

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische
Molekulare Bildgebung

Dynamisches Ganzkörper-[18F]FDG-PET/CT bei Patienten/innen
mit Bronchialkarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Atmenspacher, Max Johannes

2025

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. C. la Fougère

2. Berichterstatter:

Professor Dr. R. Syha

Tag der Disputation:

20. Mai 2025

I. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 5 -
1.1	Epidemiologie des Bronchialkarzinoms	- 5 -
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	- 6 -
1.3	Initialdiagnostik und Staging des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	- 7 -
1.3.1	Allgemeine Diagnostik und Tumorsicherung	- 7 -
1.3.2	Stellenwert der Computertomographie im Staging	- 10 -
1.3.3	Staging mittels [¹⁸ F]FDG-PET/CT	- 11 -
1.4	Methodik	- 12 -
1.4.1	Das Radiopharmakon [¹⁸ F]FDG	- 12 -
1.4.2	Positronen-Emissions-Tomographie	- 14 -
1.4.2.1	Iterative Bildrekonstruktion	- 18 -
1.4.2.2	SUV-Quantifizierung	- 19 -
1.4.3	Grundlagen des Dynamischen Ganzkörper PET/C	- 21 -
1.4.3.1	Patlak Slope (Ki)	- 23 -
1.4.3.2	Die metabolische Rate von FDG (MR-FDG)	- 24 -
1.4.3.3	Patlak Intercept (DV-FDG)	- 24 -
1.5	Fragestellung	- 25 -
2	Material und Methoden	- 26 -
2.1	Studienablauf und Datenerfassung	- 26 -
2.2	PET/CT – Akquisition	- 27 -
2.3	Bildrekonstruktion und Analyse	- 28 -

2.3.1	Bildrekonstruktion	- 28 -
2.3.2	Analyse mittels Syngo.Via	- 29 -
2.3.3	Definition der VOI für die SUV-Analyse des Primarius	- 30 -
2.3.4	Definition der VOI zur SUV-Analyse von Lymphknoten	- 31 -
2.3.5	Statistische Auswertung	- 32 -
3	Ergebnisse	- 33 -
3.1	Patientenkohorte	- 33 -
3.2	Lungenrundherde	- 34 -
3.3	Umsetzbarkeit der Erhebung dynamischer PET/CT-Daten	- 36 -
3.4	Auswirkungen der unterschiedlichen Quantifizierungen auf die diagnostische Genauigkeit	- 36 -
3.5	Auswertung der Lymphknoteneigenschaften	- 39 -
3.6	Dynamisches PET/CT: Beurteilung der dynamischen PET-Parameter	- 40 -
3.7	Trennschärfe zwischen benignen und malignen Lungenherden	- 42 -
3.8	Trennschärfe zwischen benignen und malignen Lymphknoten	- 45 -
3.9	Auswirkungen von Fernmetastasen auf die Werte von SUV_{mean} , $MR-FDG_{mean}$, $Patlak Ki_{mean}$ und $DV-FDG_{mean}$ der Primärtumore und Lymphknotenmetastasen	- 48 -
4	Diskussion	- 50 -
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	- 50 -

4.2 Interpretation der dynamischen Parameter und aktueller Stand der Forschung	- 51 -
4.2.1 Interpretation im Kontext der Primarien	- 51 -
4.2.2 Interpretation im Kontext mediastinaler Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen	- 51 -
4.3 Klinische Bedeutung	- 53 -
4.4 Limitationen der Studie	- 54 -
4.5 Ausblick und zukünftige Forschung	- 55 -
5 Zusammenfassung	- 56 -
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	- 58 -
II. Abkürzungsverzeichnis	- 59 -
III. Abbildungsverzeichnis	- 61 -
IV. Tabellenverzeichnis	- 62 -
V. Literaturverzeichnis	63
Veröffentlichungen	68
Widmung	69
Danksagung	70

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurden bereits unter folgendem Titel veröffentlicht:

WEISSINGER, M., ATMANSPACHER, M., SPENGLER, W., SEITH, F., VON BESCHWITZ, S., DITTMANN, H., ZENDER, L., SMITH, A. M., CASEY, M. E., NIKOLAOU, K., CASTANEDA-VEGA, S. & LA FOUGÈRE, C. 2023. Diagnostic Performance of Dynamic Whole-Body Patlak [18F]FDG-PET/CT in Patients with Indeterminate Lung Lesions and Lymph Nodes. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 3942.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom ist im Jahr 2020 mit einer Inzidenz von 53,6 / 100.000 in Deutschland bei Frauen der dritt- und bei Männern mit einer rohen Neuerkrankungsrate von 83,1 / 100.000 der zweithäufigste maligne Prozess, wobei insgesamt 56.690 Neuerkrankungen registriert wurden (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023). Es zeigt sich seit Ende der 1990er Jahre ein kontinuierlicher Anstieg der Erkrankungen bei Frauen, während die Inzidenz bei Männern im gleichen Zeitraum zurückgeht und sich diese entsprechend immer weiter aneinander annähern. Dabei geht man davon aus, dass diese Entwicklung auf die Veränderung der Rauchgewohnheiten bezogen auf die Geschlechterverteilungen zurückzuführen ist (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023).

In diesem Zusammenhang wurden 2020 in Deutschland 44.817 Sterbefälle aufgezeichnet (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023). Betrachtet man die Sterbefälle durch Krebs insgesamt, stellt sich das Bronchialkarzinom mit einem Anteil von 19,5 % an allen bösartigen Neubildungen als häufigste tumorbedingte Todesursache dar (Statistisches Bundesamt, 2023). Lungenkrebs zählt zusätzlich noch zu den prognostisch ungünstigsten Krebserkrankungen mit einer 5-Jahres-Überlebensraten von 25 Prozent bei Frauen und 19 Prozent bei Männern (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023).

Die Prognose hängt sowohl vom initialen Tumorstadium, Differenzierungsgrad und Histologie des Primärtumors als auch vom Geschlecht und Performance Status ab, wobei das Tumorstadium und das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen ausschlaggebende Faktoren sind. Dabei wurden mittlere 5-Jahres-Überlebensraten von 73 Prozent im Stadium IA bis hin zu 13 Prozent im Stadium IV festgestellt (Woodard et al., 2016).

Histologisch kann Lungenkrebs in drei Haupttypen unterteilt werden, wobei Adenokarzinome mit 44 % den größten Anteil darstellen, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit 21 %. Diese beiden Tumorarten zählen zu den Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC). Die dritthäufigste Gruppe mit ca. 15 % aller Lungentumoren stellen die kleinzelligen Bronchialkarzinome (SCLC) dar (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Generell konnte ein Anstieg an Adenokarzinomen bei beiden Geschlechtern über die letzten Jahre verzeichnet werden (Kraywinkel, 2018). Der Faktor mit dem größten Einfluss auf die Entstehung von Lungenkrebs ist Tabakrauch. Man geht davon aus, dass aktives Rauchen in Deutschland bei Männern für 9 von 10 bzw. bei Frauen für 8 von 10 Lungentumoren ursächlich ist (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023).

Eine besonders häufige Assoziation mit dem Rauchen wird bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen und den Plattenepithelkarzinomen festgestellt (Simonato L., 2001). Das Risiko aufgrund des Rauchens von Tabak an Lungenkrebs zu erkranken, kann mittels der Packungsjahre (englisch „Packyears“) abgeschätzt werden – dabei wird die Anzahl täglich gerauchter Packungen mit der Anzahl der Raucherjahre multipliziert (Pinsky P. F., 2015).

Auch Passivrauchen spielt eine Rolle in der Ätiologie des Bronchialkarzinoms, indem es für ca. 7-8 % der von Lungenkrebs verursachten Todesfälle bei Nie-Raucher:innen als Ursache angegeben wird (Becher H., 2005). So ist auch seit 1998 Passivrauch als Humankarzinogen eingestuft (DFG, 2017) und kann bei beruflicher Exposition wie in Gaststätten oder Diskotheken bis zu einer Verdoppelung des Lungenkarzinomrisikos führen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023).

Abgesehen vom Zigarettenrauchen gibt es auch weitere exogene Faktoren, welche die Ätiologie des Lungenkarzinoms beeinflussen. Dazu zählen unter anderem die - meist beruflich bedingte - Exposition mit Feinstaubpartikeln wie Asbest, Arsen oder auch der Kontakt mit ionisierenden Stoffen (Nowak D., 2015).

Zu endogenen Faktoren zählt die genetische Disposition: So ist das Risiko generell an Krebs zu erkranken um das 2,25-fache, das Risiko einen Tumor der Lunge zu entwickeln sogar um das 7,31-fache erhöht, wenn eine weibliche Verwandte ersten Grades Lungenkrebs hat (Lin, 2015).

1.3 Initialdiagnostik und Staging des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

1.3.1 Allgemeine Diagnostik und Tumorsicherung

Eine exakte Ausbreitungsdiagnostik und Klassifizierung mit Hilfe des TNM-Systems ist essenziell für eine bestmögliche patientenadaptierte Therapieplanung (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023). Die entsprechende Stadieneinteilung erfolgt anhand der von der Union internationale contre le cancer (UICC) vorgegebenen TNM-Klassifikation, aktuell in der 8. Auflage (UICC, 2017), wie auch in Tabelle 1 aufgeführt. Dabei stellt das T-Staging die Größe des Tumors, gemessen anhand des Durchmessers und/ oder der Infiltration umliegender Gewebe bis hin zu zusätzlichen Tumorknoten dar. Das N-Staging bezieht sich auf die lymphatische Metastasierung. Dabei haben ipsi- oder kontralaterale supraklavikuläre und skalenäre Lymphknotenmetastasen sowie kontralaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen die schlechteste Prognose und werden entsprechend als N3-Stadium klassifiziert. Die Kategorie M bezeichnet das Stadium der Fernmetastasierung, welche sowohl intra- als auch extrathorakal gelegen sein können.

Tabelle 1: TNM – Klassifikation der Stadieneinteilung beim NSCLC nach IASLC Lung Cancer Staging Projekt UICC8 (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor radiologisch oder bronchoskopisch nicht sichtbar.
	T0	kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ mit rein lepidischem Wachstum bis 3 cm für Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom in situ.
	T1mi	minimal invasives solitäres Adenokarzinom nicht mehr als 3 cm in der größten Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und nicht mehr als 5 mm invasivem Anteil.
	T1	größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura. Hauptbronchus nicht beteiligt. Sich oberflächlich ausbreitende Tumore jeder Größe mit einer sich auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration werden als T1 klassifiziert
	T1a	größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	größter Durchmesser > 1 aber ≤ 2 cm
	T1c	größter Durchmesser < 2 aber ≤ 3 cm

	T2	<p>größter Durchmesser < 3 aber ≤ 5 cm <u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina ohne Befall der Carina <u>oder</u> • 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 aber ≤ 4 cm
	T2b	größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm
	T3	<p>größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm <u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u> • oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
	T4	<p>größter Durchmesser > 7 cm <u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	Nx	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen oder Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss
	M1b	eine extrathorakale Metastase in einem Organ (dies schließt auch die Beteiligung eines nicht regionalen Lymphknotens ein)
	M1c	multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen

*IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

Das bei Diagnose festgestellte Tumorstadium (s. Tabelle 2) spielt eine entscheidende Rolle für die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Therapieplanung sollte immer individuell und interdisziplinär erfolgen. Im Allgemeinen gilt beim NSCLC ein kurativer Ansatz bis zum Stadium IIIA3 bzw. bei Pancoast-Tumoren bis Stadium IIIB (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023). Beim SCLC kann ein kurativer Therapieansatz im Tumorstadium „Very Limited Disease“ und „Limited Disease“, also bis zu einem Stadium von T3-T4 mit N0-N1 bzw. T1-T4 mit N2-N3, begonnen werden. Allerdings befinden sich bei Diagnosestellung vom kleinzelligen Bronchialkarzinom bereits ca. 75 % der Patient:innen im Stadium „Extensive Disease“ (M1) und sollten initial einen palliativen Therapieansatz erhalten (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023).

Es zeigt sich eine deutliche Reduktion des medianen 5-Jahres-Überlebens in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Diagnosestellung: Beträgt dieses im Stadium I noch 73 % bei Frauen bzw. 63 % bei Männern, fällt es bereits im Tumorstadium III auf 27 % bzw. 20 % und beim Vorhandensein von Fernmetastasen (Stadium IV) 7 % bzw. 4 % (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023).

Erfolgt eine falsche Stadieneinteilung, ist eine adäquate Therapieplanung und Durchführung nicht länger gewährleistet, wodurch eine mögliche kurative Zielsetzung nicht vollzogen werden kann oder aber bei Übertherapie sowohl Mortalität als auch Morbidität deutlich erhöht sind (van Tinteren et al., 2002).

Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien (UICC, 2017)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a,b	N3	M0

	T3 T4	N2 N2	M0 M0
IIIc	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Die Ausbreitungsdiagnostik erfolgt mit bildgebenden und (minimal-)invasiven Verfahren, die Sicherung der Diagnose wird mit Hilfe einer Histologie oder Zytologie gewonnen.

Als initiales röntgenologisches Verfahren bei klinischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird hierbei das konventionelle Röntgen des Thorax in zwei Ebenen empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023, UICC, 2017). Im Falle eines negativen zur Klinik der Patient:innen diskrepanten Befundes, als auch zur Bestätigung und weiteren Einordnung eines positiven Befundes wird eine weitere Abklärung mittels Computertomographie (CT) empfohlen.

Insbesondere Hirnmetastasen stellen eine häufige Form der Metastasierung beim Bronchialkarzinom dar. Hier ist die kontrastmittelgesteuerte Magnetresonanztomographie (MRT) die aktuelle Staginguntersuchung der Wahl während das weitere M-Staging mittels [¹⁸F]FDG-PET/CT (¹⁸F-2-Fluoro-2-desoxy-D-glucose-Positronen-Emissions-Tomographie/CT) empfohlen wird (Kandathil et al., 2018, Deutsche Krebsgesellschaft, 2023).

1.3.2 Stellenwert der Computertomographie im Staging

Der Verdacht auf einen malignen Lungentumor stellt eine rechtfertigende Indikation für ein CT des Thorax und Oberbauches nach aktuellen S3-Leitlinien dar, wenn eine absehbare Therapieoption vorliegt. Dabei spielt die chirurgische Resektion die wichtigste Rolle (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023).

Zeichen wie Kontrastmittelaufnahme, Infiltration, Destruktion und Wachstum in Verlaufskontrollen sind Prädiktoren von Malignität. Da diese allerdings nicht beweisend sind, sollte eine histologische oder zytologische Diagnosesicherung mittels Bronchoskopie oder Operation und Resektion erfolgen.

Die alleinige Computertomographie ist aufgrund niedriger Sensitivität (51 % - 64 %) sowie Spezifität (74 % - 86 %) nicht zum alleinigen N-Staging geeignet und sollte histopathologisch gesichert werden (Walker et al., 2012, Deutsche Krebsgesellschaft, 2023).

Bezüglich einer lokalen Tumordinfiltration des Mediastinums oder der Thoraxwand kann nach den aktuellen S3-Leitlinien ein ergänzendes MRT des Thorax durchgeführt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023). Eine Ausnahme stellt der Pancoast Tumor dar, bei welchem in der Regel patientenspezifisch im interdisziplinären Tumorboard in Abhängigkeit vom Befund das Procedere festgelegt wird (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023).

1.3.3 Staging mittels [¹⁸F]FDG-PET/CT

Das [¹⁸F]FDG-PET/CT kombiniert die anatomische Diagnostik der Computertomographie mit der funktionellen Darstellung des Glukosemetabolismus (Kandathil et al., 2018) mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Das [¹⁸F]FDG-PET/CT spielt für das Staging bei Bronchialkarzinomen eine wichtige Rolle, da es das klinische Vorgehen signifikant beeinflusst. In diesem Zusammenhang wurden in einer prospektiven multizentrischen Studie nachgewiesen, dass bei 55,4 % aller Patient:innen mit Lungenkrebs die Behandlungsstrategien nach Nutzung eines [¹⁸F]FDG-PET/CTs angepasst wurden (Kubota et al., 2015).

Allerdings ist zu beachten, dass bei kleinen Rundherden mit einem Durchmesser von unter 8-10 mm ebenso wie bei niedrigmalignen Tumoren und minimalinvasiven Adenokarzinomen die Rate an falsch-negativen [¹⁸F]FDG-PET/CT-Befunden erhöht ist (Greenspan, 2017). So wird im Leitlinienprogramm Onkologie die Indikation für ein [¹⁸F]FDG-PET/CT bei einzelnen pulmonalen Rundherden erst ab einem Durchmesser von über 8 mm gestellt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023)

Betrachtet man entsprechende Herde mit einem Durchmesser von über 8-10 mm, so weist das [¹⁸F]FDG-PET/CT eine durchschnittliche Sensitivität von 97% bei einer Spezifität von 85% auf (Groheux et al., 2016). Dabei stellt der „standardized uptake value“ (SUV) als semiquantitativer Indikator der FDG-Aufnahme in die Tumorzellen einen häufig genutzten diagnostischen Parameter zur Charakterisierung von Lungenrundherden dar. Deshalb wird die Verwendung des SUV auch in der aktuellen S3-Leitlinie als

empfohlener Parameter für den tumoralen [¹⁸F]FDG-Uptake angegeben (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023). Dabei ist zu beachten, dass hier der SUV-Wert von verschiedenen Faktoren wie der injizierten Aktivität, dem Plasmaglukosespiegel oder auch von technischen Parametern wie dem Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) des PET-Scanners und Korrektur-algorithmen abhängig sein kann (Mah K., 2008).

Das N-Staging mediastinaler Lymphknotenmetastasen mittels [¹⁸F]FDG-PET/CT gestaltet sich schwieriger, da zum einen aufgrund der oft geringen Größe der befallenen Lymphknoten nur eine geringere Tracer-Aufnahme stattfindet, zum anderen aber möglicherweise auch aufgrund eines nur gering gesteigerten Glukosestoffwechsels der befallenen Lymphknoten (Schmidt-Hansen et al., 2014). Ebenso spielt bei kleinen Läsionen der Partialvolumeneffekt eine entscheidende Rolle. Dabei kann aufgrund von Einschränkungen in der räumlichen Auflösung des Scanners die Aktivität nicht sicher nur einem kleinen bestimmten Areal zugeordnet werden – sie wird fälschlicherweise auch teilweise auf benachbarte Voxel mit übertragen. Dadurch wird die Tracer-Aufnahme und somit auch der semiquantitative Parameter SUV fälscherweise zu niedrig dargestellt (Marquis et al., 2023). Entsprechend groß ist die Spanne der in der Literatur beschriebenen Sensitivität (58-94%) und Spezifität (76-96%) (Kandathil et al., 2018). Allerdings konnte der Einsatz der [¹⁸F]FDG-PET/CT die Anzahl invasiver diagnostischer Testverfahren wie Mediastinoskopien oder EBUS signifikant verringern (Herder et al., 2006). Nichtsdestotrotz müssen PET-positive Lymphknoten feingeweblich weiter abgeklärt werden und selbst PET/CT negative Lymphknoten sollten histologisch gesichert werden, wenn im CT auffällige N1-Lymphknoten beschrieben werden oder der Primärtumor mit einem Durchmesser von > 3 cm mit erhöhter Aktivität vorliegt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023).

1.4 Methodik

1.4.1 Das Radiopharmakon [¹⁸F]FDG

Die Synthese des Radiopharmakons [¹⁸F]FDG wurde erstmalig im Jahr 1976 beschrieben (Ido T., 1978). Es ist heute das am häufigsten verwendete Radiopharmakon für die PET-Bildgebung und wird sowohl für viele onkologische als auch neurologische Fragestellungen verwendet (Marschauer S., 2014).

[¹⁸F]FDG kann aufgrund seiner relativ langen Halbwertszeit von 110 Minuten auch an Orten verwendet werden, welche kein eigenes Zyklotron zur Verfügung haben.

Die Verwendung von [¹⁸F]FDG in der Onkologie basiert auf die Tatsache, dass maligne entartete Zellen einen ineffizienten und damit deutlich gesteigerten Metabolismus von Glukose aufweisen, weshalb der Prozess der Glykolyse gesteigert wird (Jerusalem G., 2006). Aufgrund dessen wird die Aktivität diverser Enzyme wie der Hexokinase nach oben reguliert und es kommt zu einer deutlichen Vermehrung von oberflächlichen Glukosetransportproteinen (GLUT I und IV) auf den Zellmembranen (Jerusalem G., 2006, Reijrink M., 2021). Das Radiopharmakon wird über diese Transporter in die Zelle eingeschleust und anschließend über die Hexokinase zu [¹⁸F]FDG-6-Phosphat verstoffwechselt. Dieses Produkt kann allerdings nicht vom menschlichen Körper weiter metabolisiert oder in relevanten Mengen aus den Zellen ausgeschleust werden und bleibt deshalb im stoffwechselaktiven Gewebe eingeschlossen. Dieser Vorgang wird auch als „metabolic trapping“ bezeichnet (Jerusalem G., 2006) und kann somit den gesteigerten Glucose-Metabolismus in den Zellen aufdecken (Vgl. Abb. 1).

