das Volumen des Tumors über einen semi-automatischen, kontrastorientierten Algorithmus bestimmt, der an der hiesigen Klinik für Nuklearmedizin entwickelt worden war (Gleichung 2) (SCHAEFER et al., 2008).

$$(2) \quad TS = 0,37 * mSUV_{70} + 0,76 * \text{Background}$$

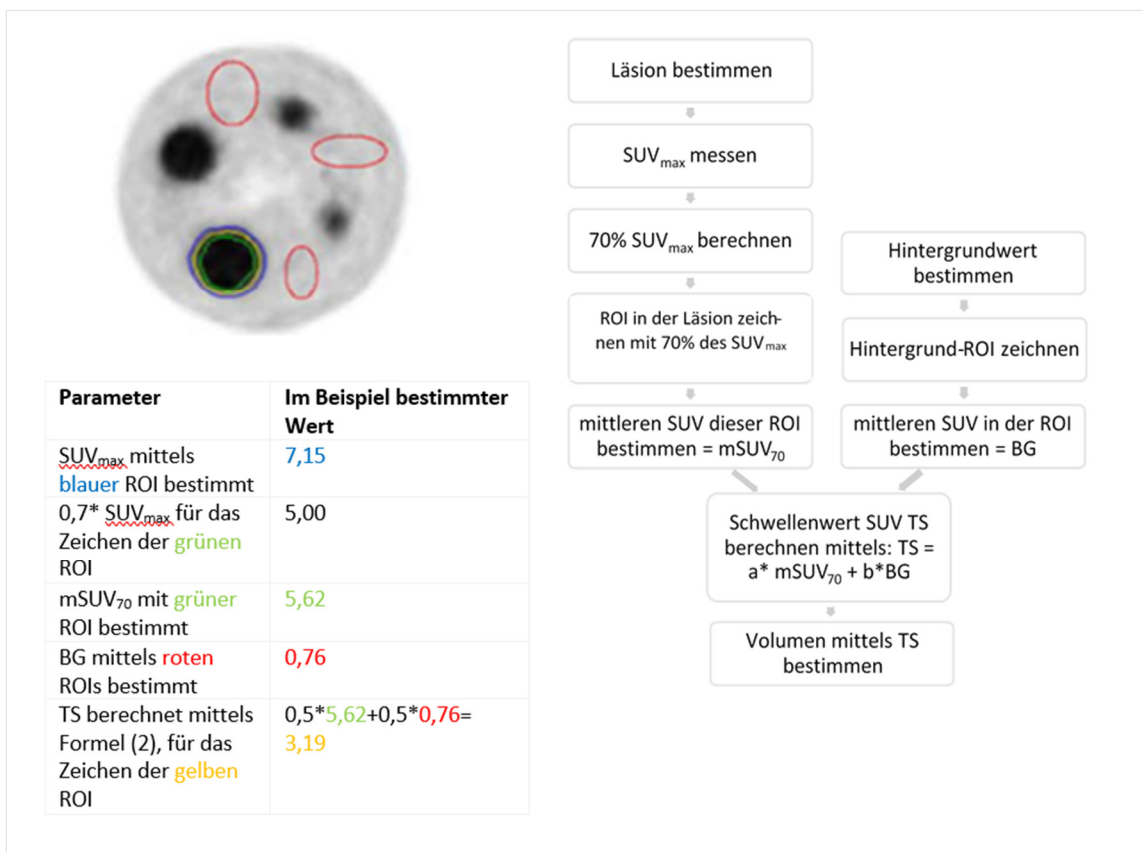
Der ermittelte Schwellenwert (threshold, TS) diente der Generierung des Tumorumfanges. Die Gleichung enthält zwei Parameter. Der  $mSUV_{70}$  entspricht dem mittleren SUV innerhalb des Tumors (70% des  $SUV_{max}$ ). Der Background (BG, Hintergrund) hingegen bezieht sich auf den SUV des Gewebes, das den Tumor umgibt. Die Werte 0,37 und 0,76 sind spezifisch für das PET/CT-System und die dazugehörige Software und wurden in vorausgegangenen Phantommessungen bestimmt (SCHAEFER et al., 2012).

Im ersten Schritt wurde ein Volumen durch manuelles Einzeichnen einer VOI erstellt, die den Tumor vollständig einschloss (Maske). Dabei musste darauf geachtet werden, dass sich ausschließlich der Tumor und keine anderen Strukturen innerhalb der VOI befanden. Innerhalb dieser Maske wurde zunächst der  $SUV_{max}$  bestimmt. Im nächsten Schritt wurde innerhalb der Maske durch einen festgelegten Schwellenwert von 70% des  $SUV_{max}$  eine Isokontur generiert. Für diese VOI wurde der mittlere SUV ( $meanSUV_{70\%}$ ) bestimmt.

Für die Ermittlung des BGs wurde in einem homogenen Bereich der kontralateralen läsionsfreien Lunge eine VOI gelegt, die sich auf Höhe des Tumors befand. Zur Berechnung des mittleren Hintergrund-SUVs wurden alle Voxel innerhalb der VOI

berücksichtigt. Der ermittelte mittlere SUV entsprach dem mittleren SUV des Tumorhintergrundes. Somit waren beide Parameter bekannt, sodass der Schwellenwert (TS) berechnet und in einem weiteren Schritt das Tumervolumen bestimmt werden konnte (SCHAEFER et al., 2008) (SCHAEFER et al., 2012).

Die Anwendung des Algorithmus zur SUV<sub>max</sub>-, mSUV<sub>70</sub> und Volumenbestimmung wurde sowohl für den PET OSEM 3i24s-3D-Datensatz, als auch für den Lung LMPG-Phasengating-Datensatz angewendet. In einer weiteren mit der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Studie wurde anstelle des Phasengatings das Amplitudengating untersucht. Hierfür stand der PET Lung 35 Gated OSEM 35%-Datensatz zur Verfügung (Abbildung 5.3).



**Abbildung 5.3** Arbeitsschritte von der Bestimmung des SUV<sub>max</sub> bis zur Volumenermittlung (in Anlehnung an (SCHAEFER et al., 2008))

### **5.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Software SPSS Statistics (Version 23, Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt. Für die Überprüfung auf Signifikanz wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Die Analyse eines Zusammenhangs zweier Variablen wurde mit Hilfe der Spearman-Korrelation durchgeführt. Konkret wurde untersucht, inwieweit der SUVmax, der mSUV<sub>70</sub> und das Volumen von der Lokalisation (Unterlappen/Oberlappen) und dem Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung (GOLD) beeinflusst wurde. Der Einfluss der jeweiligen Bedingungen (Lokalisation und Schweregrad) wurden stets unter der Berücksichtigung der beiden PET-Aufnahmemethoden (3D und Phasengating) analysiert. Im Falle des Phasengatings diente jeweils der Mittelwert aus allen sechs Phasen als Vergleichsgröße.

Soweit nicht anders angegeben, sind alle Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) aufgeführt. P-Werte wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn sie unterhalb von 0,05 lagen.

## 6. Ergebnisse

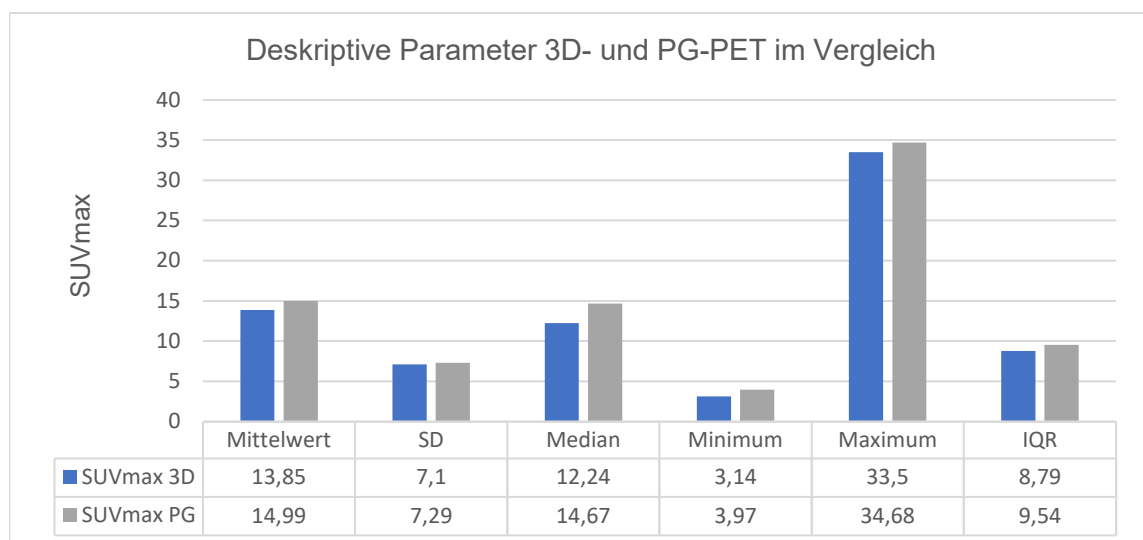
### 6.1 SUV

#### 6.1.1 SUV für Phasengating und 3D-PET im Vergleich

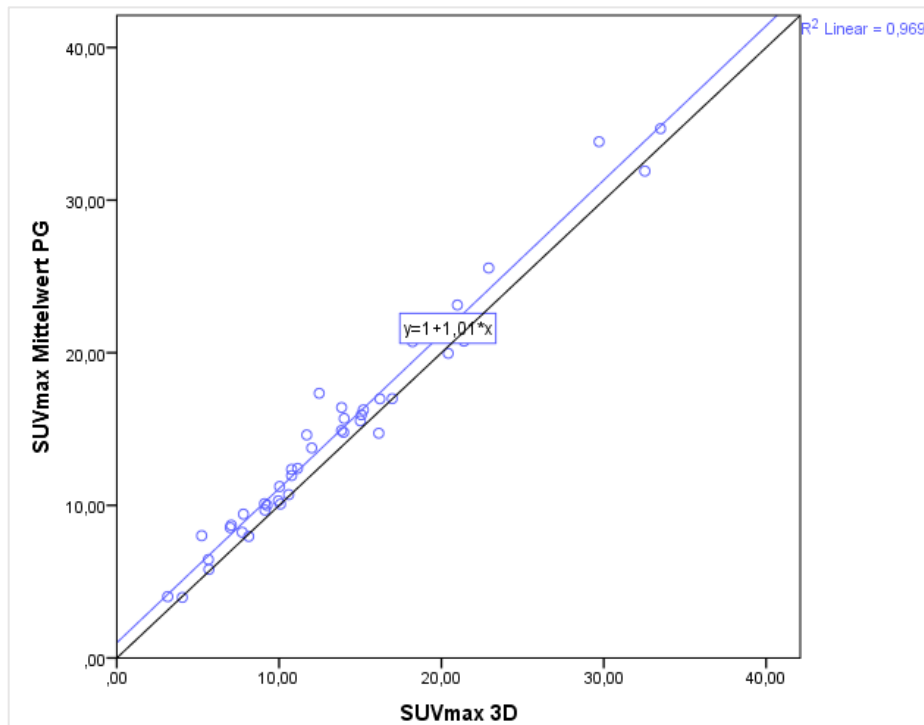
##### SUVmax

Bei Betrachtung aller SUVmax-Werte (3D und Phasengating) konnte von Läsion zu Läsion eine sehr hohe Variabilität festgestellt werden. Für die 3D-Methode lag der maximal gemessene SUVmax bei 33,50 (Nr. 38) und der minimale SUVmax bei 3,14 (Nr. 44). Das Phasengating (PG) ergab, bezogen auf die Mittelwerte aller sechs Phasen, einen maximalen SUVmax von 34,68 (Nr. 38) und einen minimalen SUVmax von 3,97 (Nr. 7). Im Mittel konnte für die 3D-PET ein SUVmax von  $13,85 \pm 7,10$  bestimmt werden. Der Mittelwert der PG-PET-Aufnahmen lag bei  $14,99 \pm 7,29$ . Auffällig waren hierbei die jeweils relativ hohen Standardabweichungen. Insgesamt ergab sich für den SUVmax ein Verhältnis von 1,082 zwischen der PG- und der 3D-PET. In Abbildung 6.1 ist die statistisch-deskriptive Analyse zusammengefasst dargestellt. Sowohl beim Mittelwert, als auch beim Median und dem Minimum bzw. Maximum ergab das PG einen im Vergleich zur 3D-PET höheren SUVmax. Dass dieser nachgewiesene Unterschied des SUVmax signifikant ist, konnte mittels des Wilcoxon-Tests gezeigt werden ( $p < 0,001$ ). Dieser signifikante Unterschied zwischen der 3D-PET und der PG-PET konnte zudem jeweils isoliert für die einzelnen Teilkollektive (OL, UL, pathol. und physiol. Lungenfunktion) nachgewiesen werden.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman für nicht parametrische Werte ergab einen positiven Zusammenhang zwischen den 3D-PET-Daten und dem Mittelwert der Phasen der 4D-PET (Korrelationskoeffizient  $r = 0,977$ ;  $p < 0,001$ ) (Abbildung 6.2).



**Abbildung 6.1** SUVmax – Deskriptive Parameter der 3D- und der PG-PET im Vergleich

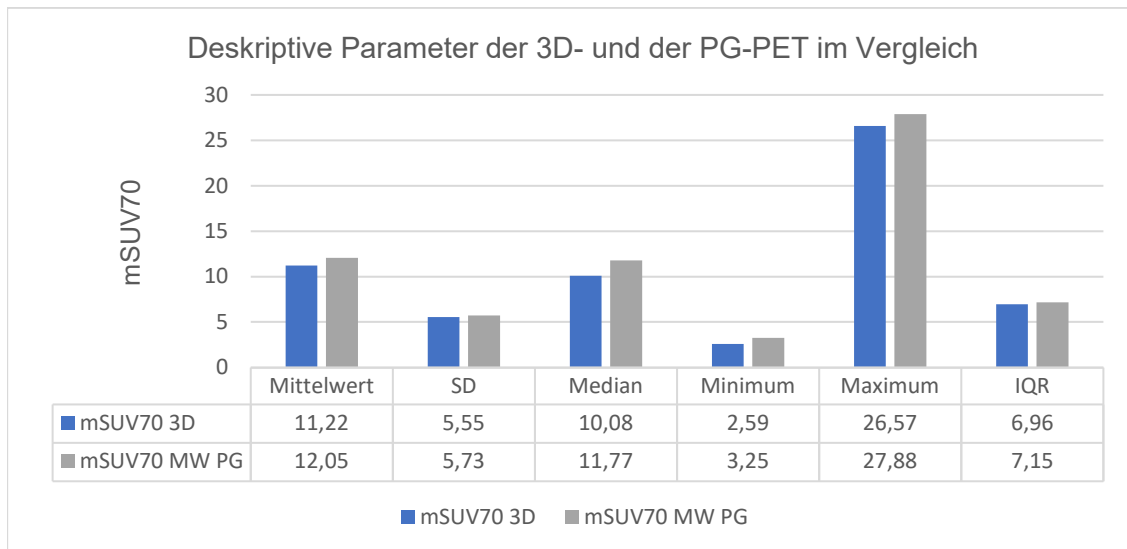


**Abbildung 6.2** Streudiagramm: Korrelation SUVmax für 3D und Mittelwert PG 1-6; Die schwarze Linie zeigt die Regressionsgerade bei einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von 1. Die blaue Linie gibt vergleichend dazu die Regressionsgerade ( $y=1+1,01*x$ ) der Korrelation zwischen den SUVmax-Werten des 3D- und des PG-PETs wieder (Korrelationskoeffizient  $r = 0,977$ ;  $p < 0,001$ ).

### mSUV<sub>70</sub>

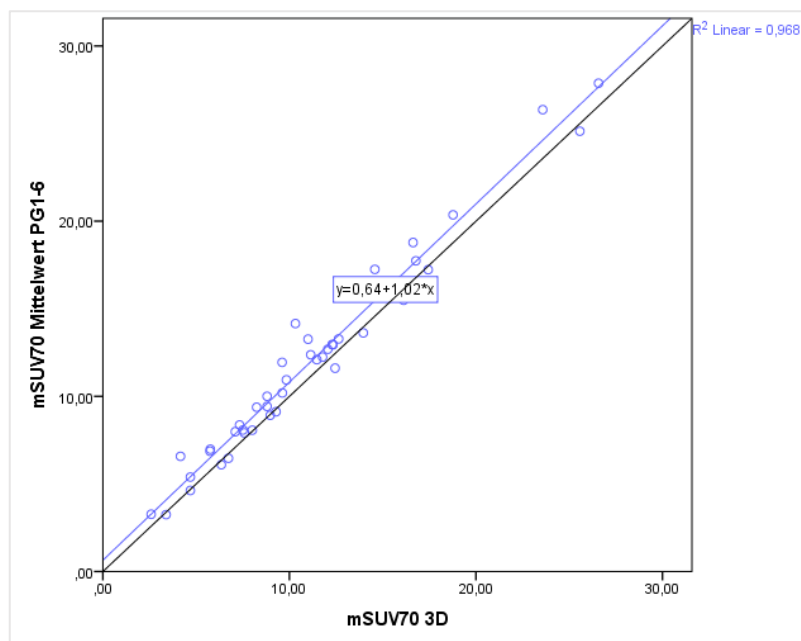
Die mSUV<sub>70</sub>-Werte zeigten im Vergleich zu den SUVmax-Werten eine etwas geringere Variabilität. So reichte die Spannweite für die 3D-Methode von 2,59 (Nr.44) bis 26,57 (Nr.38) und für das PG von 3,25 (Nr.7) bis 27,88 (Nr.38). Der mSUV<sub>70</sub>-Mittelwert der 3D-PET-Methode lag bei  $11,22 \pm 5,55$ . Er unterschied sich nur geringfügig vom mittleren mSUV<sub>70</sub> der PG-PET ( $12,07 \pm 5,72$ ). Das Verhältnis zwischen den mSUV<sub>70</sub>-Werten für PET mit Phasengating und 3D-PET betrug damit 1,075 und war nur geringfügig niedriger als für SUVmax. Weitere deskriptive Parameter können der Abbildung 6.3 entnommen werden. Dass die 3D- und PG-Werte miteinander korrelieren, verrät bereits der jeweilige Vergleich von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Das nachfolgende Streudiagramm bestätigt dies. Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte zudem einen starken Zusammenhang zwischen den 3D- und den PG-PET-Werten ( $r = 0,972$ ,  $p < 0,001$ ) (Abbildung 6.4).





**Abbildung 6.3:** mSUV<sub>70</sub> – Deskriptive Parameter der 3D- und der PG-PET im Vergleich

Die mittlere prozentuale Änderung der 3D-Werte verglichen mit den PG-Werten betrug für SUV<sub>max</sub> 10,20 ±11,58% und für mSUV<sub>70</sub> 9,03 ±12,12%. Im Wilcoxon-Test zeigte sich, dass die mSUV<sub>70</sub>-Werte der 3D-Methode und des PGs statistisch signifikant verschieden sind (p< 0,001). Dies kann als erster stetiger Hinweis für den Einfluss der Atmung auf die Quantifizierung des PET/CTs (an dieser Stelle mSUV<sub>70</sub>) gewertet werden. Im nächsten Schritt soll geklärt werden, wie sich die Lokalisation auf den SUV auswirkte.



