

Aus der Klinik für Nuklearmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. Henze)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EXPERIMENTELLE STUDIE ZUR ERMITTLUNG DER DIAGNOSTISCHEN  
SCHWELLENWERTE VON <sup>18</sup>FLUOR MARKIERTEN LUNGENRUNDHERDEN  
IN EINEM THORAXPHANTOM MITTELS  
POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**JULIA KATHARINA LUDWIG**  
aus SCHWEINFURT  
Kiel, 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Biederer

2. Berichterstatter: PD Dr. Hendrik Bolte

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2009

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 21.12.2009

gez.: Prof. Dr. Cascorbi (Ausschussvorsitzender)

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	area under the curve
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
et al.	und Mitarbeiter
$^{18}\text{F}$ -FDG	$^{18}\text{F}$ Fluor-Fluorodeoxyglucose
g	Gramm
GLUT	Glukosetransporter 1
hPa	Hektopascal
$\kappa$	Kappa
kBq	Kilobecquerel
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
mAs	Milliampersekunde
MBq	Megabecquerel
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
Nr.	Nummer
$\text{NiSO}_4$	Nickelsulfat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
ROI	Region of Interest
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computed-Tomographie

$SUV_{max}$

U

Maximum Standardized Uptake Value

Untersucher

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung	1
1.1	Positronen-Emissions-Tomographie	1
1.2	Lungenrundherde	3
1.3	Zielsetzung	4
2	Material und Methoden	5
2.1	Thoraxmodell	5
2.1.1	Thoraxphantom	5
2.1.2	Vorbereitung der Herz-Lungen-Präparate	6
2.1.3	Einbringen der Radioaktivität in das Thoraxmodell	7
2.2	Positronen-Emissions-Tomographie	9
2.3	Computertomographie und PET/CT- Bildfusion	10
2.4	Auswertung	11
2.4.1	Befundung der Positronen-Emissions-Tomographie	11
2.4.2	Korrelation der Befunde mit Computertomographie und Versuchsprotokoll	13
2.4.3	Statistische Analyse	14
3	Ergebnisse	15
3.1	Häufigkeiten und diagnostische Testgütekriterien	15
3.2	Diagnostizierbarkeit der Lungenrundherde in der Positronen-Emissions- Tomographie	18
3.2.1.	Diagnostizierbarkeit in Abhängigkeit von Aktivität und Aktivitätskonzentration (Volumen)	18
3.2.2.	statistische Auswertung	21
3.3	Semiquantitative Analyse mittels Maximum Standardized Uptake Value und statistische Auswertung	23
4	Diskussion	25
4.1	Bewertung der Ergebnisse	25
4.2	Methodenkritik des Modellversuchs	28
4.3	Ausblick	29

5	Zusammenfassung	31
6	Literaturverzeichnis	33
7	Anhang	37
8	Danksagung	46
9	Lebenslauf	47

## **1 Einleitung**

Obwohl bereits seit den 1970er Jahren bekannt, erlebte die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erst in den letzten beiden Jahrzehnten ihren Aufschwung. Als funktionelle Bildgebung ist die  $^{18}\text{F}$ -Fluor-Fluorodeoxyglucose- ( $^{18}\text{F}$ -FDG-) PET, gestützt durch zahlreiche Studien, international im Klinikalltag angekommen. Auch in Deutschland scheint die PET nun vor dem endgültigen Durchbruch zu stehen. Nach dem Urteil des Gemeinsamen Bundesausschusses im Januar 2006, in dem die PET-Diagnostik für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom als ausreichend, wirtschaftlich und zweckmäßig eingestuft wird, ist der Weg für die Kostenübernahme durch die Krankenkassen geebnet (Verboom et al. 2003). Des Weiteren wurde die PET für die Abklärung unklarer Lungenrundherde in den diagnostischen Algorithmus aufgenommen und kommt hier immer häufiger zum Einsatz. In den USA wurden 2008 insgesamt 1,52 Millionen PET-Untersuchungen durchgeführt. Die PET als funktionelle Bildgebung lässt sich hervorragend mit den radiologischen, bildgebenden Verfahren wie Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) kombinieren. Durch die Kombination dieser Verfahren steigt die Akzeptanz bei den klinisch Tätigen. Die rasch fortschreitende Entwicklung und die zunehmende Verfügbarkeit von kombinierten PET/CT-Scannern verdeutlichen die Relevanz der kombinierten funktionell-morphologischen Bildgebung für die Zukunft.

### **1.1 Positronen-Emissions-Tomographie**

Die nuklearmedizinischen Verfahren beruhen auf der Abbildung der Verteilung radioaktiv markierter Pharmaka im Organismus und geben als funktionelle Bildgebung Auskunft über die in- vivo- Verteilung von radioaktiv markierten Molekülen. Diese können, durch spezifische Bindung an Oberflächenrezeptoren, das Vorkommen und die Verteilung bestimmter Zellen im Organismus darstellen oder durch ihre Verfügbarkeit als Substrate, Auskunft über den Zellstoffwechsel geben. Verglichen mit den bisherigen nuklearmedizinischen Verfahren wie planarer Szintigraphie oder Single-Photon-Emissions-Computed-Tomographie (SPECT) ermöglicht die PET eine funktionell- tomographische Bildgebung mit höherer räumlicher Auflösung.

Für die Darstellung des Glucosestoffwechsels kommt das Glucoseanalogon  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose zum Einsatz. In der Onkologie nutzt man die Tatsache, dass Tumorzellen häufig eine erhöhte Expression des transmembranalen Glucosetransporters GLUT-1 und eine

stärkere Glykolyseaktivität aufweisen und sich somit als stärkere Nuklidanreicherungen im Verhältnis zum umgebenden Normalgewebe darstellen.  $^{18}\text{F}$ -FDG wird wie normale Glucose aufgenommen, jedoch nicht vollständig verstoffwechselt. Nach der Phosphorylierung durch die Hexokinase kann das entstandene  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose-6-Phosphat nicht weiter durch die Isomerasen umgesetzt werden und reichert sich intrazellulär an, was auch als *metabolic trapping* bezeichnet wird.

Die Bildgebung mittels PET nutzt Radionuklide, die bei ihrem Zerfall Positronen aussenden. Diese rekombinieren mit Elektronen im umgebenden Gewebe, wobei ihre Energie in Form zweier Gammaquanten mit je 511 keV als Vernichtungsstrahlung frei wird. Die beiden Gammaquanten entfernen sich in entgegengesetzter Richtung in einem Winkel von etwa  $180^\circ$  von ihrem Entstehungsort und werden von den Kristallen des Detektorrings registriert. Nur im Falle einer koinzidenten Messung innerhalb eines Zeitfensters von sechs Nanosekunden an gegenüberliegenden Detektoren wird ein Zerfallsereignis registriert, dessen genauer Ursprungsort durch die Zusammenfassung aller gemessenen Ereignisse am Detektorring bestimmbar wird.

Die PET kann wertvolle Informationen zur Zellbiologie liefern, noch bevor es im Organismus zu morphologischen Veränderungen gekommen ist. Die Vereinigung von PET und CT nutzt Synergieeffekte dieser beiden tomographischen Verfahren und verbindet Informationen zu biologischer Aktivität, morphologischen Veränderungen und genauen Orts- und Lagebeziehungen im Organismus.

Neben der visuell qualitativen Auswertung stehen für die PET auch semiquantitative Analysen zur Verfügung. Am weitesten verbreitet ist dabei die Messung des Standardized Uptake Value (SUV). Dieser Wert gibt ein Verhältnis an, welcher Anteil der injizierten Gesamtaktivität in einem, vom Untersucher zu definierenden, umschriebenen Bereich (Region of Interest, ROI) zu finden ist. Häufig kommt hier die Messung des höchsten Wertes eines einzelnen Pixels in der ROI ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) zur Anwendung. Im klinischen Alltag wird der SUV vor allem zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie genutzt, in dem die Werte aufeinander folgender Untersuchungen im zeitlichen Verlauf in Relation zueinander betrachtet werden. Die Nutzung von absoluten Werten des SUV zur diagnostischen Beurteilung von unklaren Raumforderungen ist hingegen noch Gegenstand der aktuellen Forschung (Khalaf et al. 2008, Kim et al. 2007, Thie et al. 2004).



## 1.2 Lungenrundherde

Mit zunehmender räumlicher Auflösung und verbesserten Untersuchungsprotokollen, insbesondere durch die Entwicklung von Mehrzeilencomputertomographen werden Lungenrundherde in der diagnostischen Radiologie immer häufiger beschrieben. Sie werden definiert als Verschattungen mit einem Durchmesser von bis zu drei Zentimetern, die von belüftetem Lungengewebe umgeben werden. Bei größeren Veränderungen spricht man von fokalen Raumforderungen (Khoury et al. 1987). Allein in den USA werden jährlich mehr als 150 000 Lungenrundherde diagnostiziert, von denen sich 30-50 % als maligne erweisen (Acker et al. 2005, Tan et al. 2003).

Da mit zunehmender Größe Malignität wahrscheinlicher wird, gilt es bei Rundherden mit mehr als einem Zentimeter Durchmesser, das Vorliegen eines malignen Tumors diagnostisch abzuklären (Khalaf et al. 2008). Der hierfür angewandte Algorithmus kann jedoch für Lungenrundherde mit einem Durchmesser kleiner als ein Zentimeter nicht ohne weiteres übernommen werden, da diese selbst in Risikokollektiven zu 95 Prozent benigne sind (Diederich et al. 2002). Hier müssen unnötige invasive und kostenträchtige diagnostische Maßnahmen vermieden werden, ohne jedoch die Möglichkeit zur frühen Diagnose einer Tumorerkrankung zu gefährden (Jeong et al. 2007).

Für die Diagnostik, Beurteilung und Verlaufsbeurteilung von unklaren Lungenrundherden stellt die PET ein Untersuchungsverfahren mit hoher Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit dar (Gould et al. 2001). Besonders für nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome mit ihrer stark erhöhten GLUT-1 Expression ist eine weiterführende Diagnostik mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG- PET geeignet. Als Ganzkörperuntersuchung dient sie dem exakten Staging des Patienten hinsichtlich Tumorausbreitung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasensuche. Außerdem wird die PET für die Zielvolumenberechnung im Rahmen der Bestrahlungsplanung einer perkutanen Radiatio sowie für die Kontrolle des Therapieerfolges unter Chemo- oder Strahlentherapie genutzt.

Da Lungenkarzinome in den Industrienationen bei Frauen und Männern jeweils an zweiter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen stehen und diese die höchsten Mortalitätsraten aufweisen, sind Studien zu bildgebenden Verfahren der Lunge von großer Bedeutung (Jemal et al. 2008).

### **1.3 Zielsetzung**

Als Studienmodell dient ein Thoraxphantom, welches durch zahlreiche Studien der diagnostischen Radiologie gut validiert ist (Biederer und Heller 2002, Biederer et al. 2002, Biederer et al. 2003).

Ziel der Arbeit ist es, die diagnostische Schwelle für die Detektierbarkeit eines Lungenrundherdes in der PET zu ermitteln. Da die PET bereits klinische Anwendung in der Diagnostik von Lungentumoren findet, stellt sich die Frage, ab welcher absoluten, beziehungsweise ab welcher relativen Aktivität, bezogen auf das Volumen, ein Lungenrundherd in der PET sichtbar ist. Unter Verwendung des Thoraxmodells können genau definierte Aktivitäten und Volumina der Herde simuliert werden und die Datenakquisition unter konstanten Untersuchungsbedingungen erfolgen. Als Kontrollbildgebung dient die CT. Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, die Verwendung des Thoraxmodells in der nuklearmedizinischen Bildgebung mittels PET zu etablieren und gesicherte Kenntnisse über Aktivität und Volumen diagnostizierbarer Lungenrundherde für weitere Studien zu erlangen.