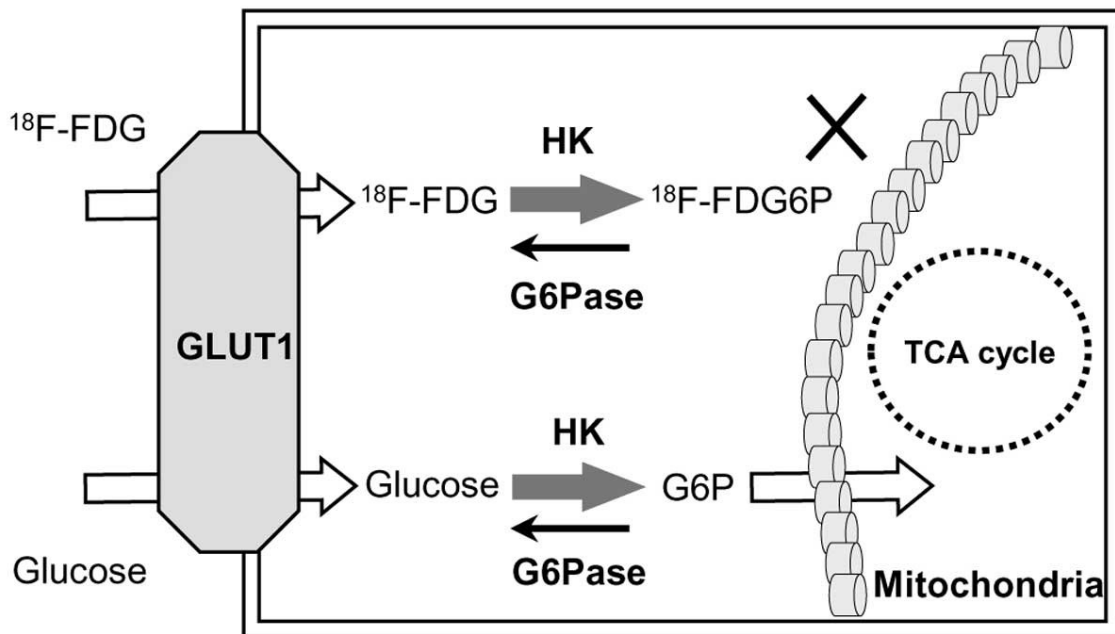


Abbildung 1: Metabolisches Trapping von [¹⁸F]FDG in Tumorzellen. [¹⁸F]FDG6P: [¹⁸F]-2-fluoro-2-desoxy-D-Glukose-6-Phosphat; GLUT1, Glukose Transporter 1; G6P, Glukose-6-Phosphat; G6Pase, Glukose-6-Phosphatase; HK, Hexokinase; TCA, Tricarbonsäure (tricarboxylic acid); (Izuishi et al., 2014)

[¹⁸F]FDG ist prinzipiell kein tumorspezifisches Radiopharmakon, sondern reichert sich generell in Gewebe mit erhöhter Stoffwechselaktivität wie Herz, Muskulatur und Gehirn an. Ebenso wird ein gesteigerter Glukosemetabolismus in verschiedenen inflammatorischen Erkrankungen (wie Abszessen, aktiver Tuberkulose, Sarkoidose oder Pilzinfektionen) festgestellt, sodass allein aufgrund dessen nicht sicher ein maligner Prozess diagnostiziert werden kann (Jerusalem G., 2006, Krause B. J., 2007).

Da der GLUT 4 Transporter insulinabhängig ist, wird dieser nach Konsum von Zucker hochreguliert, damit eine erhöhte Aufnahme von Glukose bzw. FDG in die Skelettmuskulatur und Fettzellen stattfinden kann. Dadurch kann eine kohlenhydrathaltige Mahlzeit kurz vor einem [¹⁸F]FDG -PET/CT zu einer deutlich verschlechterten Bildqualität führen (Rassow J., 2016).

Aufgrund des ähnlichen Metabolismus wie Glukose sollten Patient:innen 6 Stunden vor Applikation nüchtern sein, um eine möglichst hohe Anreicherung des Radionuklides im Tumorgewebe zu gewährleisten (Krause B. J., 2007). Auch sollte kein Insulin direkt vor der Untersuchung appliziert werden, da dadurch die insulinabhängigen GLUT-Transporter geöffnet werden und somit die unspezifische [¹⁸F]FDG-Aufnahme, vor allem in der Skelettmuskulatur, erhöht wird (Krause B. J., 2007). Der Blutzuckerspiegel sollte unter 150 mg/dl liegen, da erhöhte Blutglukose-Werte die Sensitivität für [¹⁸F]FDG senken (ZAG, 2020). Ebenso sollten die Patient:innen ca. 60 Minuten p.i. ruhig in einem warmen, abgedunkelten Raum liegen, um eine unspezifische Aufnahme des Tracers in die beanspruchte Skelettmuskulatur, im aktivierten braunen Fettgewebe und in aktivierten Hirnarealen zu minimieren (Krause B. J., 2007).

[¹⁸F]FDG wird aus den meisten Gewebearten innerhalb von 24 Stunden eliminiert und über den Urin renal ausgeschieden. Entsprechend zeigen sich die physiologisch höchsten Werte absorbiertes Strahlung in der Blasenwand, dem Inhalt der Harnblase sowie den am stärksten durchbluteten Organen (Jones S.C., 1982). Um die Strahlenbelastung zu reduzieren, kann eine verstärkte Hydrierung oder die Gabe eines Schleifendiuretikums in Erwägung gezogen werden (Krause B. J., 2007)

1.4.2 Positronen-Emissions-Tomographie

Die bei diesem Schnittbildverfahren verwendeten Stoffe sind radioaktiv markierte β^+ -strahlende Biomoleküle. Deren Kerne zerfallen aufgrund eines Protonenüberschusses

unter Abgabe von β^+ -Strahlung und senden Positronen aus, welche abhängig vom ursprünglichen Nucleus eine durchschnittliche Reichweite von 2,4 mm bis zu einer maximalen Reichweite von 17 mm zurücklegen, bevor sie auf umliegende Elektronen treffen (Wienhard K., 1989). Bei dieser Paarvernichtung (Annihilation) entsteht sogenannte Vernichtungsstrahlung – es werden zwei Photonen im 180° Winkel zueinander mit einer spezifischen Energie von 511 keV ausgestoßen. Werden diese Quanten innerhalb eines sehr kleinen Zeitfensters von entgegengesetzten Detektoren gemessen, spricht man von Koinzidenz (Wienhard K., 1989).

Die PET-Detektoren sind ringförmig um die Patient:innen angeordnet und in Koinzidenz zueinander geschaltet. Dadurch können sie den Entstehungsort der Photonenemission auf einer sogenannten „line of response“ (LOR) im Körper ermitteln, was eine relativ hohe Auflösung ermöglicht. Darüber hinaus können die Laufzeitunterschiede der beiden bei der Paarvernichtung ausgesandten Photonen im Bereich von Pikosekunden liegen und durch die Detektoren ermittelt werden. Mit dieser sogenannten „time of flight“ (TOF)-Technik, lässt sich der Ursprung der Gammaquanten auf der sogenannten „line of flight“, also ihrer Flugbahn, weiter eingrenzen, was zu einer Verbesserung der räumlichen Auflösung genutzt werden kann (Siemens Medical Solutions USA, 2018, Schicha H., 2013).

Die PET-Detektoren setzen sich aus 4 x 4 mm großen szintillationsfähigen Lutetium-Oxyorthosilicat- (LSO) oder Bismutgermanat- (BGO) Kristallen zusammen, welche die einfallenden Emissionen messen (Siemens Medical Solutions USA, 2018). Trifft ein hochenergetisches Photon auf einen solchen Szintillationskristall, entsteht durch den Compton-Effekt bzw. photoelektrische Absorption ein energiereiches Elektron und damit eine Kettenreaktion, die weitere Elektronen anregt (Siemens Medical Solutions USA, 2009). Die höherenergetischen Elektronen fallen hierbei innerhalb von Millisekunden wieder in den Grundzustand zurück, wobei Energie in Form von Licht freigesetzt wird. Dieses Signal wird anschließend mittels Photomultipliern oder in neueren PET-Scannern mit Hilfe von Einzelphoton-Avalanche-Dioden („Single-Photon Avalanche Diode“, SPAD) verstärkt und in elektrische Signale umgewandelt, welche anschließend gemessen werden können (Siemens Medical Solutions USA, 2009). Der in dieser Studie verwendete PET/CT-Scanner verwendet Photomultiplier. Diese stark lichtempfindlichen Vakuumröhren sind in der Lage, einzelne Photonen zu detektieren und diese um bis zu

10^7 -fach zu verstärken (Broadcom, 2024). Dabei treffen Photonen auf die Photokathode und werden dort in Elektroden umgewandelt. Anschließend werden diese durch mehrere Dynoden beschleunigt und vervielfältigt und über die Anode in ein messbares elektrisches Signal umgewandelt (Broadcom, 2024).

Mithilfe der „point spread function“ (PSF) können mit sehr flachem Einfallswinkel in Nachbarkristalle eingeschlagene Photonen wieder der richtigen LOR und damit auch dem eigentlichen Detektorkristall zugeordnet werden, wodurch die Auflösung zentrumferner Läsionen weiter verbessern kann (siehe Abb. 2 & 3) (Siemens Medical Solutions USA, 2009).

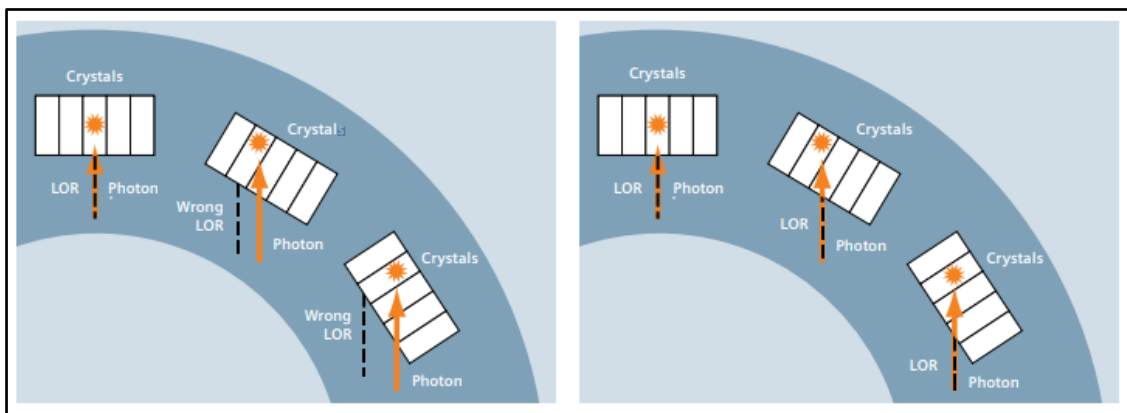


Abbildung 2: Funktionsweise der point spread function im Vergleich eines konventionellen PET/CTs (links) und HD-PET (rechts) (Siemens Medical Solutions USA, 2009)

Abbildung 2 visualisiert den Vergleich zwischen konventionellem PET/CT und HD-PET, die unterschiedliche Darstellung des Ortes der Annihilation und damit die falsche bzw. (rechts) korrigierte LOR.

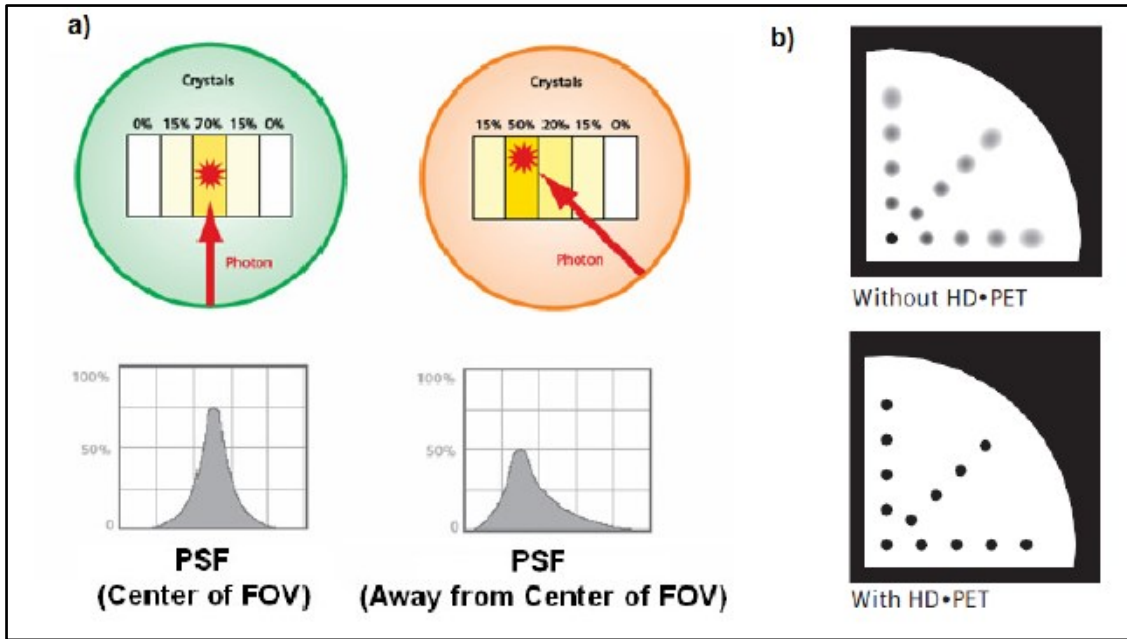


Abbildung 3: Signaldarstellung außerhalb des Field of Views (Siemens Medical Solutions USA, 2009)

a) Erkennung verzerrter Signalursprungsorte und Zurückrechnung auf die wirkliche Form des Objektes

b) Minimierung von Signalunschärfen insbesondere in der Peripherie / außerhalb des FOV

Beim PET/CT wird ein PET-Scanner mit einem Computer-Tomographen gekoppelt, was eine zeitnahe Akquisition der CT und PET-Daten erlaubt und somit eine Fusion beider Bildmodalitäten (Morphologie = CT ; Molekulare Information = PET) ermöglicht (s. Abb. 4). Darüber hinaus wird die Schwächung der Röntgenstrahlung der CT für die Transmissionsmessung und somit Schwächungskorrektur genutzt (Wienhard K., 1989).

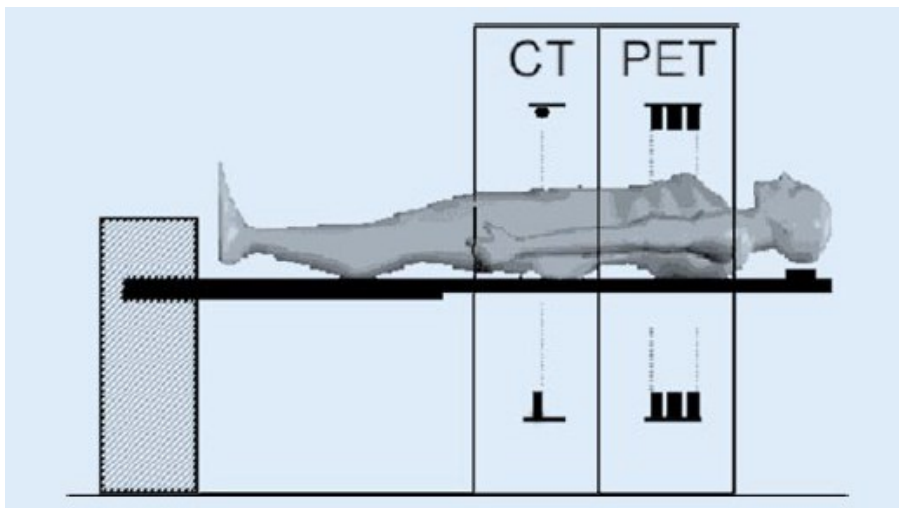


Abbildung 4: Anordnung eines PET/CT Scanners (Antoch G., 2004)

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine PET Akquisition 60 bis 90 Minuten nach Applikation von $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, beginnend mit der CT (ggf. unter Gabe von oralem und

intravenösem Kontrastmittel im Rahmen eines diagnostischen Ganzkörper-CTs) (Krause B. J., 2007). Im Anschluss wird der Körper vom proximalen Oberschenkel bis zur Kalotte über 6-9 Bettpositionen (Teilkörperabschnitten) mit den PET-Scannern untersucht, wobei die Anzahl der Bettpositionen von der Körpergröße der zu untersuchenden Person abhängt. Dabei beträgt die Akquisitionszeit 2-5 Minuten je Bettposition, bestimmt durch das Körpergewicht, applizierte Aktivität, die Sensitivität der Detektoren und das Wohlbefinden der Patient:innen (Krause B. J., 2007).

Mithilfe neuerer Techniken wie zum Beispiel dem LAFOV-PET/CT („Long axial field of view) Scanner und weiterer Verbesserungen bei den Detektoren ist es heute möglich, die Akquisitionszeit trotz reduzierter Tracer-Aktivität bei exzellenter Bildqualität auf unter 3 Minuten für eine Ganzkörperbildgebung deutlich zu verkürzen (Calderón et al., 2023). Diese Geräte decken einen deutlich größeren Körperbereich (106 bis 200 cm) mittels einer einzelnen Bett-Position ab, verglichen zu den herkömmlichen PET/CTs (ca. 25 cm) (Honoré d'Este et al., 2023).

1.4.2.1 Iterative Bildrekonstruktion

Die bei der Untersuchung gewonnenen Datensätze müssen rechnerisch rekonstruiert werden, um unter Einbeziehung der bereits genannten Störfaktoren eine visuelle und semiquantitative Auswertung zu ermöglichen. Dafür kommen zwei verschiedene Rekonstruktionsverfahren infrage. Die gefilterte Rückprojektion findet jedoch kaum noch Anwendung, weshalb hier nur die iterative Rekonstruktion erläutert wird. Ein großer Vorteil im Vergleich ist die Möglichkeit, Rückprojektionsartefakte deutlich zu minimieren, ebenso wie eine verbesserte Korrektur von Streuungen und Schwächungen (Rachel A. Powsner, 2013). Um die deutlich höhere Anforderung an die Rechenleistung bei diesen Rekonstruktionen zu gewährleisten, wird zum einen auf Hochleistungsrechner und zum anderen auf den OSEM-Algorithmus („Ordered subsets expectation maximization“) zurückgegriffen. Hier werden bei der Rekonstruktion der transversalen Bilder einzelne Projektionen übersprungen, um den Rechenaufwand zu verringern (Rachel A. Powsner, 2013). Dafür werden die Datensätze in geordnete Teilmengen, auch „ordered subsets“ genannt, unterteilt. Zunächst wird eine anfängliche Schätzung als Rückprojektion erstellt. Diese dient als Grundlage für einen errechneten Projektionsdatensatz mithilfe einer Vorwärtsprojektion und wird dann mit den wahren

Primärdaten aus dem Sinogramm verglichen. Der ganze Prozess wird nach mathematischen Algorithmen mehrfach wiederholt (Iterationen), bis die Werte anhand eines definierten Abbruchkriteriums miteinander korrelieren (Zahnleiter, 2013).

Für eine ausführliche physikalische Aufarbeitung der Rekonstruktionsdatensätze im PET/CT wird an dieser Stelle auf die Dissertationen von Herrn F. Kehren und Herrn F. Zahnleiter verwiesen (Zahnleiter, 2013, Kehren, 2001).

Insbesondere in randständigen Bereichen des Untersuchungsfeldes (Field of view; „FOV“) zeigt der sogenannte TrueX-Algorithmus als Weiterentwicklung der OSEM-Rekonstruktion eine Verbesserung des SNRs und eine bessere Darstellung von lokalen Mehranreicherungen des Radiopharmakons durch Implementierung der PSF (Zahnleiter, 2013). Entsprechend wird der Winkel der einfallenden Vernichtungsstrahlung auf den Detektorring noch genauer ermittelt, umso weiter der Ursprung der Auslöschung sich vom FOV entfernt, da dann auch die LOR immer weniger mit dem Ursprungsort übereinstimmt und somit Abbildungsfehler entstehen.

1.4.2.2 SUV-Quantifizierung

Ein wesentlicher Vorteil der PET-Bildgebung besteht darin, dass nicht nur eine visuelle, sondern auch eine (semi-)quantitative Beurteilung der Tracer-Anreicherung ermöglicht wird.

Um eine absolute Quantifizierung physiologischer Parameter durchzuführen, muss die genaue Aktivitätskonzentration der Patient:innen bestimmt werden, welche als Input-Funktion für das kinetische Modell benötigt wird. Diese kann mittels arterieller Blutproben bestimmt werden (Acton et al., 2004). Da dies im klinischen Alltag nur sehr schwer umzusetzen ist, wird die semi-quantitative Methode des „standardized uptake value“ (SUV) angewendet. Diese lässt sich physikalisch durch folgende Formel ermitteln:

$$SUV(t) = \frac{C(t) \times KG}{A(t)}$$

Aus dieser Gleichung lässt sich ableiten, dass der SUV zu einem definierten Zeitpunkt (t) aus der Multiplikation von den physikalischen Aktivitätskonzentrationen C (in Bq/g) und dem Körpergewicht KG in g, geteilt durch die injizierte Aktivität A in Becquerels berechnet werden kann (Lucignani G., 2004). Zu berücksichtigen gilt hierbei noch die Abnahme der Aktivität aufgrund des radioaktiven Zerfalls zwischen Injektion und dem

Zeitpunkt der Untersuchung (Zasadny K. R., 1993). Bei dieser Quantifizierung muss Rücksicht auf den Partialvolumeneffekt genommen werden: Dieser beschreibt, dass bei Punktquellen/ besonders kleinen Läsionen die gemessene Aktivität auf die Umgebung verteilt wird, was zu einer Darstellung mit verringerter maximaler Aktivität führen kann (Soret M., 2007). Diese Unterschätzung der wahren Aktivität kann mithilfe eines Recovery-Koeffizienten RC korrigiert werden:

$$RC = \frac{\text{gemessene Aktivität } A1}{\text{tatsächliche Aktivität } A2}$$

RC wird anhand der Scanner- sowie Softwareparameter des jeweiligen Gerätes bestimmt. Über eine Auswertungssoftware wird ein „volume of interest“ (VOI) festgelegt, also eine dreidimensionale Region, welche zur Bestimmung des SUV dient. Somit lassen sich verschiedene Parameter genauer definieren (siehe Abb. 5). Der SUV_{max} stellt die Berechnung des SUV in einem Voxel mit der maximalen Aktivität innerhalb einer VOI dar und somit die höchsten Uptake-Werte (Soret M., 2007). Der SUV_{mean} bzw. $SUV_{average}$ beschreibt den Durchschnittswert des SUV in einem definierten VOI. Häufig werden hierbei Isokonturen eingesetzt (Vgl. Abb. 6). Bei der SUV_{peak} Methode wird der Mittelwert aller Voxel in einer Kugel mit vorher festgelegtem Volumen (in der Regel 1 ml) automatisch in den Bereich der höchsten Aktivitätskonzentration in einer manuell definierten VOI platziert. Der SUV_{peak} stellt also eine Kombination der Werte SUV_{max} und SUV_{mean} dar. Hinzu kommt, dass der SUV_{max} störanfälliger ist und somit SUV_{peak} als am ehesten geeigneter Parameter zur Diagnosestellung maligner Herde verwendet werden kann (Koehler, 2018, Boellaard R., 2004).