**Abbildung 6.4** Streudiagramm Vergleich mSUV<sub>70</sub> 3D und Mittelwert PG 1-6

### 6.1.2 SUV in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

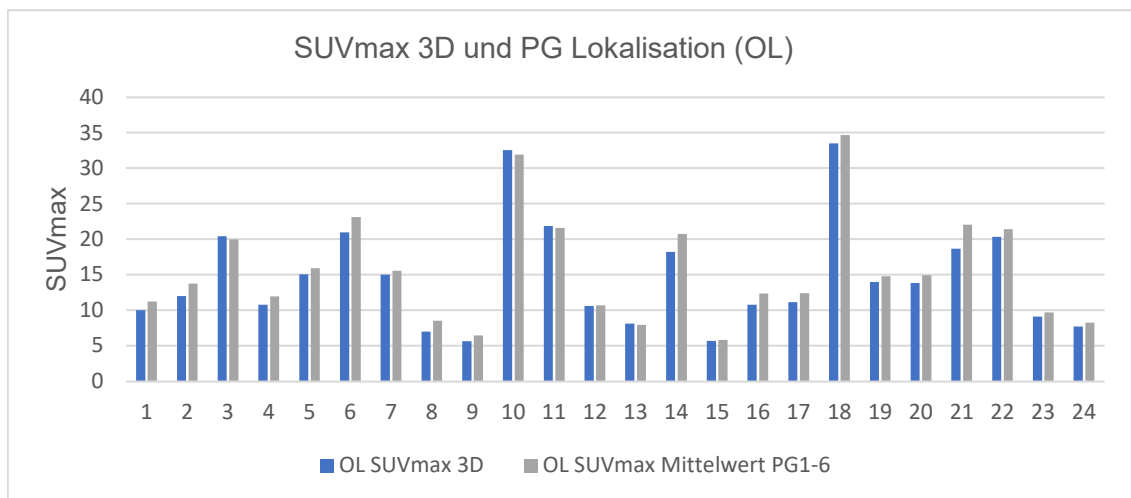
Die Lungentumore wurden hinsichtlich ihrer Lokalisation in Oberlappen (OL, n= 24) und Unterlappen (UL, n= 20) eingeteilt.

#### SUVmax

Im OL betrug der SUVmax der 3D-Methode im Mittel  $14,71 \pm 7,49$ , der für das PG  $15,65 \pm 7,52$ . Die Spearman-Analyse für die Korrelation der 3D-Methode und des PGs ergab einen Koeffizienten von  $r= 0,983$  ( $p < 0,001$ ). Die Signifikanztestung nach Wilcoxon zwischen 3D und PG ergab für den SUVmax im OL einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ).

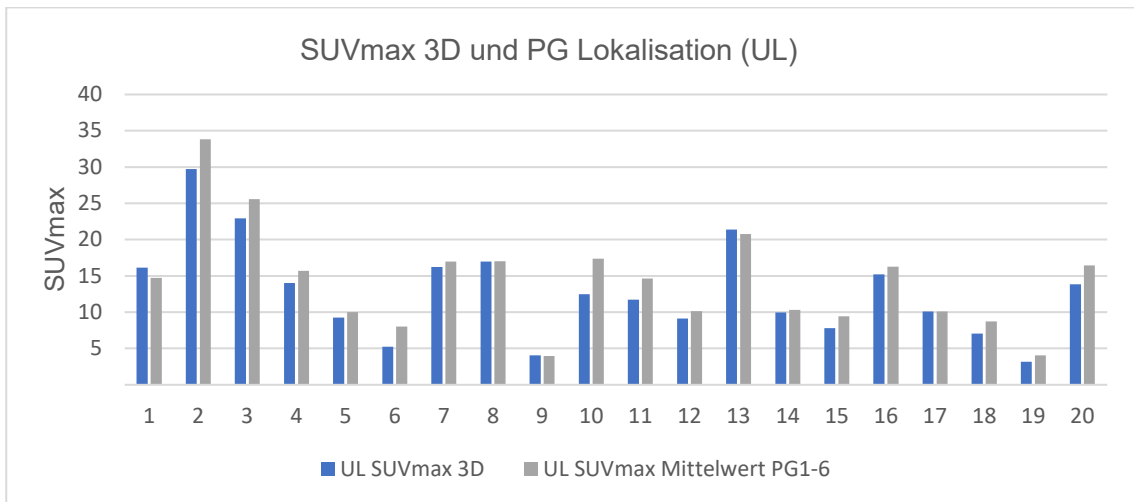
Im UL lagen die Werte des 3D-SUVmax im Mittel bei  $12,81 \pm 6,64$  und für das PG bei  $14,19 \pm 7,11$ . Wie bereits bei der Analyse mittels Spearman-Test des OLs zeigte sich auch im UL eine starke Korrelation der SUVmax-Werte der 3D- und der PG-Methode. Des Weiteren konnte im UL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden nachgewiesen werden ( $p= 0,002$ ).

In den Abbildungen 6.5 und 6.6 werden die SUVmax Werte der 3D-Methode und des PGs für die jeweiligen Tumore direkt miteinander verglichen.



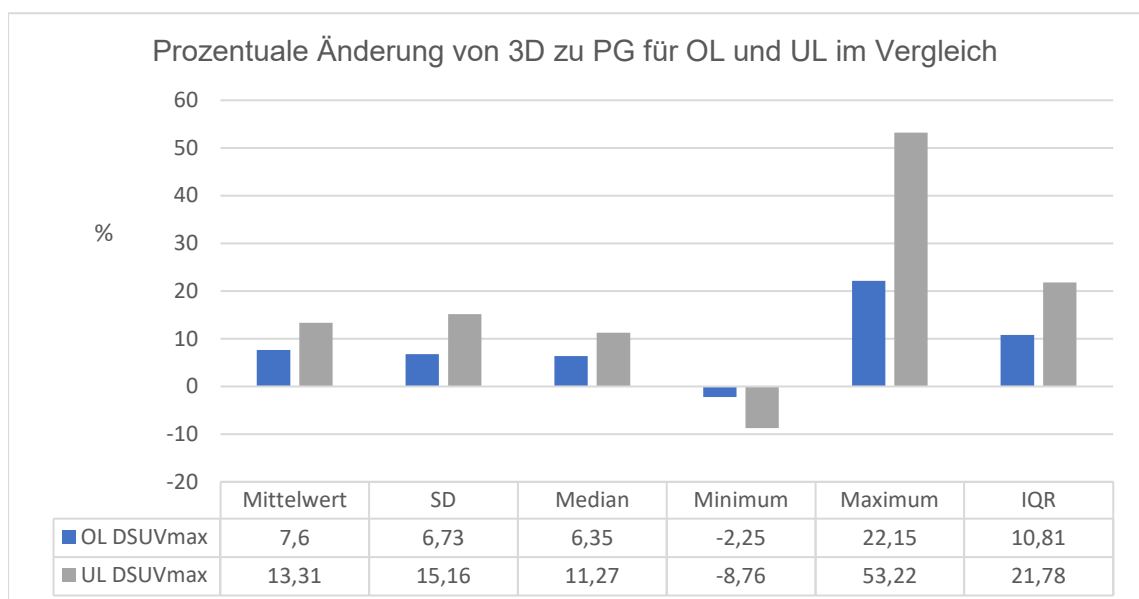
**Abbildung 6.5** Vergleich des SUVmax 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore des OLs

Die Abbildung 6.5 bezieht sich auf die Läsionen im OL, die Abbildung 6.6 dementsprechend auf Läsionen im UL. Für beide Lokalisationen kann festgehalten werden, dass beim PG mehrheitlich höhere SUVmax-Werte gemessen werden konnten als bei der 3D-PET.



**Abbildung 6.6** Vergleich des SUVmax 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore des ULs

In einem weiteren Schritt wurde die durchschnittliche prozentuale Änderung vom 3D-PET zum PG im OL und UL untersucht. Im OL ergab sich eine mittlere Änderung von  $7,60 \pm 6,73\%$ . Im UL hingegen zeigte sich eine weitaus höhere mittlere Änderung von



**Abbildung 6.7** Prozentuale Änderung des SUVmax von 3D zu PG für OL und UL im Vergleich

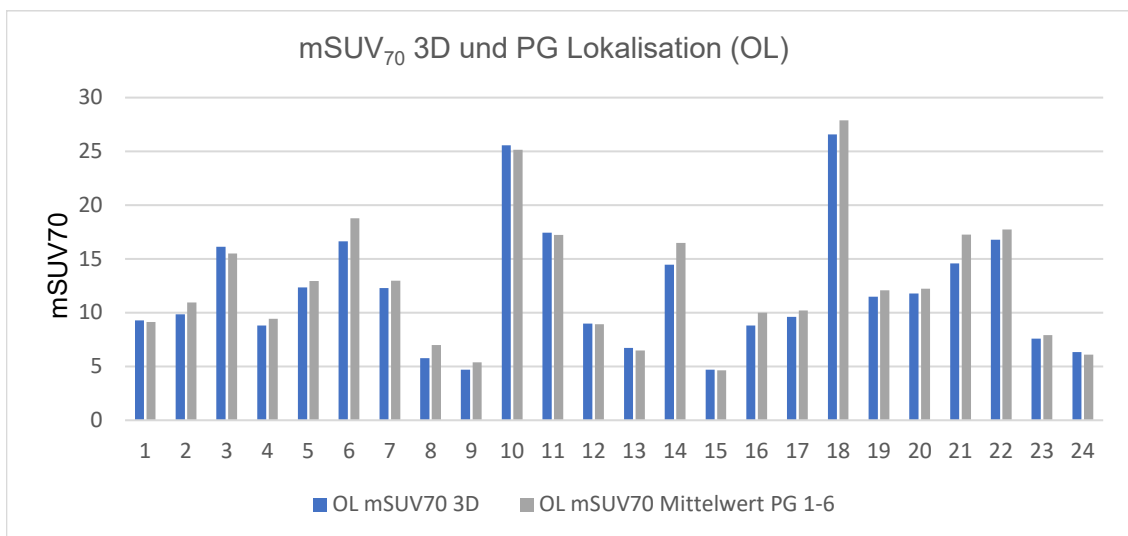
$13,31 \pm 15,16\%$ . In Abbildung 6.7 wurden die deskriptiven Parameter der jeweiligen mittleren prozentualen Änderung von 3D zum PG von OL und UL einander gegenübergestellt. Aus der deskriptiven Statistik wurde ein relevanter Unterschied der mittleren prozentualen Änderung des 3D-SUVmax zum PG-SUVmax zwischen dem OL

und dem UL ersichtlich. Der Wilcoxon-Test erkannte diesen Unterschied zwischen OL und UL allerdings als nicht-signifikant an ( $p= 0,191$ ).

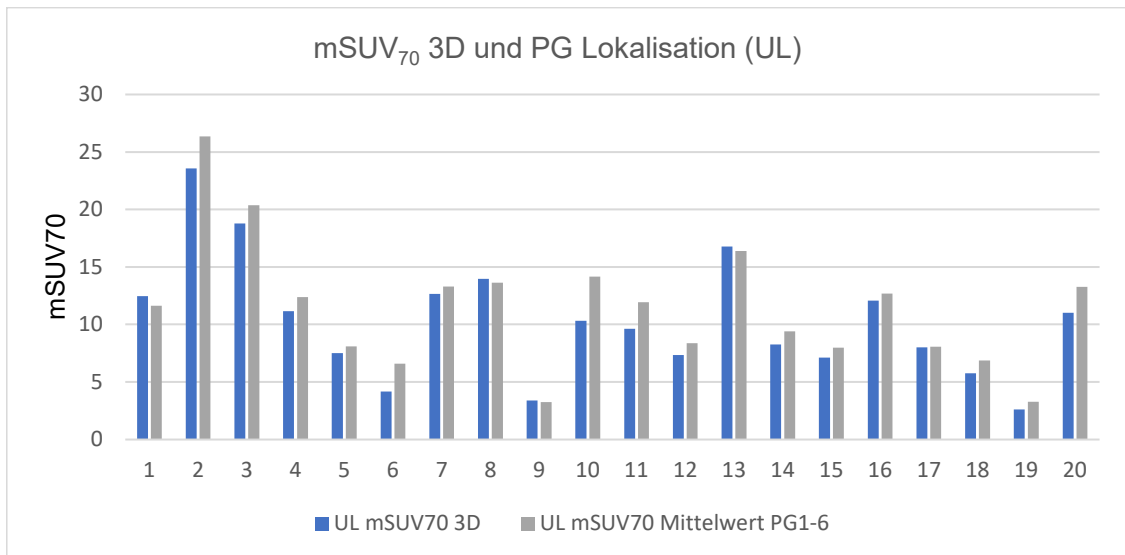
### mSUV<sub>70</sub>

Die Ergebnisse der mSUV<sub>70</sub>-Werte im OL und UL waren mit denen der SUVmax-Werte zu vergleichen (Abbildung 6.8 und 6.9). Die mSUV<sub>70</sub>-Werte der 3D-PET befanden sich im Mittel bei  $11,94 \pm 5,80$ . Im Vergleich dazu war der mSUV<sub>70</sub>-Mittelwert für das PG bei  $12,60 \pm 6,00$  lokalisiert. Sowohl im OL als auch im UL konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem 3D-PET und dem PG-PET erkannt werden ( $p < 0,001$  für OL und UL). Im OL lag der Korrelationskoeffizient bei 0,980 und im UL bei 0,940.

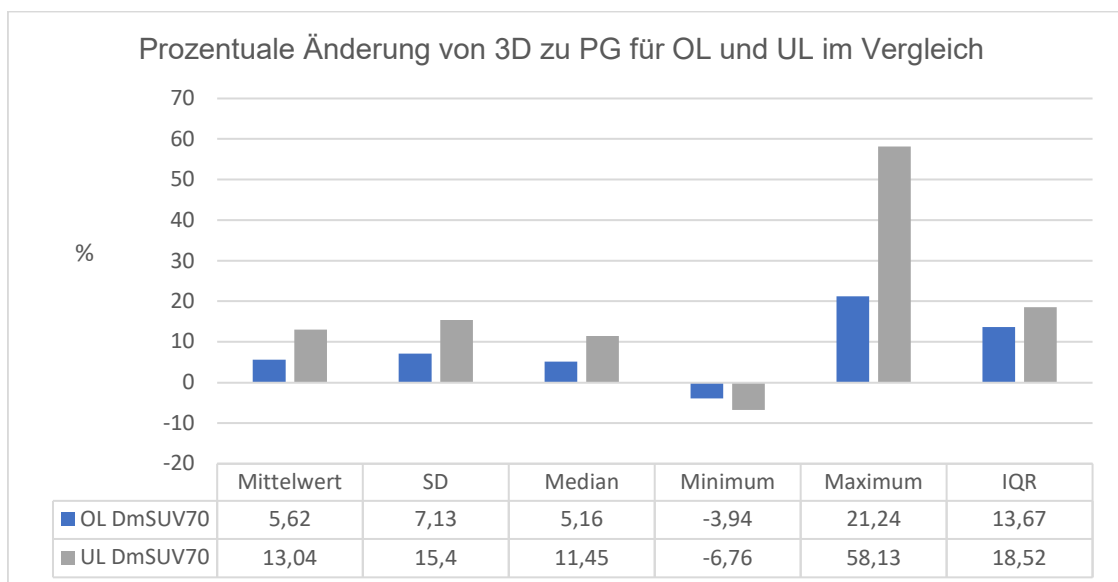
Im Mittel lag die prozentuale Änderung vom 3D- zum PG-Datensatz bei den Tumoren im OL bei  $5,70 \pm 7,29\%$  und im UL bei  $13,04 \pm 15,40\%$ . Wie bereits im Fall der SUVmax-Werte wurde dieser Unterschied auch beim mSUV<sub>70</sub>-Datensatz als nicht-signifikant bewertet ( $p= 0,086$ ). Werden jedoch die deskriptiven Parameter betrachtet, lässt sich dennoch ein deutlicher Unterschied zwischen OL und UL erkennen (Abbildung 6.10).



**Abbildung 6.8** Vergleich des mSUV<sub>70</sub> 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore des OLs



**Abbildung 6.9** Vergleich des mSUV<sub>70</sub> 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore des ULs



**Abbildung 6.10** Prozentuale Änderung des mSUV<sub>70</sub> von 3D zu PG für OL und UL im Vergleich

### 6.1.3 SUV in Abhängigkeit medizinischer Lungenfunktionsparameter

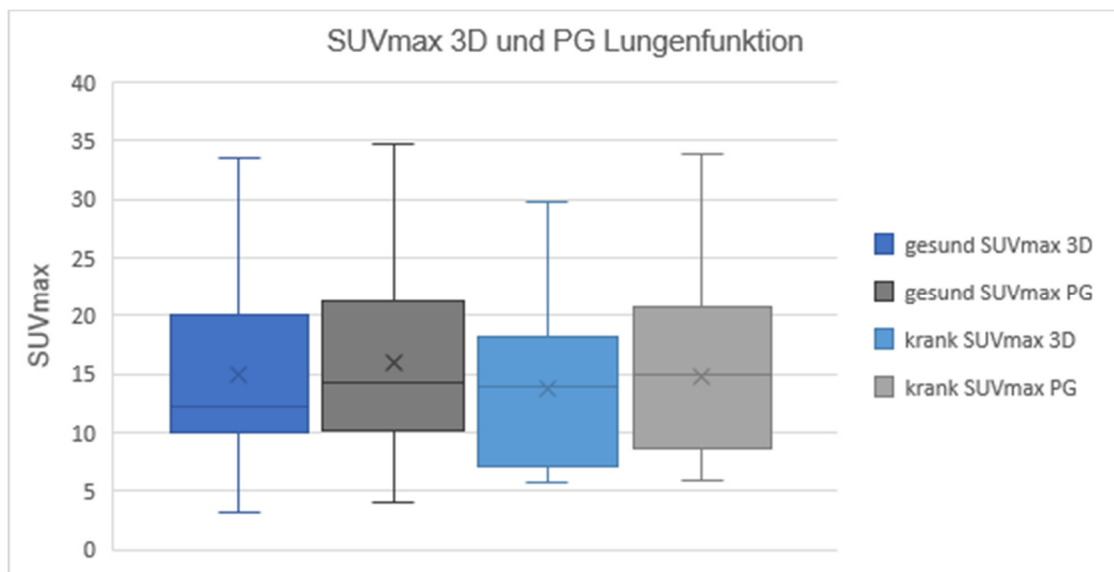
Die Einteilung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung erfolgte anhand der GOLD-Klassifikation. Im untersuchten Patientenkollektiv konnten 20 Patienten mit insgesamt 21 Läsionen dem Schweregrad 0 zugeordnet werden (Gruppe 1). Ihnen steht eine Gruppe aus 11 Patienten gegenüber, die entweder dem Schweregrad 1, 2 oder 3 zugeordnet wurden (Gruppe 2) (vgl. Tabelle 5.3).

#### SUVmax

Bei der isolierten Analyse der 3D-PET für Patienten mit normaler Lungenfunktion (Gruppe 1) zeigte sich ein mittlerer SUVmax von  $14,93 \pm 8,11$ . Die PG-PET ergab einen mittleren SUVmax von  $15,93 \pm 8,06$ . Die prozentuale Änderung vom 3D-PET zum PG-PET lag somit bei  $9,32 \pm 11,55\%$ . Die Korrelationsanalyse nach Spearman spiegelte zudem einen starken Zusammenhang zwischen den 3D- und den PG-PET-Werten wider ( $r = 0,973$ ;  $p < 0,001$ ). Der Wilcoxon-Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem SUVmax der 3D-PET und dem des PGs ( $p < 0,006$ ).