Ein weiteres Interesse gilt der Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen qualitativ-visueller Bildbewertung und semiquantitativen objektivierbaren Messwerten wie dem SUV, sowie dessen mögliche Anwendung als diagnostische Entscheidungshilfe.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Thoraxmodell**

#### **2.1.1 Thoraxphantom**

Das Thoraxphantom wurde von Jürgen Biederer konzipiert und entwickelt.

Der künstliche Thorax besteht aus zwei doppelwandigen Schalen aus thermoplastischem Copolyester (Vivak™, Axxis, Tielt, Belgien), deren Hohlräume mit einer Nickelsulfat-Lösung (NiSO<sub>4</sub> 1,25mg/ml) gefüllt sind, um die bildgebenden Eigenschaften eines echten Thorax nachzuempfinden. Am kranialen Ende der unteren Halbschale befinden sich Durchtrittsstellen für den Trachealtubus und für vier weitere Entlüftungsschläuche. Diese sind mit zahlreichen Seitenöffnungen versehen, liegen lose in der unteren Schale und werden zur Erzeugung eines Unterdruckes an einen Aspirator angeschlossen. Die Innenkontur der Schalen ist einem adulten Schweinethorax nachempfunden und nimmt das Herz-Lungen-Präparat auf. Kaudal des Präparates schließt eine flüssigkeitsgefüllte Silikonmembran den Thoraxraum ab. Für unsere Versuche wird das Phantom zunächst mit einer einwandigen Oberschale luftdicht abgeschlossen. In dieser Oberschale befinden sich zahlreiche Löcher, die durch Silikonmembranen verschlossen sind und als Zugänge für die späteren Injektionen der Rundherde dienen (siehe Abb. 2.1). Der Aspirator wird an die vier Entlüftungsschläuche angeschlossen und ein negativer „Pleuradruck“ von -20 bis -30 Hektopascal (hPa) erzeugt. Wie im natürlichen Thorax entfaltet sich die Lunge und füllt sich mit Raumluft, die durch den Trachealtubus einströmt. Die Lungen bleiben durch kontinuierliche Entlüftung der Pleurahöhle während der Injektion und der einzelnen Untersuchungsdurchgänge entfaltet.



**Abbildung 2.1: Thoraxphantom zur Aufnahme des Herz-Lungen-Präparats.** Die oben rechts sichtbare Oberschale dient dem luftdichten Verschluss zur Injektion der Rundherde und wird später durch eine weitere, flüssigkeitsgefüllte Doppelwandschale ergänzt.

### 2.1.2 Vorbereitung der Herz-Lungen-Präparate

Die Herz-Lungen-Präparate von ausgewachsenen Schlachtschweinen (80 bis 100 Kilogramm) werden aus einer örtlichen Schlachtereie bezogen. Kein Tier muss für die vorgestellten Untersuchungen getötet werden. Den geltenden lebensmittelrechtlichen Bestimmungen wird entsprochen.

Die Herz-Lungen-Präparate werden bei minus vier bis minus 20 Grad Celsius (°C) für einige Tage gelagert und vor den Versuchen bei Raumtemperatur aufgetaut. Da für die vorgestellten Untersuchungen keine Perfusion nötig ist, kann die Qualität der aufgetauten Präparate als gleichwertig gegenüber frischem Material angesehen werden (Biederer und Heller, 2003).

Die Lungen werden nach dem Auftauen inspiziert und eventuelle Pleuradefekte durch einfache Nähte versorgt (3/0 Vicryl™, Johnson and Johnson, Brüssel, Belgien). Nach Einlegen des Herz-Lungen-Präparates in das Thoraxphantom wird tracheal intubiert (Portex™ tracheal tube 6,5 mm, SIMS Portex Ltd., Hythe, Kent, Großbritannien).

### 2.1.3 Einbringen der Radioaktivität in das Thoraxmodell

Das Nuklid  $^{18}\text{F}$  wird aus dem Zyklotron des Universitätsklinikums Eppendorf, Hamburg, bezogen und in der Klinik für Nuklearmedizin Kiel zu unterschiedlichen Aktivitäten in Zwei-Milliliter-Spritzen (Discardit® II, Becton Dickinson, Fraga, Spanien) abgefüllt. In die beiden, jeweils 9,5 Liter Flüssigkeit fassenden, Schalen des Thoraxphantoms werden je 34 Megabecquerel (MBq) in die mit sechs Litern gefüllte Silikonmembran 40 MBq injiziert. Die so erzeugten Hintergrundaktivitäten von 3,6 Kilobecquerel pro Milliliter (kBq/ml) beziehungsweise 6,7 kBq/ml entsprechen den durchschnittlichen Werten der Traceraufnahme im Bereich der menschlichen Thoraxwand und der Oberbauchregion. Diese Werte entsprechen den ermittelten Werten von Untersuchungen an Patienten, die an der Klinik für Nuklearmedizin untersucht wurden und als Vergleichskollektiv dienen.

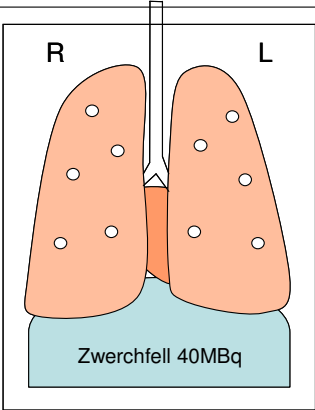
Für die künstlichen Lungenrundherde wird ein Gemisch aus Fett, Wachs und Kontrastmittel (Palmitin, Stearin und Lipiodol) im Wasserbad bis zu seinem Schmelzpunkt auf etwa 25 °C erwärmt. In noch flüssigem Zustand werden in die Spritzen, in denen sich bereits die verschiedenen Aktivitäten des Nuklids  $^{18}\text{F}$  befinden, unterschiedliche Volumina des Fett-Wachs-Gemisches aufgezogen. Die Komponenten wurden durch Schütteln der Spritzen vermischt. Das Gemisch lässt man einige Zeit erkalten, um die ideale Konsistenz für die Injektion abzuwarten. Mit Injektionskanülen (Sterican® 20G, B.Braun, Melsungen, Deutschland) werden die Silikonmembranen der oberen Schale durchstoßen und das Lungengewebe etwa bis zu einer Tiefe von drei bis sechs Zentimetern penetriert (siehe Abb. 2.2). Nach erfolgter langsamer Injektion und einer Wartezeit von etwa 30 Sekunden werden die Kanülen entfernt.

Erst jetzt wird die zweite Doppelwandschale aufgesetzt und das Thoraxmodell auf die Rückseite gedreht. Die Position des Phantoms auf dem Tisch entspricht nun der normalen Untersuchungsposition in Rückenlage.

Pro Versuchsdurchgang werden zehn Rundherde injiziert, je fünf mit konstanter Aktivität von zehn kBq und variablem Volumen in die linke Lungenhälfte, rechts fünf Rundherde mit konstantem Volumen von einem Milliliter und verschiedenen Aktivitäten. Abbildung 2.3 zeigt eine schematische Darstellung des Versuchsaufbaus in Ansicht von dorsal. Es werden zehn Versuchsreihen durchgeführt, so dass die Gesamtzahl der injizierten Lungenrundherde insgesamt 100 beträgt.



**Abbildung 2.2: Injektion der artifiziellen Lungenrundherde in die entfaltete Schweinelunge.**

Konstantes Volumen		Konstante Aktivität	
1 ml		10 kBq	
Aktivität		Volumen	Aktivitäts- konzentration
[kBq]		[ml]	[kBq/ml]
1,25		0,25	40
2,5		0,5	20
5		1	10
10		1,5	6,7
20	2	5	

**Abbildung 2.3: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus.** Das Injektionsschema wurde für alle zehn Versuchsdurchgänge beibehalten. Bei jeweils zehn Rundherden pro Untersuchung wurde eine Fallzahl von  $n = 100$  generiert. In der rechten Lunge entspricht die Aktivitätskonzentration bei konstantem Volumen von 1 ml stets den Werten der absoluten Aktivität.

## 2.2 Positronen-Emissions-Tomographie

Für die Untersuchung des avitalen Lungengewebes ist ungebundenes  $^{18}\text{F}$  (Halbwertszeit 109,7 Minuten) ausreichend und ersetzt das bei der Patientenuntersuchung übliche  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Die Positronen-Emissions-Tomographie erfolgt an einem kommerziell erhältlichen Lutetiumoxyorthosilicat- (LSO-) Ringdetektor ECAT® ACCEL™ Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Kiel. Die applizierte Gesamtaktivität von 120 MBq setzt sich zusammen aus den Aktivitäten der Lungenrundherde sowie der Doppelwandschalen und der Zwerchfellblase. Bei einem Gesamtgewicht des Modells von 30 kg entspricht die Gesamtaktivitätskonzentration etwa der in der klinischen Praxis bei Patientenuntersuchungen gebräuchlichen Aktivitätskonzentration von etwa drei bis vier MBq pro Kilogramm Körpergewicht. Das Thoraxphantom wird je zweimal über die gesamte Länge untersucht. Dabei werden sowohl Emissions- als auch Transmissions-Messungen durchgeführt, die für die Schwächungskorrektur nötig sind und am ECAT® ACCEL™ Scanner durch eine rotierende  $^{68}\text{Ge}$ -Stabquelle erfolgen. Da ein Gammaquantenpaar auf der zugehörigen Koinzidenzlinie den ganzen Körper durchdringen muss, ist jeweils ein genauer Schwächungsfaktor bestimmbar. Nur nach Schwächungskorrektur der akquirierten PET-Daten sind Quantifizierungen möglich. Zunächst werden vier Bettpositionen mit je 3,44 mm Schichtdicke bei einem Transmissions-

Emissions-Verhältnis von 40 zu 60 Prozent der Messzeit durchgeführt. Anschließend erfolgt die Untersuchung mit zwei Bettpositionen und einer Transmissionsrate von 25 Prozent und entsprechend 75 Prozent Emissionszeit.

Pro Bettposition wird ein axiales Messfeld von 16,2 cm in 47 Schichten erfasst, die Untersuchungszeit pro Bettposition beträgt etwa fünf Minuten, die transaxiale Auflösung liegt bei 6,3 mm.

Die Daten werden im 3-D-Modus akquiriert und später die Bildrekonstruktion für alle drei tomographischen Schnittebenen durchgeführt.

### **2.3 Computertomographie und PET/CT- Bildfusion**

Nach der PET-Untersuchung wird die Aspiration aus dem Pleuraraum unterbrochen, die Lunge kollabiert und das Thoraxphantom wird zur Untersuchung im Computertomographen wieder an den Aspirator angeschlossen.

Die Untersuchung erfolgt als Spiralcomputertomographie am Somatom Emotion Duo® beziehungsweise dem Somatom Sensation 16® (Siemens, Erlangen, Deutschland) in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Kiel. Dabei kommt das übliche Untersuchungsprotokoll für Thoraxuntersuchungen zum Einsatz (60 mAs, 130 kV, Schichtdicke 8 mm, Kollimation 2,5 mm, Vorschub 10 mm). Die Scanzeit beträgt 30,28 Sekunden.

Drei übliche Bildrekonstruktionen werden mittels e.soft™ Syngo© (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Nach Durchführung der zeitlich aufeinander folgenden, jedoch räumlich getrennten Untersuchungen, erfolgt das Einspielen der DICOM-Daten in das Fusionsprogramm 3D e.soft™ version 5 Syngo© (Siemens, Erlangen, Deutschland) zwecks Bildfusion von PET und CT.