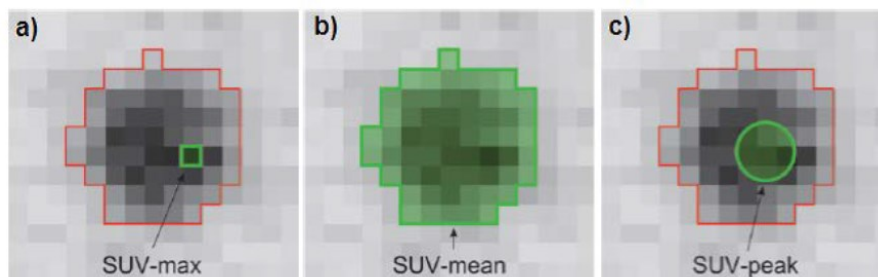


Abbildung 5: Methoden zur SUV-Quantifizierung (Rankine, 2013)

Innerhalb des rot umrandeten VOI bestimmen die grün eingezeichneten Voxel die SUV-Quantifizierung für a) SUV_{max} , b) SUV_{mean} und c) SUV_{peak}

Allerdings ist der SUV-Wert auch von verschiedenen Faktoren bei der Rekonstruktion der PET-Daten abhängig. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine

Kombination aus OSEM-Algorithmus zusammen mit TOF und PSF eine Erhöhung der Werte von SUV_{mean} und SUV_{max} um 23,73 % bzw. 22,71 % hervorruft (Huang K., 2021).

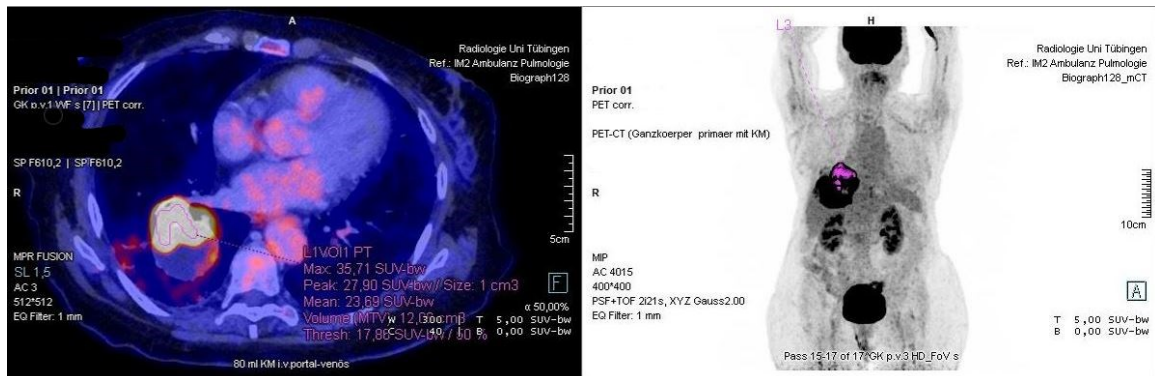


Abbildung 6: Analyse eines Primarius mit Bestimmung der verschiedenen SUV-Werte (SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak}) mittels Isokonturen mittels Syngo.Via.

1.4.3 Grundlagen des Dynamischen Ganzkörper PET/C

Da für die dynamische Bildgebung die Aktivität im Körper zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen werden muss, erfolgt diese in der sogenannten „multi-bed-multi-timepoint“ Technik. Um dynamische Sequenzen zu akquirieren, erfolgen über die einzelnen Bett-Positionen 6 schnell aufeinander folgende dynamische Ganzkörperaufnahmen (DWB = „dynamic whole body“) (Vgl. Abb. 7).

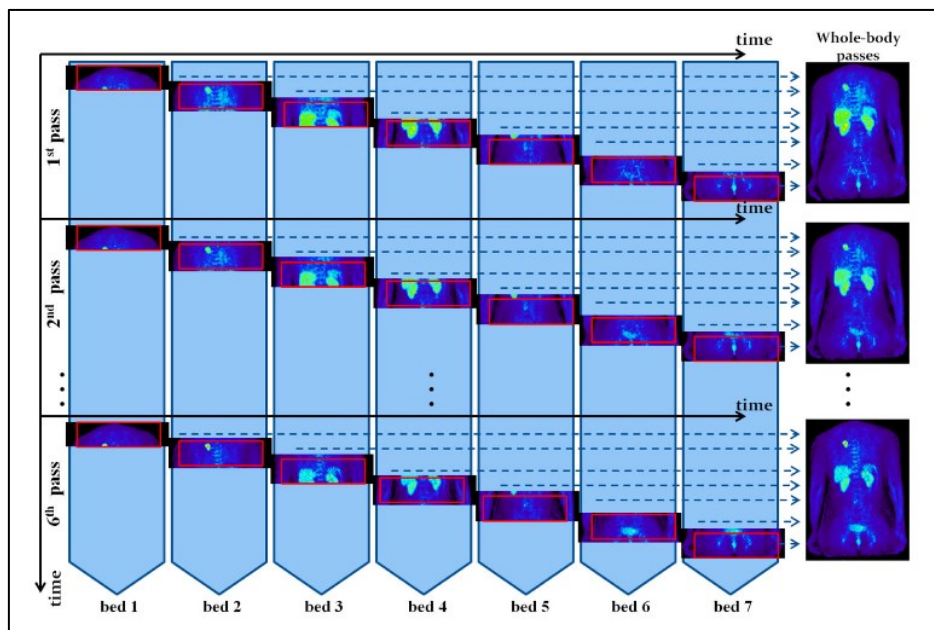


Abbildung 7: Dynamisches PET mittels multi-bed-multi-timepoint Technik (Rahmim et al., 2019)

Jede Zeile stellt eine DWB-Aufnahme mit den jeweils 7 aufgenommenen Teilkörperabschnitten (Bett-Positionen) über die Zeit dar, sodass kumuliert eine

Darstellung der Anreicherung des Radionuklids im untersuchten Gebiet entsteht (von Kalotte bis Mitte Oberschenkel).

Leitet man aus diesen Protokollen entsprechende Bildsequenzen ab, können diese zu parametrischen Bildern mithilfe des sogenannten Patlak Plots bzw. der Analyse der kinetischen Modellierung nach Patlak kombiniert werden (Rahmim et al., 2019). Dabei wurde ursprünglich bereits 1983/85 die Patlak Analyse für dynamische Bildgebung mit einzelnen Bett-Positionen unter anderem mit [¹⁸F]FDG angewandt (Patlak C.S., 1983, Patlak C.S., 1985). Die Berechnung der kinetischen Faktoren erfolgte mit Hilfe eines linearen 2-Kompartimenten Modells und wurde im Anschluss mit dem SUV durch eine ROC-Analyse („Receiver operating characteristic“) verglichen (Vgl. Formeln zur Berechnung der Patlak Slope im folgenden Abschnitt).

Im Vergleich zu klassischen Anpassungsmethoden für Kompartimentmodelle bietet der Patlak-Plot einige Vorteile. Zum Beispiel benötigt er keine kontinuierlichen PET-Scans, um die anfängliche Anreicherung der Radionuklide darzustellen. Stattdessen stellt er eine lineare Anpassung dar, bei der die Patlak Slope (K_i ; Steigung der Kurve) ebenso wie die Patlak Intercept (DV-FDG; Achsenabschnitt) theoretisch aus nur zwei PET-Messungen an einer bestimmten Position ermittelt werden können. Dadurch eignet sich der Patlak-Plot besonders gut für den Einsatz bei multi-bed-multi-timepoint PET/CTs, da auch hierbei diese Analyse verwendet werden kann (Zhu W., 2014, Rahmim et al., 2019).

Zur Veranschaulichung dieser zwei dynamischen PET/CT-Parameter kann man sich die Patlak Formel zu Hilfe nehmen (Smith A.M., 2018):

$$\frac{C_T(t)}{C_B(t)} = K_i \left(\frac{\int_0^t C_B(s) ds}{C_B(t)} \right) + DV$$

Dabei stellt $C_T(t)$ die Konzentration des Radionuklids – in diesem Fall [¹⁸F]FDG – im Gewebe über die Zeit dar. Die Patlak Slope wird mit K_i und die Patlak Intercept als DV-FDG symbolisiert. Mathematisch lässt sich die Slope folgend berechnen:

$$K_i = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3}$$

K_i lässt sich also aus der Rate, mit der [¹⁸F]FDG ins Gewebe diffundiert (K_1) und dem metabolisierten bzw. gefangenen Anteil des Tracers $k_3/(k_2+k_3)$ berechnen (Vgl. Abb. 8)

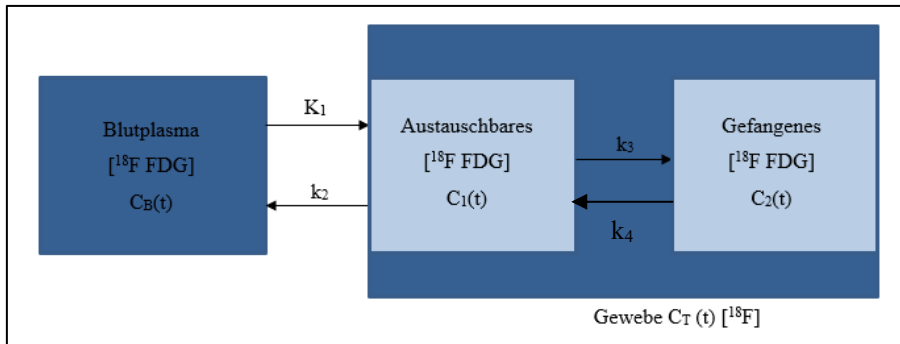


Abbildung 8: Kompartimentmodell von $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, modifiziert nach (Smith A.M., 2018)

Dieses Flussdiagramm beschreibt mit mathematischen Symbolen die Kompartimentierung von $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ über die Zeit. Dabei geben die Geschwindigkeitskonstanten die Austauschrate zwischen den entsprechenden Kompartimenten in $\text{ml}/\text{min}/\text{cm}^3$ an (Smith A.M., 2018). Die Grafik basiert auf der Annahme, dass $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, wenn es einmal gefangen ist, nicht wieder entweichen kann (k_4), da es zu $[^{18}\text{F}]\text{Fluorodeoxyglucose-6-phosphat}$ metabolisiert wurde und damit k_4 auf den Wert 0 gesetzt wird (Yang et al., 2020).

1.4.3.1 Patlak Slope (K_i)

Die Patlak Slope (K_i) beschreibt also die physiologische Aufnahme des Tracers ins gefangene Kompartiment und unterscheidet sich dadurch trotz ähnlicher bildlicher Darstellung zum herkömmlichen PET-Bild, denn dort wird nicht zwischen der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ und der $[^{18}\text{F}]\text{FDG-6-P}$ Aktivität unterschieden (Smith A.M., 2018).

Beim Parametrischen PET/CT wird das nicht metabolisierte $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Signal entfernt und somit die Hintergrundaktivität reduziert. Dies kann helfen, Tumore mit geringerer Stoffwechselaktivität in Bereichen mit hohen Anteilen nicht metabolisierter Radionuklide besser zu differenzieren (Smith A.M., 2018).



Abbildung 9: Analyse eines Primarius mit Bestimmung der K_i -Werte mittels Syngo.Via

1.4.3.2 Die metabolische Rate von FDG (MR-FDG)

Als weiterer dynamischer PET/CT Parameter wurde das $MR\text{-}FDG_{\text{mean}}$ verwendet, welcher die metabolische Rate von FDG darstellt. Dieser wurde in dieser Studie nachträglich durch die Multiplikation der Patlak Slope (Ki_{mean}) mit dem Level der Blutglukose (in mmol/l) berechnet und wird in $\mu\text{mol}/(\text{min} \times 100 \text{ ml})$ angegeben (Smith A.M., 2018).

1.4.3.3 Patlak Intercept (DV-FDG)

Ebenso wird die DV-FDG als dynamischer PET/CT-Parameter angewandt, welcher das scheinbare Verteilungsvolumen des freien Radionuklids in den reversiblen Kompartimenten und im fraktionierten Blutvolumen beschreibt und in Prozent angegeben wird (Dias et al., 2021). Dabei stellt DV-FDG das Blutvolumen dar, welches genau so viel nicht-verstoffwechselte Aktivität aufweist wie 1 ml Gewebe (Smith A.M., 2018). Entsprechend ist dieser Parameter stark abhängig von der Aktivitätsverteilung zum jeweiligen Zeitpunkt, weshalb dabei auch Bewegungsartefakte im Vergleich zur Ki_{mean} oder statischen PET-Parametern verstärkt auftreten (Smith A.M., 2018).



Abbildung 10: Analyse eines Primarius mit Bestimmung des DV-FDG mittels Syngo.Via

1.5 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Machbarkeit dynamischer Ganzkörper PATLAK PET/CTs sowie die Evaluation der diagnostischen Genauigkeit dynamischer PET-Parameter in der Detektion und dem Staging von Bronchialkarzinomen und deren Metastasen.

2 Material und Methoden

In dieser monozentrischen prospektiven (Diagnostik-) Studie wurde ein Patientenkollektiv der Universitätsklinik Tübingen mit dem Verdacht oder histologisch gesicherten Befund eines nicht-kleinzelligen Lungentumors mittels dynamischem [¹⁸F]FDG-PET untersucht und ausgewertet, nachdem eine rechtfertigende klinische Indikation dafür gestellt wurde. Das Aktenzeichen des Ethikvotums (11.07.2019 genehmigt) lautet: 333/2019BO1.

2.1 Studienablauf und Datenerfassung

Die Patient:innen dieser Studie mussten ca. 80 Minuten Messzeit im PET/CT Scanner tolerieren, mindestens 18 Jahre alt sein und eine Einwilligungserklärung nach ausführlicher Aufklärung unterzeichnen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden schwangere und stillende Frauen, Patient:innen mit Klaustrophobie oder mit Problemen beim Liegen auf dem Rücken, welche deshalb die Messung nicht tolerieren konnten sowie Patient:innen mit nur eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit.

Zunächst wurden die Patient:innen an die Klinik für Innere Medizin 8 überwiesen und stellten sich dort mit Verdacht auf ein NSCLC vor. Nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und ausführlicher Aufklärung zur Studie erfolgte die Überweisung zur Klinik für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung zum dynamischen PET/CT, wo in der Regel ein Termin nach zwei Wochen vereinbart wurde.

Damit wurde den Teilnehmer:innen der Studie genügend Zeit gegeben sich mit der Aufklärung zu befassen und benötigte Laborwerte bestimmen zu lassen.

Zur Untersuchung selbst mussten die Patient:innen 8 Stunden vor Beginn nüchtern sein. Aktuelle Laborparameter (nicht älter als zwei Wochen) für die Nieren- (Kreatinin, GFR) und Schilddrüsenfunktion (TSH) mussten mitgebracht werden und es wurde der aktuelle Blutzucker ermittelt. Eine glomeruläre Filtrationsrate von < 35 ml/min und/ oder eine manifeste Hyperthyreose stellten eine Kontraindikation gegen ein i.v. (intravenöses) CT-Kontrastmittel dar.

Für den Blutzucker wurde ein oberer Grenzwert von 150 mg/dl festgelegt und ohne zusätzliche Insulingabe innerhalb der letzten 8 Stunden vor Gabe des Radiopharmakons eingehalten.

2.2 PET/CT – Akquisition

Vor der Injektion des Radiopharmakons erfolgte eine Bestimmung von Größe und Gewicht der Patient:innen, es wurde ein intravenöser Zugang zur Applikation des Radiopharmakons und des CT-Kontrastmittels angelegt. Die Untersuchung erfolgte an einem Biograph mCT Siemens Healthineers, Eigentum der Universitätsklinik Tübingen entsprechend des in Abbildung 11 dargestellten Scanners.

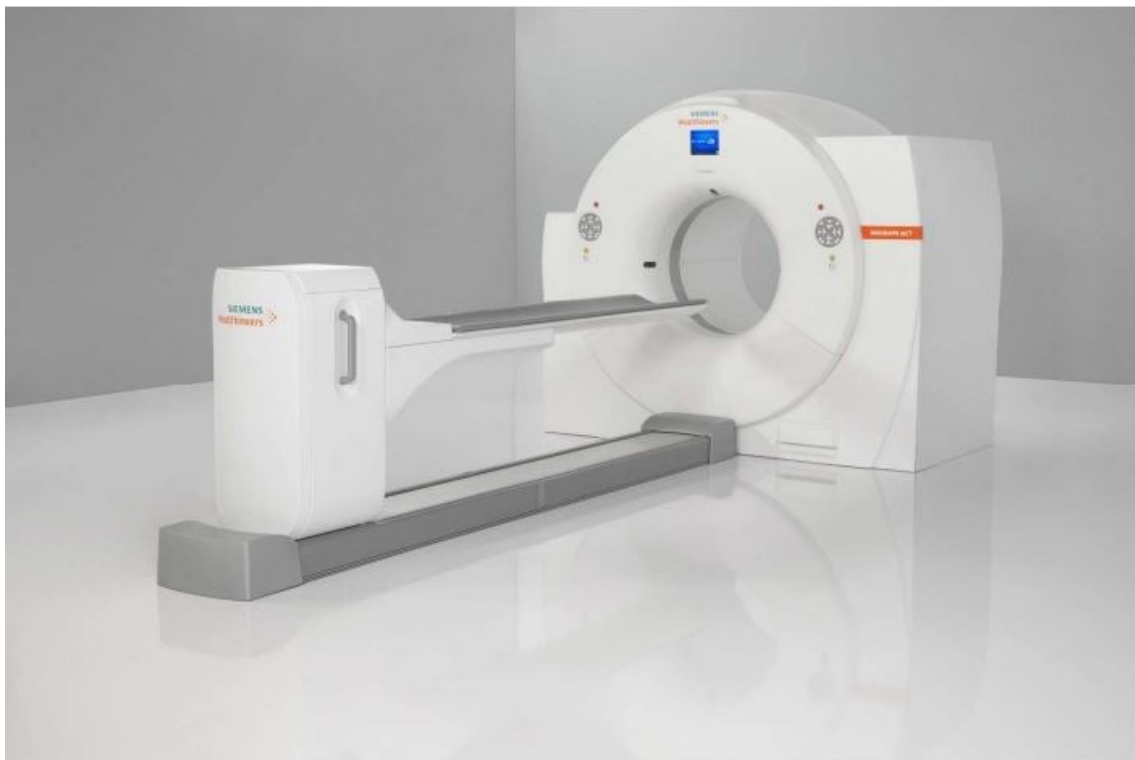


Abbildung 11: Beispiel PET/CT Biograph mCT Scanners Siemens Healthineers mit Genehmigung von (Siemens-Healthcare, 2021)

Nach abgeschlossener Vorbereitung legte sich der Teilnehmer/ die Teilnehmerin in Rückenlage mit über den Kopf ausgestreckten Armen in eine Vakuummatratze auf den Untersuchungstisch. Vor Beginn der PET erfolgte eine diagnostische Computertomographie des gesamten Körpers mit gewichtsadaptierter Kontrastmittelgabe von 80-100 ml i.v. (Ultravist® 370) unter Verwendung einer adaptierbaren Röhrenstromstärke und -spannung (Ausnahme bei Kontraindikationen; dabei wurde eine

CARE-Dose 4D von 40-280 mAs und eine CARE-KV von 120-140 KV angewandt). Die dynamische PET-Akquisition erfolgte simultan zur i.v. Applikation des Radiopharmakons (4 MBq / kg Körpergewicht [¹⁸F]FDG), welches über eine Venenverweilkanüle an den oberen Extremitäten appliziert und mittels mindestens 10 ml 0,9 % NaCl gespült wurde.

Die gesamte Untersuchung dauerte ca. 80 Minuten, wovon die erste Tischposition ca. 6 Minuten über dem Mediastinum eingestellt wurde, um die individuelle Input-Funktion zu messen. Die folgende dynamische PET erfolgte vom Schädel bis zur Mitte der Oberschenkel mittels kontinuierlicher Tischbewegung über ca. 74 Minuten. Dabei wurde der gesamte Bereich insgesamt sechsmal mit dem Scanner erfasst. Nach einer Wartezeit von 30 Minuten wurde der venöse Zugang entfernt und der Patient/ die Patientin entlassen, sofern keine Komplikationen aufgetreten sind.