In einem weiteren Schritt wurden die Daten der Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion betrachtet (Gruppe 2). Der SUVmax lag für die 3D-PET im Mittel bei  $13,68 \pm 7,38$ . Für die PG-PET betrug der mittlere SUVmax  $14,82 \pm 8,14$ . Insgesamt ergab sich eine prozentuale Änderung vom 3D-PET zum PG-PET von  $8,78 \pm 8,80\%$ . Wie bereits bei der Vergleichsgruppe 1 zeigte sich auch bei Gruppe 2 eine enge Korrelation zwischen 3D und PG ( $r = 0,973$ ;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen dem SUVmax der 3D-PET und dem des PGs erwies sich im Wilcoxon-Test als signifikant ( $p < 0,016$ ). Abbildung 6.11 vergleicht den SUVmax für die 3D- und die PG-PET in Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter. Neben den klassischen Boxplot-Parametern (Median, oberes und unteres Quartil, Minimum und Maximum) wurden in dieser Darstellung zudem die jeweiligen Mittelwerte („X“) berücksichtigt.

Beim Vergleich der prozentualen Änderung des SUVmax von der 3D- zum PG-PET bei Patienten mit normaler bzw. pathologischer Lungenfunktion zeigte sich nach der Wilcoxon-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,534$ ).



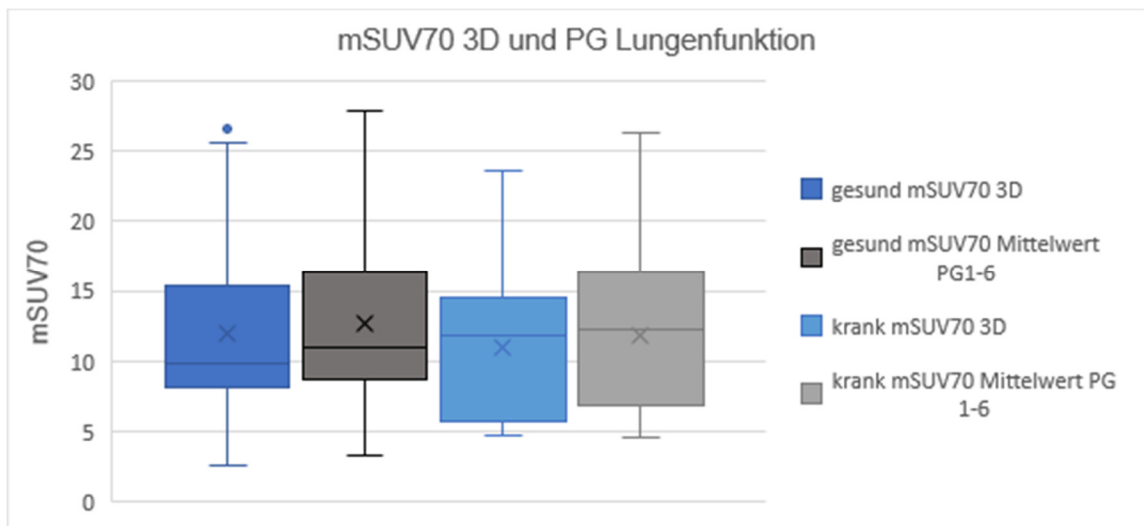
**Abbildung 6.11** Vergleichende Darstellung der SUVmax für 3D und PG in Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter (gesund = Gruppe 1; krank = Gruppe 2)

#### mSUV<sub>70</sub>

Bei der Analyse des mSUV<sub>70</sub> wurde zunächst das Patientenkollektiv mit einer physiologischen Lungenfunktion untersucht (Gruppe 1). Hierbei lag der mSUV<sub>70</sub> für die 3D-PET im Durchschnitt bei 11,97 ±6,16. Die PG-PET erbrachte einen mSUV<sub>70</sub> von 12,67 ±6,16. Die mittlere prozentuale Änderung des mSUV<sub>70</sub> von 3D- zum PG-PET lag bei 8,07 ±10,74%. Die 3D-mSUV<sub>70</sub>- und die PG-mSUV<sub>70</sub>-Werte korrelierten sehr stark miteinander ( $r= 0,975$ ;  $p< 0,001$ ). Dem Wilcoxon-Test nach sind die mSUV<sub>70</sub>-Werte der 3D-PET und der PG-PET signifikant verschieden ( $p= 0,009$ ).

Bei den Patienten mit einer pathologischen Lungenfunktion wurde für die 3D-PET ein mittlerer mSUV<sub>70</sub> von 11,03 ±5,76 bestimmt (Gruppe 2). Die PG-PET erbrachte im Durchschnitt einen mSUV<sub>70</sub> von 11,83 ±6,31. Die prozentuale Änderung des mSUV<sub>70</sub> von 3D-PET zum PG-PET lag bei 8,39 ±8,51%. Wie bereits zuvor bei der Gruppe 1 konnte auch bei Gruppe 2 eine starke Korrelation zwischen den mSUV<sub>70</sub>-Werten der 3D- und der PG-PET festgestellt werden ( $r= 0,964$ ;  $p< 0,001$ ). In Abbildung 6.12 ist zum Vergleich der mSUV<sub>70</sub> für die 3D- und die PG-PET in Abhängigkeit der Lungenfunktion dargestellt. Die Testung nach Wilcoxon ergab einen signifikanten Unterschied zwischen dem mSUV<sub>70</sub> der 3D-PET und der PG-PET ( $p= 0,016$ ).

Beim Vergleich der prozentualen Änderungen des mSUV<sub>70</sub> vom 3D- zum PG-PET der Patienten mit normaler und pathologischer Lungenfunktion ergab sich nach der Durchführung des Wilcoxon-Tests kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p= 0,213$ ).



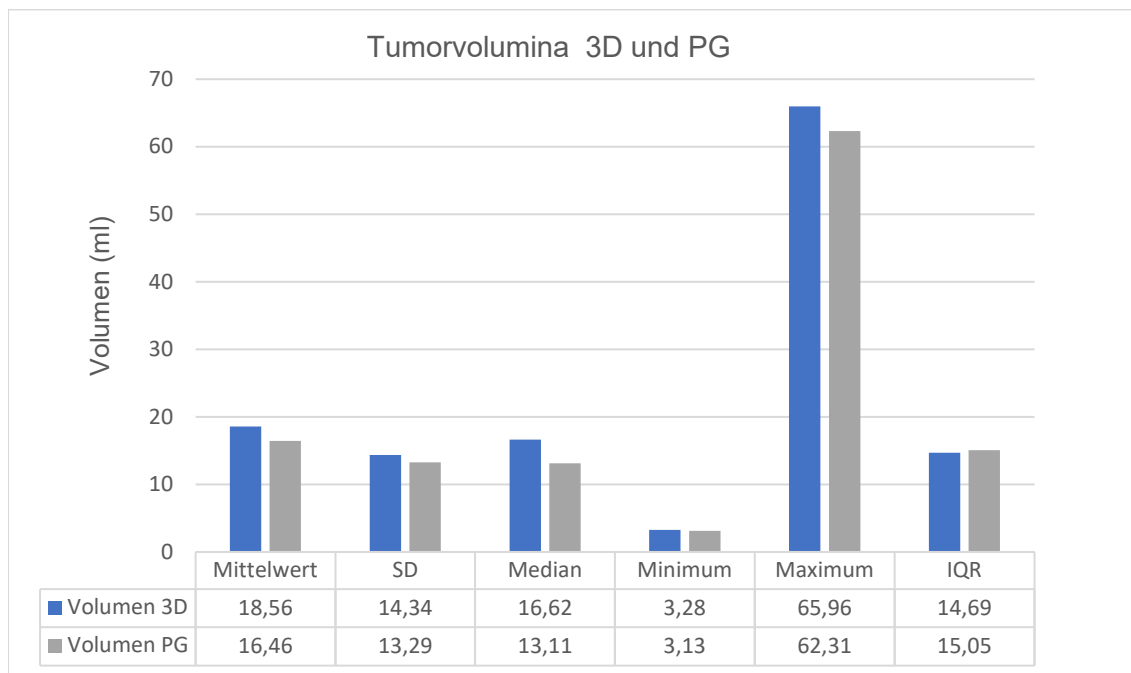
**Abbildung 6.12** Vergleichende Darstellung der  $mSUV_{70}$  für 3D und PG in Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter

## 6.2 Tumorvolumina

### 6.2.1 Tumorvolumina für 3D-PET und Phasengating im Vergleich

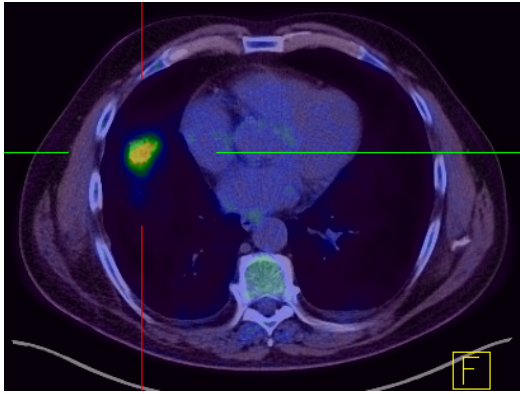
Die statistisch-deskriptive Analyse der Tumorvolumina (Abbildung 6.13) ergab für die 3D-Methode einen Mittelwert von  $18,56 \pm 14,34$  ml. Beim PG lagen die Tumorvolumina im Mittel bei  $16,46 \pm 13,29$  ml. Die prozentuale Änderung zwischen dem 3D-PET und dem PG lag bei  $10,73 \pm 16,09\%$ . Die Korrelationsanalyse nach Spearman wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Volumina der 3D- und der PG-PET auf ( $r=0,964$ ;  $p < 0,001$ ). Bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs auf statistische Signifikanz zeigte der Wilcoxon-Test mit  $p < 0,001$  einen sehr hohen signifikanten Unterschied zwischen den Volumina der 3D-Methode und des PGs. Dieser signifikante Unterschied zwischen der 3D-PET und der PG-PET konnte zudem jeweils isoliert für die einzelnen Teilkollektive (OL, UL, pathol. und physiol. Lungenfunktion) nachgewiesen werden.



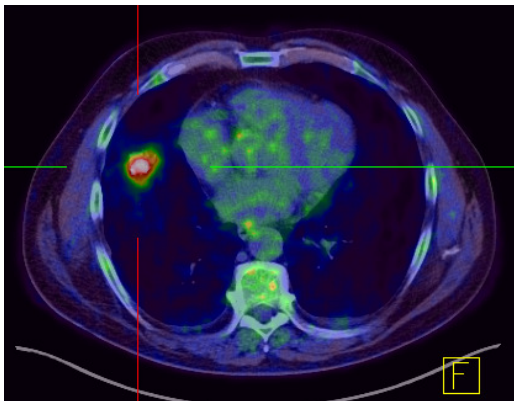


**Abbildung 6.13** Tumorvolumina - 3D und PG im Vergleich

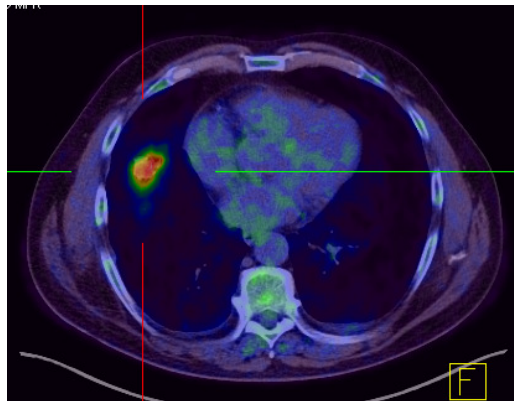
Anhand des Beispiels eines Patienten (Nr. 41) können die Unterschiede der quantifizierten Ergebnisse (SUV und Volumen) zwischen der PG-PET/CT und der 3D-PET/CT eindrücklich dargestellt werden. Abbildung 6.14 vergleicht die PET/CT Schnittbilder der 3D- und der PG-Aufnahmen jeweils in transversaler Ebene. Für die PG-Aufnahmen wurden exemplarisch zwei verschiedene Intervalle gewählt (Gate 1 und Gate 3). Sowohl die Fusionsbilder als auch die SUV-Werte belegen den Aktivitätszuwachs im 4D-PET/CT. Zudem wird durch die 3D-PET/CT das Tumolvolumen im Vergleich zur PG-PET/CT deutlich unterschätzt. Gleichzeitig kann in Gate 1 und in Gate 3 ein erhöhtes Bildrauschen wahrgenommen werden, was dadurch zu erklären ist, dass in den einzelnen Gates die Menge an Ereignissen geringer ist als in der 3D-PET/CT, die die Ereignisse des gesamten Atemzyklus umfasst (FROOD et al., 2018).



**3D-PET/CT**  
 SUVmax: 6,68  
 mSUV<sub>70</sub>: 3,68  
 Volumen: 22,3ml



**PG-PET/CT (Gate 1)**  
 SUVmax: 7,40  
 mSUV<sub>70</sub>: 4,31  
 Volumen (Mittelwert PG 1-6): 14,49ml

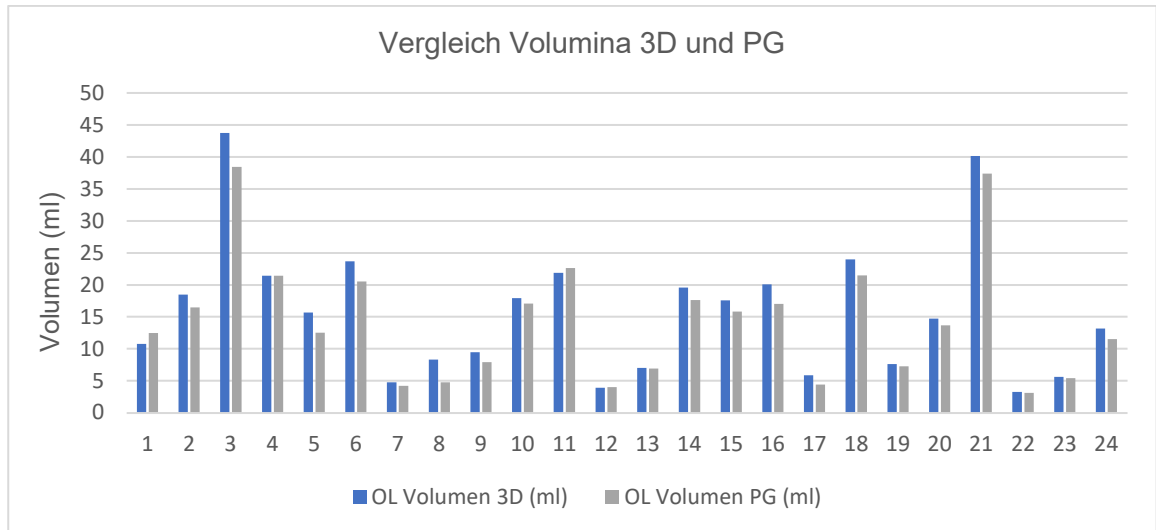


**PG-PET/CT (Gate 3)**  
 SUVmax: 7,36  
 mSUV<sub>70</sub>: 4,32  
 Volumen (Mittelwert PG1-6): 14,49ml

**Abbildung 6.14** PET/CT Pat.-Nr. 41 (Transversalschnitt)

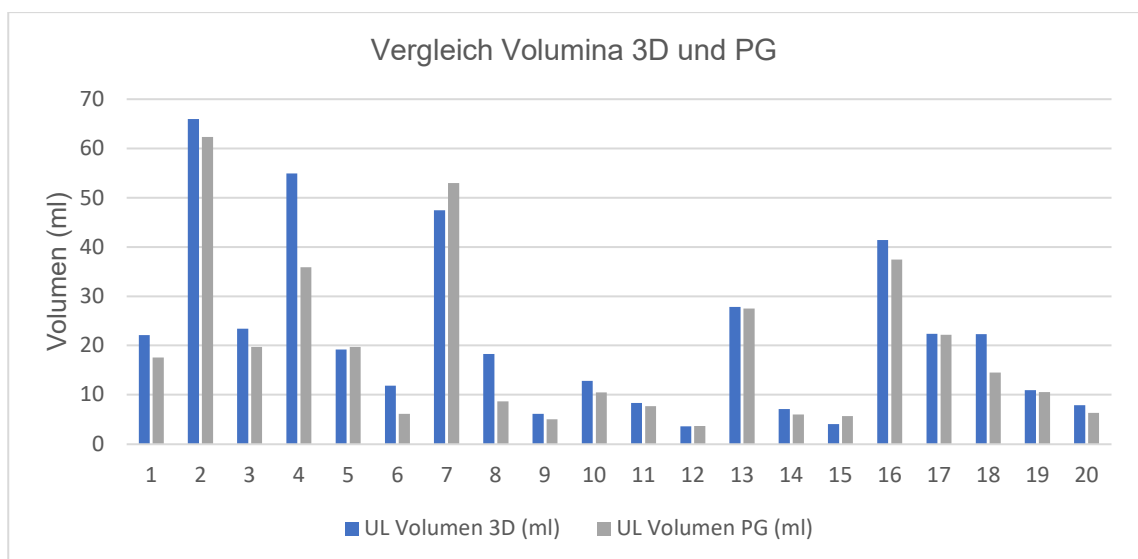
## 6.2.2 Tumorumfolumina in Abhängigkeit von der Tumorumlokalisierung

Im OL konnten für die 3D-Methode im Mittel Tumorumfolumina von  $15,78 \pm 10,45\text{ml}$  ermittelt werden. Für das PG ergab sich ein mittleres Tumorumfolumen von  $14,35 \pm 9,60\text{ml}$ . Relativ gesehen, änderten sich die Volumina von der 3D- zum PG-PET um  $9,61 \pm 11,87\%$ . Abbildung 6.15 zeigt die jeweils bestimmten Volumina des OLs für die 3D- und das PG-PET im Vergleich. Es bestand zudem eine signifikante Korrelation zwischen den 3D- und PG-Volumina ( $r = 0,983$ ;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Volumina der 3D- und



**Abbildung 6.15** Vergleich Volumina 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore im OL

der PG-PET, der sich bei Betrachtung der deskriptiven Parameter bereits erkennen lässt, stellte sich nach Durchführung des Wilcoxon-Tests als statistisch signifikant heraus ( $p < 0,001$ ).



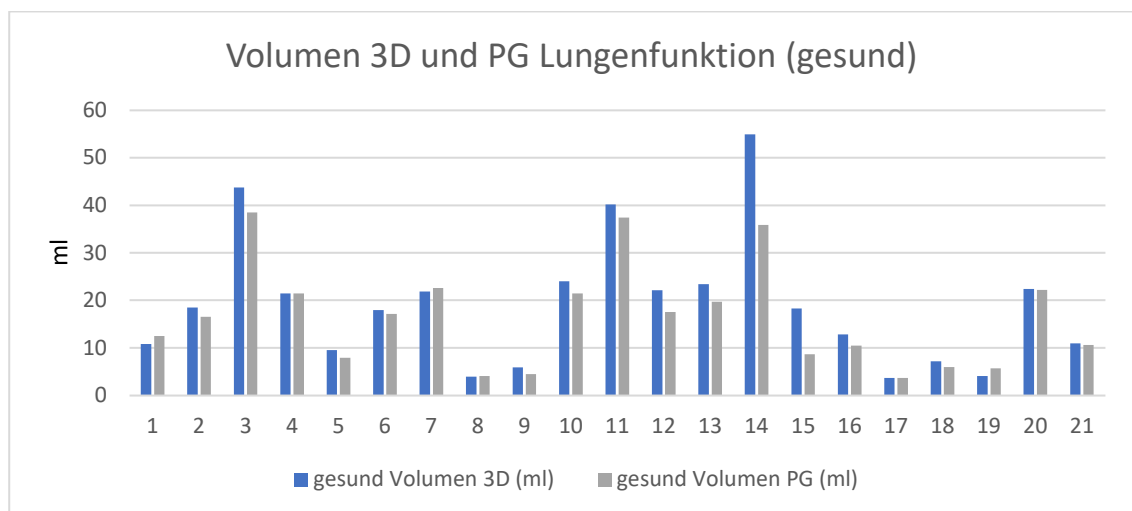
**Abbildung 6.16** Vergleich Volumina 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore im UL

Die Auswertung der bestimmten Volumina im UL führte zu vergleichbaren Ergebnissen. Bei der 3D-PET lagen die Volumina im Mittel bei  $21,89 \pm 17,66\text{ml}$ . Die Volumina des PGs lagen im Mittel bei  $18,99 \pm 16,62\text{ml}$ . Daraus konnte eine prozentuale Änderung von  $12,62 \pm 20,83\%$  berechnet werden. Abbildung 6.16 vergleicht die Volumina der 3D- und der PG-PET für die Lungentumore im UL. Die Spearman-Analyse bestätigte eine starke Korrelation zwischen der 3D- und der PG-PET ( $r= 0,962$ ;  $p< 0,001$ ). Des Weiteren wies der Wilcoxon-Test einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der 3D- und PG-PET ( $p= 0,006$ ) auf.