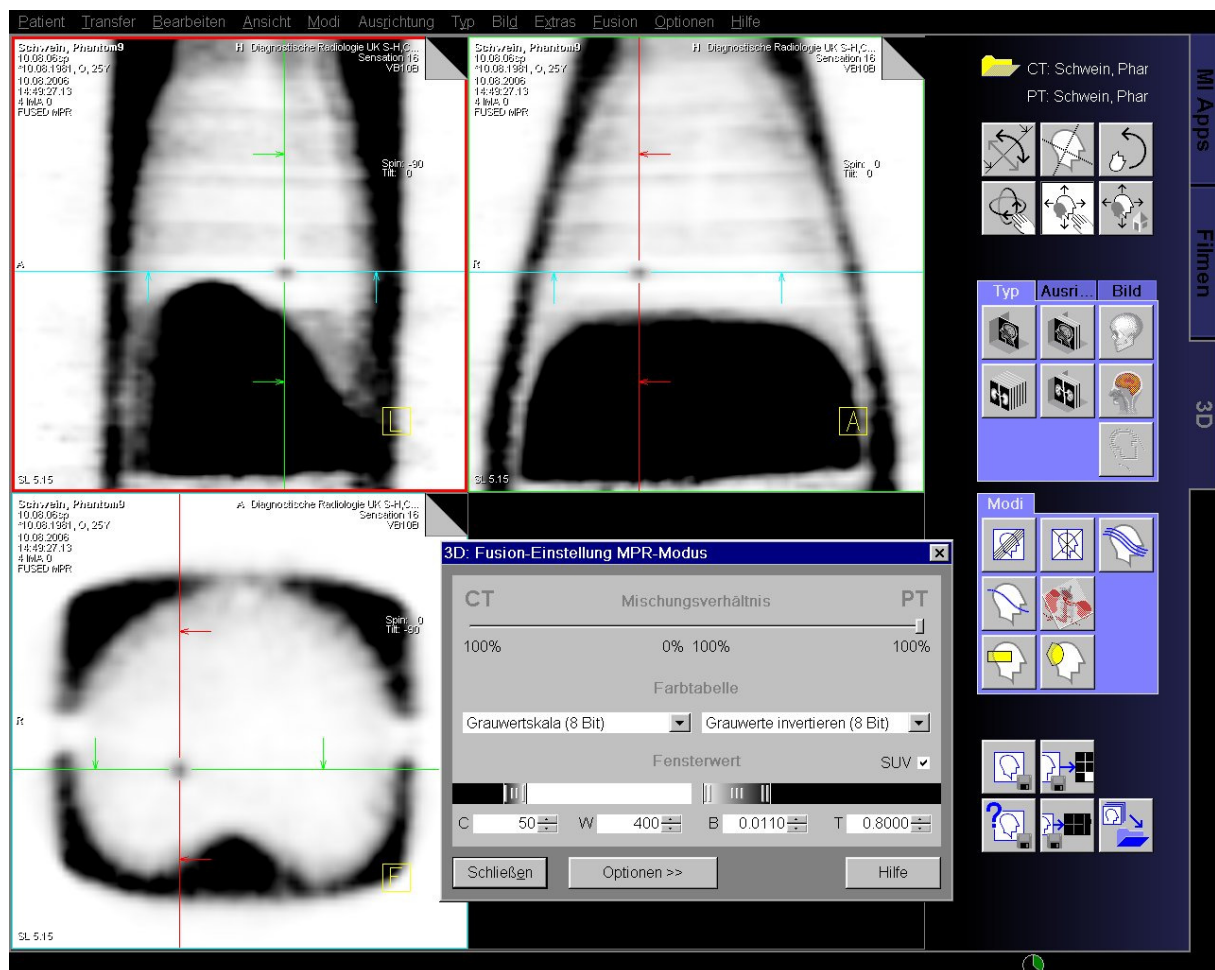
Nach Abschluss der Untersuchungen werden das Thoraxmodell sowie alle Materialien, die mit radioaktivem Nuklid in Kontakt gekommen sind, bei vier Grad Celsius für mindestens 48 Stunden verwahrt. Erst nach dieser Abklingzeit und einer Kontrollmessung zur Wahrung der Strahlenhygiene werden die Herz-Lungen-Präparate entsorgt.



## 2.4 Auswertung

### 2.4.1 Befundung der Positronen-Emissions-Tomographie

Die Auswertung erfolgt durch zwei Fachärzte der Klinik für Nuklearmedizin Kiel, die hinsichtlich der Anzahl, Größe und Lokalisation der Lungenrundherde verblindet sind. Die Untersucher haben nur Zugriff auf die PET-Daten. Die Analyse wird an einer Befundungskonsole durchgeführt (Syngo© Workstation V, Siemens, Erlangen, Deutschland). Die Fensterung und Anpassung der Darstellungsmodi erfolgt individuell. Die Lokalisation der gefundenen Nuklidanreicherungen wird mittels einer Skizze des Thoraxmodells zur groben Orientierung über deren Verteilung festgehalten, sowie in allen drei Schnittebenen im Sinne eines Koordinatensystems durch Bildausdrucke dokumentiert (s. Abb. 2.4). Dies dient später bei der Auswertung anhand des Fusionsdatensatzes der eindeutigen Identifizierung und Korrelation zwischen den detektierten Nuklidanreicherungen in der PET und den in der CT darstellbaren, wirklich eingebrachten Lungenrundherden.



**Abbildung 2.4.: Beispiel für die Dokumentation der in der Positronen-Emissions-Tomographie detektierten Nuklidanreicherungen.**

Erkannte Nuklidanreicherungen in der PET werden von den Untersuchern subjektiv unter Zuhilfenahme einer Nominalskala in die Kategorien

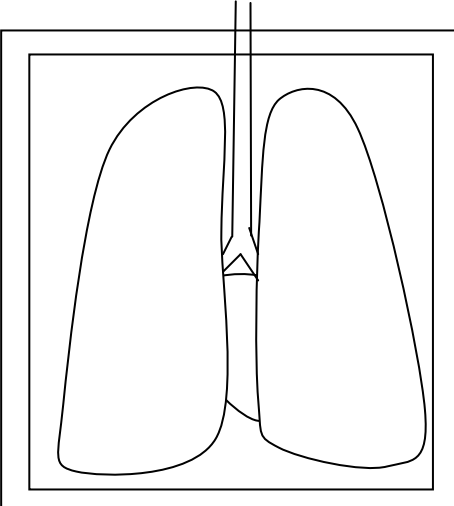
1 = „unsicher, eher kein Rundherd“

2 = „wenig sicher, eher ein Rundherd“

3 = „gut sichtbar, sicher ein Rundherd“

eingeteilt. Über jede so beschriebene Nuklidanreicherung wird eine Region Of Interest (ROI) gelegt und der Standardized Uptake Value ( $SUV_{max}$ ) gemessen. Dieser Wert entspricht der auf die injizierte Aktivität normierte, gemessenen Aktivität pro Körpermasse. Die Daten werden in ein ausgehändigtes Formular unter fortlaufender Nummerierung der Rundherde pro Studie eingetragen (siehe Abb. 2.5).

Untersucher					
Schweinelunge Nr.					



Herde mit Nr. in Skizze eintragen

Zu jedem Herd bitte HardCopy erstellen und ausdrucken lassen

Sichtbarkeit angeben:

1 = unsicher, eher kein Rundherd

2 = wenig sicher, eher ein Rundherd

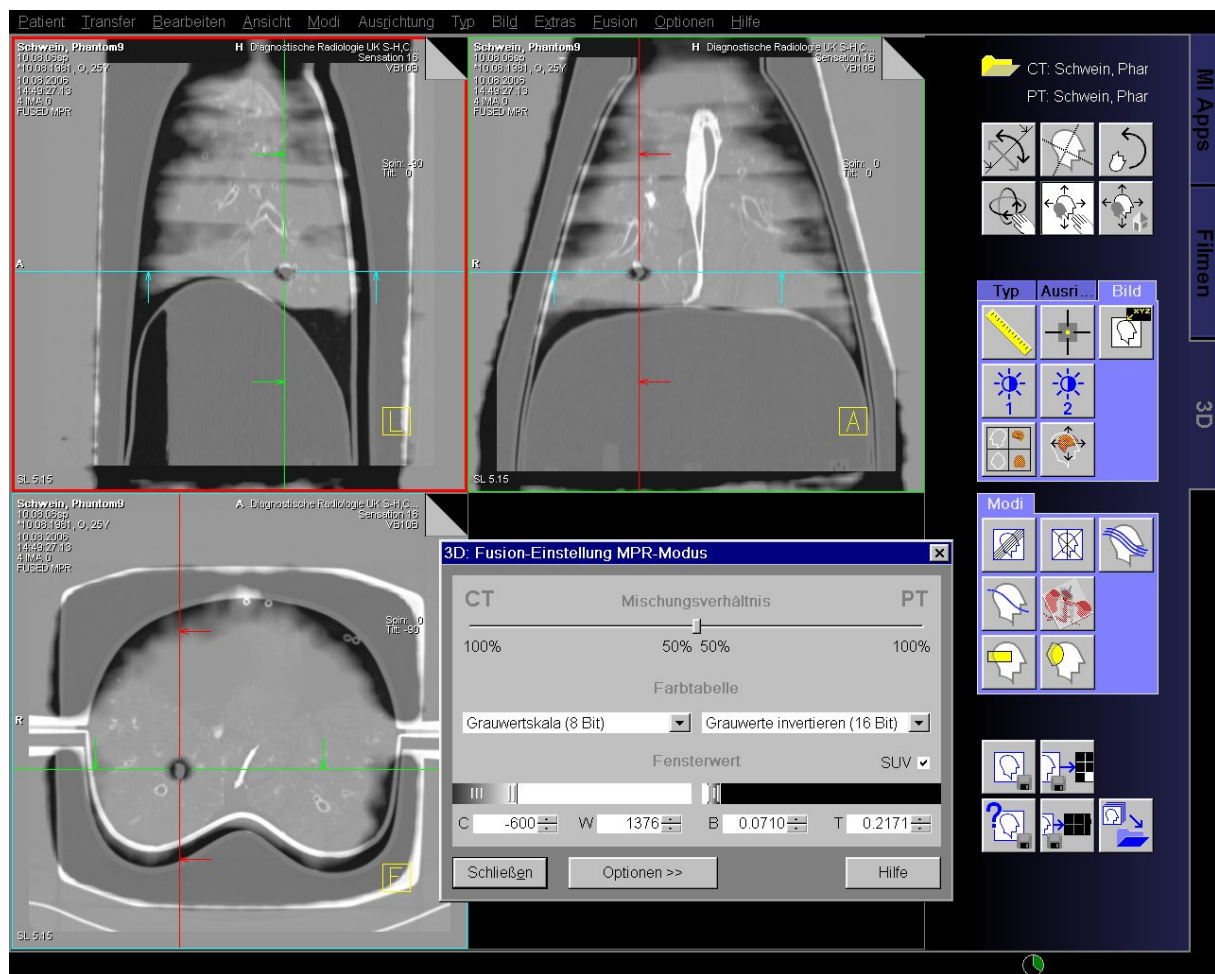
3 = gut sichtbar, sicherer Rundherd

Herd-Nr.	Sichtbarkeit PET [1-3]	SUV max PET	CT [0,1]	injiziertes Volumen [ml]	injizierte Aktivität [kBq]

**Abbildung: 2.5: Auswertungsvorlage.** Durch die Untersucher wurde jeweils die Sichtbarkeitsbewertung von 1 bis 3 sowie der gemessene Maximum Standardized Uptake Value ( $SUV_{max}$ ) in den hellen Feldern dokumentiert. Die unterlegten Felder dienen später der Korrelation mit der Kontrollbildgebung mittels Computertomographie und dem Versuchsprotokoll.

## 2.4.2 Korrelation der Befunde mit Computertomographie und Versuchsprotokoll

Die von den Untersuchern detektierten Nuklidanreicherungen werden im Folgenden anhand des Fusionsdatensatzes, unter Aufsicht eines nuklearmedizinisch fachkundigen Facharztes für diagnostische Radiologie, mit den in der CT nachweisbaren künstlichen Lungenrundherden korreliert (siehe Abb. 2.6). Jede Nuklidanreicherung zählt als Einzelereignis. Die Rundherde können in der CT eindeutig identifiziert werden und ihre Werte für Aktivität und Volumen rückblickend mittels der Injektionsschemata zugeordnet werden.