2.3 Bildrekonstruktion und Analyse

2.3.1 Bildrekonstruktion

Die Bildrekonstruktion beschreibt den Prozess, bei dem die gemessenen Rohdaten in ein visuelles Bildformat umgewandelt werden, welches die Verteilung des Radionuklids im Körper zeigen kann. Diese ermittelten PET-Daten wurden im Listmode aufgezeichnet: Dabei wurde jedes registrierte Ereignis inklusive Zeit und Position einzeln erfasst, was eine flexible Rekonstruktion ermöglichte. Im Rahmen unserer Arbeit wurden die Daten in 43 Zeitabschnitte unterteilt (12 x 5 s, 6 x 10 s, 8 x 30 s, 7 x 180 s, 10 x 300 s). Als nächstes wurde mit Hilfe der Siemens Software „ALPHA“ (automated learning and parsing of human anatomy) ein automatisch generiertes zylindrisches VOI mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Länge von 20 mm erstellt, um die Zeit-Aktivitäts-Kurve in der Aorta abzuleiten (Shah, 2021).

Für die Rekonstruktion der Datensätze des dynamischen PETs über dem Bereich des Herzens sowie für die DWB wurde der OSEM 3D Algorithmus - wie in Kapitel 1.4.2.1 beschrieben - mit 2 Iterationen, 21 Untergruppen (sog. Subsets), einer 200 x 200 Matrix und einem Gauß Filter von 5 mm verwendet.

Dadurch konnte aus den Berechnungen der Durchläufe 12 – 17 des DWB und mit Hilfe der Zeit-Aktivitäts-Kurve die Patlak-Rekonstruktion mit gleicher Anzahl an Iterationen und Subsets erstellt werden (Weissinger et al., 2023).

Zur Erstellung der statischen Ganzkörperaufnahmen wurden Rekonstruktionen der Durchgänge 15 – 17 mit ultraHD-PET verwendet. Dabei wurden die Berechnungsgrundlagen allerdings mit einer 400 x 400 Matrix und einem Gaußschen Filter von 2 mm angelegt.

2.3.2 Analyse mittels Syngo.Via

Die an die Rekonstruktion folgende Auswertung der dynamischen PET/CT Daten wurde mittels der Software Syngo.Via von Siemens Healthineers (Version Syngo.Via Client 8.2 (x64)) und dem Workflow MM Oncology (Vgl. Abb. 12) durchgeführt.

Es wurden VOIs über die Bereiche mit pathologisch erhöhten Stoffwechselaktivitäten gelegt, analysiert und die dynamischen Parameter Ki und DV-FDG sowie der statische Parameter SUV ermittelt.

Als CT-Grundlage wurde bei Gabe eines intravenösen Kontrastmittels das Ganzkörper-CT portalvenös in 1 mm Schichtdicke verwendet. Konnte (z.B. aufgrund einer Niereninsuffizienz) kein CT-Kontrastmittel verwendet werden, wurde als Grundlage entsprechend das native Ganzkörper-CT mit 1 mm Schichten genutzt. Dieses wurde anschließend mit den dynamischen Parametern Ki und DV-FDG sowie dem statischen Parameter SUV fusioniert. Dabei wurden sowohl vom Primärtumor als auch von benignen und malignomverdächtigen Lymphknoten die Werte SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} , MTV sowie der Threshold (Schwellenwert) des VOI_{Max} bestimmt. Hierbei wurde eine semi-automatisierte Bestimmung mittels Isokontur-Generierung verwendet.

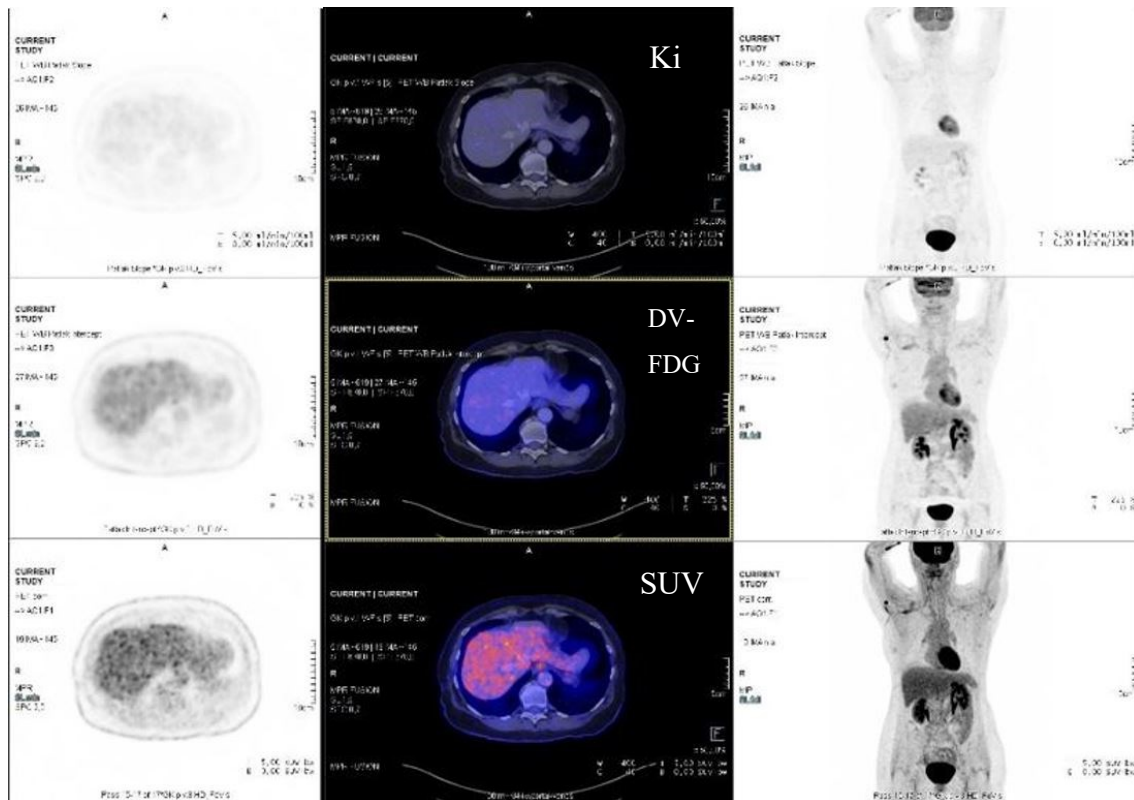


Abbildung 12: Quantifizierung von Ki, DV-FDG und SUV mittels Syngo.Via

In dieser Arbeit wurde der Threshold für die Ki und DV-FDG auf 50% festgelegt (nur die oberen 50% der SUV-Werte von SUV_{mean} wurden verwendet).

Zwei Durchmesser und das Volumen der Rundherde wurden bestimmt und aus den Berichten der Operationen und den histopathologischen Befunden wurde der Zeitraum zwischen histologischer Sicherung und PET/CT, die Ausdehnung, Staging und Grading sowie der V-, N-, R- & L-Status erhoben. Aus der digitalen Patientenakte wurden zusätzlich noch das Alter, die Größe, das Gewicht, der BMI, die injizierte Aktivität [^{18}F]FDG in MBq, die applizierte Menge Kontrastmittel in ml sowie eine Anamnese bezüglich der Erkrankung Diabetes mellitus festgehalten und der vor Beginn der Untersuchung gemessene Nüchternblutzucker übertragen.

2.3.3 Definition der VOI für die SUV-Analyse des Primarius

Die Lokalisation der thorakalen Primärtumore erfolgte durch die Korrelation der jeweiligen Operationsprotokolle mit den nuklearmedizinisch-radiologischen Befunden. Dabei wurde die SUV-Quantifizierung anhand dreidimensional veränderbarer Ellipsoide vorgenommen und somit VOIs definiert, welche den Rundherd vollständig umschlossen

ohne angrenzende Strukturen wie Lymphknoten oder das Myokard mit einzubeziehen. Die Bestimmung der SUV-Werte erfolgte mit Hilfe der bereits oben erwähnten Isokontur-Generierung. Eine Bestimmung des SUV_{peak} konnte lediglich erfolgen, wenn ein minimales Volumen von 1 ml nicht unterschritten wurde. Als Vergleichswerte dienten der Referenzuptake aus dem Bloodpool (thorakale Aorta descendens) und der Referenzuptake aus der Leber.

2.3.4 Definition der VOI zur SUV-Analyse von Lymphknoten

Die Lymphknoten wurden anhand der Klassifizierung der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) in 25 anatomisch definierte Zonen anhand einer dafür entworfenen lymph node map (Abb. 13) eingeteilt (El-Sherief A.H., 2014).

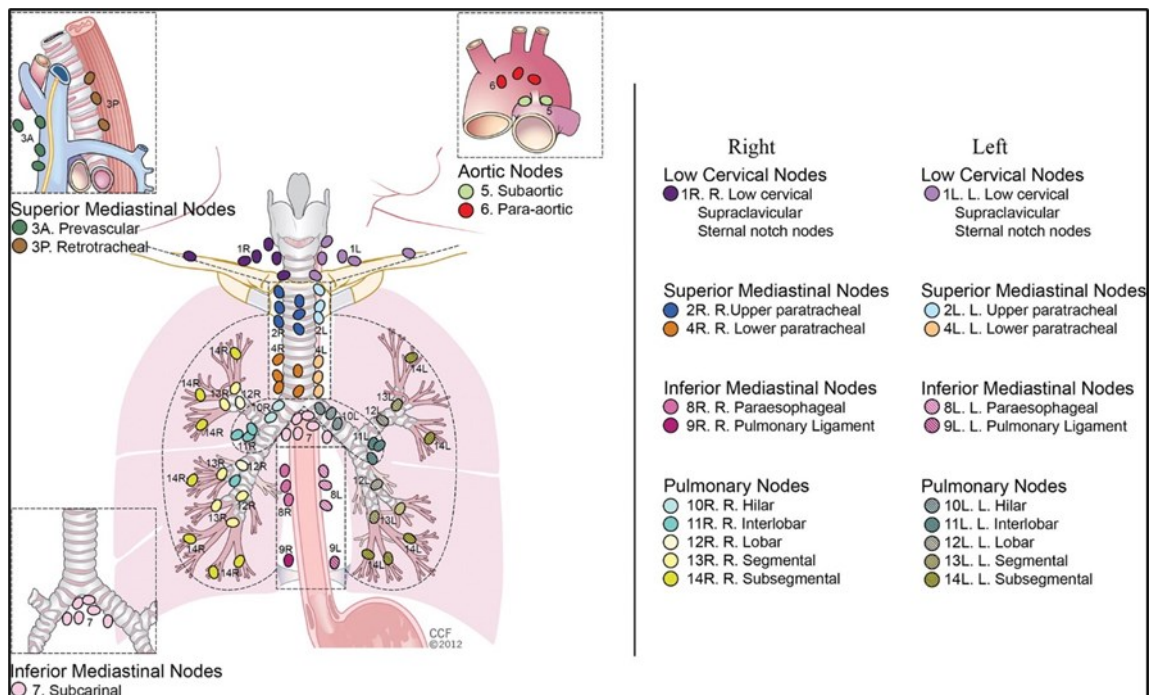


Abbildung 13: IASLC lymph node map (El-Sherief A.H., 2014)

Dabei erfolgte in dieser Arbeit die Lokalisation und Quantifizierung von Lymphknoten, welche histopathologisch aufgearbeitet wurden oder ein Follow-Up CT nach 3-6 Monaten erhalten haben. Die Zuordnung dieser zu den entsprechenden Stationen konnte gezielt mit Hilfe der Lagebeschreibung der Operateur:innen sowie in Kombination mit den rekonstruierten PET/CT-Datensätzen aufgesucht werden, selbst wenn mehrere Lymphknoten in einer Station entnommen wurden. Auch hier wurde die SUV-Quantifizierung analog zu ebendieser beim Primarius mittels dreidimensional variabler

Ellipsoide vorgenommen, welche zeitgleich den gesamten Lymphknoten beinhalten, ohne tangierende Organstrukturen mitzuerfassen.

Die Ausmessung der Lymphknoten wurde aus 1mm Schichten des Ganzkörper CTs in der portalvenösen Phase vorgenommen. Erfolgte diese anhand des Follow-Ups, wurden die Lymphknoten-Stationen 4,7 und 10 auf Seite der dargestellten pulmonalen Läsion(en) verwendet. Die VOIs wurden zwischen den dynamischen und dem statischen PET/CT kopiert, übertragen und ggf. manuell an die Organkonturen angepasst.

2.3.5 Statistische Auswertung

Die Statistik in dieser Arbeit wurde mit Hilfe der Programme SPSS Statistics 28.0 (IBM Inc.) sowie MS Excel 2019 v.2206 (Microsoft) und MedCalc 22.009 (MedCalc Software, 2023) ausgewertet.

Zur genaueren Differenzierung der Gewebeklassifizierung hinsichtlich der angewendeten Parameter (u.a. SUV_{mean} , $DV-FDG_{mean}$, $MR-FDG_{mean}$) wurde eine einfaktorische ANOVA („Analysis of variance“) mit einem Alphalevel von 0.05 angewendet. Dabei wurden die daraus folgenden Vergleiche mittels des Tukey-Tests korrigiert.

Die Korrelationen wurden mittels Zweistichproben-t-Test geprüft und dieser wiederum durch den Levene-Test als Signifikanztest auf die Gleichheit der ermittelten Varianzen kontrolliert. Abweichungen der Mittelwerte wurden ebenfalls mit dem Zweistichproben-t-Test validiert. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten erfolgt nach Pearson, wobei entsprechend ein $r > 0.7$ als stark, $0.7 - 0.3$ als mittel und eine Korrelation von $r < 0.3$ als schwach linear zueinander dargestellt wird.

Die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0.05$ festgesetzt.

Die optimalen Cut-off Werte wurde anhand der Überschneidung der falsch-negativen mit den falsch-positiv-Raten definiert und der SUV_{mean} auf über 2.5 gesetzt, was ebenfalls in der Studie von Hellwig et al. als valider Wert bestätigt wurde (Hellwig D., 2007).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

Initial wurden 39 Personen in diese prospektive Studie eingeschlossen. Fünf Patient:innen wiesen Kontraindikationen für das dynamische Ganzkörper-PET/CT auf, sodass insgesamt 34 Teilnehmer:innen mittels dynamischem PET/CT untersucht werden konnten. Ein Patient erhielt seine Follow-up Untersuchungen in externen Einrichtungen, sodass initial 33 Patient:innen vollständig akquirierte Datensätze erhalten hatten (Vgl. Abb. 14).

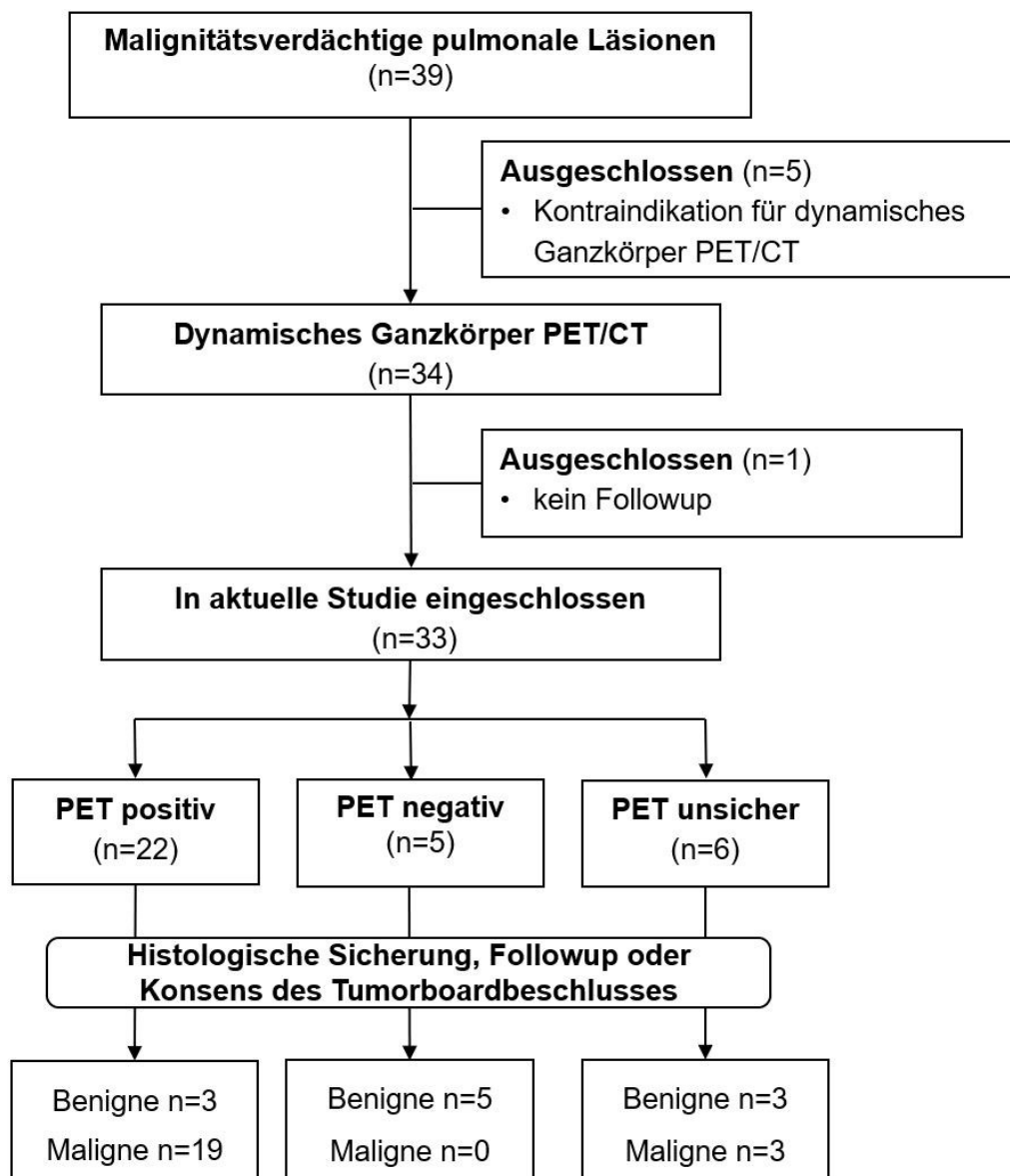


Abbildung 14: Flussdiagramm Patientenrekrutierung (modifiziert nach (Weissinger et al., 2023))

Die Geschlechterverteilung zeigte 14 Frauen (42 %) und 19 Männer (58 %). Das durchschnittliche Alter der Kohorte lag bei 68 Jahren. Dabei zeigte sich der Anteil an männlichen Patienten signifikant älter als der Anteil weiblicher Patientinnen (68 ± 9 Jahre vs. 60 ± 10 Jahre, $p = 0.032$). Bezüglich der Körpermaße ließ sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern darstellen ($p < 0.001$): die männlichen Studienteilnehmer waren mit $178 \text{ cm} \pm 9 \text{ cm}$ deutlich größer als die Frauen ($161 \text{ cm} \pm 9 \text{ cm}$) ohne signifikanten Unterschied im Körpergewicht ($78 \pm 22 \text{ kg}$ vs. $70 \pm 10 \text{ kg}$, $p=0.053$) oder Bodymaßindex-Werten (BMI; 26 ± 6 vs. 27 ± 4 , $p=0.475$). Die bei den Blutzuckermessungen ergebnen Werte unterschieden sich nicht hinsichtlich der Geschlechter und lagen im Bereich von $5.44 \pm 0.94 \text{ mmol/l}$.

3.2 Lungenrundherde

Bei einer Patientin (Studien ID 18, siehe Tabelle 3) konnte der initiale Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenrundherdes in der dynamischen PET/CT-Untersuchung nicht bestätigt werden und wurde als ursprünglich entzündliche Veränderung interpretiert, so dass für die weitere Auswertung der Studie lediglich 32 pulmonale Rundherde weiter quantifiziert wurden. 65,6 % (21/32) dieser Rundherde wurden als maligne klassifiziert und entsprechend 34,4 % (11/32) als benigne. Die Diagnose wurde in 65,6 % histologisch mittels Biopsie oder operativ gesichert (21/32), bei 21,9 % der Patient:innen über das Follow-up festgelegt (7/32) und in 12,5 % der Fälle als Konsens-Entscheidung eines interdisziplinären Tumorboards getroffen (4/32). Die genaue Aufschlüsselung des Geschlechts, Alters, der endgültigen Diagnose sowie der Tumor-Klassifikation nach TNM-Stadium kann der Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Patientendaten und endgültige Diagnose (adaptiert nach (Weissinger et al., 2023))

Studien-ID	♀/♂	Alter beim PET	Endgültige Diagnose des Lungenrundherdes	Diagnosesicherung	Tumor Stadium		
					T	N	M
1	w	54	Entzündung	Follow-up			
2	m	81	CLL	Biopsie			
3	w	56	benigne Läsion	Follow-up			
4	m	75	NSCLC	Operation	T4	N2	M1a
5	m	61	Hämatom	Follow-up			
6	m	58	NSCLC	Operation	pT3	pN0	cM0
7	m	64	NSCLC	Follow-up	pT2	pN0	cM0
8	m	78	NSCLC	Biopsie	cT3	cN2	cM0

9	w	50	NSCLC	Biopsie	cT4 cN3 cM1
10	m	82	benigne Läsion	Follow-up	
11	m	66	NSCLC	Biopsie	pT2a N0 M0
12	m	79	Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor	Operation	
13	m	69	SCLC	Biopsie	cT4 cN3 cM1c
14	w	71	NSCLC	Operation	pT2a pN0 cM0
15	w	73	NSCLC	Operation	pT1b pN0 cM0
16	m	77	maligne Läsion	Interdisziplinäres Tumorboard	cT1b N0 M0
17	w	76	NET	Operation	pT2a pN0 pM0
18	w	41	<i>benigne Läsion</i>	<i>Interdisziplinäres Tumorboard</i>	
20	m	69	NSCLC	Operation	pT1b pN0 pM0
21	w	57	NSCLC	Operation	pT1c pN0 pM0
22	w	56	Hamartom	Follow-up	
23	w	56	Sarkoidose	Biopsie	
24	w	73	Regrediente Läsion	Interdisziplinäres Tumorboard	
25	w	57	NSCLC	Biopsie	cT3c cN1 pM1a
26	m	52	Entzündung	Follow-up	
28	m	61	Primärer Lungenrundherd	Interdisziplinäres Tumorboard	cT1b cN0 cM0
29	m	66	Primärer Lungenrundherd	Interdisziplinäres Tumorboard	cT4 cN2 cM1b
30	w	69	NSCLC	Biopsie	cT4 cN0 cM0
31	m	59	NSCLC	Operation	pT2b pN0 cM0
32	w	54	NSCLC	Operation	pT2a pN1 pMx pT1a pN0 pMx
33	m	73	NSCLC	Biopsie	T2b Nx M1
35	m	54	Entzündung	Biopsie	
36	m	65	NSCLC	Biopsie	cT2a cN2 cM0

♀/♂ = Geschlecht, CLL = Chronische lymphatische Leukämie, NET = Neuroendokriner Tumor, NSCLC = Non-Small Cell Lung Cancer, SCLC = Small Cell Lung Cancer
 Patient 18 wurde von der Auswertung aufgrund einer vollständig regredienten Läsion ausgeschlossen

3.3 Umsetzbarkeit der Erhebung dynamischer PET/CT-Daten

Alle im Rahmen dieser Studie repräsentierten Patient:innen tolerierten den gesamten Untersuchungsablauf ohne Unterbrechungen. Ebenso musste kein Scan aufgrund anderweitiger Umstände wie technischer Probleme unterbrochen oder wiederholt werden.