Die prozentuale Änderung (3D zu PG) im OL war verglichen zu der prozentualen Änderung (3D zu PG) im UL nicht signifikant verschieden ( $p= 0,332$ ).

### 6.2.3 Tumorumina in Abhängigkeit medizinischer Lungenfunktionsparameter

Zunächst wurden die 21 Datensätze des Patientenkollektivs mit einer normalen Lungenfunktion ausgewertet. Hierbei lagen die Tumorumina für die 3D-PET im Mittel bei  $18,92 \pm 13,59\text{ml}$ . Im Vergleich dazu hatten die Tumore beim PG ein mittleres Volumen von  $16,39 \pm 10,82\text{ml}$ . Damit betrug die relative Änderung der beiden Werte  $8,86 \pm 18,35\%$ . Abbildung 6.17 dient der vergleichenden Darstellung der einzelnen Volumina für die 3D- und die PG-PET bei Patienten mit normaler Lungenfunktion. Bei den Patienten mit unauffälliger Lungenfunktionsuntersuchung korrelieren die Volumina der 3D- und PG-

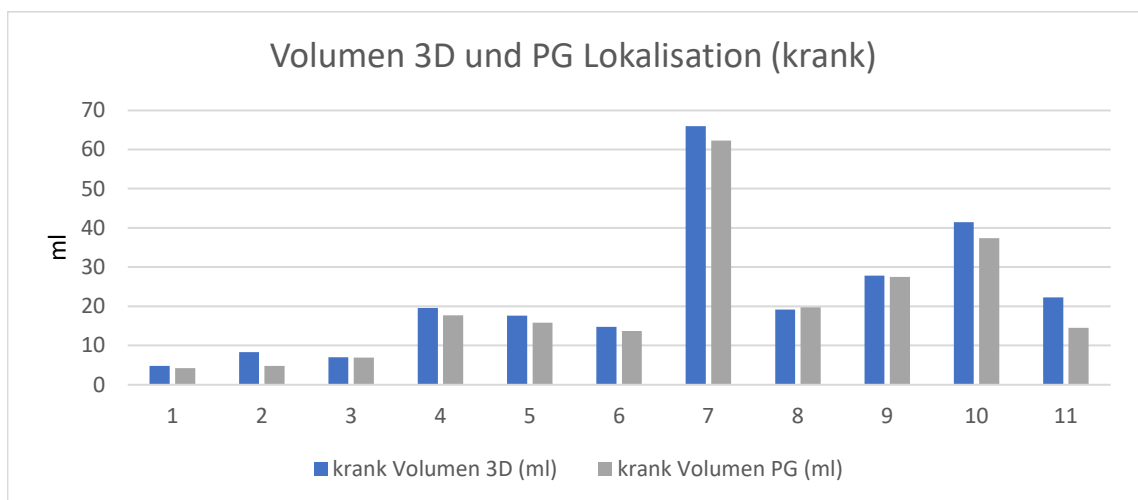


**Abbildung 6.17** Vergleich Volumina 3D und PG bei Patienten mit normaler Lungenfunktion

Methode sehr stark miteinander ( $r= 0,949$ ;  $p< 0,001$ ). Die Tumorumina der 3D-PET und des PG waren signifikant verschieden ( $p= 0,005$ ).

Die 3D-PET bei den Patienten mit einer eingeschränkten Lungenfunktion (11 Datensätze) erbrachte ein mittleres Tumorumen von  $22,60 \pm 17,71\text{ml}$ . Beim PG

konnte ein mittleres Volumen von  $20,41 \pm 17,01\text{ml}$  ermittelt werden. Die prozentuale Änderung betrug somit  $11,83 \pm 14,15\%$ . Abbildung 6.18 vergleicht die Volumina für die 3D- und die PG-PET bei den Patienten mit einer eingeschränkten Lungenfunktion. Die Ergebnisse der 3D-Methode und des PGs korrelierten sehr stark miteinander ( $r= 0,927$ ;  $p< 0,001$ ). Bei Patienten mit pathologischer Lungenfunktion verhielten sich die Volumina der 3D-Methode und des PGs statistisch signifikant ( $p= 0,010$ ) verschieden. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied der jeweiligen prozentualen Änderungen von der 3D- zur PG-PET zwischen den beiden Patientenkollektiven mit unauffälliger und pathologischer Lungenfunktion beobachtet werden ( $p= 0,328$ ).



**Abbildung 6.18** Vergleich Volumina 3D und PG bei Patienten mit pathologischer Lungenfunktion

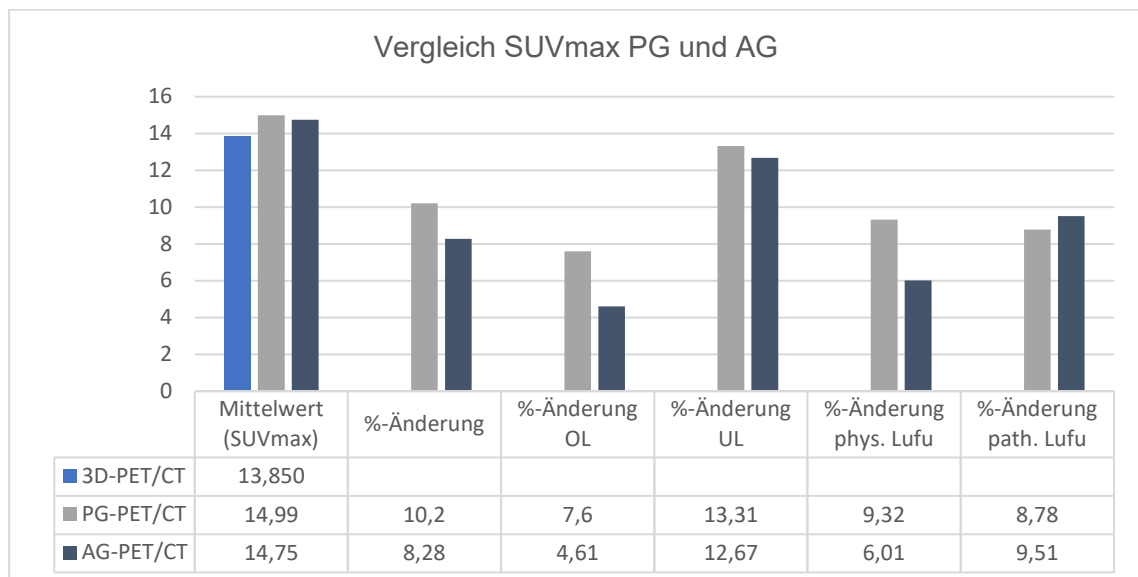
### 6.3 Vergleich der Ergebnisse Phasengating und Amplitudengating

In einer an der hiesigen Klinik parallel durchgeführten Studie wurde die konventionelle 3D-PET/CT mit der AG-PET/CT verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie sollen im Folgenden vorgestellt und mit denen der vorliegenden Arbeit verglichen werden.

#### SUVmax

Der SUVmax befand sich für das AG im Mittel  $\pm$ SD bei  $14,75 \pm 7,21$  (vgl. PG:  $14,99 \pm 7,29$ ) (Abbildung 6.19). Die prozentuale Änderung zwischen der 3D-PET/CT und der AG-PET/CT lag bei  $8,28 \pm 11,58\%$  (vgl. PG:  $10,20 \pm 11,58$ ). Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation (OL bzw. UL) ergab sich für die Tumore im OL eine prozentuale Änderung des SUVmax (3D -> AG) von  $4,61 \pm 6,15\%$  (vgl. PG:  $7,60 \pm 6,73\%$ ). Bei den Tumoren im UL konnte in der AG-PET/CT für den SUVmax eine prozentuale Änderung von  $12,67 \pm 14,84\%$  festgehalten werden (vgl. PG:  $13,31 \pm 15,16\%$ ). Die beiden berechneten relativen Änderungen von der 3D-PET/CT zur AG-PET/CT für den OL und

den UL sind nicht statistisch signifikant verschieden ( $p= 0,093$ ), (vgl. PG:  $p= 0,191$ ). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich bei der Frage, inwieweit die Lungenfunktion einen Einfluss auf die PET-Quantifizierung mittels AG hat. Bei den Patienten mit normaler Lungenfunktion konnte ein Mittelwert  $\pm$ SD von  $15,73 \pm 8,17$  bestimmt werden (vgl. PG:  $15,93 \pm 8,06$ ). Im Vergleich hierzu lag der Mittelwert bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion bei  $14,87 \pm 7,81$  (vgl. PG:  $14,82 \pm 8,14$ ). Die jeweiligen prozentualen Änderungen der SUVmax-Werte von der 3D- zur AG-PET/CT lagen bei den Patienten ohne Lungenfunktionseinschränkung bei  $6,01 \pm 7,12\%$  und bei den Patienten mit Lungenfunktionseinschränkung bei  $9,51 \pm 8,52\%$  (vgl. jew. PG:  $9,32 \pm 11,55$  bzw.  $8,78 \pm 8,80\%$ ). Der Unterschied zwischen den beiden relativen Änderungen für Patienten mit und ohne Lungenfunktionseinschränkung wies keine statistische Signifikanz auf ( $p= 0,131$ ), (vgl. PG:  $p= 0,534$ ).

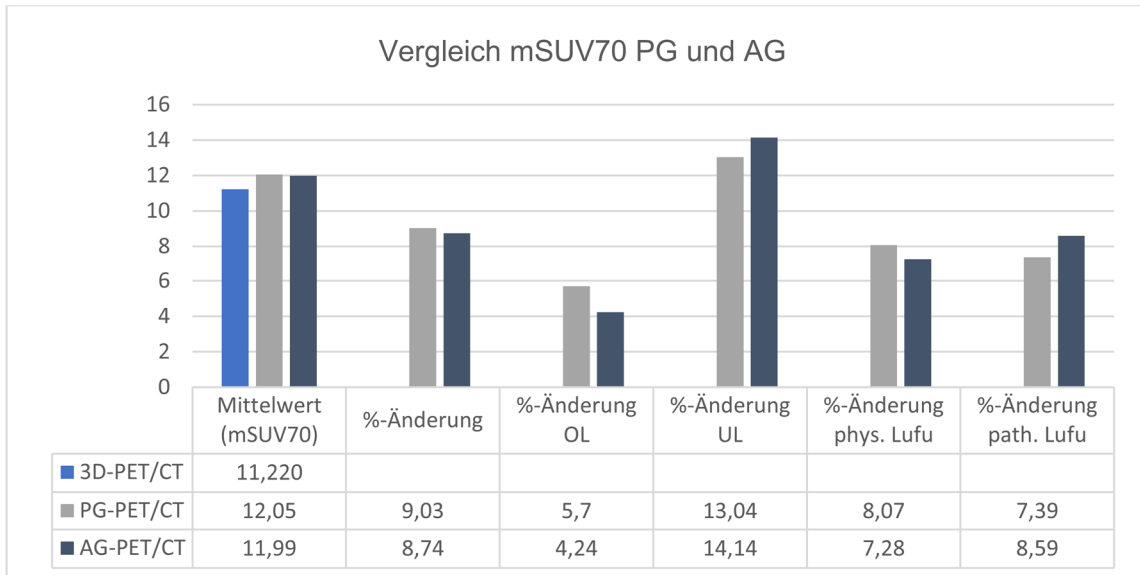


**Abbildung 6.19** Vergleich der jeweiligen prozentualen Änderungen SUVmax (von 3D- zu 4D-PET/CT) für PG und AG. Die prozentualen Änderungen entsprechen den jeweiligen Mittelwerten.

### mSUV<sub>70</sub>

Mit den Ergebnissen des mSUV<sub>70</sub> verhielt es sich vergleichbar. Der Mittelwert  $\pm$ SD lag beim AG bei  $11,99 \pm 5,64$  (vgl. PG:  $12,05 \pm 5,73$ ) und die prozentuale Änderung entsprechend bei im Mittel  $8,74 \pm 11,76\%$  (vgl. PG:  $9,03 \pm 12,12\%$ ) (Abbildung 6.20). Wird die Lokalisation berücksichtigt, ergab sich für den OL eine prozentuale Änderung

von  $4,24 \pm 6,26\%$  (vgl. PG:  $5,70 \pm 7,29\%$ ) und für den UL  $14,14 \pm 14,48\%$  (vgl. PG:  $13,04 \pm 15,40\%$ ). Die große Differenz zwischen beiden prozentualen Änderungen deutet bereits deren statistisch signifikanten Unterschied an ( $p= 0,037$ ), (vgl. PG:  $p= 0,086$ ).



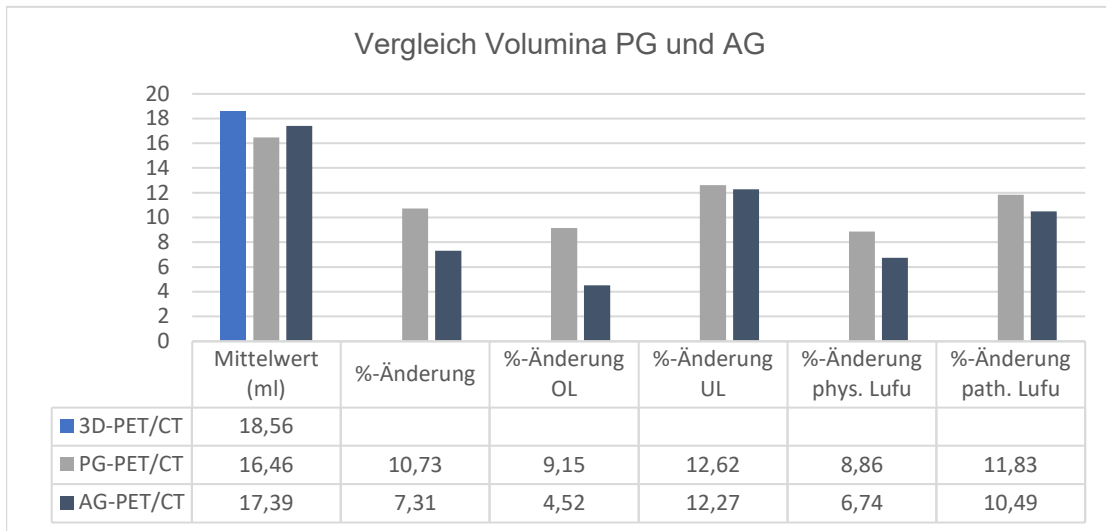
**Abbildung 6.20** Vergleich der jeweiligen prozentualen Änderungen mSUV<sub>70</sub> (von 3D- zu 4D-PET/CT) für PG und AG. Die prozentualen Änderungen entsprechen den jeweiligen Mittelwerten.

Unter Beachtung der Lungenfunktion befand sich die prozentuale Änderung des mSUV<sub>70</sub> (3D -> AG) für Patienten mit normaler Lungenfunktion im Mittel bei  $7,28 \pm 10,20\%$  (vgl. PG:  $8,07 \pm 10,43$ ) und bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion bei  $8,59 \pm 8,07\%$  (vgl. PG:  $7,39 \pm 8,51\%$ ). Der Unterschied zwischen den beiden prozentualen Änderungen stellte sich als signifikant heraus ( $p= 0,041$ ), (vgl. PG:  $p= 0,213$ ).

### Volumina

Für die Volumina konnte mittels des AGs ein Mittelwert von  $17,39 \pm 13,99\text{ml}$  (vgl. PG:  $16,46 \pm 13,29$ ) bestimmt werden (Abbildung 6.21). Die relative Änderung der Volumina der 3D-PET/CT im Vergleich zur AG-PET/CT befand sich bei  $7,31 \pm 14,87\%$  (vgl. PG  $10,73 \pm 16,09\%$ ). Wird die Tumorlokalisation (OL bzw. UL) berücksichtigt, kann für den OL eine prozentuale Änderung (3D -> AG) von  $4,52 \pm 15,39\%$  (vgl. PG:  $9,15 \pm 10,94\%$ ) und für den UL eine prozentuale Änderung von  $12,27 \pm 13,99\%$  (vgl. PG:  $12,62 \pm 20,83\%$ ) festgehalten werden. Die beiden für das AG berechneten prozentualen Änderungen (OL und UL) sind nicht statistisch signifikant verschieden ( $p= 0,167$ ), (vgl. PG:  $p= 0,332$ ). Ein vergleichbares Resultat ergab sich bei der Berücksichtigung der Lungenfunktion. Bei den Patienten mit normaler Lungenfunktion betrug die prozentuale Änderung (3D -> AG)

6,74 ±13,32% (vgl. PG: 8,86 ±18,35%) und bei den Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion 10,49 ±12,47% (vgl. PG: 11,83 ±14,15%). Die prozentualen Änderungen für die beiden Teilkollektive „normale und eingeschränkte Lungenfunktion“ zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (p= 0,477), (vgl. PG: p= 0,328).

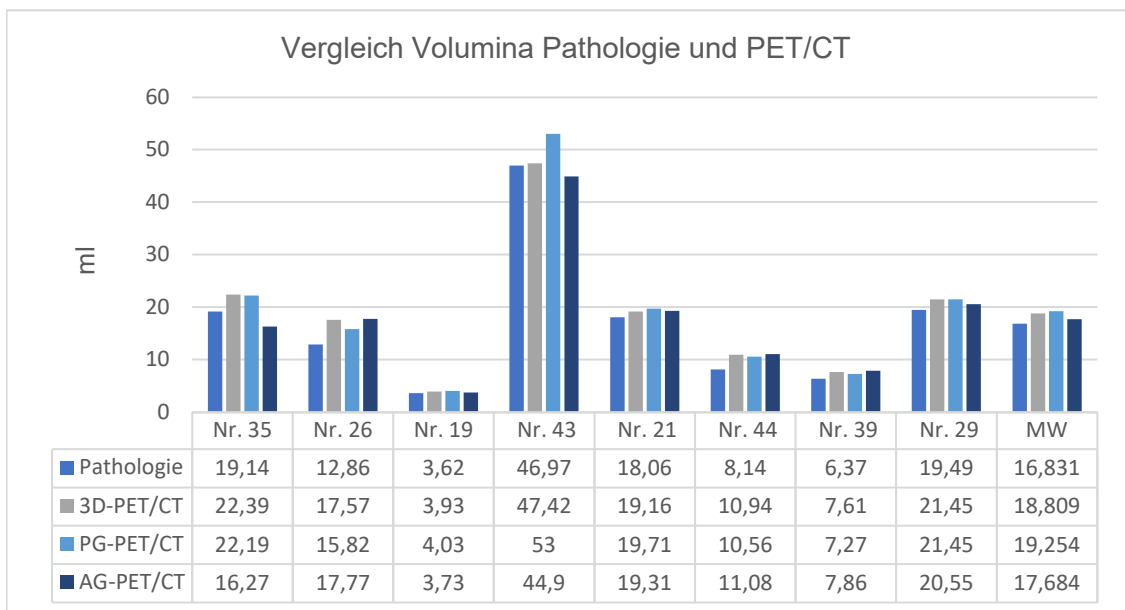


**Abbildung 6.21** Vergleich der jeweiligen prozentualen Änderungen Volumina (von 3D- zu 4D-PET/CT) für PG und AG. Die prozentualen Änderungen entsprechen den jeweiligen Mittelwerten.