**Abbildung 2.6: Dokumentationsbeispiel eines Lungenrundherdes.** Darstellung eines Lungenrundherdes als Fusionsbild von Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie.

### 2.4.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgt mittels SPSS-Software (SPSS 15.0 für Windows).

Für beide Untersucher erfolgt stets eine Einzelauswertung. Außerdem werden die Ergebnisse für die Diagnostik von Lungenrundherden mittels PET zusammengefasst und hierfür nur von beiden Untersuchern übereinstimmend mit ausreichender Sicherheit (Sichtbarkeit „2: wenig sicher, eher ein Rundherd“ oder „3: gut sichtbar, sicherer Rundherd“) detektierte Lungenrundherde als richtig positiv gewertet. Nuklidanreicherungen mit subjektiv als unsicher eingeschätzter Sichtbarkeit („1: unsicher, eher kein Rundherd“), die jedoch Lungenrundherden entsprechen, werden mit den in der PET nicht erkannten Rundherden als falsch negative Befunde zusammengefasst. Nuklidanreicherungen, für die sich kein morphologisches Korrelat eines Rundherdes finden lässt, die aber mit „2“ oder „3“ bewertet sind, werden als falsch positiv angesehen. Bei einer Bewertung mit „1“ zählen sie als richtig negativ. Anhand der Vierfeldertafeln werden die Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit berechnet.

Die Berechnung des Kappa-Wertes nach Cohen dient als statistisches Verfahren, um die Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern zu bewerten.

Der Einfluss der Aktivität eines Rundherdes auf dessen Diagnostizierbarkeit wird mittels der logistischen Regression für Rundherde konstanten Volumens von einem Milliliter auf statistische Signifikanz geprüft.

Des Weiteren wird der Zusammenhang zwischen subjektiver Bewertung der Sichtbarkeit und den gemessenen  $SUV_{max}$ -Werten untersucht und anhand des H-Tests nach Kruskal und Wallis überprüft. Hinsichtlich der Frage nach möglicherweise geeigneten Trennwerten des  $SUV_{max}$  zum Nachweis eines Lungenrundherdes im Thoraxmodell, wird für die verschiedenen Sichtbarkeitsstufen jeweils eine Receiver-Operating-Characteristics (ROC-) Kurve erstellt.

Als Signifikanzniveau gilt jeweils eine Fehlerwahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

Die PET- sowie die CT-Untersuchungen am Thoraxphantom lieferten Bilder, die hinsichtlich der Darstellung des Lungengewebes als vergleichbar mit denen menschlichen Lungenparenchyms in der klinischen Routine angesehen werden können. Das Thoraxphantom erweist sich somit als vollständig kompatibel und anwendbar für die nuklearmedizinische Bildgebung mittels PET. Für die Bildgebung mittels Computertomographie war dies bereits durch mehrere Studien bewiesen (Biederer und Heller 2003, Biederer et al. 2003). Die Eignung für szintigraphische Untersuchungen war durch Studien zur Lungenventilation bekannt (Lützen, 2006).

#### 3.1 Häufigkeiten und diagnostische Testgütekriterien

Von den 100 eingebrachten Rundherden konnten alle mittels CT detektiert werden. Mit kugelig bis ellipsoider Morphologie entsprachen sie somit weitestgehend typischen Lungenrundherden mit Durchmessern von 0,8 bis zwei Zentimetern.

Von beiden Untersuchern wurden insgesamt 149 fokale Nuklidmehranreicherungen gesehen und semiquantitativ mittels  $SUV_{max}$  ausgewertet.

Von Untersucher 1 wurden in der PET 58 Rundherde beschrieben, davon waren 15 (7) mit einer Sichtbarkeit von „1: unsicher, eher kein Rundherd“, 20 (11) mit „2: wenig sicher, eher ein Rundherd“ und 23 (22) mit „3: gut sichtbar, sicherer Rundherd“ bewertet worden (in Klammern Anzahl der Rundherde, die in der CT bestätigt werden konnten). Insgesamt wurden 43 Nuklidanreicherungen als Lungenrundherde interpretiert (Sichtbarkeit „2“ oder „3“), von denen sich 33 in der CT bestätigen ließen. Unter den als „gut sichtbar, sicherer Rundherd“ beschriebenen Befunden war nur ein falsch positives Ergebnis. In den Sichtbarkeitskategorien „1“ und „2“ lagen nur in etwa der Hälfte der Fälle Lungenrundherde vor. Eine Übersicht über die Auswertung für Untersucher 1 ist im Anhang unter Diagramm 3.1 aufgeführt.

Untersucher 2 beschrieb 91 Rundherde, wovon 12 (6) mit „1“, 41 (10) mit „2“ und 38 (33) mit „3“ beurteilt worden waren. In 79 Fällen wurde ein Lungenrundherd angenommen (Sichtbarkeit mit mindestens „2“ bewertet). Von den 38 als sichere Rundherde und mit „3“ bewerteten Nuklidanreicherungen fanden sich in fünf Fällen, bei Bewertung der Sichtbarkeit mit „2“ in 31 Fällen keine morphologischen Korrelate. Bei Unsicherheit in der

Bewertung und Entscheidung gegen einen Rundherd (Sichtbarkeit „1“) traf dies in der Hälfte der Fälle zu. Die Darstellung dieser Ergebnisse ist im Anhang unter Diagramm 3.2 einzusehen.

Die Auswertung der Vierfeldertafeln (siehe Tabelle 3.1) ergab für Untersucher 1 eine Testsensitivität von 33 %, eine Spezifität von 44,4 % und eine diagnostische Testgenauigkeit von 34,8 %.

Für Untersucher 2 lagen Sensitivität, Spezifität und Testgenauigkeit bei 43 %, 14,3 % beziehungsweise 34,5 %.

Für beide Untersucher in Übereinstimmung, das heißt bei unabhängigen Entscheidungen beider Untersucher für das Vorliegen eines Rundherdes, waren 26 richtig positive Ergebnisse zu verzeichnen. Sensitivität, Spezifität und Testgenauigkeit betrugen 26 %, 23,3 % und 25,4 %. Die etwas höhere Sensitivität in der Diagnostik von Lungenrundherden für Untersucher 2 ging mit einer stark verminderten Spezifität einher.

Diese Ergebnisse für die Testgütekriterien sind vergleichend in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

**Tabelle 3.1: Vierfeldertafeln für die Diagnostik eines Rundherdes mittels Positronen-Emissions-Tomographien (PET).**

Die Tabelle zeigt die Einzelergebnisse für Untersucher 1 und 2 (A, B) sowie für beide Untersucher bei übereinstimmender Interpretation einer Nuklidanreicherung als Rundherd. Die Kontrolle erfolgte mittels Computertomographie (CT).

*\* Mittelwert aus richtigerweise mit „1“ in der PET bewerteten Nuklidanreicherungen (U1: 8, U2: 6 richtig negative Ereignisse)*

**A**

Untersucher 1	PET positiv	PET negativ	Summe
CT positiv	33	67	100
CT negativ	10	8	18
Summe	43	75	118

**B**

Untersucher 2	PET positiv	PET negativ	Summe
CT positiv	43	57	100
CT negativ	36	6	42
Summe	79	63	142

**C**

Beide Untersucher in Übereinstimmung	PET positiv	PET negativ	Summe
CT positiv	26	74	100
CT negativ	23	7*	30
Summe	49	81	130

**Tabelle 3.2: Übersicht über die ermittelten Testgütekriterien.** Alle Angaben in Prozent.

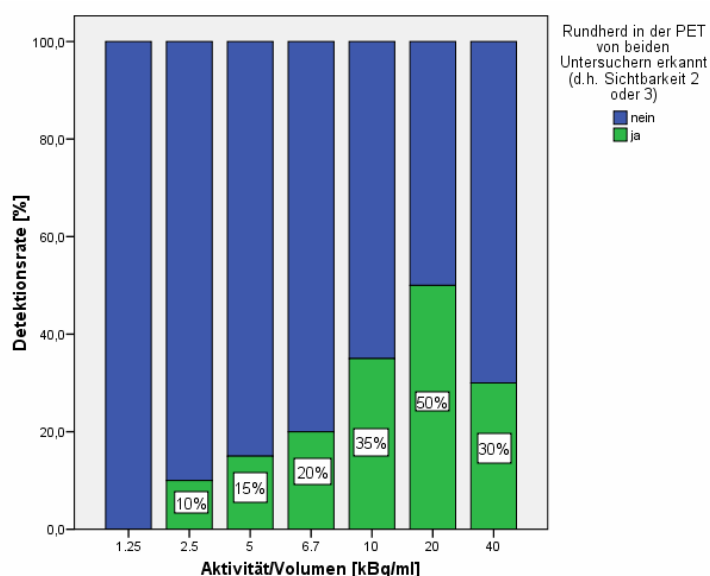
	Untersucher 1	Untersucher 2	Beide Untersucher in Übereinstimmung
Sensitivität	33,0	43,0	26,0
Spezifität	44,4	14,4	23,3
Genauigkeit	34,8	34,5	25,4

## 3.2 Diagnostizierbarkeit der Lungenrundherde in der Positronen-Emissions-Tomographie

### 3.2.1 Diagnostizierbarkeit in Abhängigkeit von Aktivität und Aktivitätskonzentration (Volumen)

Von beiden Untersuchern wurden 26 Rundherde übereinstimmend in der PET korrekt als solche diagnostiziert. Gemäß ihrer Aktivitätskonzentration setzten sich diese wie folgt zusammen: ein Rundherd mit 2,5 kBq/ml, drei Rundherde mit 5 kBq/ml, zwei mit 6,7 kBq/ml, sieben mit 10 kBq/ml, zehn mit 20 kBq/ml und drei mit 40 kBq/ml. Keiner der Rundherde mit einer Aktivitätskonzentration von 1,25 kBq/ml war übereinstimmend sicher diagnostiziert worden.

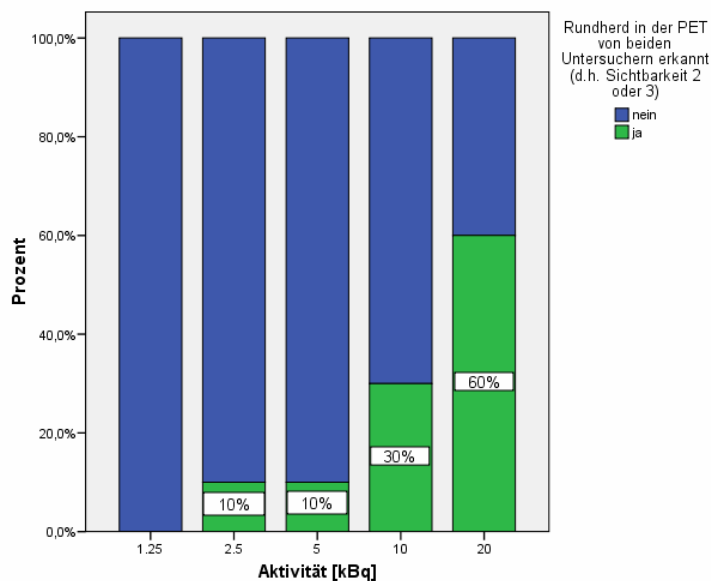
Unter Berücksichtigung der verschiedenen Gruppengrößen ergab sich für die Rundherde mit 20 kBq/ml die höchste Detektionsrate von 50 %, gefolgt von Rundherden mit 10 kBq/ml (35 %) und 40 kBq/ml (30 %) (siehe Abbildung 3.3). Diese Rangfolge der am häufigsten detektierten Rundherde bestätigte sich bei Betrachtung der Einzelergebnisse der Untersucher (siehe im Anhang Abbildung 3.4). Untersucher 1 diagnostizierte nur aus der Gruppe mit einer Aktivitätskonzentration von 20 kBq/ml mehr als die Hälfte der Rundherde. Untersucher 2 erreichte hohe Detektionsraten von 70 %, 65 % und 60 % in den Gruppen mit 20, 10 und 40 kBq/ml.