3.4 Auswirkungen der unterschiedlichen Quantifizierungen auf die diagnostische Genauigkeit

In dieser Arbeit wurden für jeden PET/CT-Scan drei verschiedene Methoden zur Quantifizierung der Daten verwendet: max, mean (entspricht der 50%-Isokontur) und peak (Kugel mit 1ml Volumen). Alle drei Quantifizierungsmethoden zeigten sowohl für die pulmonalen Läsionen als auch für Lymphknoten eine vergleichbar hohe „Area under the Curve“ (AUC) ohne signifikante Unterschiede zwischen SUV_{max} , SUV_{peak} oder SUV_{mean} (Vgl. Tabelle 4 und 5). Deshalb wurden aus Gründen der Übersicht im Folgenden nur die Werte der Kategorien „mean“ in den Auswertungen dargestellt.

Tabelle 4: Vollständige AUC-Werte der pulmonalen Läsionen (n=32, Prävalenz: 52.4 %); adaptiert nach (Weissinger et al., 2023)

	AUC	Std. Error	95% CI	p-Wert
SUV_{mean}	0.827	0.073	0.684 – 0.970	0.003
SUV_{max}	0.823	0.075	0.676 – 0.969	0.003
SUV_{peak}	0.861	0.066	0.731 – 0.992	0.001
MR-FDG_{mean}	0.887	0.057	0.775 – 1.000	< 0.001
MR-FDG_{max}	0.887	0.058	0.774 – 1.000	< 0.001
MR-FDG_{peak}	0.896	0.055	0.789 – 1.000	<0.001
Patlak Ki-FDG_{mean}	0.861	0.065	0.735 – 0.988	0.001
Patlak Ki-FDG_{max}	0.855	0.066	0.726 – 0.984	0.001
Patlak Ki-FDG_{peak}	0.872	0.063	0.750 – 0.995	0.001
DV-FDG_{mean}	0.818	0.075	0.671 – 0.965	0.004
DV-FDG_{max}	0.816	0.075	0.669 – 0.963	0.004
DV-FDG_{peak}	0.831	0.073	0.689 – 0.974	0.002

Tabelle 5: Vollständige AUC-Werte der thorakalen Lymphknoten (n=65, Prävalenz: 18.5 %); adaptiert nach (Weissinger et al., 2023)

	AUC	Std. Error	95% CI	p-Wert
SUV_{mean}	0.993	0.007	0.979 – 1.000	< 0.001
SUV_{max}	0.995	0.006	0.984 – 1.000	< 0.001
SUV_{peak}	0.995	0.006	0.984 – 1.000	< 0.001
MR-FDG_{mean}	0.987	0.011	0.966 – 1.000	< 0.001
MR-FDG_{max}	0.994	0.007	0.980 – 1.000	< 0.001
MR-FDG_{peak}	0.991	0.009	0.974 – 1.000	< 0.001
Patlak Ki-FDG_{mean}	0.958	0.034	0.891 – 1.000	< 0.001
Patlak Ki-FDG_{max}	0.984	0.012	0.961 – 1.000	< 0.001
Patlak Ki-FDG_{peak}	0.977	0.016	0.945 – 1.000	< 0.001
DV-FDG_{mean}	0.948	0.028	0.893 – 1.000	< 0.001
DV-FDG_{max}	0.975	0.016	0.943 – 1.000	< 0.001
DV-FDG_{peak}	0.972	0.018	0.938 – 1.000	< 0.001

Maligne pulmonale Läsion zeigten ein signifikant größeres Tumolvolumen sowie höhere Werte hinsichtlich SUV_{mean}, DV-FDG_{mean}, Patlak Ki_{mean} und MR-FDG_{mean} im Vergleich zu benignen Raumforderungen der Lunge (Abb. 15, Tabelle 6). Betrachtet man ausschließlich benigne und inflammatorische pulmonale Herde, waren alle Parameter knapp nicht signifikant (p = 0.057).

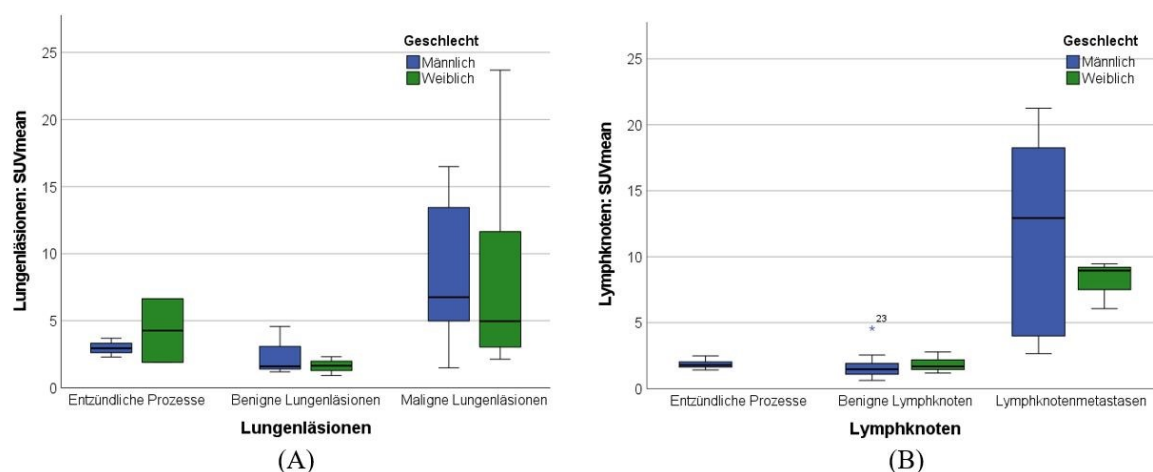
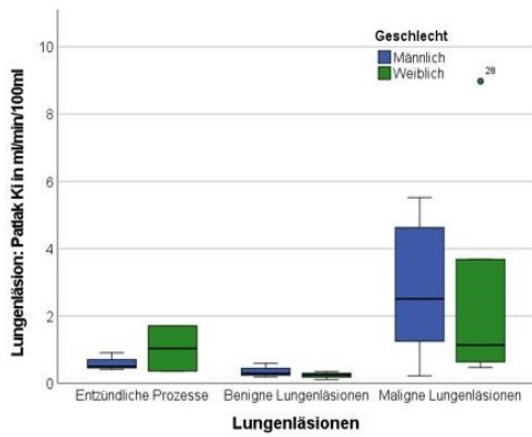
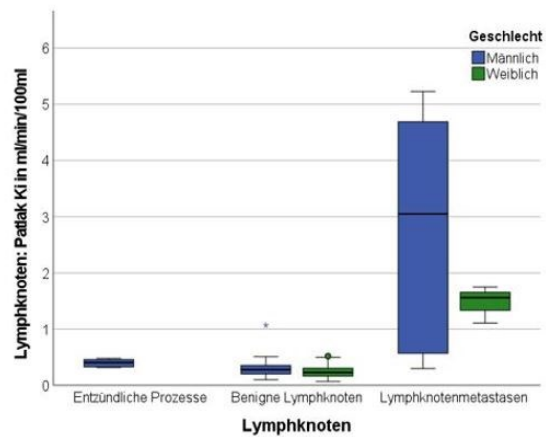


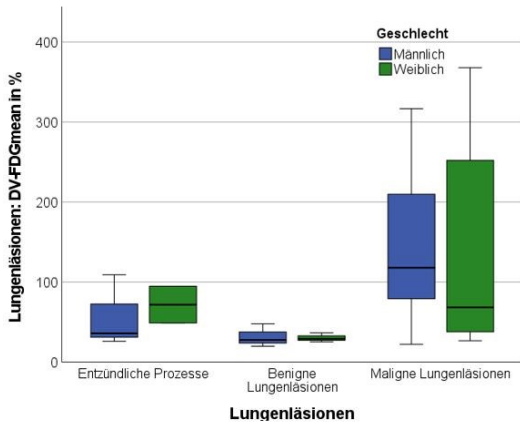
Abbildung 15: cont.



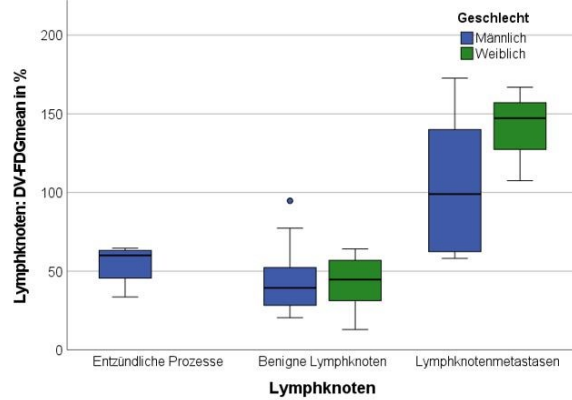
(C)



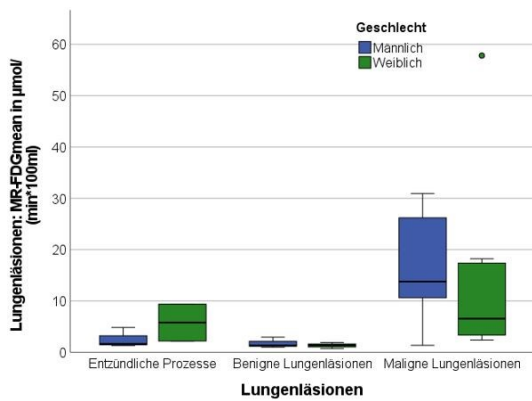
(D)



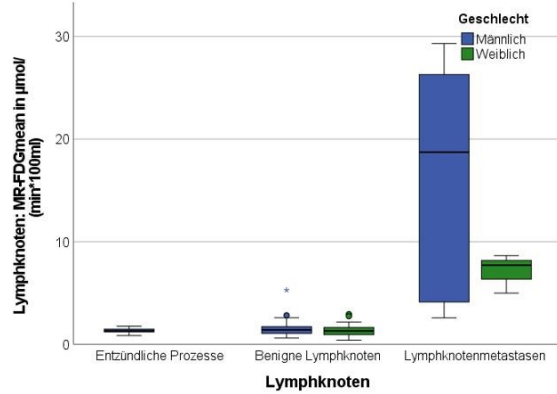
(E)



(F)



(G)



(H)

Abbildung 15: Boxplots zur geschlechtsspezifischen Darstellung von SUVmean (A, B), Patlak Kimean (C, D), DV-FDGmean (E, F) und MR-FDGmean (G, H). Dabei stellen A, C, E, G die Werte der Lungenläsionen und B, D, F, H die Werte der Lymphknoten dar. Die Sterne (*) stellen einen Extremwert dar (B, D, F); die Kreise (o) Ausreiser; adaptiert nach (Weissinger et al., 2023)

Tabelle 6: Messwerte der pulmonalen Läsionen, Lymphknoten und Fernmetastasen aufgeschlüsselt nach histologischer Klassifikation (benigne, maligne, entzündliche Prozesse; adaptiert nach (Weissinger et al., 2023))

	Gesamt	Maligne	Benigne	Entzündliche Prozesse
Pulmonale Läsionen	n = 32	n = 21	n = 6	n = 5
Volumen (ml)	33.41 ± 58.63	48.34 ± 67.09	1.85 ± 1.71*	8.63 ± 5.80 *
Dichte (HU)	19.55 ± 28.93	20.78 ± 30.18	3.72 ± 23.26*	33.40 ± 25.16
SUV _{mean}	6.45 ± 5.56	8.40 ± 5.89	2.05 ± 1.33*	3.50 ± 1.89
Patlak Ki _{mean} (ml/ (min x 100 ml))	1.93 ± 2.1	2.67 ± 2.26	0.30 ± 0.17*	0.78 ± 0.56
MR-FDG _{mean} (µmol/ (min x 100ml))	10.82 ± 12.62	15.01 ± 13.68	1.56 ± 0.80*	3.88 ± 3.38
DV-FDG _{mean} (%)	110.35 ± 99.56	114.25 ± 106.95	31.13 ± 9.87*	63.03 ± 26.89
Lymphknoten	n = 65	n = 6	n = 47	n = 12
Kurze Achse (mm)	9.38 ± 5.75	17.73 ± 8.22	7.61 ± 2.73*	6.57 ± 0.54*
Lange Achse (mm)	15.95 ± 7.97	26.52 ± 10.35	12.32 ± 4.27*	12.45 ± 3.93*
Volumen (ml)	2.05 ± 6.40	8.17 ± 13.63	0.65 ± 7.22	0.77 ± 0.66
SUV _{mean}	3.43 ± 4.60	11.09 ± 6.54	1.67 ± 0.68*	1.86 ± 0.38*
Patlak Ki _{mean} (ml/ (min x 100 ml))	0.70 ± 1.14	2.47 ± 1.80	0.28 ± 0.16*	0.40 ± 0.69*
MR-FDG _{mean} (µmol/ (min x 100ml))	3.85 ± 6.58	14.31 ± 10.13	1.50 ± 0.83*	1.32 ± 0.30 *
DV-FDG _{mean} (%)	57.02 ± 36.00	112.69 ± 44.81	43.13 ± 17.24*	54.50 ± 12.35*
Fernmetastasen		n = 7		
SUV _{mean}		6.94 ± 4.00		
Patlak Ki _{mean} (ml/ (min x 100 ml))		1.47 ± 1.03		
MR-FDG _{mean} (µmol/ (min x 100ml))		8.37 ± 5.82		
DV-FDG _{mean} (%)		69.45 ± 49.63		

* Mit Stern und fett markierter Schriftart dargestellte Werte stellen hoch signifikante Werte ($p < 0.01$) nach dem Tukey-Test (HSD) zur Korrektur von Mehrfachvergleichen dar, während voneinander getrennt benigne und entzündliche Prozesse mit Malignen verglichen werden. Eine einfaktorielle ANOVA konnte signifikante Werte für Hauptgruppeneffekte in allen Auswertungen zeigen ($p < 0.05$).

3.5 Auswertung der Lymphknoteneigenschaften

Maligne Lymphknoten wiesen verglichen mit benignen Lymphknoten einen signifikant größeren Durchmesser in der im CT bestimmten kurzen und langen Achse auf. Stellt man benigne mit inflammatorischen Lymphknoten gegenüber, konnten keine signifikanten Größenunterschiede festgestellt werden. Vergleicht man die PET/CT-Parameter unter den drei Gruppen, stellten sich die als maligne gesicherten Lymphknoten gegenüber benignen und inflammatorischen Läsionen mit signifikant höheren Werten hinsichtlich SUV_{mean}, Patlak Ki_{mean}, DV-FDG_{mean} und MR-FDG_{mean} dar (Vgl. Tabelle 6).

3.6 Dynamisches PET/CT: Beurteilung der dynamischen PET-Parameter

Zu Beginn wurde ein Referenzzuptake im tumorfreien Lebergewebe bei allen 32 untersuchten Patient:innen gemessen. Dabei wurden Werte von 2.79 für SUV_{mean} , 0.406 ml/ (min x 100 ml) für Patlak Ki_{mean} sowie 2.08 $\mu\text{mol}/ (\text{min} \times 100 \text{ ml})$ für $MR\text{-}FDG_{mean}$ ermittelt. Da Ki_{mean} und $MR\text{-}FDG_{mean}$ sowohl bei pulmonalen Herden ($r = 0.989$; $p < 0.001$), als auch bei Lymphknoten ($r = 0.994$; $p < 0.001$) sehr stark korrelierte (Tabellen 7 & 8) wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit in den folgenden Abbildungen nur $MR\text{-}FDG_{mean}$ dargestellt. Der zweite dynamische Parameter, $DV\text{-}FDG_{mean}$, zeigte zwar auch einen hoch signifikanten Zusammenhang mit $MR\text{-}FDG_{mean}$, allerdings etwas niedriger sowohl bei pulmonalen Läsionen ($r = 0.826$, $p < 0.001$) als auch bei Lymphknoten ($r = 0.760$, $p < 0.001$).

Table 7: Korrelationen Ki mit $MR\text{-}FDG$ für den Primarius

		Primarius $MR\text{-}FDG_{mean}$ ($\mu\text{mol}/ (\text{min} \times 100\text{ml})$)	Primarius Ki_{mean} SUV_{mean} (50% Iso in ml/min/100ml)
Primarius $MR\text{-}FDG_{mean}$ ($\mu\text{mol}/ (\text{min} \times 100\text{ml})$)	Pearson-Korrelation	1	0,989**
	Sig. (2-seitig)		< 0,001
	N	32	32

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Table 8: Korrelationen Ki mit $MR\text{-}FDG$ für Lymphknoten

		Lymphknoten $MR\text{-}FDG_{mean}$ ($\mu\text{mol}/ (\text{min} \times 100\text{ml})$)	Lymphknoten Ki_{mean} SUV_{mean} (50% Iso in ml/min/100ml)
Lymphknoten $MR\text{-}FDG_{mean}$ ($\mu\text{mol}/ (\text{min} \times 100\text{ml})$)	Pearson-Korrelation	1	0,994**
	Sig. (2-seitig)		< 0,001
	N	65	65

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

$MR\text{-}FDG_{mean}$ zeigte eine hoch signifikante Korrelation mit SUV_{mean} sowohl bei pulmonalen Läsionen ($r = 0.930$; $p < 0.001$), als auch bei Lymphknoten ($r = 0.967$; $p <$

0.001). Diese Zusammenhänge wurden nochmals als Streudiagramme dargestellt (Abb. 16).

Wenn man die dynamischen PET/CT-Parameter für die gemessenen Fernmetastasen in dieser Arbeit betrachtet, so kann man eine hochsignifikante Korrelation zwischen MR-FDG_{mean} und SUV_{mean} ($r = 0.989$; $p < 0.001$) feststellen. Dieser Zusammenhang zeigte sich unabhängig von Lokalisation und Histologie des Primärtumors (Abb. 17 A). Dabei wurden die Metastasen unterteilt nach Histologie des Primärtumors (NSCLC / SCLC) sowie Lokalisation der Absiedelungen (Lunge / Knochen / Leber).

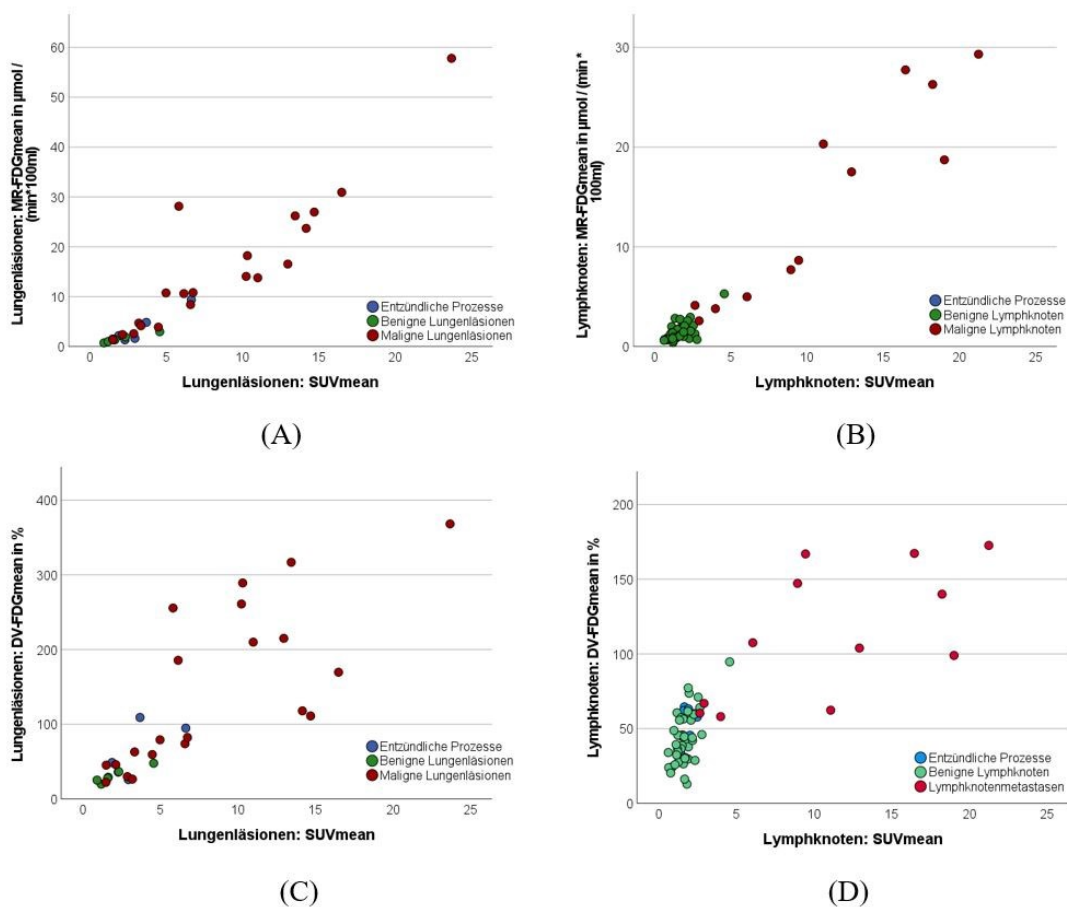


Abbildung 16: Darstellung der Korrelationen zwischen MR-FDG_{mean} mit SUV_{mean} pulmonaler Läsionen (A; $r = 0.930$; $p < 0.001$) und Lymphknoten (B; $r = 0.967$; $p < 0.001$) sowie von DV-FDG_{mean} mit SUV_{mean} für pulmonale Läsionen (C; $r = 0.802$; $p < 0.001$) und Lymphknoten (D; $r = 0.818$; $p < 0.001$); adaptiert nach (Weissing et al., 2023)

Ebenso konnte für Lungen- und Knochenmetastasen eine starke Korrelation zwischen DV-FDG_{mean} und SUV_{mean} festgestellt werden, ($r = 0.891$; $p = 0.017$).