#### 6.4 Vergleich der Volumina der 4D-PET/CT mit den Volumina der Pathologie

Von den 43 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten acht Patienten an der bereits erwähnten Studie der hiesigen Klinik für Nuklearmedizin, welche 2013 publiziert wurde, teilgenommen (SCHAEFER et al., 2013). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die in der Pathologie über ein spezielles Verfahren bestimmten Volumina mit den Volumina, die in der 3D- bzw. 4D-PET/CT ermittelt wurden, verglichen (Abbildung 6.22). Die prozentualen Änderungen der in der Pathologie bestimmten Volumina und den Volumina aus der PET/CT lagen für die 3D-PET/CT bei 16,64 ±13,03%, für die PG-PET/CT bei 15,77 ±7,12% und für die AG-PET/CT bei 11,71 ± 19,06% (jew. MW ±SD). Die Volumina der einzelnen PET/CT-Methoden korrelierten jeweils signifikant mit den Volumina aus der Pathologie (Spearman-Korrelationskoeffizienten 3D: 0,976; PG: 0,976; AG: 0,929; p-Wert jeweils =/ < 0,001). Während sich zwischen den Volumina der Pathologie und den Volumina der AG-PET/CT kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte (p= 0,327), waren die Volumina der Pathologie und die der 3D-PET/CT bzw. PG-PET/CT statistisch signifikant verschieden (p= 0,012).





**Abbildung 6.22** Vergleich Volumina (ml) Pathologie und PET/CT, „MW“ = Mittelwert

## 7. Diskussion

### Ergebnisse in Bezug auf die Ausgangsfragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss des Phasengatings auf die Quantifizierung von Lungenkarzinomen in der PET/CT an einem Patientenkollektiv der täglichen Routine umfassend zu untersuchen. Dazu wurden der SUVmax und der mSUV<sub>70</sub> bei der PG-PET/CT mit dem SUVmax und dem mSUV<sub>70</sub> der herkömmlichen 3D-PET/CT-Methode verglichen.

Darüber hinaus wurden aus den ermittelten SUVmax- und mSUV<sub>70</sub>-Datensätzen die Tumervolumina mit und ohne Atemtriggerung bestimmt und einander gegenübergestellt. Für ein Teilkollektiv konnten zudem die in der PET/CT ermittelten Volumina mit den tatsächlichen, in der Pathologie bestimmten Tumervolumina verglichen werden. Im Rahmen dieser Analyse konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den durch die Atemtriggerung bestimmten und den in der 3D-Methode ermittelten Tumervolumina nachgewiesen werden. Diese Erkenntnis ist beispielsweise für die Bestrahlungsplanung von großer Bedeutung.

In einem weiteren Schritt wurden als mögliche Einflussgrößen auf den SUV und auf das Volumen die Tumorlokalisierung und die Lungenfunktion der Patienten berücksichtigt. Hierbei stellte sich heraus, dass beide genannten Faktoren eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen.

Anhand der Auswertung der insgesamt 43 Patientendatensätze konnte zusammenfassend nachgewiesen werden, dass das Phasengating einen signifikanten Einfluss auf die Quantifizierung der PET/CT hat und einen entscheidenden Beitrag zur Optimierung dieser Untersuchungsmethode leisten kann.

### Diagnostische Wertigkeit der <sup>18</sup>FDG-PET und der <sup>18</sup>FDG-PET/CT

Die PET/CT genießt im Bereich der Lungenkarzinom-Diagnostik einen immer höheren Stellenwert. Sowohl im Rahmen des Stagings, im Bereich des Therapiemonitorings als auch zur Rezidivdiagnostik spielt die PET/CT eine zunehmend wichtige Rolle (vgl. Kapitel 2). Unabhängig von der Indikation (Staging, Therapiekontrolle /-planung oder Rezidivdiagnostik) bietet sich hierbei der SUV als der Quantifizierungsparameter der Wahl an. Er spiegelt die Anreicherung eines Radiopharmakons innerhalb einer bestimmten Region wider.

In der Literatur wurde bereits für die alleinige FDG-PET eine höhere diagnostische Genauigkeit beschrieben als für die alleinige CT (Sensitivität von 83% und Spezifität von 91% für FDG-PET vs. Sensitivität von 64% und Spezifität von 74% für CT) (GAMBHIR et al., 2001). Durch die Kopplung des Positronen-Emissions-Tomographen mit dem

Computertomographien ist die diagnostische Wertigkeit seither noch weiter angestiegen (vgl. Kapitel 3.1.2.2).

Insbesondere für die Bestrahlungsplanung ist die PET/CT von großer Bedeutung. Dank diesem bildgebenden Verfahren können Fragen nach der Grenze zwischen Tumorgewebe und gesundem Gewebe deutlich präziser beantwortet werden. Hierdurch kann das Tumorgebiet mit höheren Dosen bestrahlt werden, ohne das umliegende gesunde Gewebe zu beeinflussen. Das Risiko für einen lokalen Tumorprogress nach der Radiatio kann somit deutlich gesenkt werden (FLECKENSTEIN et al., 2011) (TÖNNIES et al., 2004).

Welchen zusätzlichen Nutzen die PET/CT im prätherapeutischen Bereich hinsichtlich der Bestrahlungsplanung bei Patienten mit NSCLC hat, wurde in den vergangenen Jahren im Rahmen der multizentrischen PET-Plan-Studie untersucht (NESTLE et al., 2020). Vorbereitend auf diese Multicenterstudie wurde an der hiesigen Klinik für Nuklearmedizin eine Pilotstudie durchgeführt. Hierbei unterzogen sich insgesamt 61 Patienten einer Bestrahlungsplanungs-CT sowie einer „dual-time-point“-FDG-PET-Untersuchung. Letzten Endes hatte der durch die PET/CT-bedingte Informationszuwachs dazu beigetragen, dass bei insgesamt 20% der untersuchten Patienten eine Änderung des Therapieplans vorgenommen wurde (ALEXANDROU, 2013).

Zu einem vergleichbaren Ergebnis führte die 2002 von van Tinteren et al. veröffentlichten PLUS-Studie. An der Multicenterstudie (neun Zentren) nahmen insgesamt 188 an NSCLC erkrankte Patienten teil. Das erste Teilkollektiv (96) erhielt eine konventionelle Diagnostik, beim zweiten Teilkollektiv (92) erfolgte zusätzlich eine PET-Untersuchung. Für beide Gruppen sollte der Anteil an überflüssigen operativen Eingriffen bestimmt werden. In Gruppe 1 (konventionell) betrug der Anteil an überflüssigen Operationen 41%. In Gruppe 2 (zusätzliche PET-Untersuchung) lag er bei 21%. Durch die PET-Untersuchung konnte einem von fünf Patienten eine überflüssige Thorakotomie erspart werden (VAN TINTEREN et al., 2002).

Zahlreiche Studien konnten auch im Bereich anderer Tumorentitäten den hohen zusätzlichen Nutzen der PET bzw. PET/CT belegen (EL-GALALY et al., 2018) (DIAO et al., 2018) (ENGELMANN et al., 2014) (ATTENBERGER et al., 2016) (GAMBHIR et al., 2001). Beispielsweise konnte eine aktuelle Studie von Omiya et al. aufzeigen, dass der SUVmax signifikant mit der rezidivfreien Periode korrelierte, woraus sich beim Pankreaskarzinom aus der PET/CT eine therapeutische Konsequenz ergibt (neoadjuvante Therapie bei erhöhtem SUVmax) (OMIYA et al., 2018).

Die genannten Studien geben letztlich lediglich einen kleinen Überblick darüber, welches Potenzial sich hinter der PET/CT verbirgt. Ein sehr entscheidender Vorteil liegt darin begründet, dass mit Hilfe der PET/CT unter Verwendung unterschiedlicher Radiopharmaka Stoffwechselprozesse verschiedener Art dargestellt werden können, meist noch bevor sie als anatomisches Korrelat beispielsweise im konventionellen Röntgen, der CT oder der MRT detektierbar sind.

Da die PET/CT immer mehr an Bedeutung gewinnt, ist es umso wichtiger, die Methode weiter zu optimieren und bestehende Herausforderungen anzugehen.

Pro Bettposition benötigt ein Positronen-Emissions-Tomograph für gewöhnlich zwei bis sieben Minuten. Den Atem währenddessen anzuhalten, ist daher keine Option (NEHMEH, ERDI, 2008). Durch die Atmung und der vorwiegend nach kranio-kaudal gerichteten Bewegung der Organe wird die Beurteilung der PET/CT auf mehreren Wegen beeinflusst (vgl. Kapitel 4.1). Fehlerquellen ergeben sich während der PET-Aufnahme, während der CT-Aufnahme und im Rahmen der Koregistrierung des CT- und des PET-Datensatzes. In der 3D-PET-Aufnahme wirkt das Objekt von Interesse verzerrt und vergrößert. Der SUV wird unterschätzt, da sich die gemessene Anzahl an Koinzidenzereignissen auf eine größere Fläche verteilt. Durch den verminderten Kontrast der Läsion im Vergleich zum Hintergrund können vor allem kleine Rundherde übersehen werden, was für den betroffenen Patienten fatale Folgen haben kann (NEHMEH et al., 2002b). In der Literatur werden hierzu verschiedene Lösungsansätze diskutiert. Das Atemgating wird in diesem Zusammenhang mit Abstand am häufigsten erwähnt.

#### SUV<sub>max</sub>, mSUV<sub>70</sub>, Tumolvolumen

Anhand der Analysen der vorliegenden Arbeit kann festgehalten werden, dass die Atmung einen signifikanten Einfluss auf die Quantifizierung von Lungentumoren in der PET/CT hat. Der SUV<sub>max</sub>, der mSUV<sub>70</sub> und das in der 4D-PET/CT bestimmte Tumolvolumen verhielten sich gegenüber der 3D-PET/CT statistisch signifikant verschieden. In der Regel waren die PG-Werte im Verhältnis höher als die Werte der 3D-PET (SUV<sub>max</sub>: 1,082; mSUV<sub>70</sub>: 1,075). Dies spricht für den in Kapitel 4.1.1 erläuterten Effekt der Atmung auf die Aktivitätskonzentration pro Pixel innerhalb der Läsion. Der SUV wird hierdurch bei der 3D-PET falsch niedrig gemessen. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass freies Atmen während der PET-Akquisition die Bildauflösung in der 3D-PET negativ beeinträchtigt. Entsprechend waren die Volumina der PG-PET/CT-Untersuchung durchweg kleiner als die Volumina der 3D-PET/CT (PG: 16,82 ±13,49ml vs. 3D: 18,85 ±14,63ml).

Dieses Resultat lässt damit bereits den Schluss zu, dass die SUV-Bestimmung unter dem Phasengating zuverlässigere Ergebnisse ermöglicht als unter der 3D-PET, da hier in den einzelnen Phasen die Tumorbewegung wiedergegeben wird. Dabei kann die Atemkurve jedoch nicht in beliebig viele Phasen eingeteilt werden (BÜTHER, 2015), da sich das erhöhte Bildrauschen negativ auf die Bildqualität auswirkt. Zu niedrig darf die Anzahl an Phasen jedoch auch nicht sein, da ansonsten die durch die Atmung bedingten Artefakte zu stark ins Gewicht fallen würden. Studien zeigen, dass eine Anzahl von sechs Phasen ein guter Kompromiss darstellt (DAWOOD et al., 2009). Eine entsprechende Anzahl wurde auch in der vorliegenden Arbeit gewählt (vgl. Kapitel 4.2). In der Literatur lassen sich zahlreiche Studien finden, die auf die gleiche Weise wie in der vorliegenden Arbeit den Mehrwert der 4D-PET/CT belegen können (NEHMEH et al., 2002b) (GROOTJANS et al., 2015) (FARID et al., 2015) (LARSON et al., 2005) (VAN ELMPT et al., 2011). Wie auch in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt, ist es zum jetzigen Zeitpunkt das Verfahren, mit dem die zuverlässigsten Quantifizierungen der PET/CT-Untersuchung vorgenommen werden können (SINDONI et al., 2016).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Atemkurve mittels Drucksensor aufgenommen. In der Literatur finden jedoch auch andere Methoden ihre Verwendung. So hatten beispielsweise Nehmeh et al. im Rahmen ihrer Studie die Atembewegung mittels eines RPM-Systems festgehalten (vgl. Kapitel 4.2). In der 4D-PET/CT zeigte sich im Vergleich zur 3D-PET/CT eine Reduktion des Tumolvolumens um bis zu 34%. Gleichzeitig war der SUVmax in der 4D-PET/CT signifikant höher als in der 3D-PET/CT. Obwohl die Atemkurve mit einer anderen Methode analysiert wurde, stimmen die Resultate gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein (NEHMEH et al., 2002b). Daraus kann geschlossen werden, dass unterschiedliche Methoden zur Aufnahme des Atemsignals als gleichwertig angesehen werden können.

Bei den meisten atemgetriggerten PET/CT-Untersuchungen werden die CT-Daten standardmäßig nicht getriggert. Da folglich lediglich die PET-Koinzidenzen einem bestimmten Punkt der Atemkurve zugeordnet werden können, ist die anschließende Schwächungskorrektur artefaktanfällig. Nagel et al. untersuchten diese Problematik anhand einer Phantomstudie. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus atemgetriggelter PET und atemgetriggelter CT eine weitaus höhere Übereinstimmung beider Datensätze ermöglicht. Daraus resultierend konnten nach erfolgter Schwächungskorrektur sowohl der SUV als auch das Volumen des PET-positiven Befundes zuverlässiger bestimmt werden (NAGEL et al., 2006). Die Implementierung einer zusätzlichen Triggerung der CT-Daten könnte an dieser Stelle hilfreich sein. Ein Nachteil der atemgetriggerten CT besteht jedoch in der signifikant höheren Strahlenbelastung, da jede Schicht während eines gesamten Atemzyklus

mittels des Computertomographen abgetastet werden muss. Bei der Anwendung dieser Methode sollte daher immer überprüft werden, inwieweit der Nutzen das Risiko der zusätzlichen Strahlenbelastung rechtfertigt. Ihr Einsatz beschränkt sich bislang lediglich auf radioonkologische Fragestellungen (DINKEL et al., 2009). Weitere Methoden der zusätzlichen CT-Triggerungen durch Atemkommandos wurden durch die Gruppe um Beyer bzw. Meirelles untersucht. Hier war jedoch die aktive Mitarbeit des Patienten gefragt, was aufgrund einer oftmals vorgeschädigten Lunge und der eingeschränkten Lungenfunktion nicht immer gegeben war (BEYER et al., 2003) (MEIRELLES et al., 2007).

Die Atemgating-Methode, wie sie im Rahmen der vorliegenden Studie angewendet wurde, hat den großen Vorteil, dass die Patienten während der gesamten Datenakquisition frei atmen können. Allerdings ist die Qualität der Daten und deren Verwertbarkeit von einem regelmäßigen und gleichmäßigen Atemzyklus abhängig. Ein kurzes Training mit dem Patienten vor Aufnahme der Daten erscheint deshalb sinnvoll (TEO et al., 2012).

### Lokalisation

Um den Einfluss der Atmung auf die PET/CT-Quantifizierung genauer zu charakterisieren, wurde analysiert, inwieweit hierbei die Lokalisation der pulmonalen Tumore eine Rolle spielt. Entsprechend den Ergebnissen aus der Literatur konnten für den UL bzgl. des SUVmax, des mSUV<sub>70</sub> und der Tumorumfänge jeweils höhere prozentuale Änderungen (PG-PET/CT zu 3D-PET/CT) als für den OL festgehalten werden (jew. OL vs. UL; SUVmax: 7,60 ±6,73% vs. 13,31 ±15,16%; mSUV<sub>70</sub>: 5,70 ±7,29% vs. 13,04 ±15,40%; Tumorumfänge: 9,61 ±11,87% vs. 12,62 ±20,83%).

In der in Kapitel 4.3 bereits beschriebenen, an der hiesigen Klinik für Nuklearmedizin durchgeführten Studie konnte für die Tumore (NSCLC) im UL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den im PET/CT ermittelten Volumina und den tatsächlichen in der Pathologie gemessenen Volumina nachgewiesen werden (SCHAEFER et al., 2013). Für die Lungentumore im OL traf dies hingegen nicht zu. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen verschiedener Studien überein, die zeigten, dass die kranio-kaudale Atembewegung im unteren Lungenlappen durch das direkt angrenzende Zwerchfell signifikant größer ist als im oberen Lungenlappen (TAN et al., 2015) (SEPPEWOLDE et al., 2002).

In der Studie der Forschungsgruppe um Tan wurde die durch die Atmung bedingte Tumorbewegung anhand der Analyse der maximalen Auslenkung des Tumormittelpunktes mittels Koordinaten bestimmt. Der mediane Wert der Tumorauslenkung war im UL signifikant höher als im OL (TAN et al., 2015).

Vergleichbare Resultate ergaben sich in der Analyse von Seppenwoolde et al. (SEPPENWOOLDE et al., 2002). Dass sich die vermehrte kaudale Tumorbewegung auf die Sensitivität der klassischen 3D-PET/CT bei der Detektion von Rundherden im Bereich des Unterlappens auswirkt, zeigte die 351 Patienten umfassende Studie von Veronesi et al. Die PET/CT-Untersuchung ergab für den UL bzw. OL jeweils eine Sensitivität von 53% bzw. 71% ( $p= 0,09$ ) (VERONESI et al., 2015). In den vorbeschriebenen Arbeiten wurden zwar andere Parameter verwendet als in der vorliegenden Studie, jedoch konnte in allen Studien deckungsgleich nachgewiesen werden, dass der Einfluss der Atembewegung im UL größer ist als im OL. Die im Vergleich zur Literatur etwas geringeren Unterschiede hinsichtlich des SUVs und des Volumens im eigenen Kollektiv sind am ehesten durch die relativ geringe Anzahl an eingeschlossenen Patienten zu erklären und nicht zuletzt auch durch die meist kleinen, operablen Tumore.

Werden die beiden Gruppen der vorliegenden Studie (OL und UL) auf ihre Homogenität hin untersucht, fallen keine Besonderheiten auf. Sie sind beide relativ ausgeglichen. In der Gruppe der OL-Tumore befinden sich acht Tumore zentral und 16 peripher. In der UL-Tumorgruppe sind sieben Tumore zentral und 13 peripher gelegen. Des Weiteren waren innerhalb der beiden Gruppen die Anteile der Patienten mit physiologischer und pathologischer Lungenfunktion ebenfalls ausgeglichen verteilt (OL: 10 vs. 6; und UL: 10 vs. 5). Nachdem in der Literatur widersprüchliche Aussagen über den Einfluss der Lungenseite (rechts oder links) auf den SUV auffindbar waren (COHADE et al., 2003) (MORTENSEN, 2015), wurde die Verteilung der Lungenseiten in den beiden Gruppen OL und UL überprüft. Bei den OL-Tumoren waren neun links und 15 rechts gelegen. Insgesamt befanden sich jeweils neun der UL-Tumore in der rechten bzw. linken Lunge. Die Verteilung der OL- und UL- Tumore war demnach ebenfalls relativ gleichmäßig, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Lungenseite der Tumore keine Auswirkung auf das Ergebnis der vorliegenden Studie hatte.