**Abbildung 3.3: Detektionsraten der übereinstimmend diagnostizierten Rundherde.** Prozentualer Anteil der von beiden Untersuchern übereinstimmend sicher gefundenen Rundherde je Aktivitätskonzentration.

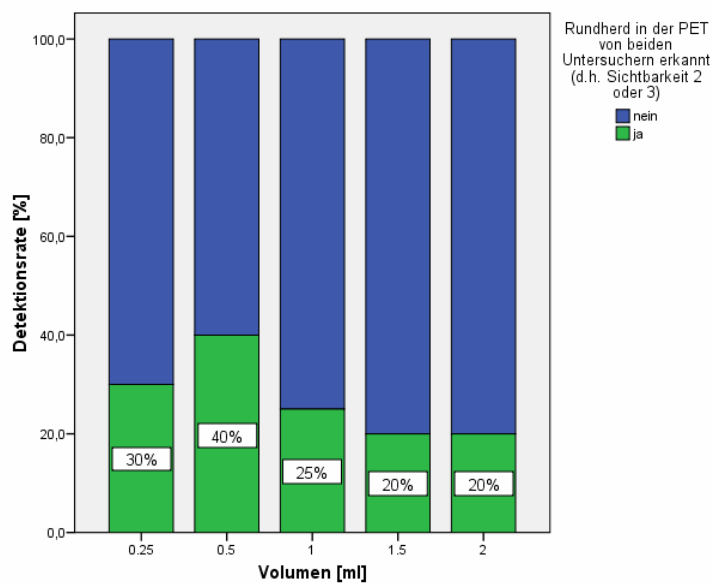


Hinsichtlich der absoluten Aktivitäten zeigte sich, dass erst bei Werten ab 10 kBq der Anteil der detektierbaren Lungenrundherde pro Gruppe mindestens 30% betrug. Die Steigerung der Aktivität von 10 auf 20 kBq bewirkte einen weiteren Anstieg der Diagnoserate um etwa 30 %, sowohl für beide Untersucher in Übereinstimmung als auch in den Einzelergebnissen. Von den Rundherden mit 20 kBq wurden 60 % übereinstimmend in der PET diagnostiziert, von den Untersuchern einzeln 70 % (U1) bzw. 80 % (U2). Die Ergebnisse sind im Diagramm 3.5 veranschaulicht. Die Einzelergebnisse für Untersucher 1 und 2 finden sich im Anhang unter Abbildung 3.6.



**Abbildung 3.5: Anteil der übereinstimmend sicher gefundenen Rundherde pro Aktivitätsgruppe.**

Die gefundenen Rundherde wurden anschließend unter Berücksichtigung der Aktivitätskonzentration (kBq/ml) hinsichtlich ihrer Volumina unterteilt (siehe Abbildung 3.7 beziehungsweise Diagramm 3.8 im Anhang). Die höchste Detektionsrate pro Gruppe ergab sich für die Rundherde mit 0,5 ml Volumen, von denen 40 % von beiden Untersuchern übereinstimmend und sicher als Lungenrundherde beurteilt wurden. Untersucher 1 detektierte die Hälfte der Rundherde mit einem Volumen von 0,5 ml. Untersucher 2 konnte je 60 % der Rundherde mit 0,5 und 0,25 ml Volumen diagnostizieren.



**Abbildung 3.7: Anteil der von beiden Untersuchern übereinstimmend diagnostizierten Rundherde je Volumen.**

### 3.2.2 Statistische Auswertung

Die bessere Diagnostizierbarkeit von Rundherden mit größeren Aktivitäten wurde mittels der logistischen Regression objektiviert und das statistisch valide Ergebnis in dieser Arbeit bestätigt ( $p = 0,001$ ). Hierfür wurden nur die Rundherde mit einem konstanten Volumen von einem Milliliter berücksichtigt ( $n = 60$ ). Als Maß für den isolierten Einfluss der Aktivität auf die Diagnostizierbarkeit eines Lungenrundherdes mittels PET wurde für die Aktivität ein Exponent(B) von 1,19 ermittelt. Der Regressionskoeffizient betrug 0,174. Das somit berechnete Modell wurde auf seine Anwendbarkeit geprüft (*model fit*) und eine korrekte Vorhersage für 78,3 % der Fälle ermittelt. Die Tabellen 3.3 A und B geben eine Übersicht über diese Ergebnisse.

**Tabelle 3.3: logistische Regressionsanalyse für die Beziehung zwischen der abhängigen Variable „Rundherd in der PET von beiden Untersuchern erkannt“ und der unabhängigen Variable „Aktivität“.**

A Übersicht der Ergebnisse der logistischen Regression.  
Sig. Signifikanzniveau ( $p$ ), Exp (B) Effektkoeffizient

**Logistische Regressionsanalyse**

		Regressions koeffizientB	Sig.	Exp(B)
Schritt 1	Akt	,174	,001	1,190
	Konstante	-2,751	,000	,064

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Akt.

B Übersicht über die in die logistische Regressionsanalyse einfließenden Fälle, das Maß der Vorhersagbarkeit durch das berechnete Modell (*model fit*) und die Probe der Übertragbarkeit auch auf die nicht in die Berechnung einbezogenen Fälle.

**Klassifizierungstabelle<sup>d</sup>**

Beobachtet		Vorhergesagt					
		Ausgewählte Fälle <sup>a</sup>			Nicht ausgewählte Fälle <sup>b,c</sup>		
		Rundherd bei PET von beiden Untersuchern erkannt (d.h. Sichtbarkeit 2 oder 3)		Prozentsatz der Richtigen	Rundherd bei PET von beiden Untersuchern erkannt (d.h. Sichtbarkeit 2 oder 3)		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja		nein	ja	
Schritt 1	Rundherd bei PET von beiden Untersuchern erkannt (d.h. Sichtbarkeit 2 oder 3)	41	4	91,1	29	0	100,0
	nein	9	6	40,0	11	0	,0
	Gesamtprozentsatz			78,3			72,5

a. Ausgewählte Fälle Volumen [ml] EQ 1

b. Nicht ausgewählte Fälle Volumen [ml] NE 1

c. Einige der nicht ausgewählten Fälle werden nicht klassifiziert, weil es entweder fehlenden Werte bei den unabhängigen Variablen oder kategoriale Variablen mit Werten außerhalb des Bereichs der gewählten Fälle gibt.

d. Der Trennwert lautet ,500

Da für einige Analysen die Ergebnisse beider Untersucher als unabhängige Konsensus-Entscheidungen zusammengefasst worden waren, wurde das Maß der Übereinstimmung nach Cohen bestimmt. Die dazugehörige Kreuztabelle zeigt Tabelle 3.4. Das Ergebnis lag mit einem Wert für Kappa = 0,39 nur knapp unter dem Grenzwert für eine deutliche Übereinstimmung. Definitionsgemäß sprechen Werte von 0,1 bis 0,40 für eine „schwache“, von 0,41 bis 0,60 für eine „deutliche“, und Werte größer als 0,61 für eine „starke“ Übereinstimmung.

Hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen das Vorliegen eines Rundherdes konnte ein Kappa von 0,50 ermittelt werden, was für eine deutliche Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern bei der diagnostischen Beurteilung sprach.

**Tabelle 3.4: Kreuztabelle für die Berechnung der Übereinstimmung zwischen den Untersuchern.** Es wurden nur die tatsächlich injizierten Lungenrundherde berücksichtigt (n = 100).

**A Häufigkeiten der verschiedenen Sichtbarkeitskategorien je Untersucher.**

**Kreuztabelle Bewertungen der Sichtbarkeit durch Untersucher 1 und 2**

Anzahl		Sichtbarkeitsbewertung durch Untersucher 2				Gesamt
		nicht detektiert	unsicher, eher kein Rundherd	wenig sicher, eher ein Rundherd	gut sichtbar, sicherer Rundherd	
Sichtbarkeitsbewertung durch Untersucher 1	nicht detektiert	44	3	5	8	60
	unsicher, eher kein Rundherd	3	0	1	3	7
	wenig sicher, eher ein Rundherd	2	2	2	5	11
	gut sichtbar, sicherer Rundherd	2	1	2	17	22
Gesamt		51	6	10	33	100

**B Häufigkeiten in der übereinstimmenden Entscheidung für oder gegen das Vorliegen eines Rundherdes.**

**Kreuztabelle Rundherd in der PET nach Untersucher 1 und 2**

Anzahl		Rundherd in der PET nach U2		Gesamt
		kein Rundherd	Rundherd	
Rundherd in der PET nach U1	kein Rundherd	50	17	67
	Rundherd	7	26	33
Gesamt		57	43	100

### 3.3 Semiquantitative Analyse mittels Maximum Standardized Uptake Value und statistische Auswertung

Die Auswertung hinsichtlich der gemessenen Standardized Uptake Values ( $SUV_{max}$ ) erfolgte unter Betrachtung aller registrierter  $SUV_{max}$  als Einzelereignisse ( $n = 149$ ). Die Werte lagen in dieser Studie zwischen 0,06 und 0,93. Der Median für die Sichtbarkeitskategorie „unsicher, eher kein Rundherd“ lag bei 0,17 (Mittelwert 0,18), während für die Kategorien „wenig sicher, eher ein Rundherd“ und „gut sichtbar, sicherer Rundherd“ Mediane von 0,24 beziehungsweise 0,26 errechnet wurden (Mittelwerte 0,23 beziehungsweise 0,30). Wie erwartet gingen höhere  $SUV_{max}$ -Werte häufiger mit einer subjektiv als besser empfundenen Sichtbarkeit einher. Die Streuung der Messwerte innerhalb jeder Kategorie war jedoch zu groß, um von statistisch signifikanten Ergebnissen zu sprechen. Wie aus den Boxplots in Abbildung 3.9. ersichtlich, blieben die Minima über alle Sichtbarkeitskategorien hinweg etwa gleich.