Im Gegensatz dazu zeigte eine Lebermetastase einen dreimal höheren Wert für die DV-FDG (153.63 %) im Vergleich zu den anderen Metastasen (55.54 %). Dadurch ließ sich

auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen SUV_{mean} und $DV-FDG_{mean}$ ($r = 0.457$; $p = 0.302$) in Zusammenschau aller Fernmetastasen nachweisen (Abb. 17 B).

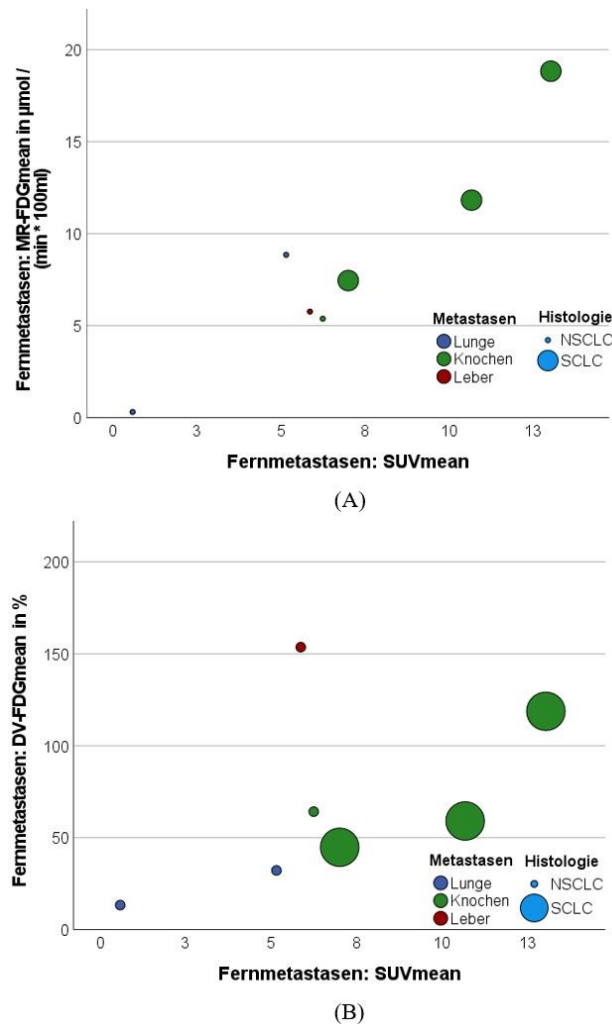


Abbildung 17: Korrelation von SUV_{mean} mit $MR-FDG_{mean}$ (A) und $DV-FDG_{mean}$ (B) bei Fernmetastasen nach Histologie des Primärtumors und Lokalisation; adaptiert nach (Weissing et al., 2023)

3.7 Trennschärfe zwischen benignen und malignen Lungenherden

Sowohl SUV_{mean} als auch die dynamischen PET/CT-Parameter $MR-FDG_{mean}$, $DV-FDG_{mean}$ und Patlak Ki_{mean} erreichten allesamt eine hohe Trennschärfe zwischen benignen und malignen pulmonalen Läsionen auf hohem Signifikanzniveau (Tabelle 9). Dies ließ sich auch graphisch mittels der ROC-Kurve und der AUC darstellen, wobei $MR-FDG_{mean}$ die höchste Trennschärfe mit einer AUC von 0.887 zeigte (Abb. 18).

Tabelle 9: AUC-Auswertung der pulmonalen Rundherde (n =32; Prävalenz: 52.4 %)

	AUC	Std. Fehler	95 % CI	p-Wert	Cut-off Wert	Sens. (%)	Spez. (%)
SUV _{mean}	0.827	0.073	0.684-0.970	0.003	3.08	81.0	72.7
MR-FDG _{mean}	0.887	0.057	0.775-1.000	<0.001	61.7 (µmol/ (min x 100 ml))	81.0	81.8
Patlak Ki-FDG _{mean}	0.861	0.065	0.735-0.988	0.001	0.68 (ml/ (min x 100 ml))	81.0	81.8
DV-FDG _{mean}	0.818	0.075	0.671-0.965	0.004	54.3 %	76.2	81.8
Verhältnis SUV _{mean} Läsion / SUV _{mean} Blut	0.835	0.070	0.698-0.973	0.002	1.86	71.4	72.7
Verhältnis SUV _{mean} Läsion / SUV _{mean} Leber	0.838	0.071	0.699-0.977	0.002	1.38	71.4	72.7
Volumen	0.797	0.078	0.643-0.950	0.007	5.6 ml	71.4	72.7
Dichte	0.550	0.109	0.335-0.764	0.648	17.0 HU	61.9	63.6
SD-Dichte	0.677	0.103	0.475-0.880	0.104	15.1 HU	76.2	63.2

Signifikante Werte sind fett markiert. Sens. = Sensitivität. Spez. = Spezifität. SUV_{mean}Blut = SUV_{mean} des Blutstroms der Aorta deszendenz. SD-Dichte = Standardabweichung der Dichte

Im Vergleich zur AUC von MR-FDG_{mean} (0.887) waren die AUC von SUV_{mean} (0.827) und von DV-FDG_{mean} (0.818) tendenziell niedriger. Dennoch konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen diesen drei Parametern nachgewiesen werden. Stellt man Sensitivität und Spezifität der dynamischen Parameter dem SUV_{mean} gegenüber, zeigten diese sich bei gleicher Sensitivität (81.0 %) spezifischer (MR-FDG_{mean} und DV-FDG_{mean} je 81.8 % vs. SUV_{mean} 72.7 %).

Wenn man SUV_{mean} der pulmonalen Läsionen zur Normalisierung ins Verhältnis zur Anreicherung im Blutstrom (Aorta deszendenz) bzw. zum benignen Leberparenchym setzt, konnte in dieser Kohorte keine Verbesserung der Spezifität erreicht werden.

Maligne Läsionen wiesen im CT ein signifikant höheres Volumen als benigne Herde auf (Vgl. Tabelle 6). Weitere CT-Parameter wie z.B. die Dichte oder die Standardabweichung der Dichte konnten in dieser Studie keine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen ermöglichen (p = 0.65).

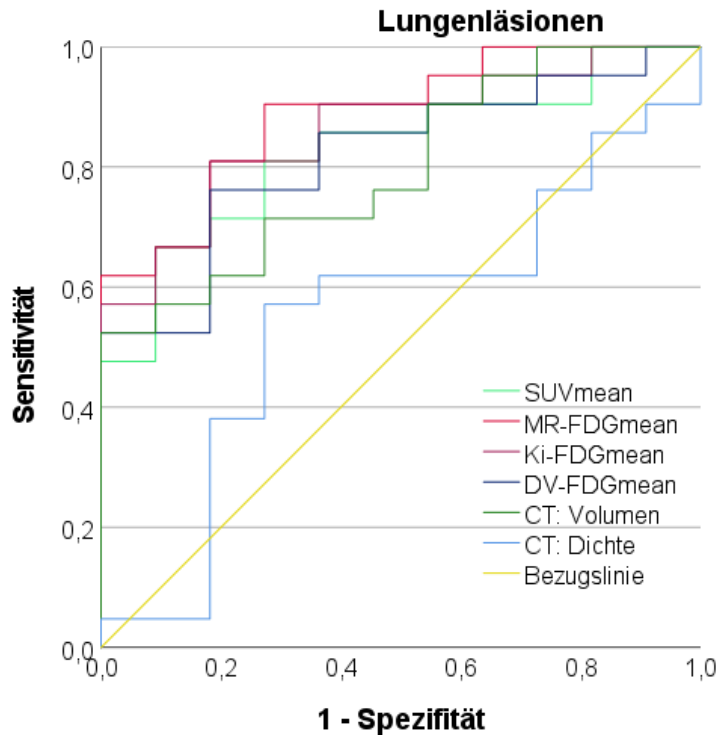


Abbildung 18: ROC-Kurven pulmonaler Läsionen bezogen auf CT-Morphologie sowie dynamische (MR-FDG_{mean}; Ki_{mean}; DV-FDG_{mean}) und statische (SUV_{mean}) PET/CT-Parameter; adaptiert nach (Weissinger et al., 2023)

Betrachtet man ausschließlich die Trennschärfe zwischen malignen und entzündlichen Lungenläsionen im direkten Vergleich, zeigte die MR-FDG_{mean} die beste Trennschärfe (AUC: 0.819), während Patlak Ki_{mean} (AUC: 0.771), SUV_{mean} (AUC: 0.752) und DV-FDG_{mean} (AUC: 0.724) etwas niedrige aber immer noch signifikante AUCs erreichten (s. Abb. 18). Die mittels CT gemessenen Parameter Volumen (AUC: 0.686) und Dichte (AUC: 0.381) wiesen im Vergleich eine deutlich niedrigere Treffsicherheit auf (Vgl. Abb. 19).

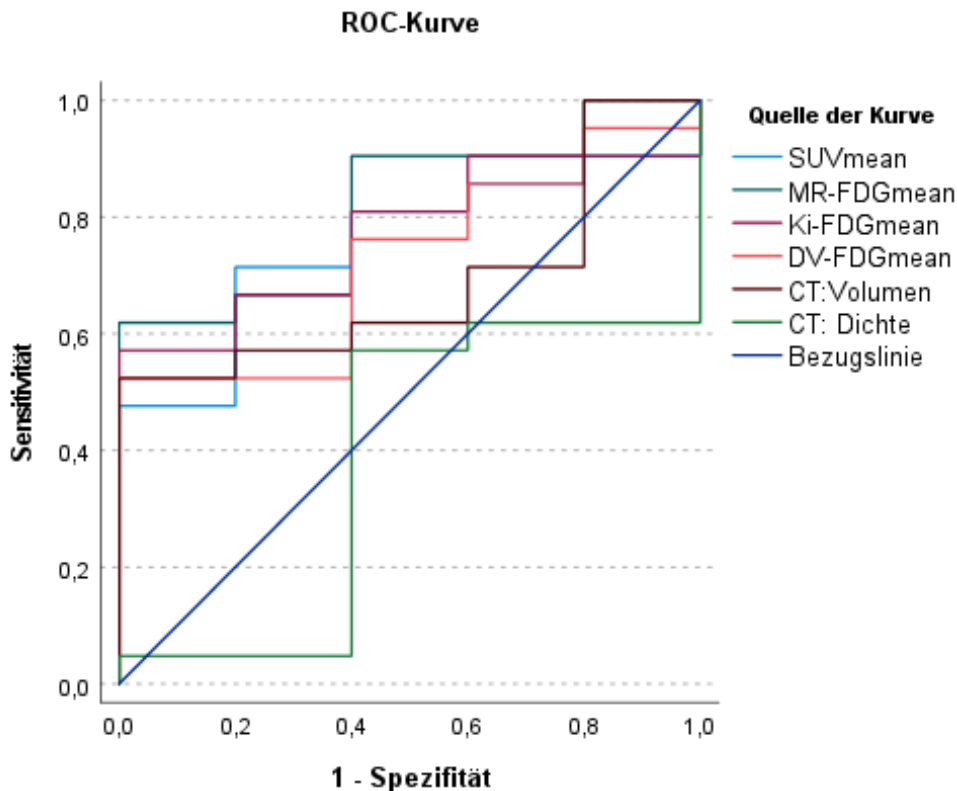


Abbildung 19: ROC-Analyse zur Differenzierung zwischen Malignen und Entzündlichen Lungenläsionen mittels CT-Morphologie und dynamischen- und statischen PET/CT-Parametern

3.8 Trennschärfe zwischen benignen und malignen Lymphknoten

Betrachtet man dynamische und statische PET/CT-Parameter, so konnte bei allen eine sehr hohe Trennschärfe zwischen benignen und malignen Lymphknoten festgestellt werden. Im genauen Vergleich (siehe Abb. 20, Tabelle 10) zeigte zwar SUV_{mean} eine etwas höhere AUC (0.993) im Vergleich zu $MR-FDG_{mean}$ (0.987, $p=0.65$), Patlak Ki_{mean} (0.958, $p=0.31$) und $DV-FDG_{mean}$ (0.948, $p=0.12$). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Auch in Bezug auf Sensitivität und Spezifität konnte SUV_{mean} bei der Differenzierung von Lymphknoten verglichen mit den dynamischen Parametern die besten Ergebnisse erzielen (Tabelle 10).

Stellt man ausschließlich die dynamischen PET/CT-Parameter gegenüber, zeigte $MR-FDG_{mean}$ die höchste AUC (0.987). Die beiden anderen Parameter ($Ki-FDG_{mean}$: 0.958;

DV-FDG_{mean}: 0.948) hatten zwar niedrigere Werte, aber auch hier war der Unterschied nicht signifikant.

Tabelle 10: AUC-Auswertung mediastinaler Lymphknoten (n = 65; Prävalenz: 18.5 %)

	AUC	Std. Fehler	95 % CI	p-Wert	Cut-off Wert	Sens. (%)	Spez. (%)
SUV_{mean}	0.993	0.007	0.979-1.000	<0.001	2.61	100	94.3
MR-FDG_{mean}	0.987	0.011	0.966-1.000	<0.001	2.58 (µmol/ (min x 100 ml))	91.7	90.6
Patlak Ki-FDG_{mean}	0.958	0.034	0.891-1.000	<0.001	0.49 (ml/ (min x 100 ml))	83.3	92.5
DV-FDG_{mean}	0.948	0.028	0.893-1.000	<0.001	60.5 %	83.3	81.1
Kurze Achse	0.969	0.020	0.929-1.000	<0.001	10.5 mm	91.7	84.9
Lange Achse	0.947	0.028	0.893-1.000	<0.001	16.1 mm	83.3	84.9

Signifikante Werte sind fett markiert. Sens. = Sensitivität. Spez. = Spezifität.

Interessanterweise konnten in dieser Studie die semiautomatischen Messungen der Diameter mediastinaler Lymphknoten mittels Computertomographie ebenfalls sehr hohe prädiktive Werte zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten zeigen (AUC_{kurze Achse}: 0.969; AUC_{lange Achse}: 0.947).

Die Verhältnisse von Tumormasse-zu-Lebergewebe und Tumormasse-zu-Metastasen konnten in dieser Auswertung keine Verbesserung der AUC-Werte von SUV_{mean}, MR-FDG_{mean}, Patlak Ki_{mean} oder DV-FDG_{mean} bewirken.

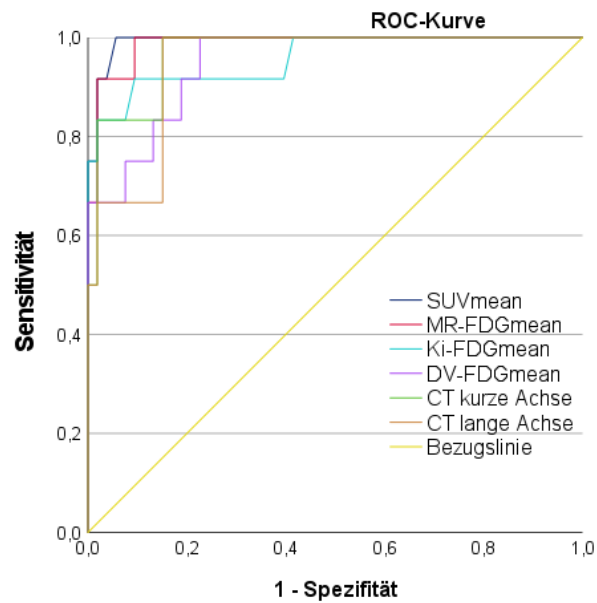


Abbildung 20: ROC-Analyse statischer und dynamischer PET/CT-Parameter und der CT-Morphologie zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten; adaptiert nach (Weissingner et al., 2023)

Ebenfalls konnten bei einer genaueren Betrachtung der Trennschärfe ausschließlich bezogen auf maligne und entzündliche mediastinale Lymphknoten sehr hohe Werte für die AUC sowohl bei dynamischen als auch statischen PET/CT-Parametern ermittelt werden. Dabei wurden insgesamt 12 maligne Lymphknoten und 6 entzündliche Lymphknoten gegenübergestellt. Die beste Unterscheidungskraft zeigten hier die MR-FDG_{mean} und SUV_{mean} (AUC: 1.000). Ebenso zeigten Ki-FDG_{mean} (AUC: 0.910) und DV-FDG_{mean} (AUC: 0.889) eine hohe sowie hochsignifikante Trennschärfe ($p < 0.001$).

In dieser Studie konnten auch die CT-morphologisch gemessenen Diameter eine hohe Unterscheidungskraft erreichen (AUC_{kurze Achse}: 1.000; AUC_{lange Achse}: 0.944; $p < 0.001$, Vgl. Abb. 21).

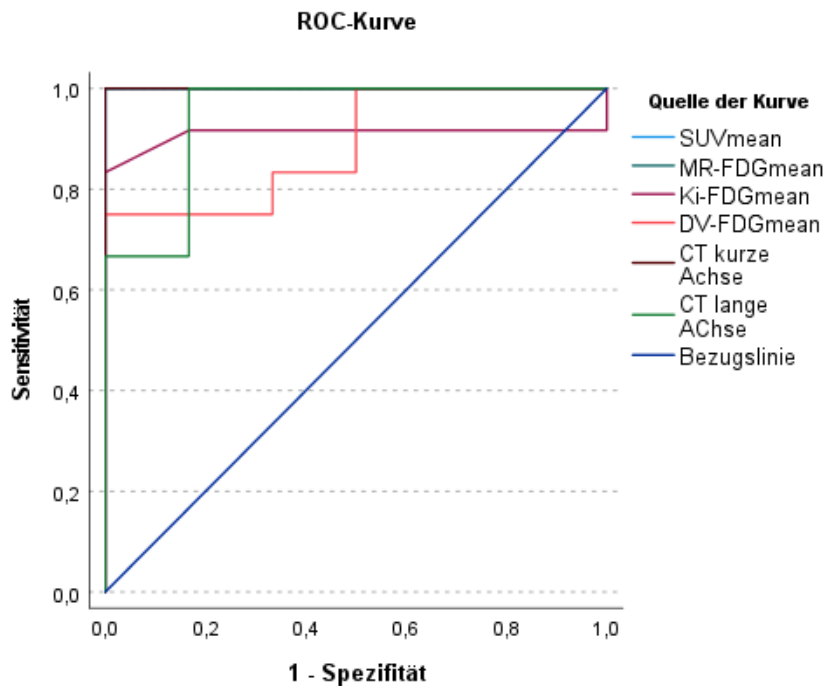


Abbildung 21: ROC-Analyse zur Differenzierung zwischen Malignen und Entzündlichen mediastinalen Lymphknoten mittels CT-Morphologie und dynamischen- und statischen PET/CT-Parametern

3.9 Auswirkungen von Fernmetastasen auf die Werte von SUV_{mean} , $MR-FDG_{mean}$, Patlak Ki_{mean} und $DV-FDG_{mean}$ der Primärtumore und Lymphknotenmetastasen

Eine weitergehende Auswertung zeigte Unterschiede zwischen den einzelnen dynamischen PET/CT-Parametern bei der Betrachtung von pulmonalen Läsionen und Lymphknotenmetastasen mit bzw. ohne das Vorliegen von Fernmetastasen (M1, kontralateral und / oder extrathorakale Metastasen). Dabei wiesen Metastasen der Lymphknoten deutlich höhere Werte für SUV_{mean} , $MR-FDG_{mean}$ und Patlak Ki_{mean} bei Patient:innen mit Fernmetastasen ($n = 5$) im Vergleich zum M0-Stadium auf. $DV-FDG_{mean}$ zeigte im Beisein von Fernmetastasen erhöhte Werte, insbesondere bei einer Lebermetastase stieg der Wert deutlich an. Diese waren allerdings nicht signifikant (Vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Veränderung der PET/CT-Parameter in gesicherten Lymphknotenmetastasen mit und ohne Fernmetastasen

	Lymphknoten- metastasen bei Stadium M0	Lymphknoten- metastasen beim Stadium M1	Signifikanzniveau p
SUV _{mean}	3.89 ± 1.89	13.49 ± 5.65	0.018
MR- FDG _{mean}	3.90 ± 1.22 µmol/ (min x 100 ml)	17.78 ± 9.31 µmol/ (min x 100 ml)	0.032
Patlak Ki _{mean}	0.63 ± 0.43 ml / (min x 100 ml)	3.09 ± 1.63 ml / (min x 100 ml)	0.031
DV- FDG _{mean}	78.23 % ± 25.55	124.16 % ± 44.78	0.129

Betrachtet man die Werte der Primärtumoren bei Patient:innen mit Fernmetastasen, zeigten sich alle Werte im Primum ebenfalls ausschließlich nicht-signifikant erhöht (Vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Veränderung der PET/CT-Parameter in gesicherten Primärtumoren mit und ohne Fernmetastasen

	Primärtumore beim Stadium M0	Primärtumore beim Stadium M1	Signifikanzniveau p
SUV _{mean}	5.73 ± 5.37	10.33 ± 5.37	0,089
MR-FDG _{mean}	9.45 ± 12.60 µmol/ (min x 100 ml)	18.23 ± 11.01 µmol/ (min x 100 ml)	0,157
Patlak Ki _{mean}	1.69 ± 2.1 ml / (min x 100 ml)	3.2 ± 1.85 ml / (min x 100 ml)	0,145
DV-FDG _{mean}	104.28 % ± 101.48	143.11 % ± 91.01	0,432

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser klinisch prospektiven Studie ist die Machbarkeit dynamischer Ganzkörper PATLAK PET/CTs zu untersuchen und die diagnostische Genauigkeit dynamischer PET-Parameter in der Detektion und dem Staging von Lungentumoren sowie deren Metastasen zu evaluieren.