Die Studie gibt deutliche, wenn auch nicht signifikante Hinweise dafür, dass sich die Atembewegung im UL stärker auswirkt als im OL. Geht man einen Schritt weiter, ist unschwer zu erahnen, dass sich die Atembewegung nicht nur auf die kranial des Zwerchfells gelegenen Strukturen auswirkt, sondern auch auf die direkt kaudal gelegenen Organe. In einer europaweiten Multicenterstudie von Crivellaro et al. wurde der Mehrwert des Atemgatings in Bezug auf die Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen in fünf Zentren untersucht (72 Leberläsionen) (CRIVELLARO et al., 2018). Vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studien zum Lungenkarzinom wurde auch bzgl. der Leberläsionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 3D-PET/CT und der 4D-PET/CT nachgewiesen. Die

atemgetriggerte PET/CT ist demnach auch im Bereich der abdominellen Tumordiagnostik in der Lage, einen gewinnbringenden Einfluss auf die Entscheidungsfindung bzgl. möglicher Therapieschemata zu nehmen. Sie liefert verlässliche Befunde und hat durchaus das Potenzial in die routinemäßige Diagnostik von Leberrundherden implementiert zu werden (CRIVELLARO et al., 2018).

### Lungenfunktion

Unter der Berücksichtigung der Lungenfunktion wurden in der vorliegenden Arbeit prozentuale Änderungen (PG-PET/CT zur 3D-PET/CT) von SUV<sub>max</sub>, mSUV<sub>70</sub> und den Tumorumfängen nachgewiesen, die sich für beide Gruppen jedoch nicht signifikant unterschieden (Gruppe 1: COPD Grad 0; Gruppe 2: COPD Grad 1-3). So betrug die prozentuale Volumenänderung in der PG-PET/CT zur 3D-PET/CT in Gruppe 1 8,86% und in Gruppe 2 11,83%. Beide Gruppen zeigten im Vergleich von PG-PET/CT und 3D-PET/CT jedoch statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich SUV<sub>max</sub>, mSUV<sub>70</sub> und Tumorumfängen.

Den Einfluss der Lungenfunktionsparameter auf die PET-Quantifizierung zu kennen, ist sehr wichtig, da der Nikotinabusus einer der Hauptrisikofaktoren für die COPD und für das Lungenkarzinom darstellt. Patienten mit COPD, einer Krankheit, die nach den neuesten Leitlinien durch die eingeschränkten Lungenfunktionsparameter teildefiniert wird (vgl. Kapitel 3.1.2), haben dadurch ein erhöhtes Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken (TOCKMAN et al., 1987).

Der Einfluss der Lungenfunktion auf die Atemamplitude, auf die Tumorbewegung und damit auf die Qualität bildgebender Verfahren war daher Interessensgegenstand zahlreicher weiterer Studien. In der Arbeit von Tan et al. (101 Patienten) wurde untersucht, welche Faktoren im Zusammenhang mit der ateminduzierten Tumorbewegung stehen (TAN et al., 2015). Dabei wurde die Lungenfunktion anhand des Tiffeneau-Index beurteilt und die Atemsignale wurden während der 4D-CT-Akquisition mittels abdominell angelegtem Drucksensor aufgenommen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass der Befund einer Lungenfunktion kein ausreichender Prädiktor für die Höhe der Thoraxexkursion bzw. Tumerverschieblichkeit darstellt (Kruskal-Wallis Test;  $p > 0,05$ ). Onimaru et al. konnten in ihrer Studie vergleichbare Ergebnisse erzielen (ONIMARU et al., 2005). Insgesamt wurden 39 Patienten per Bronchoskop je ein röntgendichter Marker in unmittelbarer Nähe zum Tumor implantiert. Das Bewegungsprofil des Markers wurde mittels eines real-time tracking Radiotherapie (RTRT) Systems aufgezeichnet (SHIRATO et al., 2003). Die Parameter (Tiffeneau-Index und VC) der zuvor durchgeführten Lungenfunktionsuntersuchungen zeigten keine Korrelation mit dem Bewegungsausmaß des tumornahen Markers. Daouk et al.



untersuchten in ihrer Studie mittels PET/CT, ob die Atemamplitude von Patienten mit COPD verringert ist (DAOUK et al., 2015). Hierzu verglichen sie die Ergebnisse der atemgetriggerten mit den Ergebnissen der nicht atemgetriggerten PET/CT für insgesamt 60 Patienten mit und ohne COPD (Tiffenau-Index  $\leq$  70%). Letzten Endes wurden die absoluten Differenzen der SUVmax-Werte ( $\Delta$ SUVmax) der beiden Methoden als Index für die Atembewegung verwendet. Der mittlere  $\Delta$ SUVmax für Patienten ohne COPD war mit  $0,6 \pm 0,8$  größer als der von Patienten mit COPD ( $0,3 \pm 0,4$ ). Beeinflusst wurde dieser Parameter zudem durch das RV und die TLC.

Beim Vergleich der Ergebnisse der vorgestellten Studien mit denen der eigenen Studie muss berücksichtigt werden, dass die Patienten der eigenen Studie über einen für eine Operation ausreichenden Gesundheitsstatus verfügen mussten. Daher waren weniger Patienten mit ausgeprägter Lungenfunktionseinschränkung eingeschlossen worden (Gruppe 1: 20 Patienten; Gruppe 2: 11 Patienten). Die 11 Patienten der Gruppe 2 verteilten sich wiederum auf alle drei COPD-Schweregrade.

Übertragen auf die eigenen Daten bestätigen die genannten Studien, dass der Einfluss der Lungenfunktion auf die bildgebenden Verfahren von geringer Bedeutung, der allgemeine Einfluss der Atmung jedoch hoch ist.

#### Vergleich Phasengating und Amplitudengating

Für die 4D-PET/CT spielt neben dem PG als etablierte Methode auch das AG eine bedeutende Rolle.

Es wurden einige Arbeiten publiziert, welche beide Methoden miteinander verglichen haben. Die Ergebnisse waren teilweise kontrovers. In der Studie von Kitamura et al. im Rahmen der PET/CT-Diagnostik von histopathologisch gesicherten pulmonal gelegenen Adenokarzinomen wurden beispielsweise atemgetriggerte PET-Daten mit der PG-Methode mit zehn Minuten pro Bettposition und mit der AG-Methode mit acht Minuten pro Bettposition aufgenommen. Der Vergleich der Datensätze zeigte mittlere SUVmax-Werte, die für das PG signifikant höher waren als für das AG und die 3D-PET/CT, während zwischen dem AG und der 3D-PET/CT kein signifikanter Unterschied beobachtet wurde (KITAMURA et al., 2017). Im Gegensatz hierzu wurde in der Arbeit von van Elmpt et al. an Patienten mit Lungenkarzinom zwischen dem AG und dem PG kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (VAN ELMPT et al., 2011). Hier wurde für das PG eine Einteilung in acht Gates (12,5% der Daten pro Gate) und für das AG eine Aufnahmezeit von 35% der Daten verwendet, wodurch das Bildrauschen beim AG etwas niedriger war als beim PG. Beide 4D-PET/CT-Methoden zeigten übereinstimmende Ergebnisse mit statistisch signifikant höheren SUVmax-Werten als bei der 3D-PET/CT.

In der hiesigen Klinik wurde parallel zu der vorliegenden Arbeit in einer vergleichbaren Studie anhand des gleichen Patientenkollektivs untersucht, wie sich die AG-PET/CT im Vergleich zur 3D-PET/CT verhält (Analyse von SUVmax, mSUV<sub>70</sub> und Volumen der Lungenrundherde). Der Vergleich der Ergebnisse beider Methoden (PG und AG) zeigte eine gute Übereinstimmung. Es wurden ähnliche prozentuale Änderungen zwischen 3D- und der 4D-PET/CT für SUVmax, mSUV<sub>70</sub> und das Tumolvolumen beobachtet.

Der genaue Vergleich der Volumina zeigte jedoch, dass die durch das PG bestimmten Volumina am kleinsten waren (3D-PET: 17,91 ±20,98ml; AG-PET: 16,26 ±16,52ml; PG: 14,49 ±14,95ml).

Da acht der Patienten aus dem vorliegenden Kollektiv im Verlauf operiert wurden und im Rahmen einer Studie der hiesigen Klinik für Nuklearmedizin die tatsächlichen Volumina der entfernten Lungenrundherde bestimmt wurden, konnte retrospektiv anhand der vorhandenen Daten untersucht werden, inwieweit die durch die 4D-PET bestimmten Volumina auch den tatsächlichen entsprachen (SCHAEFER et al., 2015) (SCHAEFER et al., 2013). Die Analyse ergab, dass die Volumina des AGs am ehesten mit den Volumina aus der Pathologie übereinstimmten. Die jeweiligen prozentualen Abweichungen lagen für die 3D-PET/CT bei 16,64 ±13,03%, für die PG-PET/CT bei 15,77 ±7,12% und für die AG-PET/CT bei 11,71 ±19,06%. Verglichen mit den Ergebnissen der Pathologie wurden bei der PET/CT alle Volumina überschätzt. Dieses Ergebnis wird durch eine Studie von Jani et al. bestätigt, die an einem Kollektiv von Patienten mit Lungenkarzinom nachweisen konnten, dass die Methode des Amplitudengatings dem Phasengating hinsichtlich der Festlegung des internal target volume (ITV) für die Bestrahlungsplanung überlegen ist (JANI et al., 2013) (SON et al., 2016). Im Allgemeinen wurde eine starke Korrelation zwischen den 3D- bzw. 4D-PET/CT-Volumina und den Volumina der Pathologie beobachtet (Spearman-Korrelationskoeffizienten 3D: 0,976; PG: 0,976; AG: 0,929; p-Wert jeweils =/ < 0,001). Die Volumina der 3D-PET/CT wurden bei allen Patienten überschätzt und unterschieden sich statistisch signifikant von denjenigen der Pathologie. Der Vergleich der Volumina aus der Pathologie mit denjenigen der AG-PET/CT zeigte dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass mit Hilfe der Atemtriggerung eine zuverlässigere Volumenbestimmung möglich ist als mit der konventionellen 3D-PET/CT. Werden die Methoden AG und PG miteinander verglichen, so ergeben sich leichte Vorteile für die AG aufgrund des niedrigeren Bildrauschens und der dadurch genaueren Volumenbestimmung (SCHAEFER et al., 2015).

Vor allem die letztgenannte Aussage kann durch die vorliegende Arbeit bekräftigt werden. Um aus den vorliegenden Daten weitere zuverlässige Schlüsse ziehen zu

können, bedarf es weiterer Studien mit größeren Patientenkollektiven. Eine Limitierung der vorliegenden Arbeit ist der relativ niedrigen Anzahl an Patienten geschuldet, die in das Kollektiv eingeschlossen werden konnte. Darüber hinaus gab es bedingt durch die im Rahmen der Pathologie-Studie (SCHAEFER et al., 2015) notwendige Operabilität der eingeschlossenen Patienten eine gewisse Vorselektion. Dass mehr Patienten mit Tumoren im OL als im UL beteiligt waren, ist am ehesten als zufällig zu werten.

In der vorliegenden Arbeit sowie in der Mehrzahl der Studien konnte weitestgehend einheitlich bestätigt werden, dass das Atemgating zu einer höheren Sensitivität und einer höheren Spezifität der PET/CT beiträgt (GUERRA et al., 2012) (FROOD et al., 2018). Aus diesem Grund stellt sich umso mehr die Frage, weshalb das Atemgating (AG oder PG) in den nuklearmedizinischen Kliniken nach wie vor unterrepräsentiert ist (KESNER et al., 2014) (FROOD et al., 2018). Die meisten der sich gegenwärtig in Verwendung befindenden PET/CT-Scanner sind mit einem Atemgatingssystem ausgestattet (ROBIN et al., 2018). Ein Aspekt, der in diesem Zusammenhang immer wieder erwähnt wird, ist die zeitliche Komponente. Hierbei spielen die Routine und die Kenntnisse des nuklearmedizinischen Fachpersonals über das jeweilige Verfahren eine entscheidende Rolle. Bis zur vollständigen und routinemäßigen Implementierung der Atemgating-PET/CT nehmen die zusätzlich notwendigen Arbeitsschritte (z.B. Anlegen des Drucksensorgürtels, Patienteninstruktionen) im Vergleich zur 3D-PET/CT mehr Zeit in Anspruch. Die aktuelle Entwicklung zeigt jedoch, dass zur Atemtriggerung befähigte PET/CT-Scanner in der klinischen Routine zunehmend angeboten und eingesetzt werden (SIEMENS).

## **8. Schlussfolgerungen und Ausblick**

Mit der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die Atemtriggerung in der PET/CT einen deutlichen Einfluss auf die Quantifizierung und Volumenbestimmung in der PET-Bildgebung von Patienten mit Lungenkarzinom hat.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Lokalisation der Lungenrundherde als auch die Lungenfunktion hierbei eine gewisse Rolle spielen. Die PET/CT-Bildgebung und damit auch die Volumensegmentation von Läsionen im UL werden durch die größeren Atemauslenkungen stärker beeinflusst als die Läsionen im OL. Die vorliegende Arbeit konnte ferner aufzeigen, dass die Atmung sowohl bei Patienten mit eingeschränkter als auch mit normaler Lungenfunktion einen ähnlichen, nicht vernachlässigbaren Einfluss auf die Quantifizierung der PET/CT-Aufnahmen hat. Die 4D-PET/CT sollte aus diesem Grund zumindest bei Patienten mit Bronchialkarzinom oder mit Leberrundherden routinemäßig eingesetzt werden. Eine weitere Anwendung ist die Integration der atemgetriggerten PET/CT in den Prozess der Bestrahlungsplanung bei Patienten mit Bronchialkarzinom.

Ein Vergleich der beiden zur Verfügung stehenden Methoden des Atemgatings (AG und PG) zeigte, dass beide Methoden in etwa gleichwertig sind. Das AG hat aufgrund des niedrigeren Bildrauschens und der dadurch etwas genaueren Volumenbestimmung leichte Vorteile. Letzten Endes erfährt die PET/CT jedoch durch beide Methoden eine deutliche Aufwertung.

Gerade Patienten mit einem Lungenkarzinom können davon im Rahmen des (Re-) Stagings hinsichtlich der weiteren Therapieplanung enorm profitieren. Es bedarf jedoch weiterer Studien mit einem größeren Patientenkollektiv (z.B. zu den Themen: Implementierung 4D-CT für eine verbesserte Schwächungskorrektur der PET-Rohdaten, Strategien für den Umgang mit unregelmäßigen Atemzyklen), damit die PET/CT-Bildgebung bzw. -Quantifizierung durch die Anwendung des Atemgatings weiter optimiert werden kann.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

AG	Amplitudengating
AMG	Arzneimittelgesetz
CO	Kohlenstoffmonoxid
CT	Computertomographie
EBUS	endobronchial ultrasound
EMN	elektromagnetische Navigationsbronchoskopie
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	Endoskopischer Ultraschall
[ <sup>18</sup> F] FDG	Fluor-desoxyglukose
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde (Einsekundenkapazität)
FVC	forcierte Vitalkapazität
FWHM	full-width-at-half-maximum
GLUT	Glucosetransporter
HWZ	Halbwertszeit
IASLC	International Association of the Study of Lung Cancer
LOR	line of response
LSO	Lutetiumoxyorthosilikat
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	non-small-cell- lungcancer
OL	Oberlappen
OSEM	ordered subset expectation maximation
PACS	picture archiving and communication system
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PG	Phasengating
PM	Photonenmultiplier
RPM	real-time-position
ROI	region of interest
RTRT	real-time tracking Radiotherapie
RV	Residualvolumen
SCLC	small-cell-lungcancer

SUV	standard uptake value
TLCO	CO-Transferfaktor
TTNA	transthorakale Nadelaspiration
UL	Unterlappen
VC	Vitalkapazität
VOI	volume of interest

## 10. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 3.1</b>	Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in absoluten Zahlen und nach Geschlecht, Deutschland 1999 – 2015	S.10
<b>Abbildung 3.2</b>	Lymphknotenstationen beim Staging des Lungenkarzinoms nach der International Association for the Study of Lung Cancer	S.15
<b>Abbildung 3.3</b>	<sup>18</sup> F-FDG-Molekül (links), typischer Aufbau eines Radiopharmakons aus Isotop und Trägermolekül (rechts), modifiziert	S.23
<b>Abbildung 3.4</b>	Detektion der Annihilationsstrahlen durch gegenüberliegende Detektoren	S.24
<b>Abbildung 3.5</b>	PET-Detektoren, bestehend aus Szintillatorkristallen und Photomultiplier	S.26
<b>Abbildung 3.6</b>	Links: echte Koinzidenz, Mitte: gestreute Koinzidenz, rechts: zufällige Koinzidenz	S.27
<b>Abbildung 4.1</b>	Artefakt (Pfeil) aufgrund der Atembewegung (CT-Thorax)	S.29
<b>Abbildung 4.2</b>	Exemplarische Darstellung einer Raumforderung im rechten Unterlappen, PET/CT-Aufnahme des Thorax, (Pat.-Nr. 30)	S.30
<b>Abbildung 4.3</b>	Schematische Darstellung des Einflusses der Atembewegung auf die TumorgroÙe	S.31
<b>Abbildung 4.4</b>	Aufzeichnung des Atemsignals mittels einer Infrarotkamera und entsprechenden Detektoren	S.33
<b>Abbildung 4.5</b>	Amplitudengating (a) und Phasengating (b) im Vergleich	S.34
<b>Abbildung 5.1</b>	Patientenkollektiv aufgeschlüsselt nach den jeweiligen pathologischen Tumorbefunden	S.37
<b>Abbildung 5.2</b>	Arbeitsfenster des Softwarepakets TrueD (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA)	S.44
<b>Abbildung 5.3</b>	Arbeitsschritte von der Bestimmung des SUVmax bis zur Volumenermittlung	S.45
<b>Abbildung 6.1</b>	SUVmax: 3D und PG im Vergleich	S.47
<b>Abbildung 6.2</b>	Streudiagramm Vergleich SUVmax 3D und Mittelwert PG 1-6	S.48
<b>Abbildung 6.3</b>	Vergleich von mSUV <sub>70</sub> 3D und PG mittels deskriptiver Parameter	S.49

<b>Abbildung 6.4</b>	Streudiagramm Vergleich mSUV <sub>70</sub> 3D und Mittelwert PG 1-6	S.49
<b>Abbildung 6.5</b>	Vergleich des SUVmax 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore des OLs	S.50
<b>Abbildung 6.6</b>	Vergleich des SUVmax 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore des ULs	S.51
<b>Abbildung 6.7</b>	Prozentuale Änderung von 3D zu PG für OL und UL im Vergleich (SUVmax)	S.51
<b>Abbildung 6.8</b>	Vergleich des mSUV <sub>70</sub> 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore des OLs	S.52
<b>Abbildung 6.9</b>	Vergleich des mSUV <sub>70</sub> 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore des ULs	S.53
<b>Abbildung 6.10</b>	Prozentuale Änderung von 3D zu PG für OL und UL im Vergleich (mSUV <sub>70</sub> )	S.53
<b>Abbildung 6.11</b>	Vergleichende Darstellung der SUVmax für 3D und PG in Abhängigkeit medizinischer Lungenparameter (gesund = Gruppe 1; krank = Gruppe 2)	S.55
<b>Abbildung 6.12</b>	Vergleichende Darstellung der mSUV <sub>70</sub> für 3D und PG in Abhängigkeit medizinischer Lungenparameter	S.56
<b>Abbildung 6.13</b>	Tumorvolumina – 3D und PG im Vergleich	S.57
<b>Abbildung 6.14</b>	PET/CT Pat.-Nr. 41 (Transversalschnitt)	S.58
<b>Abbildung 6.15</b>	Vergleich Volumina 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore im OL	S.59
<b>Abbildung 6.16</b>	Vergleich Volumina 3D und PG für die jeweiligen Lungentumore im UL	S.59
<b>Abbildung 6.17</b>	Vergleich Volumina 3D und PG bei Patienten mit normaler Lungenfunktion	S.60
<b>Abbildung 6.18</b>	Vergleich Volumina 3D und PG bei Patienten mit pathologischer Lungenfunktion	S.61
<b>Abbildung 6.19</b>	Vergleich der jeweiligen prozentualen Änderungen SUVmax (von 3D- zu 4D-PET/CT) für PG und AG (Die prozentualen Änderungen entsprechen den jeweiligen Mittelwerten.)	S.62
<b>Abbildung 6.20</b>	Vergleich der jeweiligen prozentualen Änderungen mSUV <sub>70</sub> (von 3D- zu 4D-PET/CT) für PG und AG (Die prozentualen Änderungen entsprechen den jeweiligen Mittelwerten.)	S.63