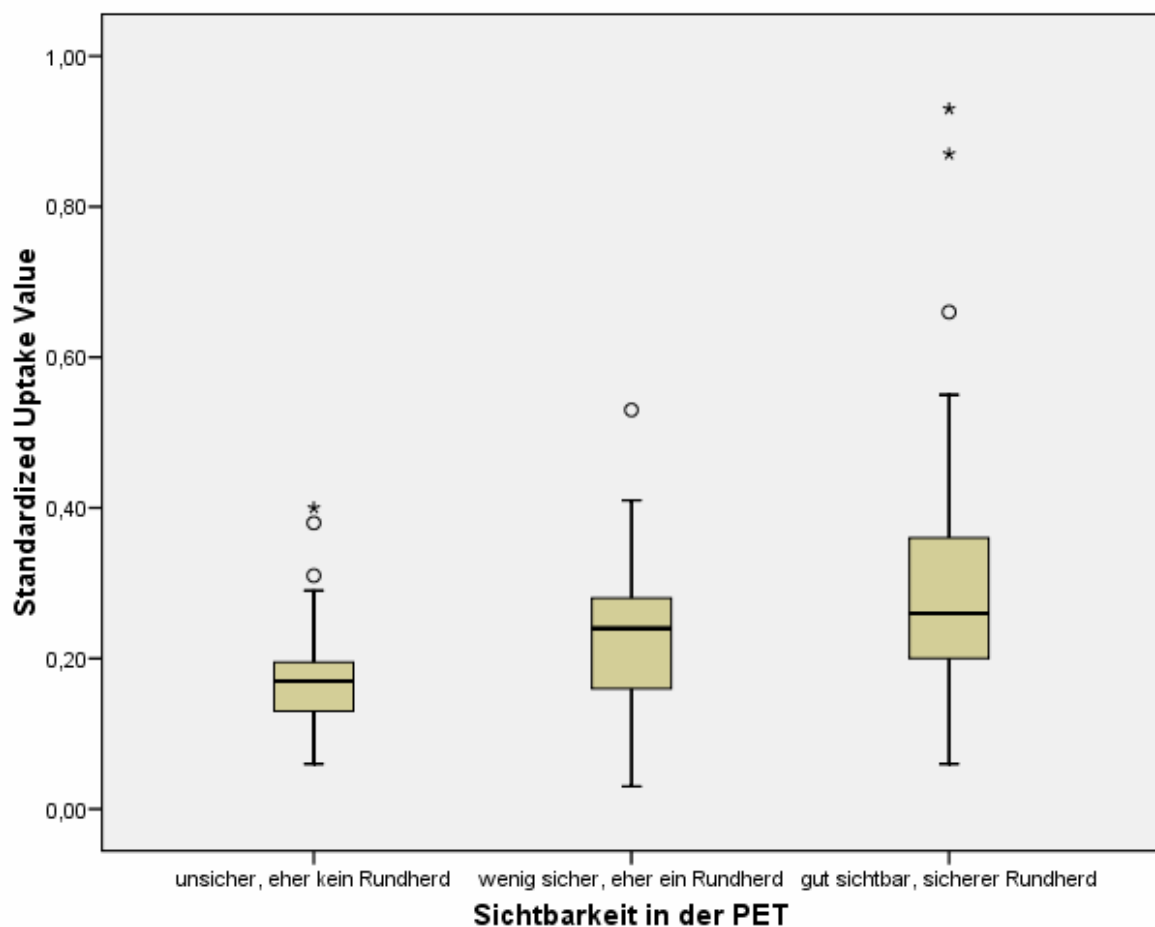


Abbildung 3.9: Boxplot-Diagramm der gemessenen  $SUV_{max}$  für die jeweils zugeordneten Sichtbarkeitskategorien.

Weiterhin wurde ein eventueller Zusammenhang zwischen den Messwerten für  $SUV_{max}$  und dem Vorliegen eines wahren Rundherdes geprüft. Bei gleicher subjektiver Bewertung gingen die falsch positiven Ereignisse eher mit größeren  $SUV_{max}$ -Werten einher als die richtig positiven. Die Mediane des  $SUV_{max}$  für falsch positive Nuklidanreicherungen lagen in der Größenordnung der Mediane richtig positiver Ereignisse der nächst höheren Sichtbarkeitskategorie. Ein hoher  $SUV_{max}$  schien im Zweifel die Untersucher eher zu einer Fehleinschätzung und zu einer tendenziell höheren Sichtbarkeitsbeurteilung geleitet zu haben. Insgesamt ließ sich kein Unterschied zwischen den  $SUV_{max}$  der echten Lungenrundherde und der falsch positiven Nuklidanreicherungen in der PET feststellen. Die Ergebnisse sind im Anhang in den Abbildungen 3.10 und 3.11 veranschaulicht.

Eine unterschiedliche Verteilung der Messwerte für  $SUV_{max}$  auf die verschiedenen Sichtbarkeitskategorien wurde anhand des H-Tests nach Kruskal und Wallis geprüft und bestätigt ( $p < 0,001$ ).

Ob man im Umkehrschluss von bestimmten  $SUV_{max}$ -Werten auf das wahre Vorhandensein eines Rundherdes schließen könne, wurde mittels Receiver-Operating-Characteristics (ROC-) Kurven für jede Gruppe der drei Sichtbarkeitskategorien untersucht. Die Ergebnisse sind im Anhang in Abbildung 3.12 A-C ersichtlich. Bei Bewertung der Sichtbarkeit mit „3“ kam es zu keinem signifikanten Ergebnis ( $p = 0,327$ ). Für die mit „1“ oder „2“ bewerteten Fälle ( $p = 0,012$  bzw.  $p = 0,007$ ) verliefen die ROC-Kurven unterhalb der Referenzlinien. Bei subjektiver Unsicherheit, ob es sich bei einer Nuklidanreicherung um einen Rundherd handelt oder nicht, gingen höhere Werte des  $SUV_{max}$  nicht mit der höheren Wahrscheinlichkeit für den Nachweis eines echten Lungenrundherdes einher. In dieser Studie lieferte der  $SUV_{max}$  keine diagnostische Entscheidungshilfe und die subjektive qualitative Bewertung der Untersucher blieb das beste Verfahren für die Diagnostik von Lungenrundherden im Thoraxmodell mittels PET.

## 4 Diskussion

### 4.1 Bewertung der Ergebnisse

Die hier ermittelten Werte für Sensitivität, Spezifität und Testgenauigkeit für die Diagnostik artifizierlicher Lungenrundherde mittels FDG-PET sind niedriger, als die in der Literatur veröffentlichten Werte klinischer Studien. Sensitivitäten werden dort häufig über 90 % angegeben, während Werte für Spezifität und Testgenauigkeit um etwa 80 % liegen (Gambhir et al. 2001; Gould et al. 2001). In klinischen Studien werden positive Ergebnisse in der FDG-PET jedoch meist auf die korrekte Dignitätsbewertung von Rundherden bezogen, die im Rahmen anderer radiologischer Untersuchungen, meist durch Computertomographie, diagnostiziert und als unklar beschrieben wurden. Angaben zu Sensitivität oder Spezifität, die sich rein auf die Detektierbarkeit von Aktivitätskonzentrationen beziehen, liegen auch aus Phantomstudien kaum vor. Dort werden meist nur Einzelbefunde zur generellen Sichtbarkeit bestimmter Aktivitäten angegeben (Souvatzoglou et al. 2007, Coleman et al. 1999). Somit fehlen uneingeschränkt vergleichbare Werte für die Testgütekriterien in der Literatur.

Die niedrigen Werte für Sensitivität, Spezifität und Testgenauigkeit in dieser Studie sind zum Teil auch methodisch im Studiendesign begründet. So stehen einer großen Zahl falsch negativer Ergebnisse keine richtig negativen Ergebnisse gegenüber. Ein möglicher Ansatz, um dies in weiteren Studien zu ändern und die Fallzahl der richtig negativen Ereignisse zu erhöhen, wäre beispielsweise das Freilassen definierter Lungenabschnitte oder –lappen. Eine weitere Möglichkeit zeigt eine MRT-Studie von Biederer et al., bei dem Rundherde nach Größen in Gruppen unterteilt und die Unterlappen als Bereiche für richtig negative Ergebnisse definiert wurden (Biederer et al. 2003). Für die Untersuchung mittels FDG-PET ist dieses Verfahren jedoch nicht übertragbar.

Die Angaben der Testgütekriterien für beide Untersucher im Konsens erscheinen in sofern problematisch, als dass nur die richtig positiven Ergebnisse als wahre Konsensentscheidung angegeben sind. Die 74 falsch negativen Ergebnisse enthalten hingegen auch 24 Fälle, in denen nur ein Untersucher den Rundherd nicht erkannte. Die Zusammenfassung als übereinstimmende Entscheidung erfolgte dennoch, um die Aussage zur Sichtbarkeit eines Rundherdes stärker zu objektivieren. Die Testgütekriterien erscheinen jedoch daher wenig aussagekräftig und schlecht vergleichbar mit Werten aus der Literatur.

Die tatsächliche Qualität des Studiendesigns zeigt sich in der signifikanten Zunahme der Detektionsraten bei steigender Aktivität der Rundherde.

Für eine relativ sichere Identifizierung der Lungenrundherde erscheint eine Aktivität von zehn kBq, für eine gute Diagnostizierbarkeit in mehr als der Hälfte der Fälle eine Aktivität von 20 kBq ausreichend. Auch mit zunehmender Aktivitätskonzentration steigt die Detektionsrate. Artifizielle Rundherde sind ab zehn kBq/ml in mindestens einem Drittel der Fälle detektierbar, während die beste Sichtbarkeit in dieser Studie bei einer Konzentration von 20 kBq/ml gegeben ist. Typische Aktivitätskonzentrationen für Tumorgewebe der Lunge liegen bei Werten zwischen 18,5 und 96,2 kBq/ml (Mittelwert 38,4 kBq/ml) (Coleman et al. 1999). Insofern erscheint es wichtig, gerade diesen unteren Bereich der klinisch erhobenen Werte in unserer Studie abgebildet zu haben, und die gute Detektierbarkeit für Rundherde dieser Aktivitätskonzentrationen im Thoraxmodell bestätigen zu können. Andere Phantomstudien verwenden meist ausschließlich am oben beschriebenen Mittelwert orientierte Konzentrationen von etwa 40 kBq/ml für die Simulation von Rundherden (Souvatzoglou et al. 2007, Pevsner et al. 2005, Coleman et al. 1999). Gemäß des Zieles, die unteren Schwellenwerte für die Detektierbarkeit von Lungenrundherden zu ermitteln, wurde dieser Mittelwert als Maximalwert gewählt. Die in unserer Studie, entgegen der Erwartung, wieder rückläufige Detektionsrate bei 40 kBq/ml könnte durch das sehr kleine Volumen dieser Rundherde bedingt sein (zehn kBq pro 0,25 ml). Es ist anzunehmen, dass bei Injektion derart kleiner Mengen ein relativ großer Anteil im Spritzenkonus und der Kanüle verbleibt. Die applizierte Gesamtaktivität und auch das tatsächlich eingebrachte Volumen dieser Rundherde lagen daher möglicherweise tiefer. Zudem lässt bei kleinen Rundherden der Partialvolumeneffekt die Aktivität eines Rundherdes zusätzlich geringer erscheinen (Soret et al. 2007), was die Sichtbarkeit zusätzlich reduziert.

Neben den Aktivitätskonzentrationen erscheinen auch die resultierenden Quotienten aus Rundherd- und Hintergrundaktivität geringer als in den bereits genannten Phantomstudien (Quotienten in dieser Studie von 0,3:1 bis 9,3:1, gegenüber dem meist üblichen Quotienten von 8:1). Die Höhe dieses Quotienten wirkt sich ebenfalls auf die Detektierbarkeit von Rundherden aus. So zeigen Zhang et al. (2000), dass Rundherde mit 22,5 mm Durchmesser (entspricht etwa einem Volumen von sechs ml) bereits bei einem Quotienten von 2:1 sichtbar sind, während kleine Rundherde mit 6,3 mm Durchmesser (etwa 1,3 ml) erst ab einem Quotienten von 9,6:1 gesehen werden. Generell sind die von uns ermittelten Detektionsschwellen somit vereinbar mit diesen Ergebnissen. Da Zhang et al. ein einfaches Zylindermodell verwendeten, könnten die dort erhobenen Minimalwerte der kleinsten, in der PET sichtbaren Durchmesser, unter Anwendung des Thoraxphantoms, unter realistischeren Bedingungen weiter überprüft werden. In dieser Studie konnte kein signifikanter Einfluss der



Aktivitätskonzentration unter Berücksichtigung des Volumens auf die Detektierbarkeit gezeigt werden. Es gab lediglich die Tendenz einer besseren Sichtbarkeitsrate für kleinere Rundherde, was zunächst im Widerspruch zu anderen Ergebnissen steht. De Wever et al. (2007) und Aquino et al. (2006) beschreiben einen eingeschränkten diagnostischen Nutzen der FDG-PET bei kleinen Lungenrundherden (Durchmesser kleiner als zwölf Millimeter). Demgegenüber steht eine Studie von Herder et al. (2004), die eine gleich bleibend hohe Testgenauigkeit der FDG-PET auch für Rundherde mit Durchmessern kleiner oder gleich zehn Millimetern zeigt. Es bleibt zu untersuchen, ob der bei uns ermittelte Trend unter Verwendung konstanter Aktivitätskonzentrationen bestätigt werden kann oder sich alleine durch die größeren Aktivitätskonzentrationen der kleineren Rundherde erklären lässt.