Dabei wurde die Genauigkeit der dynamischen Parameter bezogen auf die Erfassung von Lymphknoten- und Fernmetastasen verglichen mit den Auswertungen aus der statischen PET/CT Bildgebung.

Diese Studie zeigte, dass die Akquisition dynamischer PET/CT-Daten mittels der Implementierung der multi-bed-multi-timepoint Technik technisch durchführbar ist und zuverlässige Ergebnisse generiert. Betrachtet man die untersuchten Primärtumoren, stellte die MR-FDG eine mindestens genauso hohe Genauigkeit in der Differenzierung von malignen und benignen Lungenrundherden dar, wie der semiquantitative Auswertung SUV_{mean} und auch die Ki lieferte konstant sehr gute Werte im Vergleich.

Ebenso konnten das Verteilungsvolumen von [^{18}F]FDG (DV-FDG) oder mit der Ki eine Quantifizierung des Glukosemetabolismus anhand dynamischer Messungen ermittelt werden, wodurch zusätzliche Informationen über den Stoffwechsel gewonnen werden können, welche mit statischen PET/CT Analysen nicht erfasst werden können. Des Weiteren konnte eine gute Unterscheidung beim alleinigen Vergleich von malignen mit entzündlichen Geweben nachgewiesen werden. Dabei zeigte bei den Primärtumoren vor allem der dynamische Parameter $MR\text{-}FDG_{\text{mean}}$ eine hohe Trennschärfe, gefolgt von SUV_{mean} . Bezüglich der Detektion mediastinaler Lymphknotenmetastasen konnten alle erfassten Parameter eine sehr hohe Trennschärfe in der ROC-Analyse aufweisen. Die beste Differenzierung zeigten $MR\text{-}FDG_{\text{mean}}$, SUV_{mean} und die im CT gemessene kurze Achse.

4.2 Interpretation der dynamischen Parameter und aktueller Stand der Forschung

4.2.1 Interpretation im Kontext der Primarien

Die mittels parametrischen Patlak PET/CT bestimmte MR-FDG korrelierte hochsignifikant mit dem per SUV_{mean} bestimmten Glukoseuptake in der statischen Aufnahme 60 min p.i. Darüber hinaus zeigte sich in der ROC-Analyse eine vergleichbar hohe Trennschärfe zur Klassifizierung der pulmonalen Herde, wenn diese mittels der dynamischen PET/CT Parameter (MR-FDG_{mean}, Patlak Ki_{mean} & DV-FDG_{mean}) oder mit dem statischen Parameter SUV_{mean} durchgeführt wurde. In dieser Studie konnte die Bestimmung von MR-FDG in der ROC-Analyse im Bereich mittlerer bis hoher Sensitivitäten eine leicht höhere Spezifität als der SUV-Wert aufzeigen, wodurch weniger falsch-positive Befunde gefunden wurden. Somit konnte die Bestimmung des MR-FDG bei gewünscht hohen Sensitivitäten eine bessere Genauigkeit bei der Differenzierung von benignen und malignen Läsionen zeigen, indem es weniger falsche positive Ergebnisse liefert.

In dieser Studie zeigten Patient:innen mit Fernmetastasen erhöhte Werte von MR-FDG und SUV_{mean} in den Primärtumoren, wenn auch der Unterschied nicht signifikant war (Vgl. Tabelle 12). Es konnte aber eine signifikant hohe Korrelation zwischen den Werten von SUV_{mean} und der Patlak Ki_{mean} nachgewiesen werden (r : 0.93 – 0.97).

Bezogen auf bisher veröffentlichte Studien (Yang et al., 2020, Dias A. H., 2022), konnten die Werte der dynamischen PET-Parameter in dieser Arbeit die bislang publizierten Daten bestätigen. Vergleicht man die hier ermittelten Parameter mit bislang veröffentlichten Werten (Yang et al., 2020), zeigt sich im Schnitt ein höherer SUV_{mean} der Primarien, sowohl bei fehlenden als auch vorhandenen Fernmetastasen (M0: SUV_{mean} 5.73 vs. 5.23; M1: 10.33 vs. 8.41) und deutlich niedrigere Werte der Patlak Ki_{mean} (M0: 1.69 ml/ min / 100ml vs. 2.6 und M1: 3.2 ml/ min/ 100 ml vs. 5.0).

4.2.2 Interpretation im Kontext mediastinaler Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen

In dieser Studie konnte sowohl mit Hilfe der dynamischen als auch der statischen PET/CT-Parameter eine sehr gute Differenzierung zwischen malignen und benignen

Lymphknoten festgestellt werden (Vgl. Abb. 16, Tab. 10). Sowohl MR-FDG, Patlak K_i als auch DV-FDG zeigten eine geringgradig, aber nicht signifikant niedrigere Trennschärfe, Sensitivität und Spezifität als der Goldstandard der diagnostischen Bildgebung (SUV_{mean}).

Auch hier ließ sich eine Änderung der Stoffwechselaktivität im Vorhandensein von Fernmetastasen feststellen. Verglichen mit aktuell verfügbaren Daten aus der Literatur (Yang et al., 2020) zeigte sich bei initial niedrigeren Werten von SUV_{mean} ohne vorhandene Fernmetastasen ein deutlich stärkerer Anstieg, wenn ein M1-Stadium vorlag (M0: 3.89 vs. 4.22; M1: 13.49 vs. 5.57). Ebenso konnte auch ein deutlicher Anstieg des dynamischen Parameters Patlak $K_{i_{\text{mean}}}$ (M0: 0.63 vs. 1.6 ml/ min/ 100 ml; M1: 3.09 vs. 3.3 ml/ min/ 100 ml) verzeichnet werden.

Gegenwärtig gibt es in der Literatur bislang nur wenige Datensammlungen, um die Effizienz der dynamischen PET/CT-Parameter in Bezug auf die Diagnostizierung von Fernmetastasen suffizient beurteilen zu können. Dabei stellen die in dieser Studie ermittelten parametrischen dynamischen [^{18}F]FDG-Daten die zurzeit größte publizierte Kohorte mit histologischer Sicherung dar. Hierbei zeigte vor allem MR-FDG eine sehr starke Korrelation zum etablierten SUV_{mean} bei der Erkennung von Fernmetastasen, unabhängig von Histologie des Primärtumors oder der Lokalisation der Metastase (Knochen, Lunge oder Leber). Ebenso konnte ein sehr deutlicher Anstieg dieses dynamischen Parameters beim Vorhandensein von Fernmetastasen verzeichnet werden (MR-FDG $_{\text{mean}}$: M0: 3.9 $\mu\text{mol}/ (\text{min} \times 100 \text{ ml})$ vs. M1: 17.78 $\mu\text{mol}/ (\text{min} \times 100 \text{ ml})$).

Eine Besonderheit zeigte sich bei der einzigen gesicherten hepatischen Metastase: diese stellte sich im DV-FDG Bild visuell und semiquantitativ deutlich prominenter dar und ließ sich sehr gut vom umliegenden Gewebe abgrenzen. Entsprechend zeigte sich der DV-FDG $_{\text{mean}}$ deutlich erhöht, auch im Vergleich zu den anderen untersuchten Lungen- und Knochenmetastasen. Möglicherweise kommt es zu diesem Effekt bei Lebermetastasen, wie bereits in anderen Arbeiten berichtet, aufgrund einer Zunahme der Dephosphorylierung von gefangenem [^{18}F]FDG-6P im Leberparenchym (Weissing et al., 2023, Dias A. H., 2022). Entsprechend dieser möglichen Interpretation würde eine hohe Dephosphorylierungsaktivität zu einer Verringerung des irreversiblen Trappings ebenso wie zu einem signifikanten Ausstrom des initial gefangenen [^{18}F]FDG-6P aus den

Zellen und zurück ins Plasma führen. Diese Transporte werden über die bidirektionalen GLUT-Transporter, vor allem über GLUT-1 durchgeführt (Dias A. H., 2022).

Da DV-FDG das kombinierte Verteilungsvolumen von freiem [^{18}F]FDG im Blut und Gewebe darstellt (sog. Reversibles Kompartiment), würde sich durch diese Transportvorgänge auch der Wert für DV-FDG steigern, da im reversiblen Kompartiment auch zusätzlich zum freien [^{18}F]FDG ebenso etwas [^{18}F]FDG-6P vorliegt (Dias A. H., 2022). Auch wenn der Nutzen der DV-FDG aktuell umstritten ist (Laffon E., 2021), stützen die Ergebnisse dieser Studie weitere Forschung hinsichtlich der Anwendung als potentiellen diagnostischen Parameter im Zusammenhang mit Lebermetastasen.

4.3 Klinische Bedeutung

Die untersuchten dynamischen PET/CT-Parameter zeigen exakte und zuverlässige Messwerte zur Bestimmung des Glukosemetabolismus in pulmonalen Läsionen sowie deren Metastasen. Insbesondere die Parameter Patlak K_i und MR-FDG erreichten vergleichbar gute Werte zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen gegenüber dem etablierten Goldstandard (SUV im statischen PET/CT).

Das liegt auch daran, dass der SUV eine Vereinfachung der dynamischen PET/CT Parameter darstellt, da dieser nur die FDG-Aufnahme der Gewebe zu einem bestimmten Zeitpunkt misst, während anhand Patlak K_i und MR-FDG die Traceraufnahme und auch der Stoffwechsel über die Zeit gemessen wird.

Der dynamische Parameter DV-FDG zeigte im direkten Vergleich mit den anderen statischen und dynamischen PET-Parametern in dieser Kohorte eine etwas niedrigere Trennschärfe unter anderem bei der Differenzierung von malignen und benignen oder entzündlichen Lymphknoten. Dies steht damit im Zusammenhang, dass der DV-FDG Informationen über die initiale Blutverteilung und Perfusion im Gewebe liefert, während der SUV die mittlere Tracer-Aufnahme darstellt und die Stoffwechselaktivität des Gewebes widerspiegelt.

Aktuell stellt das dynamische PET/CT zwar eine zumindest genauso gute Methodik zur Identifizierung von Lungenrundherden und deren Lymphknotenmetastasen im Vergleich zum etablierten statischen PET/CT dar, ist allerdings mit einem Mehraufwand verbunden (zum Beispiel erhöhte Anschaffungskosten, längere Untersuchungsdauer).

Perspektivisch könnte das dynamische PET/CT eine robustere und spezifischere Methode werden, wodurch zukünftig potenziell die Genauigkeit der Diagnosefindung und damit auch die Therapieplanung dieser Läsionen verbessert werden könnten (Weissinger et al., 2023). Im Vergleich zum SUV, der eine semiquantitative Annäherung darstellt, könnten die dynamischen PET/CT-Parameter MR-FDG, DV-FDG und Ki zusätzliche Informationen über die Heterogenität von Tumoren liefern.

Es sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die lange Liegedauer ein Problem für Patient:innen mit Klaustrophobie oder mit Problemen beim flachen Liegen darstellen kann. Für die Vergleichbarkeit in dieser Studie musste das dynamische PET/CT mit einem statischen kombiniert werden, wodurch die Untersuchungszeit ca. 80 Minuten betrug.

4.4 Limitationen der Studie

Es sind mehrere Einschränkungen in dieser prospektiven Pilotstudie zu berücksichtigen. Zunächst ist die Stichprobengröße bei einem Patientenkollektiv von insgesamt 32 ausgewerteten Untersuchungen relativ klein. Daraus resultiert ebenso eine geringe Anzahl von Lymphknoten- und Fernmetastasen mit z.B. nur einer solitären Lebermetastase, obwohl es eine der aktuell größten veröffentlichten Kohorten ist. Somit könnte es bei einer anderen Kohorte oder in einem anderen Umfeld aufgrund der kleinen Fallzahl zu einer größeren Variation oder Standardabweichung kommen. Dennoch sind die hier präsentierten Daten aufgrund der hohen Effektstärke signifikant und können weitere darauf aufbauende klinische Forschung ermöglichen.

Leider war es nicht bei allen diagnostizierten Läsionen möglich, eine histologische Sicherung mittels Biopsie durchzuführen, sodass die Diagnose mit Hilfe eines interdisziplinären Tumorboardes gestellt wurde, was weiterhin bei einer Vielzahl von Tumoren als Goldstandard der Diagnostik gilt.

Die gesamte Studie und damit verbundene Datenerfassung erfolgte ausschließlich in einem einzigen Studienzentrum und kann deshalb die Vergleichbarkeit der Messungen zwischen unterschiedlichen PET-Scannern nicht bewerten.

4.5 Ausblick und zukünftige Forschung

Um noch zuverlässigere Daten zu generieren, welche auf diese Arbeit aufbauen können, sollten dynamische PET/CT-Studien mit noch größeren Kohorten initiiert werden. Einer der dafür limitierenden Faktoren, die lange Untersuchungs- und Liegezeit, könnte zukünftig über eine bevölkerungsgemittelte Input-Funktion deutlich verkürzt werden (Van Sluis et al., 2022). Dabei konnte eine deutliche Reduktion der Untersuchungszeit um den Faktor 2 bis 3 mit nur minimalen Verlusten an Präzision und Genauigkeit erzielt werden (7,38% Verzerrung). Dies konnte unter anderem mit den neuen PET/CT Scannern mit einem erweiterten Gesichtsfeld von bis zu 2 m erreicht werden. Im Department Radiologie des UKT soll dies mit Siemens Biograph Vision Quadra PET/CT ermöglicht werden, welcher es aufgrund seiner langen axialen Abdeckung von 106 cm ermöglicht, nahezu den gesamten Thorax und das Abdomen mit einer einzelnen Bettposition simultan und kontinuierlich zu erfassen (Hu et al., 2021, Van Sluis et al., 2022). Dadurch werden präzisere Messungen mit hoher Empfindlichkeit von den bildbasierten Eingangsfunktionen (IDIF = image-derived input function) sowie der Gewebezeit-Aktivitätskurven (TAC = tissue time activity curve) ermöglicht und dazu wird weniger Aktivität (nur 3MBq/kg statt 4MBq/kg) benötigt (Honoré d'Este et al., 2023, Van Sluis et al., 2022).

Durch die gesteigerte Länge der neuen PET/CT Geräte-Klasse im Vergleich zu den etablierten PET/CT-Scanner kann die Toleranz von Patient:innen für die Untersuchung aufgrund von Klaustrophobie abnehmen, was zu einer höheren Anzahl von abgebrochenen Untersuchungen führen kann. Möglicherweise könnte die deutliche Verkürzung der Untersuchungsdauer diese verminderte Toleranz kompensieren.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich die dynamischen PET- Parameter Patlak Ki und MR-FDG im Vergleich zum bislang etablierten Goldstandard dem statischen PET-Parameter SUV als mindestens ebenbürtig, für die Differenzierung von malignen und benignen pulmonalen Läsionen sogar als leicht überlegen darstellten.

Für die Auswertung dieser Arbeit konnten insgesamt 32 Patient:innen berücksichtigt werden. Die Lungenrundherde wurden zu 65,6 % als maligne und zu 34,4 % als benigne klassifiziert. Die Diagnose wurde überwiegend durch die Histologie bestimmt (65,6 %), gefolgt von Follow-up Untersuchungen (21,9 %) und aufgrund der Festlegungen des interdisziplinären Tumorboardes (12,5 %).

Betrachtet man die verschiedenen SUV Quantifizierungsansätze („peak“, „mean“ und „max“), so konnten hier weder bei pulmonalen noch bei Lymphknotenläsionen signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Die Differenzierung zwischen malignen und benignen pulmonalen Läsionen konnte sowohl mittels des statischen Parameters SUV_{mean} als auch mit Hilfe der dynamischen PET -Parameter $MR-FDG_{mean}$, $DV-FDG_{mean}$ und Patlak KI_{mean} mit hoch signifikanten Werten erfolgen. Dabei zeigten sowohl die $MR-FDG_{mean}$ als auch Patlak KI_{mean} die besten Ergebnisse mit einer AUC von 0.887 bzw. 0.861 und damit auch eine höhere Trennschärfe als der etablierte SUV_{mean} (AUC 0.827). Der Unterschied zwischen den Trennschärfen dynamischer Parameter zum SUV_{mean} war allerdings nicht signifikant.

Bei den untersuchten Lymphknoten zeigten sich maligne Läsionen signifikant größer als benigne mediastinale Lymphknoten und wiesen dabei höhere dynamische und statische PET -Parameter auf. Insbesondere $MR-FDG_{mean}$ und SUV_{mean} zeigten sehr hohe Werte mit einer starken Korrelation zwischen diesen ($r= 0.93$, $p < 0.001$).

Diese Arbeit konnte bisherige Forschungsergebnisse hinsichtlich der erhöhten Werte der Parameter $MR-FDG_{mean}$, Patlak KI_{mean} sowie des SUV_{mean} beim Vorhandensein von Fernmetastasen bestätigen.

Hinsichtlich der Diagnostik von Fernmetastasen stützt diese Studie weitere Forschung zum Nutzen von DV-FDG als potenziellen Parameter in der Diagnostik von hepatischen Metastasen.

Die Schlussfolgerung dieser Studie ist, dass sowohl der statische Parameter SUV_{mean} als auch die untersuchten dynamischen Parameter eine hohe Trennschärfe zwischen gutartigen und bösartigen Lungenläsionen sowie Lymphknoten- und Fernmetastasen aufweisen, wobei der dynamische MR-FDG_{mean} die besten Ergebnisse erzielen konnte. Ebenfalls zeigten in dieser Arbeit die computertomographischen Messungen der Lymphknoten hohe prädiktive Werte.

Es gilt allerdings zu beachten, dass weitere Forschung nötig ist, um diese Ergebnisse auch in einem anderen Setting und mit einer noch größeren Stichprobe zu validieren.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der radiologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. C. la Fougère durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Christian la Fougère und Herrn Dr. med. Matthias Weissinger.