<b>Abbildung 6.21</b>	Vergleich der jeweiligen prozentualen Änderungen Volumina (von 3D- zu 4D-PET/CT) für PG und AG (Die prozentualen Änderungen entsprechen den jeweiligen Mittelwerten.)	S.64
<b>Abbildung 6.22</b>	Vergleich Volumina (ml) Pathologie und PET/CT, „MW“= Mittelwert	S.65

## 11. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 3.1</b>	Symptome und Befunde des Lungenkarzinoms, sortiert nach dem Ausbreitungsstadium	S.12
<b>Tabelle 3.2</b>	8. Auflage der international gültigen TNM-Klassifikation der IASLC	S.16
<b>Tabelle 3.3</b>	5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Stadieneinteilung	S.17
<b>Tabelle 3.4</b>	COPD-Einteilung nach Schweregrad der Obstruktion in der Spirometrie	S.18
<b>Tabelle 5.1</b>	Tumorstadien innerhalb des Patientenkollektivs	S.38
<b>Tabelle 5.2</b>	Tumorlokalisierung	S.38
<b>Tabelle 5.3</b>	Schweregradeinteilung	S.39
<b>Tabelle 5.4</b>	Patientenkollektiv, OL = Oberlappen, UL = Unterlappen, *Pat. Nr.4 = Pat. Nr.3, „-“ = keine Angaben	S.40
<b>Tabelle 5.5</b>	ausgeschlossenes Patientenkollektiv, OL = Oberlappen, UL = Unterlappen, *Metastasen eines Malignen Melanoms, „-“ = keine Angaben	S.42
<b>Tabelle 13.1</b>	SUVmax-Werte, *Die Bezeichnungen „gesund“ und „krank“ beziehen auf die Lungenfunktion.	S.92
<b>Tabelle 13.2</b>	mSUV <sub>70</sub> -Werte, *Die Bezeichnungen „gesund“ und „krank“ beziehen sich auf die Lungenfunktion.	S.94
<b>Tabelle 13.3</b>	Volumina (ml), *Die Bezeichnungen „gesund“ und „krank“ beziehen sich auf die Lungenfunktion.	S.97
<b>Tabelle 13.4</b>	SUVmax, mSUV <sub>70</sub> , Volumina (ml), *Die Bezeichnungen „gesund“ und „krank“ beziehen sich auf die Lungenfunktion.	S.98

## 12. Literaturverzeichnis

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD (2011). Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365(5): 395-409
2. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, American College of Chest P (2007) Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:29S-55S
3. Alexandrou M (2013) Nuklearmedizinische Aspekte beim prospektiven Einsatz der FDG-PET bei der Bestrahlungsplanung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
4. Arand M (2017) Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Klassifikation geändert *Deutsches Ärzteblatt* 114 (9):3
5. Attenberger U, Ritter M, Wenz F (2016) MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung, Springer Berlin Heidelberg).
6. Beckert K, Von Heintze B (2012). Welt der Physik. In Therapie mit Radiopharmaka
7. Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg LF, Akhurst T, Mueller S (2003) Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:588-596
8. Boellaard R, van Lingen A, Lammertsma AA (2001) Experimental and Clinical Evaluation of Iterative Reconstruction (OSEM) in Dynamic PET: Quantitative Characteristics and Effects on Kinetic Modeling. *Journal of Nuclear Medicine* 42:808-817
9. Bonella F, Costabel U, Ewig S, Kroegel C (2014) *Klinische Pneumologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, 1st edn (Stuttgart, Georg Thieme).
10. Boucher L, Rodrigue S, Lecomte R, Benard F (2004) Respiratory gating for 3-dimensional PET of the thorax: feasibility and initial results. *J Nucl Med* 45:214-219
11. Buther F, Dawood M, Stegger L, Wubbeling F, Schafers M, Schober O, Schafers KP (2009) List mode-driven cardiac and respiratory gating in PET. *J Nucl Med* 50:674-681
12. Büther F (2015) Bewegungsartefakte in PET/CT-Bildern und deren Korrekturen. *Nuklearmediziner* 38:249-258
13. Caprio MG, Cangiano A, Imbriaco M, Soscia F, Di Martino G, Farina A, Avitabile G, Pace L, Forestieri P, Salvatore M (2010) Dual-time-point [18F]-FDG PET/CT in the diagnostic evaluation of suspicious breast lesions. *Radiol Med* 115:215-224
14. Caspritz S, Christ M, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Ernst A, Fiebig J, Folkerts J, Franke M, Haberland J, Hansmann J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Klein S, Kranzhöfer K, Kraywinkel K, Kunz B, Luttmann S, Menagold K, Penzkofer A, Spix C, Stegmaier C, Tremel K, Weg-Remers S, Wienecke A, Wittenberg K, Wolf U (2017) *Krebs in Deutschland 2013/ 2014, Vol 11* (Berlin, Robert Koch Institut Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.).
15. Chheang S, Brown K (2013) Lung cancer staging: clinical and radiologic perspectives. *Semin Intervent Radiol* 30:99-113
16. Cohade C, Osman M, Marshall LN, Wahl RN (2003) PET-CT: accuracy of PET and CT spatial registration of lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:721-726
17. Criece CP, Baur X, Berdel D, Bosch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jorres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schurmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T, Worth

- H (2015) [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie* 69:147-164
18. Crivellaro C, De Ponti E, Elisei F, Morzenti S, Picchio M, Bettinardi V, Versari A, Fioroni F, Dziuk M, Tkaczewski K, Ahond-Vionnet R, Nodari G, Todde S, Landoni C, Guerra L (2018) Added diagnostic value of respiratory-gated 4D 18F-FDG PET/CT in the detection of liver lesions: a multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:102-109
  19. Daou D (2008) Respiratory motion handling is mandatory to accomplish the high-resolution PET destiny. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1961-1970
  20. Daouk J, Bailly P, Kamimura M, Sacksick D, Jounieaux V, Meyer ME (2015) Positron emission tomography-based evidence of low-amplitude respiratory motion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Nucl Med* 29:319-324
  21. Dawood M, Buther F, Stegger L, Jiang X, Schober O, Schafers M, Schafers KP (2009) Optimal number of respiratory gates in positron emission tomography: a cardiac patient study. *Med Phys* 36:1775-1784
  22. Decramer M, Agusti AG, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Criner G (2015). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention, Updated 2015
  23. Diao W, Tian F, Jia Z (2018) The prognostic value of SUVmax measuring on primary lesion and ALN by 18F-FDG PET or PET/CT in patients with breast cancer. *European Journal of Radiology* 105:1-7
  24. Dinkel J, Hintze C, Rochet N, Thieke C, Biederer J (2009) Computertomographie der Lunge. *Der Radiologe* 49:698-704
  25. Doll J, Henze M, Bublitz O, Werling A, Adam LE, Haberkorn U, Semmler W, Brix G (2004) Auflösungsverbessernde Rekonstruktion von PET-Bildern mit dem iterativen OSEM-Algorithmus. *Nuklearmedizin Archiv* 43:72-78
  26. El-Galaly TC, Villa D, Gormsen LC, Baech J, Lo A, Cheah CY (2018) FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions. *J Intern Med*
  27. Engelmann BE, Loft A, Kjær A, Nielsen HJ, Berthelsen AK, Binderup T, Brinch K, Brünner N, Gerds TA, Høyer-Hansen G, Kristensen MH, Kurt EY, Latocha JE, Lindblom G, Sloth C, Højgaard L (2014) Positron emission tomography/computed tomography for optimized colon cancer staging and follow up. *Scandinavian journal of gastroenterology* 49:191-201
  28. Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, Pevsner A, Rosenzweig KE, Mageras G, Yorke ED, Schoder H, Hsiao W, Squire OD, Vernon P, Ashman JB, Mostafavi H, Larson SM, Humm JL (2004) The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med* 45:1287-1292
  29. Erkilic S, Ozsarac C, Kullu S (2003) Sputum cytology for the diagnosis of lung cancer. Comparison of smear and modified cell block methods. *Acta Cytol* 47:1023-1027
  30. Farid K, Poullias X, Alifano M, Regnard J-F, Servois V, Caillat-Vigneron N, Petras S (2015) Respiratory-gated imaging in metabolic evaluation of small solitary pulmonary nodules: 18F-FDG PET/CT and correlation with histology. *Nuclear Medicine Communications* 36:722-727
  31. Fleckenstein J, Hellwig D, Kremp S, Grgic A, Groschel A, Kirsch CM, Nestle U, Rube C (2011) F-18-FDG-PET confined radiotherapy of locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: results of the PET-PLAN pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e283-289
  32. Froid R, McDermott G, Scarsbrook A (2018) Respiratory-gated PET/CT for pulmonary lesion characterisation-promises and problems. *Br J Radiol* 91:20170640

33. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME (2001) A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 42:1S-93S
34. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L, Lubbe AS, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeboller H, Bocking A, Bohle RM, Bruske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gutz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hubner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Muller KM, Muller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schonfeld N, Schutte W, Serke M, Stamatidis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H, German Respiratory Society, German Cancer Society (2011) Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 65:39-59
35. Goerres GW, Burger C, Kamel E, Seifert B, Kaim AH, Buck A, Buehler TC, Von Schulthess GK (2003) Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology* 226:906-910
36. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, International Association for the Study of Lung Cancer S, Prognostic Factors Committee AB, Participating I, International Association for the Study of Lung Cancer S, Prognostic Factors Committee Advisory B, Participating I (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 11:39-51
37. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK (2003) Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 139:879-892
38. Grootjans W, Hermsen R, van der Heijden EH, Schuurbiens-Siebers OC, Visser EP, Oyen WJ, de Geus-Oei LF (2015) The impact of respiratory gated positron emission tomography on clinical staging and management of patients with lung cancer. *Lung Cancer* 90:217-223
39. Gu P, Zhao Y-Z, Jiang L-Y, Zhang W, Xin Y, Han B-H (2009) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 45:1389-1396
40. Guerra L, De Ponti E, Elisei F, Bettinardi V, Landoni C, Picchio M, Gilardi MC, Versari A, Fioroni F, Dziuk M, Koza M, Ahond-Vionnet R, Collin B, Messa C (2012) Respiratory gated PET/CT in a European multicentre retrospective study: added diagnostic value in detection and characterization of lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1381-1390
41. Hammerschmidt S, Wirtz H (2009) Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 106:809-818; quiz 819-820
42. Herold G, Adolph O, Aliani S, Vin Ahsen N, Amberger C, Baierlein S, Wistop A, Baldus S, Rudolph V, Baumgartner H, Beckers H, Bösch D, Brockmann F, Brunner J (2019) *Innere Medizin (Köln, Herold)*.
43. Herth F, Hecker E, Hoffmann H, Becker HD (2002) [Endobronchial ultrasound for local tumour and lymph node staging in patients with centrally growing lung cancer]. *Ultraschall Med* 23:251-255

44. Herzog H, Rösch F (2005) PET- und SPECT-Technik: Chemie und Physik der Bildgebung. *Pharmazie in unserer Zeit* 34:468- 473
45. Herzog H (2007) Methods and applications of positronbased medical imaging. *Radiation Physics and Chemistry* 76:337-342
46. Hess M, Buther F, Gigengack F, Dawood M, Schafers KP (2015) A dual-Kinect approach to determine torso surface motion for respiratory motion correction in PET. *Med Phys* 42:2276-2286
47. Horn L, Pao W, Johnson DH (2012). Lungentumore. In *Harrisons Innere Medizin* M D, S N, Z M, eds. (Berlin, Lehmanns Media), pp. 789-806.
48. Hudson HM, Larkin RS (1994) Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 13:601-609
49. Jani SS, Robinson CG, Dahlbom M, White BM, Thomas DH, Gaudio S, Low DA, Lamb JM (2013) A comparison of amplitude-based and phase-based positron emission tomography gating algorithms for segmentation of internal target volumes of tumors subject to respiratory motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:562-569
50. Kamran SK (2010) Herstellung polykristalliner Szintillatoren für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Vol 55 (Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH).
51. Karp JS (2002) Against: Is LSO the future of PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1525-1528
52. Kawano T, Ohtake E, Inoue T (2008) Deep-inspiration breath-hold PET/CT of lung cancer: maximum standardized uptake value analysis of 108 patients. *J Nucl Med* 49:1223-1231
53. Kesner AL, Schleyer PJ, Buther F, Walter MA, Schafers KP, Koo PJ (2014) On transcending the impasse of respiratory motion correction applications in routine clinical imaging - a consideration of a fully automated data driven motion control framework. *EJNMMI Phys* 1:8
54. Keyes JW, Jr. (1995) SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 36:1836-1839
55. Kitamura Y, Baba S, Isoda T, Maruoka Y, Kawanami S, Himuro K, Sasaki M, Honda H (2017) The Efficiency of Respiratory-gated (18)F-FDG PET/CT in Lung Adenocarcinoma: Amplitude-gating Versus Phase-gating Methods. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 5:30-36
56. Knieß T, Steinbach J (2009) PET-Traccer für die onkologische Diagnostik: Welche radiomarkierten Substanzen sind relevant? *Onkologische Pharmazie* 11
57. Koert A (2013) Verbesserte Partialvolumenkorrektur-Methoden in der PET-Rekonstruktion, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster.
58. Kramme R (2013) *Medizintechnik — Verfahren, Systeme und Informationsverarbeitung: Ein anwenderorientierter Querschnitt für Ausbildung und Praxis*, Springer Berlin Heidelberg).
59. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N, Nuklearmedizin APdDGf (2007) FDG-PET/CT in der Onkologie. Leitlinie. *Nuklearmedizin* 46:291-301
60. Langen KM, Jones DT (2001) Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:265-278
61. Larson SM, Nehmeh SA, Erdi YE, Humm JL (2005) PET/CT in non-small-cell lung cancer: value of respiratory-gated PET. *Chang Gung Med J* 28:306-314
62. Losanno T, Rossi A, Maione P, Napolitano A, Gridelli C (2016) Anti-EGFR and antiangiogenic monoclonal antibodies in metastatic non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 16:747-758
63. Lupi A, Zaroccolo M, Salgarello M, Malfatti V, Zanco P (2009) The effect of 18F-FDG-PET/CT respiratory gating on detected metabolic activity in lung lesions. *Ann Nucl Med* 23:191-196

64. Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Hoilund-Carlsen PF (2016) Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*
65. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A (2002) Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 43:871-875
66. Maus J (2007). PET-detectorsystem
67. Meirelles GS, Erdi YE, Nehmeh SA, Squire OD, Larson SM, Humm JL, Schoder H (2007) Deep-inspiration breath-hold PET/CT: clinical findings with a new technique for detection and characterization of thoracic lesions. *J Nucl Med* 48:712-719
68. Mohnike W, Hör G, Schelbert H (2007) PET/CT-Atlas: Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik, 1st edn (Berlin, Springer).
69. Mohnike W, Hör G, Hertel A, Schelbert H (2016) PET/CT-Atlas: Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie, Springer Berlin Heidelberg).
70. Mortensen J (2015) Assessing nodules detected in lung cancer screening: the value of positron emission tomography. *European Respiratory Journal* 45:314-316
71. Nagel CC, Bosmans G, Dekker AL, Ollers MC, De Ruyscher DK, Lambin P, Minken AW, Lang N, Schafers KP (2006) Phased attenuation correction in respiration correlated computed tomography/positron emitted tomography. *Med Phys* 33:1840-1847
72. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395-409
73. Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Schoder H, Larson SM, Macapinlac HA, Squire OD, Humm JL (2002a) Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med* 43:876-881
74. Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Squire OD, Braban LE, Ford E, Sidhu K, Mageras GS, Larson SM, Humm JL (2002b) Effect of respiratory gating on reducing lung motion artifacts in PET imaging of lung cancer. *Med Phys* 29:366-371
75. Nehmeh SA, Erdi YE, Meirelles GS, Squire O, Larson SM, Humm JL, Schoder H (2007) Deep-inspiration breath-hold PET/CT of the thorax. *J Nucl Med* 48:22-26
76. Nehmeh SA, Erdi YE (2008) Respiratory motion in positron emission tomography/computed tomography: a review. *Semin Nucl Med* 38:167-176
77. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Kuesters A, Tosch M, Hehr T, Eschmann S, Bultel YP, Hass P, Jochen F, Thieme A, Stockinger M, Beck M, Miederer M, Holl G, Rischke HC, Adebahr S, Koenig J, Grosu A, De Ruyscher D, Ricardi U, Geets X, Belderbos J, Pottgen C, Dziaduszko R, Peeters S, Lievens Y, Hurkmans C, Slotman B, Ramella S, Faivre-Finn C, McDonald F, Manapov F, Putora PM, LePechoux C, Van Houtte P (2020) Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer (PET-Plan): a prospective randomised international multicentre trial. accepted for publication in *The Lancet Oncology*
78. Nguyen NC, Kaushik A, Wolverson MK, Osman MM (2011) Is there a common SUV threshold in oncological FDG PET/CT, at least for some common indications? A retrospective study. *Acta Oncol* 50:670-677
79. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S, Committee EG (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27:v1-v27
80. Nutt R (2002) For: Is LSO the future of PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1523-1525

81. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Rathmell JM, Riley TL, Wright P, Caparaso N, Hu P, Izmirlian G, Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Berg CD, Team PP (2011) Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 306:1865-1873
82. Omiya Y, Ichikawa S, Satoh Y, Motosugi U, Nakajima N, Onishi H (2018) Prognostic value of preoperative fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY)*
83. Onimaru R, Shirato H, Fujino M, Suzuki K, Yamazaki K, Nishimura M, Dosaka-Akita H, Miyasaka K (2005) The effect of tumor location and respiratory function on tumor movement estimated by real-time tracking radiotherapy (RTRT) system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:164-169
84. Paas H, Ball D, Scagliotti GV (2017). *IASLC Thoracic Oncology E-Book* (Philadelphia, Elsevier Inc.), pp. 960
85. Pan T, Sun X, Luo D (2007) Improvement of the cine-CT based 4D-CT imaging. *Med Phys* 34:4499-4503
86. Pauwels EK, Sturm EJ, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MP (2000) Positron-emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 126:549-559
87. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kolbeck K, Fan J, Dodd N, Marten A, Park K (2017) Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 28:270-277
88. Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, Rudin CM, Barlesi F, Quoix EA, Souquet PJ, Socinski MA, Switzky J, Ma B, Goodman VL, Carson SW, Curtis CM, Streit MRW, Johnson BE (2013) Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Journal of Clinical Oncology* 31:8009-8009
89. Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R, Eberhardt W, Stamatis G, Gauler T, Antoch G, Bockisch A, Stuschke M (2006) Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 12:97-106
90. Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heußner P, Hohenberger W, Holstege A, Hübner J, Kolligs F, Kreis M, Lux P, Ockenga J, Porschen R, Post S, Rahner N, Reinacher-Schick A, Riemann JF, Sauer R, Sieg W, Scheppach W, Schmitt W, Schmoll H-J, Schulmann K, Tannapfel A, Schmiegel W (2014) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion. 1.1
91. Razifar P, Sandström M, Schnieder H, Långström B, Maripuu E, Bengtsson E, Bergström M (2005) Noise correlation in PET, CT, SPECT and PET/CT data evaluated using autocorrelation function: a phantom study on data, reconstructed using FBP and OSEM. *BMC Medical Imaging* 5:5
92. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375:1823-1833