Die Analyse des  $SUV_{max}$  ergab keine Verwertbarkeit als diagnostische Entscheidungshilfe für oder gegen das Vorliegen eines Lungenrundherdes, was mit Ergebnissen anderer Studien vereinbar ist. Lange Zeit war es das Bestreben, den SUV als semiquantitatives Maß für eine objektivere Analyse der PET nutzen zu wollen. Es zeigt sich bisher jedoch auch in klinischen Studien kein Vorteil der semiquantitativen gegenüber der qualitativen Analyse (Christensen et al. 2006, Hashimoto et al. 2006, Kim et al. 2007). Auch ein lange Zeit diskutierter Trennwert für Malignität von 2,5 erscheint in neueren Studien, vor allem für die Beurteilung kleinerer Rundherde, nicht uneingeschränkt anwendbar (Lowe et al. 1994, Khalaf et al. 2008). Je nach Entität des malignen Tumors ist der Glukosemetabolismus sehr unterschiedlich. So zeigen unter den Bronchialkarzinomen die Adenokarzinome eine höhere Wachstumsrate und einen deutlich höheren Glukosestoffwechsel als beispielsweise gut differenzierte neuroendokrine Karzinome oder das bronchoalveoläre Karzinom (Erasmus et al. 1998, Higashi et al. 1998). Außerdem werden ebenso technische und gerätespezifische Faktoren diskutiert, die die Höhe des gemessenen  $SUV_{max}$  beeinflussen. So ist bekannt, dass Scannertyp, Algorithmen der Bildrekonstruktion, aber auch die Definition der Region of Interest (ROI) und das Bildrauschen die Messwerte verändern können (Boellaard et al. 2004, Soret et al. 2007). Auch der starke Einfluss des Partialvolumeneffekts auf die quantitativen Messungen und dessen mögliche Korrektur, beispielsweise unter Verwendung von CT- Volumetrie, sind Gegenstand aktueller Forschung (Hickeson et al. 2002). Die kontroverse Diskussion um den SUV wird fortgesetzt. Bisher scheinen sowohl die interinstitutionelle Vergleichbarkeit als auch die Anwendbarkeit zur Diagnostik im klinischen Alltag eingeschränkt.

Die Anwendbarkeit des Thoraxmodells für die nuklearmedizinische Diagnostik mittels FDG-PET wurde im Rahmen dieser Studie belegt und etabliert. Das Studienziel, die diagnostische Schwelle in der FDG-PET für artifizielle Lungenrundherde zu ermitteln, konnte erreicht werden. Die ermittelten Minimalwerte für Aktivität und Aktivitätskonzentration sowie die Größenordnungen, ab welchen von einer relativ sicheren Sichtbarkeit in der FDG-PET ausgegangen werden kann, bilden eine Basis für die Durchführung weiterer Studien in der nuklearmedizinischen Diagnostik. So konnten die gewonnenen Erfahrungen bereits für Untersuchungen mittels Single-Photon-Emissions-Computed-Tomographie (SPECT) und für eine nachfolgende 4D-list-mode-PET/CT- Studie genutzt werden, die mit einem beweglichen Thoraxphantom die physiologische Atembeweglichkeit der Lunge berücksichtigt.

#### **4.2 Methodenkritik des Modellversuchs**

Das Thoraxmodell ermöglicht die standardisierte Erhebung von Untersuchungsdaten bei ausreichend großen Fallzahlen und unter konstanten Bedingungen, ohne dass Patienten oder Versuchstiere unnötiger Strahlung ausgesetzt werden müssen. In dieser Erststudie für die Anwendung des Thoraxphantoms in der Diagnostik mittels FDG-PET konnten 100 artifizielle Lungenrundherde in die Auswertung einfließen. Viele andere klinische Studien müssen meist mit kleineren Fallzahlen durchgeführt werden, was die statistische Aussagefähigkeit einschränkt, oder es müssen über einen langen Zeitraum Patientendaten gesammelt werden (Gambhir et al. 2001). Studien, die auf Daten unterschiedlicher PET-Scanner zurückgreifen, sind in der Auswertung kritisch zu betrachten, vor allem da hinsichtlich des SUV bekannt ist, dass Werte, die an unterschiedlichen Geräten ermittelt werden, nicht unkritisch verglichen werden können (Thie 2004).

Die Injektionstechnik für das Einbringen der artifiziellen Lungenrundherde sowie das optimale Palmitin-Stearin-Lipiodol-Verhältnis, waren im Rahmen zahlreicher radiologischer Studien zu Lungenrundherden ermittelt und etabliert worden (Bolte et al. 2004). Es zeigt sich, dass das Verfahren weitgehend übertragbar ist. Der Zusatz des <sup>18</sup>Fluor erweist sich als unproblematisch und praktikabel. Die Rundherde bilden sich, sowohl in der CT als auch in der FDG-PET, äquivalent zu echten Rundherden ab. Bei einer zu Beginn der Studie durchgeführten Kontrollbiopsie war die realistische Morphologie zusätzlich verifiziert worden. Mit Durchmessern von 0,8 bis etwa zwei Zentimetern lagen die künstlichen Lungenrundherde um den klinisch wichtigen Schwellenwert von einem Zentimeter (Diederich et al. 2002).

Da es sich bei dieser Studie um eine Erststudie zur Etablierung des Thoraxmodells in der nuklearmedizinischen Diagnostik mittels FDG-PET handelt, wurde zunächst ein gleich bleibendes Injektionsschema für alle zehn Versuchsdurchgänge beibehalten. Dies sollte die eindeutige Zuordnung der in der FDG-PET detektierten Nuklidanreicherungen zu deren jeweiligen Aktivitäten und Volumina ermöglichen. Die Gefahr eines Gewöhnungs- und Lerneffektes seitens der Untersucher ist jedoch möglicherweise gegeben. Um dies zu vermeiden, kommen bei nachfolgenden Untersuchungen wechselnde Injektionsschemata im Sinne einer stärkeren Randomisierung zur Anwendung.

Für die Fusion von PET- und CT-Datensatz mittels Software eignet sich das statische Thoraxmodell besonders gut, da sich seine Wandschalen und die Zwerchfellblase stets kongruent abbilden lassen. Allein das kurzzeitige Kollabieren der Lunge zwischen den beiden Untersuchungen, bedingt durch das zwischenzeitliche Unterbrechen des Unterdruckes im Pleuraspalt, führte in einzelnen Fällen zu Verschiebungen der Lungen um einige Millimeter. Dies ist vergleichbar mit Abweichungen, wie sie bei der Patientenuntersuchung durch Atembewegungen und/oder Umlagerung beziehungsweise Bewegung hervorgerufen werden können (Reinhardt et al. 2006). Durch eine mobile Absaugvorrichtung, beziehungsweise durch die Untersuchung an einem kombinierten PET/CT-Hybridscanner, ließe sich die Kongruenz der Lungen und damit auch der Rundherde noch optimieren. Bei Patientenuntersuchungen hingegen spielen die Atembewegungen während der FDG-PET-Untersuchung, vor allem für die Abbildung der unteren Lungenabschnitte, eine große Rolle (Hellwig et al. 2001). Hierfür steht zur Simulation von noch realistischeren Untersuchungsbedingungen bereits ein Modell mit hydraulisch beweglichem Zwerchfell zur Verfügung, das die Atemverschieblichkeit des Lungengewebes bei der Ventilation nachempfinden soll.

### **4.3 Ausblick**

Mit der steigenden Verfügbarkeit der PET-Scanner, der immer häufigeren Anwendung in der Onkologie und der zunehmenden Kombination von PET und anderen tomographischen Verfahren der diagnostischen Radiologie scheinen weitere Studien, gerade zur Bildgebung der Lunge, von großer aktueller Bedeutung. Das Thoraxmodell gibt die Möglichkeit zur Erhebung statistisch aussagekräftiger Datenmengen unter konstanten Bedingungen und unter Verwendung der klinisch üblichen Untersuchungsprotokolle. Die Darstellung des Lungengewebes ist realistisch, was die Ergebnisse gut auf die Untersuchungen von Patienten

übertragbar macht. Diese Studie ergibt Minimalwerte für Aktivität und Aktivitätskonzentrationen ausreichend sicher diagnostizierbarer Lungenrundherde im Thoraxphantom. Jedoch stellt sich weiterhin die Frage nach dem genauen Einfluss der Aktivitätskonzentration unter Berücksichtigung des Volumens auf die Detektierbarkeit. Dieser könnte im Folgenden unter konstanten bzw. systematisch variierten Aktivitätskonzentrationen überprüft werden. Die hier ermittelten Detektionsschwellen gelten zunächst nur für das statische Phantom. Der Einfluss von Atembewegung auf die Diagnostizierbarkeit von Lungenrundherden steht im Fokus weiterer Studien und kann anhand eines Phantoms mit hydraulisch beweglicher Zwerchfellblase untersucht werden. Schließlich können systematische Untersuchungen zum  $SUV_{max}$  und seiner Einflussfaktoren helfen, den semiquantitativen Messwert besser nutzbar zu machen. Hierfür wären Untersuchungen zur Messgenauigkeit bzw. der Reproduzierbarkeit des  $SUV_{max}$  sinnvoll, um zunächst innerhalb einer Institution scanner- und protokollspezifische Besonderheiten und Einflussfaktoren zu identifizieren. Für all diese viel versprechenden Folgestudien bilden die Erfahrungen und Ergebnisse, die im Rahmen dieser Studie gesammelt werden konnten, ein gutes und sicheres Fundament.

## 5 Zusammenfassung

Mit fortschreitender technischer Verbesserung werden in der diagnostischen Radiologie immer mehr und immer kleinere Rundherde bei Untersuchungen des Lungengewebes, vor allem mittels Mehrzeilencomputertomographie, beschrieben. Angesichts der großen Inzidenz und der geringen Wahrscheinlichkeit für Malignität gerade bei Lungenrundherden mit Durchmessern kleiner als einen Zentimeter, sind nicht-invasive Untersuchungen für die Abklärung der Dignität nötig. Die Positronen-Emissions-Tomographie mit  $^{18}\text{F}$ -Fluor-Deoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) spielt im diagnostischen Algorithmus für unklare Lungenrundherde eine zunehmende Rolle. In dieser Studie wurde ein bereits in zahlreichen radiologischen, wissenschaftlichen Arbeiten erfolgreich eingesetztes Thoraxmodell erstmals für eine nuklearmedizinische PET-Studie verwendet. Das Thoraxphantom besteht aus zwei doppelwandigen, flüssigkeitsgefüllten Kunststoffschalen. Die künstliche Thoraxhöhle kann Herz-Lungen-Präparate von Schlachtschweinen aufnehmen. Das Lungengewebe wird durch Erzeugung eines Unterdrucks entfaltet. Es besteht die Möglichkeit, über durch Silikonmembranen verschlossene Zugangswege, definierte und mit einer radioaktiven Substanz vermischte artifizielle Rundherde gezielt in das Lungengewebe einzubringen. In dieser Arbeit wurde der Einfluss von absoluter Aktivität und relativer Aktivität bezogen auf das Volumen auf die Diagnostizierbarkeit artifizieller Lungenrundherde mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-Positronen-Emissions-Tomographie untersucht. Außerdem wurde die Möglichkeit einer semiquantitativen Analyse mittels Standardized Uptake Value geprüft.

100 artifizielle Lungenrundherde aus zehn Versuchsdurchgängen konnten in die Studie einfließen. Zwei verblindete Fachärzte befundeten die Lungenaufnahmen der Positronen-Emissions-Tomographie. Alle detektierten Nuklidanreicherungen wurden anhand einer Nominalskala beurteilt und so die Entscheidung für oder gegen das Vorliegen eines Lungenrundherdes gefällt. Für jede Nuklidanreicherung wurde der Maximum Standardized Uptake Value dokumentiert.