Die Versuche wurden von mir mit Unterstützung durch meinen Betreuer Herrn Dr. med. Matthias Weissinger durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch meinen Betreuer, Herrn Dr. med. Matthias Weissinger durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Leipzig, den

[Unterschrift]

II. Abkürzungsverzeichnis

[¹⁸ F]FDG	¹⁸ F-2-Fluoro-2-desoxy-D-glukose / ¹⁸ F-Fluorodesoxyglukose
ACCP	American College of Chest Physicians
ANOVA	Analysis of variance
AUC	Area under the curve
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CT	Computertomographie
DV-FDG	Patlak Intercept
DWB	Dynamic whole-body (dynamische Ganzkörper [-aufnahme])
FDG	[¹⁸ F]FDG
FOV	Field of view
ggf.	Gegebenenfalls
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IDIF	Image-derived input function
i.v.	Intravenös
LAVOF	Long axial field of view
LOR	Line of response
ml	Milliliter
MBq	Megabecquerel
MR-FDG	Metabolische Rate von FDG
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolic tumor volume
NET	Neuroendokriner Tumor
NSCLC	Non-Small-Cell-Lung-Cancer („nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom“)
OSEM	Ordered subsets expectation maximization
(Patlak) Ki	Patlak Slope
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p.i.	Post injectionem (Zeit nach Applikation)
PSF	Point spread function
ROC	Receiver operating characteristic

SCLC	Small-Cell-Lung-Cancer („kleinzelliges Bronchialkarzinom“)
SNR	Signal-to-noise-ratio („Signal-zu-Rausch-Verhältnis“)
SUV	Standardized uptake value
TAC	Tissue time activity curve („Gewebezeit-Aktivitätskurve“)
TOF	Time of flight
UICC	Union internationale contre le cancer
Vgl.	Vergleich
VOI	Volume(s) of interest

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Metabolisches Trapping von [18F]FDG in Tumorzellen. [18F]FDG6P: [18F]-2-fluoro-2-desoxy-D-Glukose-6-Phosphat; GLUT1, Glukose Transporter 1; G6P, Glukose-6-Phosphat; G6Pase, Glukose-6-Phosphatase; HK, Hexokinase; TCA, Tricarbonsäure (tricarboxylic acid);(Izuishi et al., 2014)- 13 -

Abbildung 2: Funktionsweise der point spread function im Vergleich eines konventionellen PET/CTs (links) und HD-PET (rechts) (Siemens Medical Solutions USA, 2009)- 16 -

Abbildung 3: Signaldarstellung außerhalb des Field of Views (Siemens Medical Solutions USA, 2009) ..- 17 -

Abbildung 4: Anordnung eines PET/CT Scanners (Antoch G., 2004)- 17 -

Abbildung 5: Methoden zur SUV-Quantifizierung (Rankine, 2013).....- 20 -

Abbildung 6: Analyse eines Primarius mit Bestimmung der verschiedenen SUV-Werte (SUVmax, SUVmean, SUVpeak) mittels Isokonturen mittels Syngo.Via.....- 21 -

Abbildung 7: Dynamisches PET mittels multi-bed-multi-timepoint Technik (Rahmim et al., 2019) ..- 21 -

Abbildung 8: Kompartimentmodell von [18F]FDG, modifiziert nach (Smith A.M., 2018).....- 23 -

Abbildung 9: Analyse eines Primarius mit Bestimmung der Ki-Werte mittels Syngo.Via- 23 -

Abbildung 10: Analyse eines Primarius mit Bestimmung des DV-FDG mittels Syngo.Via.....- 24 -

Abbildung 11: Beispiel PET/CT Biograph mCT Scanners Siemens Healthineers mit Genehmigung von (Siemens-Healthcare, 2021)- 27 -

Abbildung 12: Quantifizierung von Ki, DV-FDG und SUV mittels Syngo.Via- 30 -

Abbildung 13: IASLC lymph node map(El-Sherief A.H., 2014)- 31 -

Abbildung 14: Flussdiagramm Patientenrekrutierung (modifiziert nach (Weissinger et al., 2023)) - 33 -

Abbildung 15: Boxplots zur geschlechtsspezifischen Darstellung von SUVmean (A, B), Patlak Kimean (C, D), DV-FDGmean (E, F) und MR-FDGmean (G, H). Dabei stellen A, C, E, G die Werte der Lungenläsionen und B, D, F, H die Werte der Lymphknoten dar. Die Sterne (*) stellen einen Extremwert dar (B, D, F); die Kreise (o) Ausreiser; adaptiert nach (Weissinger et al., 2023)- 38 -

Abbildung 16: Darstellung der Korrelationen zwischen MR-FDGmean mit SUVmean pulmonaler Läsionen (A; $r = 0.930$; $p < 0.001$) und Lymphknoten (B; $r = 0.967$; $p < 0.001$) sowie von DV-FDGmean mit SUVmean für pulmonale Läsionen (C; $r = 0.802$; $p < 0.001$) und Lymphknoten (D; $r = 0.818$; $p < 0.001$); adaptiert nach (Weissinger et al., 2023).....- 41 -

Abbildung 17: Korrelation von SUVmean mit MR-FDGmean (A) und DV-FDGmean (B) bei Fernmetastasen nach Histologie des Primärtumors und Lokalisation; adaptiert nach (Weissinger et al., 2023).....- 42 -

Abbildung 18: ROC-Kurven pulmonaler Läsionen bezogen auf CT-Morphologie sowie dynamische (MR-FDGmean; Kimean; DV-FDGmean) und statische (SUVmean) PET/CT-Parameter; adaptiert nach (Weissingen et al., 2023)	44 -
Abbildung 19: ROC-Analyse zur Differenzierung zwischen Malignen und Entzündlichen Lungenläsionen mittels CT-Morphologie und dynamischen- und statischen PET/CT-Parametern	45 -
Abbildung 20: ROC-Analyse statischer und dynamischer PET/CT-Parameter und der CT-Morphologie zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten; adaptiert nach (Weissingen et al., 2023).....	47 -
Abbildung 21: ROC-Analyse zur Differenzierung zwischen Malignen und Entzündlichen mediastinalen Lymphknoten mittels CT-Morphologie und dynamischen- und statischen PET/CT-Parametern -	48 -

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM – Klassifikation der Stadieneinteilung beim NSCLC nach IASLC Lung Cancer Staging Projekt UICC8 (Deutsche Krebsgesellschaft, 2023)	7 -
Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien (UICC, 2017)	9 -
Tabelle 3: Patientendaten und endgültige Diagnose (adaptiert nach (Weissingen et al., 2023)	34 -
Tabelle 4: Vollständige AUC-Werte der pulmonalen Läsionen (n=32, Prävalenz: 52.4 %); adaptiert nach (Weissingen et al., 2023)	36 -
Tabelle 5: Vollständige AUC-Werte der thorakalen Lymphknoten (n=65, Prävalenz: 18.5 %); adaptiert nach (Weissingen et al., 2023)	37 -
Tabelle 6: Messwerte der pulmonalen Läsionen, Lymphknoten und Fernmetastasen aufgeschlüsselt nach histologischer Klassifikation (benigne, maligne, entzündliche Prozesse; adaptiert nach (Weissingen et al., 2023))	39 -
Tabelle 7: Korrelationen Ki mit MR-FDG für den Primarius	40 -
Tabelle 8: Korrelationen Ki mit MR-FDG für Lymphknoten	40 -
Tabelle 9: AUC-Auswertung der pulmonalen Rundherde (n =32; Prävalenz: 52.4 %)	43 -
Tabelle 10: AUC-Auswertung mediastinaler Lymphknoten (n = 65; Prävalenz: 18.5 %)	46 -
Tabelle 11: Veränderung der PET/CT-Parameter in gesicherten Lymphknotenmetastasen mit und ohne Fernmetastasen	49 -
Tabelle 12: Veränderung der PET/CT-Parameter in gesicherten Primärtumoren mit und ohne Fernmetastasen	49 -

V. Literaturverzeichnis

- ACTON, P. D., ZHUANG, H. & ALAVI, A. 2004. Quantification in PET. *Radiol Clin North Am*, 42, 1055-62, viii.
- ANTOCH G., V. F. M., BOCKISCH A., RUEHM S. G. 2004. Ganzkörper tumorstaging: MRT oder FDG-PET/CT? *Springer Medizin Verlag* 2004.
- BECHER H., B. B., EHRMANN K., HEIDRICHM J., HEUSCHMANN P., KEIL U., KRAYWINKEL K., PÖTSCHKE-LANGER M., SCHALLER K., SCHULZE A., THIELMANN H. W., VENNEMANN M., WELLMANN J. 2005. Passivrauchen - ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. *Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle*. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg.
- BOELLAARD R., K. N. C., HOEKSTRA O. S., LAMMERTSMA A. A. 2004. Effects of Noise, Image Resolution, and ROI Definition on the Accuracy of Standard Uptake Values: A Simulation Study. *Journal of Nuclear Medicine*.
- BROADCOM 2024. AFBR-S4NxxC013-44P163 Brief Introduction to Silicon Photomultipliers. In: INC., B. (ed.).
- CALDERÓN, E., SCHMIDT, F. P., LAN, W., CASTANEDA-VEGA, S., BRENDLIN, A. S., TRAUTWEIN, N. F., DITTMANN, H., LA FOUGÈRE, C. & KIEFER, L. S. 2023. Image Quality and Quantitative PET Parameters of Low-Dose [(18)F]FDG PET in a Long Axial Field-of-View PET/CT Scanner. *Diagnostics (Basel)*, 13.
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K., AWMF, 2023. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Leitlinienprogramm Onkologie*, 3.01.
- DFG, D. F. 2017. List of MAK and BAT Values 2017. Wiley-VCH.
- DIAS A. H., H. A. K., MUNK O. L., GORMSEN L. C. 2022. Normal values for 18F-FDG uptake in organs and tissues measured by dynamic whole body multiparametric FDG PET in 126 patients. *EJNMMI Research*, 12.
- DIAS, A. H., PEDERSEN, M. F., DANIELSEN, H., MUNK, O. L. & GORMSEN, L. C. 2021. Clinical feasibility and impact of fully automated multiparametric PET imaging using direct Patlak reconstruction: evaluation of 103 dynamic whole-body (18)F-FDG PET/CT scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48, 837-850.
- EL-SHERIEF A.H., L. C. T., WU C.C., DRAKE R.L., ABBOTT G.F., RICE T.W. 2014. *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lymph Node Map: Radiologic Review with CT Illustration*.
- GREENSPAN, B. S. 2017. Role of PET/CT for precision medicine in lung cancer: perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Translational Lung Cancer Research*, 6, 617-620.
- GROHEUX, D., QUERE, G., BLANC, E., LEMARIGNIER, C., VERCELLINO, L., DE MARGERIE-MELLON, C., MERLET, P. & QUERELLOU, S. 2016. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 97, 1003-1017.
- HELLWIG D., G. T. P., UKENA D., GROESCHEL A. , SYBRECHT G. W. , SCHAEFERS H.-J. , KIRSCH C.-M. 2007. 18F-FDG PET for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Which SUV Threshold Makes Sense? *Journal of Nuclear Medicine*, 48, 1761-1766.

- HERDER, G. J. M., KRAMER, H., HOEKSTRA, O. S., SMIT, E. F., PRUIM, J., VAN TINTEREN, H., COMANS, E. F., VERBOOM, P., UYL-DE GROOT, C. A., WELLING, A., PAUL, M. A., BOERS, M., POSTMUS, P. E., TEULE, G. J. & GROEN, H. J. M. 2006. Traditional Versus Up-Front [18F] Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer: A Dutch Cooperative Randomized Study. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 1800-1806.
- HONORÉ D’ESTE, S., ANDERSEN, F. L., ANDERSEN, J. B., JAKOBSEN, A. L., SANCHEZ SAXTOFT, E., SCHULZE, C., HANSEN, N. L., ANDERSEN, K. F., REICHKENDLER, M. H., HØJGAARD, L. & FISCHER, B. M. 2023. Potential Clinical Impact of LAFOV PET/CT: A Systematic Evaluation of Image Quality and Lesion Detection. *Diagnostics*, 13, 3295.
- HU, P., ZHANG, Y., YU, H., CHEN, S., TAN, H., QI, C., DONG, Y., WANG, Y., DENG, Z. & SHI, H. 2021. Total-body 18F-FDG PET/CT scan in oncology patients: how fast could it be? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48, 2384-2394.
- HUANG K., F. Y., LIANG W., LI L. 2021. Impact of time of flight and point spread function on quantitative parameters of lung lesions in 18F-FDG PET/CT. *BMC Medical Imaging*.
- IDO T., W. C.-N., CASELLA V., FOWLER J. S., WOLF A. P., REIVICH M., KUHL D. E. 1978. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 175-183.
- IZUISHI, K., YAMAMOTO, Y., MORI, H., KAMEYAMA, R., FUJIHARA, S., MASAKI, T. & SUZUKI, Y. 2014. Molecular mechanisms of [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer. *Oncol Rep*, 31, 701-6.
- JERUSALEM G., H. R. 2006. The Lymphomas. In: GEORGE P. CANELLOS, T. A. L., BRYAN D. YOUNG (ed.). Elsevier Inc.
- JONES S.C., A. A., CHRISTMAN D., MONTANEZ I., WOLF A.P., REIVICH M. 1982. The Radiation Dosimetry of 2-F-18 fluoro-2-deoxy-Dglucose in man. *Journal of Nuclear Medicine*, 23, 613-617.
- KANDATHIL, A., KAY, F. U., BUTT, Y. M., WACHSMANN, J. W. & SUBRAMANIAM, R. M. 2018. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiographics*, 38, 2134-2149.
- KEHREN, F. 2001. *Vollständige iterative Rekonstruktion von dreidimensionalen Positronen-Emissions-Tomogrammen unter Einsatz einer speicherresidenten Systemmatrix auf Single- und Multiprozessor-Systemen*. Doktor der Naturwissenschaften, Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen.
- KOEHLER, R. 2018. *Evaluation verschiedener SUV Parameter der 18F-FDG PET zur Vorhersage des Tumorgades humaner Weichteilsarkome* Ludwig-Maximilians-Universität München.
- KRAUSE B. J., B. T., BOCKISCH A., DELBEKE D., KOTZERKE J., MINKOV V., REISER M., WILLICH N. 2007. *Leitlinien FDG-PET/CT in der Onkologie* [Online]. Available: https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/tumo_pet_ct.php?navId=53 [Accessed].
- KRAYWINKEL, K. S., I. 2018. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*, 24, 946-951.

- KUBOTA, K., MATSUNO, S., MORIOKA, N., ADACHI, S., KOIZUMI, M., SETO, H., KOJO, M., NISHIOKA, S., NISHIMURA, M. & YAMAMOTO, H. 2015. Impact of FDG-PET findings on decisions regarding patient management strategies: a multicenter trial in patients with lung cancer and other types of cancer. *Annals of Nuclear Medicine*, 29, 431-441.
- LAFFON E., M. R. 2021. Is Patlak y-intercept a relevant metrics? *European Joournal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.
- LIN, H. 2015. Bronchialkarzinom - Erhöhtes Krebsrisiko in der Familie von Nichtraucherern. *Pneumologie*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.
- LUCIGNANI G., P. G., BOMBARDIERI E. 2004. The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective. *Nuclear medicine communications*.
- MAH K., C. C. B. 2008. *PET-CT in Radiotherapy Treatment Planning*, Elsevier.
- MARQUIS, H., WILLOWSON, K. P. & BAILEY, D. L. 2023. Partial volume effect in SPECT & PET imaging and impact on radionuclide dosimetry estimates. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, 11, 44-54.
- MARSCHAUER S., P. O. 2014. Sweetening Pharmaceutical Radiochemistry by 18F-Fluoroglycosylation: A Short Review. *BioMed Research International*.
- NOWAK D., H. R. 2015. Lungenkrebs durch Arbeitseinflüsse (außer Asbest). *Der Pneumologe*, 4, 317-324.
- PATLAK C.S., B. R. G., FENSTERMACHER J.D. 1983. Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*.
- PATLAK C.S., B. R. G., FENSTERMACHER J.D. 1985. Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. Generalizations *Journal o/Cerebral Blood Flow and Metabolism*.
- PINSKY P. F., Z. C. S., KRAMER B.S. 2015. Lung cancer risk by years since quitting in 30+ pack year smokers. *Journal of Medical Screening*, 22 (3), 151-157.
- RACHEL A. POWSNER, M. R. P., EDWARD R. POWSNER 2013. *Essentials of Nuclear Medicine Physics and Instrumentation*, John Wiley & Sons.
- RAHMIM, A., LODGE, M. A., KARAKATSANIS, N. A., PANIN, V. Y., ZHOU, Y., MCMILLAN, A., CHO, S., ZAIDI, H., CASEY, M. E. & WAHL, R. L. 2019. Dynamic whole-body PET imaging: principles, potentials and applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46, 501-518.
- RANKINE, L. 2013. *The Effects of PET Reconstruction Parameters on Radiotherapy Response Assessment and an Investigation of SUV-peak Sampling Parameters*. Master of Science, Duke University.
- RASSOW J., H. K., DEUTZMANN R., NETZKER R. 2016. *Duale Reihe Biochemie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- REIJRINK M., D. B. S. A., ET AL. 2021. [18F]FDG Uptake in Adipose Tissue Is Not Related to Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Molecular Imaging and Biology*.
- SCHICHA H., S. O. 2013. *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*, 7. Auflage, Schattauer.
- SCHMIDT-HANSEN, M., BALDWIN, D. R., HASLER, E., ZAMORA, J., ABRAIRA, V. & ROQUÉ I FIGULS, M. 2014. PET-CT for assessing mediastinal lymph node

- involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- SHAH, V. 2021. Automatic landmarking and parsing of human anatomy (ALPHA) for innovative and smart MI applications. *In: GMBH., S. H. (ed.)*.
- SIEMENS-HEALTHCARE. 2021. *Biograph mCT* [Online]. Available: <https://www.siemens-healthineers.com/de/molecular-imaging/pet-ct/biograph-mct> [Accessed].
- SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS USA, I. 2009. Inside Biograph TruePoint PET CT.
- SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS USA, I. 2018. Biograph mCT A wide bore and more.
- SIMONATO L., A. A., AHRENS W., BENHAMOU E., BENHAMOU S., BOFFETTA P., BRENNAN P., DARBY S.C., FORASTIERE F., FORTES C., GABORIEAU V., GERKEN M., GONZALES C.A., JÖCKEL K., KREUZER M., MERLETTI F., NYBERG F., PERSHAGEN G., POHLABELN H., RÖSCH F., WHITLEY E., WICHMANN H., ZAMBON P. 2001. Lung cancer and cigarette smoking in Europe. *International Journal of Cancer*.
- SMITH A.M., S. B., SHAH V., HU J., VON GALL C. 2018. White Paper | FlowMotion Multiparametric PET Suite - The Patlak Model. *In: IMAGING, S. H. M. (ed.)*. Siemens Medical Solutions USA, Inc.
- SORET M., B. S. L., BUVAT I. 2007. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*.
- STATISTISCHES BUNDESAMT. 2023. *Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs* [Online]. Destatis. Available: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html?view=main[Print]) [Accessed 14.Februar 2024].
- UICC 2017. TNM Classification of Malignant tumours. *In: JAMES D. BRIERLEY, M. K. G., CHRISTIAN WITTEKIND (ed.)* 8 ed.
- VAN SLUIS, J., VAN SNICK, J. H., BROUWERS, A. H., NOORDZIJ, W., DIERCKX, R. A. J. O., BORRA, R. J. H., LAMMERTSMA, A. A., GLAUDEMANS, A. W. J. M., SLART, R. H. J. A., YAQUB, M., TSOUMPAS, C. & BOELLAARD, R. 2022. Shortened duration whole body 18F-FDG PET Patlak imaging on the Biograph Vision Quadra PET/CT using a population-averaged input function. *EJNMMI Physics*, 9.
- VAN TINTEREN, H., HOEKSTRA, O. S., SMIT, E. F., VAN DEN BERGH, J. H., SCHREURS, A. J., STALLAERT, R. A., VAN VELTHOVEN, P. C., COMANS, E. F., DIEPENHORST, F. W., VERBOOM, P., VAN MOURIK, J. C., POSTMUS, P. E., BOERS, M. & TEULE, G. J. 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, 1388-93.
- WALKER, C. M., CHUNG, J. H., ABBOTT, G. F., LITTLE, B. P., EL-SHERIEF, A. H., SHEPARD, J.-A. O. & LANUTI, M. 2012. Mediastinal Lymph Node Staging: From Noninvasive to Surgical. *American Journal of Roentgenology*, 199, W54-W64.
- WEISSINGER, M., ATMANSPACHER, M., SPENGLER, W., SEITH, F., VON BESCHWITZ, S., DITTMANN, H., ZENDER, L., SMITH, A. M., CASEY, M. E., NIKOLAOU, K., CASTANEDA-VEGA, S. & LA FOUGÈRE, C. 2023. Diagnostic Performance of Dynamic Whole-Body Patlak [18F]FDG-PET/CT in

- Patients with Indeterminate Lung Lesions and Lymph Nodes. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 3942.
- WIENHARD K., W. R., HEISS W.-D. 1989. *PET_ Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- WOODARD, G. A., JONES, K. D. & JABLONS, D. M. 2016. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res*, 170, 47-75.
- YANG, M., LIN, Z., XU, Z., LI, D., LV, W., YANG, S., LIU, Y., CAO, Y., CAO, Q. & JIN, H. 2020. Influx rate constant of (18)F-FDG increases in metastatic lymph nodes of non-small cell lung cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47, 1198-1208.
- ZAG, Z. A. 2020. Fachinformation (SmPC) [18F]-FDG. In: AG, Z. Z. (ed.).
- ZAHNLEITER, F. 2013. *Unterschiede in der Sichtbarkeit von Läsionen zwischen der TrueX- und der OSEM-Rekonstruktion in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)* Inaugural-Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
- ZASADNY K. R., W. R. L. 1993. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*.
- ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN, G. D. E. K. I. D. E. V. 2023. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Dezember 2023 ed. Berlin: Robert Koch-Institut.
- ZHU W., L. Q., BAI B., CONTI P.S., LEAHY R.M. 2014. Patlak image estimation from dual time-point list-mode PET data. *IEEE Trans Med Imaging*, 33, 913-924.

Veröffentlichungen

WEISSINGER, M., ATMANSPACHER, M., SPENGLER, W., SEITH, F., VON BESCHWITZ, S., DITTMANN, H., ZENDER, L., SMITH, A. M., CASEY, M. E., NIKOLAOU, K., CASTANEDA-VEGA, S. & LA FOUGÈRE, C. 2023. Diagnostic Performance of Dynamic Whole-Body Patlak [18F]FDG-PET/CT in Patients with Indeterminate Lung Lesions and Lymph Nodes. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 3942.

Widmung

Ich widme diese Dissertation meinen Eltern Dres. med. Jürgen & Barbara Atmanspacher.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken bei Herrn Univ. Prof. Dr. med. Christian la Fougère, Ärztlicher Direktor Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, welcher für die Konzeption dieser Studie zuständig war und mir ermöglicht hat, diese Arbeit unter seiner Leitung zu erstellen.

Einen besonderen Dank an Herrn Dr. med. Matthias Weissinger, welcher als Betreuer mir immer zur Seite stand und mich bei der Auswertung, dem Schreiben und der Statistik in jeder Situation unterstützt hat. Ebenso möchte ich mich bedanken für die fachkundige Anleitung in allen Bereichen und schlussendlich auch für die mühevollen Korrekturlesungen.

Danke auch an die MTRAs und zuständigen Ärzte, welche die Untersuchungen durchgeführt und mir so die Daten für diese Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

Ich möchte mich auch bedanken bei meinen Eltern (Dres. med. Jürgen & Barbara Atmanspacher), meinem Bruder (Felix Atmanspacher) und meiner Verlobten (Theresa Meiner) für die uneingeschränkte Unterstützung zu jedem Zeitpunkt während meines Studiums und dem Erstellen dieser Arbeit, ebenso wie ihren konstruktiven Beiträgen und Kritiken, welche mir in allen Phasen der Arbeit geholfen und mich vorangebracht haben.