93. Richter C (2007) Der Einfluss der Atembewegung auf die PET/CT-Schwächungskorrektur, Diplomarbeit, Technischen Universität Dresden, Dresden.
94. Rietzel E, Pan T, Chen GT (2005) Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys* 32:874-889
95. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM (2013) Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e142S-165S
96. Robin P, Bourhis D, Bernard B, Abgral R, Querellou S, Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Salaun PY (2018) Feasibility of Systematic Respiratory-Gated Acquisition in Unselected Patients Referred for (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Front Med (Lausanne)* 5:36
97. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW, American College of Chest P (2007) Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:243S-265S
98. Saif MW, Tzannou I, Makrilia N, Syrigos K (2010) Role and Cost Effectiveness of PET/CT in Management of Patients with Cancer. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 83:53-65
99. Schaefer A, Kremp S, Hellwig D, Rube C, Kirsch CM, Nestle U (2008) A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1989-1999
100. Schaefer A, Nestle U, Kremp S, Hellwig D, Grgic A, Buchholz HG, Mischke W, Gromoll C, Dennert P, Plotkin M, Senfleben S, Thorwarth D, Tosch M, Wahl A, Wengenmair H, Rube C, Kirsch CM (2012) Multi-centre calibration of an adaptive thresholding method for PET-based delineation of tumour volumes in radiotherapy planning of lung cancer. *Nuklearmedizin* 51:101-110
101. Schaefer A, Kim YJ, Kremp S, Mai S, Fleckenstein J, Bohnenberger H, Schafers HJ, Kuhnigk JM, Bohle RM, Rube C, Kirsch CM, Grgic A (2013) PET-based delineation of tumour volumes in lung cancer: comparison with pathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:1233-1244
102. Schaefer A, Bohnenberger H, Zaharia C, Kim YJ, Khreish F, Schäfers HJ, Bohle RM, Kirsch CM (2015). Einfluss verschiedener Methoden der Atemtriggerung auf die Volumenbestimmung bei der 4D-PET/CT von Lungenkarzinomen? Vergleich mit dem Goldstandard, der Pathologie. In 53. Jahrestagung der DGN
103. Schicha H, Schober O (2017) *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*, 8th edn, Schattauer).
104. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roque IFM (2014) PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009519
105. Schuhmann M, Eberhardt R, Herth F (2013) Endobronchial ultrasound for peripheral lesions: A review. *Endoscopic Ultrasound* 2:3-6
106. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K, American College of Chest P (2007) Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:234S-242S
107. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV, Miyasaka K (2002) Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:822-834

108. Shirato H, Harada T, Harabayashi T, Hida K, Endo H, Kitamura K, Onimaru R, Yamazaki K, Kurauchi N, Shimizu T, Shinohara N, Matsushita M, Dosaka-Akita H, Miyasaka K (2003) Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:240-247
109. Siemens. persönliche Mitteilung (Fa. Siemens Healthcare)
110. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F (2007) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:178S-201S
111. Simon GR, Turrisi A, American College of Chest P (2007) Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:324S-339S
112. Sindoni A, Minutoli F, Pontoriero A, Iatì G, Baldari S, Pergolizzi S (2016) Usefulness of four dimensional (4D) PET/CT imaging in the evaluation of thoracic lesions and in radiotherapy planning: Review of the literature. *Lung Cancer* 96:78-86
113. Sing A, Freudenberg N, Kortsik C, Wertz H, Klosa B, Hasse J (1997) Comparison of the sensitivity of sputum and brush cytology in the diagnosis of lung carcinomas. *Acta Cytol* 41:399-408
114. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, Morris D, American College of Chest P (2007) Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:277S-289S
115. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, Stinchcombe TE (2013) Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e341S-368S
116. Son HJ, Jeong YJ, Yoon HJ, Park JH, Kang DY (2016) Visual and Quantitative Analysis Methods of Respiratory Patterns for Respiratory Gated PET/CT. *Biomed Res Int* 2016:7862539
117. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P (2007) Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:149S-160S
118. Standke R (2002) Technische Grundlagen der 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronen-emissionstomographie-Diagnostik. *Acta Medica Austriaca* 29:149-155
119. Stewart BW, Wild CP, Bray F, Forman D (2014). *World Cancer Report 2014*, Stewart BW, CP Wild, eds. (Lyon, International Agency for Research on Cancer)
120. Tan KV, Thomas R, Hardcastle N, Pham D, Kron T, Foroudi F, Ball D, Te Marvelde L, Bressel M, Siva S (2015) Predictors of respiratory-induced lung tumour motion measured on four-dimensional computed tomography. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 27:197-204
121. Teh E, Belcher E (2014) Lung cancer: diagnosis, staging, treatment. *Surgery (Oxford)* 32:242-248
122. Teo BK, Saboury B, Munbodh R, Scheuermann J, Torigian DA, Zaidi H, Alavi A (2012) The effect of breathing irregularities on quantitative accuracy of respiratory gated PETCT. *Med Phys* 39:7390-7397
123. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, Ramlau R, Galiulin RK, Bálint B, Losonczy G, Kazarnowicz A, Park K, Schumann C, Reck M, Depenbrock H, Nanda S, Kruljac-Letunic A, Kurek R, Paz-Ares L, Socinski MA (2015) Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-

- small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 16:763-774
124. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG (1987) Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 106:512-518
  125. Tönnies S, Bauer T, Misch D, Boch C, Blum T, Bittner R, Forster GJ, Kollmeier J (2004) Der Einfluss des F-18-FDG-PET/CT auf das stadienbezogene Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), Vol 66).
  126. Ukena D, Schönfeld N (2018). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018 (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). )
  127. Unkown (2007) (USA, Varian Medical Systems)
  128. van Elmpst W, Hamill J, Jones J, De Ruyscher D, Lambin P, Ollers M (2011) Optimal gating compared to 3D and 4D PET reconstruction for characterization of lung tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:843-855
  129. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ (2002) Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 359:1388-1393
  130. Verbraucherschutz BdJu (2005). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) § 4 Sonstige Begriffsbestimmungen (Berlin), pp. 10
  131. Veronesi G, Travaini LL, Maisonneuve P, Rampinelli C, Bertolotti R, Spaggiari L, Bellomi M, Paganelli G (2015) Positron emission tomography in the diagnostic work-up of screening-detected lung nodules. *European Respiratory Journal* 45:501-510
  132. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H (2007). Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) (Georg Thieme Verlag KG)
  133. Weber WA, Figlin R (2007) Monitoring cancer treatment with PET/CT: does it make a difference? *J Nucl Med* 48 Suppl 1:36S-44S
  134. Wolthaus JW, van Herk M, Muller SH, Belderbos JS, Lebesque JV, de Bois JA, Rossi MM, Damen EM (2005) Fusion of respiration-correlated PET and CT scans: correlated lung tumour motion in anatomical and functional scans. *Phys Med Biol* 50:1569-1583
  135. Yung RC (2003) Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. *Respir Care Clin N Am* 9:51-76

### 13. Anhang

Übersichtstabellen der 43 in die Studie eingeschlossenen Patienten: a) SUVmax, b) mSUV70, c) Volumina

a)

Nr.	OL(3)/UL(4)	gesund(5)/ krank(6)*	SUVmax 3D	SUVmax MW PG1-6	SUVmax AG	DSUVmax MW PG1-6	DSUVmax AG
37	3		15,07	15,93	15,08	5,73	0,07
40	3		20,98	23,13	22,56	10,24	7,53
33	3		10,77	12,35	11,75	14,70	9,10
34	3		11,14	12,42	11,02	11,52	-1,08
39	3		13,97	14,79	13,77	5,86	-1,43
46	3		20,35	21,42	20,64	5,25	1,43
50	3		9,13	9,69	8,84	6,15	-3,18
51	3		7,73	8,24	7,81	6,55	1,03
1	3	5	10,03	11,24	10,37	12,01	3,39
13	3	5	12,01	13,76	14,46	14,57	20,40
17	3	5	20,42	19,96	22,87	-2,25	12,00
29	3	5	10,77	11,95	11,75	10,97	9,10
2	3	5	5,64	6,45	5,8	14,33	2,84
5	3	5	32,53	31,91	32,34	-1,92	-0,58
18	3	5	21,87	21,58	20,93	-1,35	-4,30
19	3	5	10,59	10,70	10,59	1,05	0,00
38	3	5	33,50	34,68	33,67	3,52	0,51
45	3	5	18,65	22,05	19,56	18,25	4,88
48	3	6	15,01	15,54	15,83	3,53	5,46
49	3	6	6,99	8,54	7,96	22,15	13,88
23	3	6	8,13	7,96	9,32	-2,07	14,64

24	3	6	18,22	20,72	18,76	13,72	2,96
26	3	6	5,68	5,80	6,04	2,14	6,34
42	3	6	13,84	14,90	14,65	7,68	5,85
30	4		5,23	8,01	7,70	53,22	47,23
43	4		16,21	16,98	17,45	4,74	7,65
7	4		4,04	3,97	5,93	-1,73	46,78
11	4		11,70	14,61	14,48	24,90	23,76
47	4		13,85	16,42	13,9	18,52	0,36
3	4	5	16,14	14,73	15,92	-8,76	-1,36
12	4	5	22,91	25,55	25,21	11,54	10,04
15	4	5	14,01	15,69	14,54	11,98	3,78
4	4	5	16,97	17,00	18,88	0,15	11,26
10	4	5	12,47	17,34	15,03	39,07	20,53
16	4	5	9,11	10,11	10,36	11,00	13,72
27	4	5	9,95	10,30	9,95	3,47	0,00
28	4	5	7,80	9,43	7,35	20,83	-5,77
35	4	5	10,08	10,08	11,66	-0,02	15,67
44	4	5	3,14	4,02	3,27	28,03	4,14
6	4	6	29,71	33,83	30,94	13,86	4,14
21	4	6	9,26	10,01	8,73	8,05	-5,72
20	4	6	21,39	20,76	24,09	-2,95	12,62
32	4	6	15,19	16,26	18,78	7,01	23,63
41	4	6	7,05	8,70	8,52	23,40	20,85

**Tabelle 13.1** SUVmax-Werte, \*Die Bezeichnungen „gesund“ und „krank“ beziehen sich auf die Lungenfunktion.

b)

Nr.	OL(3)/UL(4)	gesund(5)/ krank(6)*	mSUV70 3D	mSUV70 MW PG1-6	mSUV70 AG	DmSUV70 MW PG1-6	DmSUV70 AG
37	3		12,34	12,94	12,34	4,86	0,00
40	3		16,63	18,78	18,49	12,93	11,18
33	3		8,80	10,01	9,32	13,69	5,91
39	3		11,47	12,09	11,64	5,41	1,48
46	3		16,78	17,74	17,08	5,71	1,79
50	3		7,58	7,92	7,32	4,42	-3,43
51	3		6,35	6,09	6,36	-4,04	0,16
1	3	5	9,28	9,12	8,48	-1,71	-8,62
13	3	5	9,84	10,94	11,23	11,16	14,13
17	3	5	16,12	15,49	18,30	-3,94	13,52
29	3	5	8,80	9,43	9,32	7,10	5,91
2	3	5	4,69	5,39	4,74	15,00	1,07
5	3	5	25,57	25,14	25,87	-1,69	1,17
18	3	5	17,44	17,23	17,48	0,00	0,23
19	3	5	8,97	8,92	9,1	-0,58	1,45
34	3	5	9,62	10,19	9,76	5,94	1,46
38	3	5	26,57	27,88	27,15	4,92	2,18
45	3	5	14,58	17,25	15,21	18,31	4,32
48	3	6	12,29	12,96	12,79	5,41	4,07
49	3	6	5,76	6,98	6,71	21,24	16,49
23	3	6	6,73	6,47	7,92	-3,94	17,68
24	3	6	14,46	16,48	14,91	13,99	3,11
26	3	6	4,69	4,63	4,90	-1,39	4,48
42	3	6	11,78	12,24	12,03	3,93	2,12
30	4		4,16	6,58	6,14	58,13	47,60
43	4		12,64	13,28	13,75	5,05	8,78

<b>7</b>	4		3,39	3,25	4,78	-4,13	41,00
<b>11</b>	4		9,61	11,94	11,65	24,25	21,23
<b>47</b>	4		11	13,26	11,16	20,58	1,45
<b>3</b>	4	5	12,45	11,61	12,52	-6,76	0,56
<b>12</b>	4	5	18,77	20,36	19,87	8,48	5,86
<b>15</b>	4	5	11,14	12,38	11,51	11,09	3,32
<b>4</b>	4	5	13,96	13,62	14,97	-2,42	7,23
<b>10</b>	4	5	10,32	14,15	12,51	37,14	21,22
<b>16</b>	4	5	7,33	8,37	8,69	14,14	18,55
<b>27</b>	4	5	8,24	9,38	8,19	13,79	-0,61
<b>28</b>	4	5	7,097	7,98	9,761	12,47	37,54
<b>35</b>	4	5	8,01	8,07	9,53	0,75	18,98
<b>44</b>	4	5	2,59	3,27	2,68	26,19	3,47
<b>6</b>	4	6	23,58	26,36	24,45	11,80	3,69
<b>21</b>	4	6	7,51	8,08	7,17	7,57	-4,53
<b>20</b>	4	6	16,76	16,39	18,71	-2,23	11,63
<b>32</b>	4	6	12,06	12,69	14,59	5,20	20,98
<b>41</b>	4	6	5,74	6,87	6,59	19,66	14,81

**Tabelle 13.2** mSUV<sub>70</sub>-Werte, \*Die Bezeichnungen „gesund“ und „krank“ beziehen sich auf die Lungenfunktion.

c)

Nr.	OL(3)/UL(4)	gesund(5)/ krank(6)*	Volumen 3D (ml)	Volumen MW PG (ml)	Volumen AG (ml)	DVolumen MW PG	DVolumen AG
37	3		15,68	12,52	18,64	-20,15	18,88
40	3		23,7	20,55	28,77	-13,29	21,39
33	3		20,08	17,03	18,53	-15,19	-7,72
39	3		7,61	7,27	7,86	-4,47	3,29
46	3		3,28	3,13	3,14	-4,57	-4,27
50	3		5,62	5,42	5,72	-3,56	1,78
51	3		13,17	11,54	13,55	-12,38	2,89
1	3	5	10,79	12,45	13,14	15,38	21,78
13	3	5	18,47	16,49	13,99	-10,72	-24,26
17	3	5	43,73	38,46	36,56	-12,05	-16,40
29	3	5	21,45	21,45	20,55	0,00	-4,20
2	3	5	9,49	7,92	9,12	-16,54	-3,90
5	3	5	17,91	17,1	17,46	-4,52	-2,51
18	3	5	21,86	22,61	22,34	3,43	2,20
19	3	5	3,93	4,03	3,73	2,54	-5,09
34	3	5	5,85	4,43	3,83	-24,27	-34,53
38	3	5	23,99	21,47	22,89	-10,50	-4,59
45	3	5	40,16	37,4	45,67	-6,87	13,72
48	3	6	4,76	4,24	4,58	-10,92	-3,78
49	3	6	8,33	4,78	5,32	-42,62	-36,13
23	3	6	7,02	6,92	6,62	-1,42	-5,70
24	3	6	19,56	17,65	18,89	-9,76	-3,43
26	3	6	17,57	15,82	17,77	-9,96	1,14
42	3	6	14,73	13,69	13,73	-7,06	-6,79
30	4		11,86	6,12	7,46	-48,40	-37,10
43	4		47,42	53	44,9	11,77	-5,31



<b>7</b>	4		6,09	5,03	3,36	-17,41	-44,83
<b>11</b>	4		8,36	7,66	7,02	-8,37	-16,03
<b>47</b>	4		7,89	6,33	8,07	-19,77	2,28
<b>3</b>	4	5	22,09	17,56	21,57	-20,51	-2,35
<b>12</b>	4	5	23,38	19,69	19,97	-15,78	-14,59
<b>15</b>	4	5	54,91	35,87	53,84	-34,67	-1,95
<b>4</b>	4	5	18,3	8,66	16,26	-52,68	-11,15
<b>10</b>	4	5	12,79	10,48	10,1	-18,06	-21,03
<b>16</b>	4	5	3,62	3,65	3,18	0,83	-12,15
<b>27</b>	4	5	7,12	5,96	7,32	-16,29	2,81
<b>28</b>	4	5	4,06	5,67	4,17	39,66	2,71
<b>35</b>	4	5	22,39	22,19	16,27	-0,89	-27,33
<b>44</b>	4	5	10,94	10,56	11,08	-3,47	1,28
<b>6</b>	4	6	65,96	62,31	63,77	-5,53	-3,32
<b>21</b>	4	6	19,16	19,71	19,31	2,87	0,78
<b>20</b>	4	6	27,82	27,53	24,5	-1,04	-11,93
<b>32</b>	4	6	41,42	37,41	35,23	-9,68	-14,94
<b>41</b>	4	6	22,3	14,49	15,33	-35,02	-31,26

**Tabelle 13.3** Volumina (ml), \*Die Bezeichnungen „gesund“ und „krank“ beziehen sich auf die Lungenfunktion.

### Übersichtstabelle der acht aus der Studie ausgeschlossenen Patienten

Nr.	OL(3)/ UL(4)	gesund (5)/ krank (6)*	SUVmax 3D	SUVmax MW PG	SUVmax AG	mSUV70 3D	mSUV70 MW PG	mSUV70 AG	Volumen 3D (ml)	Volumen PG (ml)	Volumen AG (ml)
8	3		10,6	19,19	17,58	8,7	16,45	14,36	1,83	1,02	1,06
9	3		20,19	9,71	21,68	16,48	7,98	17,43	2,99	2,19	2,64
14	3		13,16	13,25	11,97	11,00	11,10	10,56	1,9	1,46	1,69
22	3	6	5,01	5,62	6,01	4,42	4,67	5,52	1,62	1,65	1,11
31	3		4,92	5,35	4,98	3,96	4,37	4,07	1,33	1,13	1,01
36	4	5	7,51	12,79	7,47	4,5	10,93	6,1	4,72	1,73	2,8
25	4	6	3,92	4,96	5,62	3,02	3,81	4,26	3,78	2,14	2,44

**Tabelle 13.4** SUVmax, mSUV<sub>70</sub>, Volumina (ml), \*Die Bezeichnungen „gesund“ und „krank“ beziehen sich auf die Lungenfunktion.

## **14. Danksagung**

Abschließend möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ezziddin, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Vergabe und Ermöglichung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Frau Dr. Schaefer-Schuler für die Betreuung meiner Doktorarbeit. Sie stand mir mit hilfreichen Anregungen zur Seite und hatte stets ein offenes Ohr. Ihr Einsatz sowie die unkomplizierte und produktive Zusammenarbeit haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Danken möchte ich zudem Frau Dr. Leppert für das Heranführen an die Thematik und die Durchsicht der Arbeit sowie Herrn Dr. Lepper und Herrn Dr. Fährdrich für die fachlich-pulmologische Unterstützung.

Ich danke besonders meiner Familie für ihren Rückhalt. Sie hat mich in meinem beruflichen Werdegang immer mit aller Kraft unterstützt.

## **15. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der digitalen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.