Für die Diagnostik von Lungenrundherden im Thoraxmodell mittels Positronen-Emissions-Tomographie wurde unter Berücksichtigung dieses Versuchsaufbaus Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit von 33 %, 44% und 35 % für Untersucher 1, 43 %, 14 % und 35 % für Untersucher 2 sowie 26 %, 23 % und 25 % für beide Untersucher im Konsens ermittelt. Von den Rundherden mit einer Aktivitätskonzentration von 20 kBq/ml wurden stets mehr als die Hälfte richtig diagnostiziert, bei 10 und 40 kBq/ml mindestens ein Drittel. Die kleineren Rundherde mit Volumina von 0,5 ml wurden am häufigsten übereinstimmend

diagnostiziert. Die minimale diagnostizierbare Aktivität lag bei 2,5 kBq. Ab 10 kBq wurde ein Drittel sicher diagnostiziert, bei 20 kBq war die Sichtbarkeit für die Mehrzahl der Rundherde gegeben. Die Signifikanz des Einflusses der Aktivität auf die Diagnostizierbarkeit der Lungenrundherde wurde durch logistische Regressionsanalyse für diese Studie bestätigt ( $p < 0,001$ ). Die gemessenen Maximum Standardized Uptake Values lagen zwischen 0,03 und 0,93. Es fand sich kein signifikanter Unterschied für die Messwerte der verschiedenen Sichtbarkeitskategorien oder zwischen echten Rundherden und falsch positiven Nuklidanreicherungen. Die Receiver Operating Characteristic -Kurven zeigten, dass die semiquantitative Analyse bei subjektiver Unsicherheit keine Entscheidungshilfe für oder gegen das Vorliegen eines Lungenrundherdes bieten kann.

Die Anwendung des Thoraxmodells für die Positronen-Emissions-Tomographie wurde im Rahmen dieser Studie etabliert. Gut sichtbar waren artifizielle Rundherde ab einer Aktivität von über 10 kBq. Aktivitätskonzentrationen von 10 oder 20 kBq/ml bewirkten eine ausreichende Diagnostizierbarkeit. Die Tendenz zur besseren Detektierbarkeit kleinerer Rundherde sollte unter konstanten Aktivitätskonzentrationen überprüft werden. Die qualitative Analyse blieb das beste Verfahren zur Auswertung der Positronen-Emissions-Tomographie bei Verwendung des Thoraxmodells.

Die praktischen Erfahrungen bei der Durchführung dieser Versuche und die Ergebnisse dieser Studie konnten bereits für weitere Versuche mittels Single-Photon-Emissions-Computed-Tomographie und 4D-list-mode-Positronen-Emissions-Tomographie jeweils mit der Computertomographie als Hybridbildgebung genutzt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Acker M. und Burrell S. (2005) Utility of 18F-FDG PET in evaluating cancers of lung. J Nucl Med Technol 2005; 33: 69-74
2. Aquino S., Kuester L., Muse V., Halpern E., Fischman A. (2006) Accuracy of transmission CT and FDG-PET in the detection of small pulmonary nodules with integrated PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 692-696
3. Biederer J. und Heller M. (2003) Artificial thorax for MR imaging studies in porcine heart-lung preparations. Radiology 2003; 226: 250-255
4. Biederer J., Schoene A., Freitag S., Reuter M., Heller M. (2003) Simulated pulmonary nodules implanted in a dedicated porcine chest phantom: sensitivity of MR imaging for detection. Radiology 2003; 227: 475-483
5. Boellard R., Krak N., Hoekstra O., Lammertsma A. (2004) Effects of noise, image resolution and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: A simulation study. J Nucl Med 2004; 45: 1519-1527
6. Bolte H., Müller-Hülsbeck S., Riedel C., Jahnke T., Inan N., Heller M., Biederer J. (2004) Ex-vivo injection technique for implanting solid pulmonary nodules into porcine lungs for multi-slice CT. Fortschr Röntgentr 2004; 176: 1380-1384
7. Christensen J., Nathan M., Mullan B., Hartman T., Swensen S., Lowe V. (2006) Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. AJR 2006; 187: 1361-1367
8. Coleman R., Laymon C., Turkington T. (1999) FDG Imaging of lung nodules: a phantom study comparing SPECT, camera based PET and dedicated PET. Radiology 1999; 210: 823-828
9. Diederich S., Wormanns D., Semik M., Thomas M., Lenzen H., Roos N., Heidel W. (2002) Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of baseline examination in 817 asymptomatic smokers. Radiology 2002; 222: 773-781
10. De Wever W., Meylaerts L., De Ceuninck L., Stroobants S., Verschakelen J. (2007) Additional value of integrated PET-CT in the detection and characterization of lung metastases: correlation with CT alone and PET alone. Eur Radiol 2007; 17: 467-473
11. Erasmus J., McAdams H., Patz E., Coleman R., Ahuja V., Goodman P. (1998) Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. AJR 1998; 170: 1369-1373

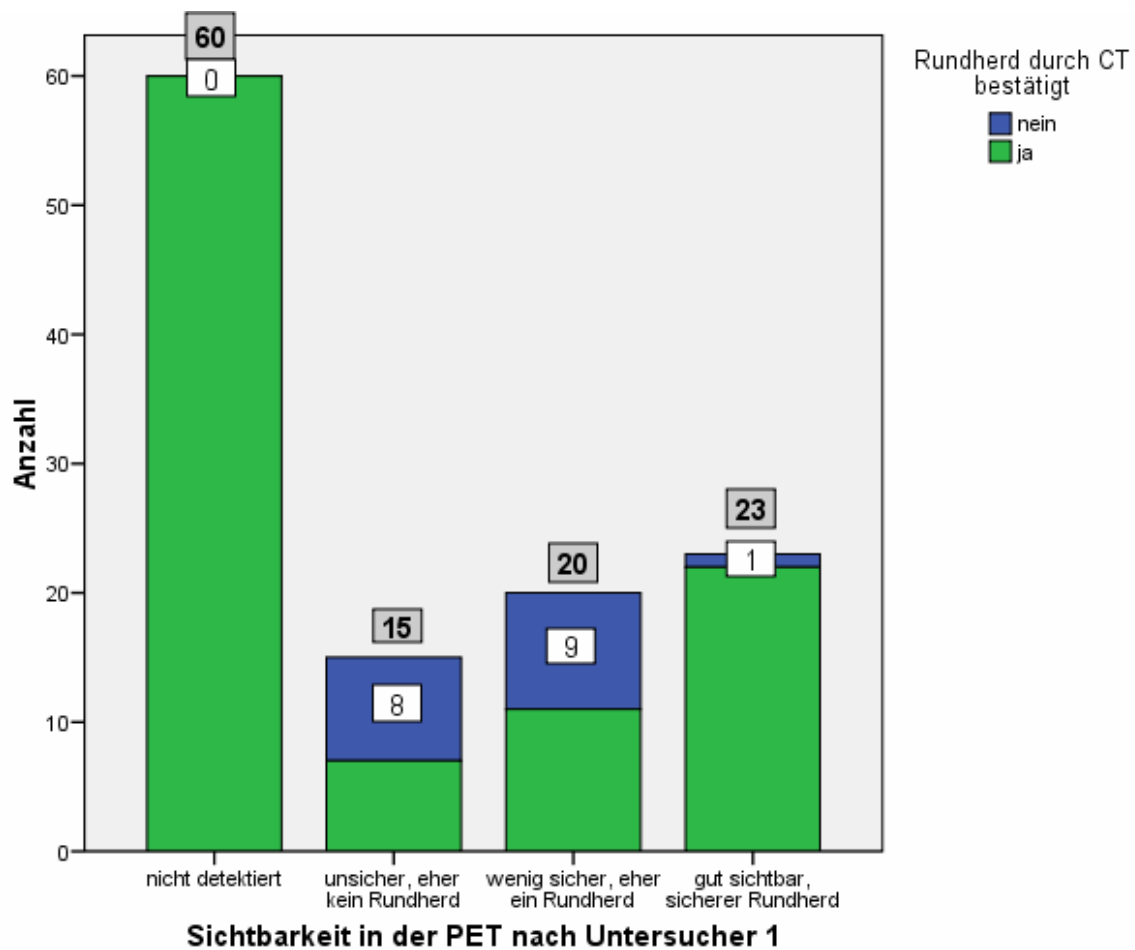
12. Fischer B., Olsen M., Ley C., Klausen T., Mortensen J., Højgaard L., Kristjansen P. (2006) How few cancer cells can be detected by positron emission tomographie? A frequent question addressed by an in vitro study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 697-702
13. Gambhir S., Czernin J., Schwimmer J., Silverman D., Coleman R., Phelps M. (2001) A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: 1S-93S
14. Gould M., Maclean C., Kuschner W., Rydzak C., Owens D. (2001) Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *JAMA* 2001; 285: 914-924
15. Hashimoto Y., Tsujikawa T., Kondo C., Maki M., Momose M., Nagai A., Ohnuki T., Nishikawa T., Kusakabe K. (2006) Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med* 2006; 47: 426-431
16. Hellwig D., Ukena D., Paulsen F., Bamberg M., Kirsch C. (2001) Meta-analysis of the efficiency of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumours. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000. *Pulmologie* 2001; 55: 367-377
17. Herder G., Golding R., Hoekstra O., Comans E., Teule G., Postmus P., Smit E. (2004) The performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1231-1236
18. Hickeson M., Yun M., Matthies A., Zhuang H., Adam L.-E., Lacorte L., Alavi A. (2002) Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1639-1647
19. Higashi K., Ueda Y., Seki H. et al. (1998) Fluorine-18-FDG-PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1016-1020
20. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M. (2008) Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
21. Jeong Y., Yi C., Lee K. (2007) Solitary pulmonary nodules: detection, characterization and guidance for further diagnostic workup and treatment. *AJR* 2007; 188: 57-68
22. Khalaf M., Abdel-Nabi H., Baker J., Shao Y., Lamonica D., Gona J. (2008) Relation between nodule size and 18F-FDG-PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules. *Journal Hemat Oncol* 2008; 1: 13-20



23. Khouri N., Meziane :, Zerhouni E., Fishman E., Siegelman S. (1987) The solitary pulmonary nodule: assessment, diagnosis and management. *Chest* 1987; 91: 128-133
24. Kim S., Allen-Auerbach M., Goldin J., Fuegger B., Dahlbom M., Brown M., Czernin J., Schiepers C. (2007) Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007; 48: 214-220
25. Lowe V., Hoffmann J., DeLong D., Patz E., Coleman R. (1994) Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 1994; 35:1771-1776
26. Lützen, U. *Nuklearmedizin* 2006; 45: A75, V195
27. Pevsner A., Nehmeh S., Humm J., Mageras G., Erdi Y. (2005) Effect of motion on tracer activity determination in CT attenuation corrected PET images: a lung phantom study. *Med Phys* 2005; 32: 2358-2362
28. Reinhardt M., Wiethoelter N., Matthies A., Joe A., Strunk H., Jaeger U., Biersack H.-J. (2006) PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 134-139
29. Schrevels L., Lorent N., Doms C., Vansteenkiste J. (2004) The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 633-643
30. Soret M., Bacharach S., Buvat I. (2007) Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007; 48: 932-945
31. Souvatzoglou M., Ziegler S., Martinez M., Busch R., Dzewas G., Schwaiger M., Bengel F. (2007) Standardised uptake values from PET/CT images: comparison with conventional attenuation-corrected PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 405-412
32. Tan B., Flaherty K., Kazerooni E., Iannettoni M. (2003) The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123: 89S-96S
33. Thie J. (2004) Understanding the standardised uptake value, its methods and implications for usage. *J Nucl Med* 2004; 45: 1431-1434
34. Verboom P., van Tinteren H., Hoekstra O., Smit E., van den Bergh J., Schreurs A., Stallaert R., van Velthoven P., Comans E., Diepenhorst F., van Mourik J., Postmus P., Boers M., Grijseels E., Teule G., Uyl-de Groot C. (2003) Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1444-1449

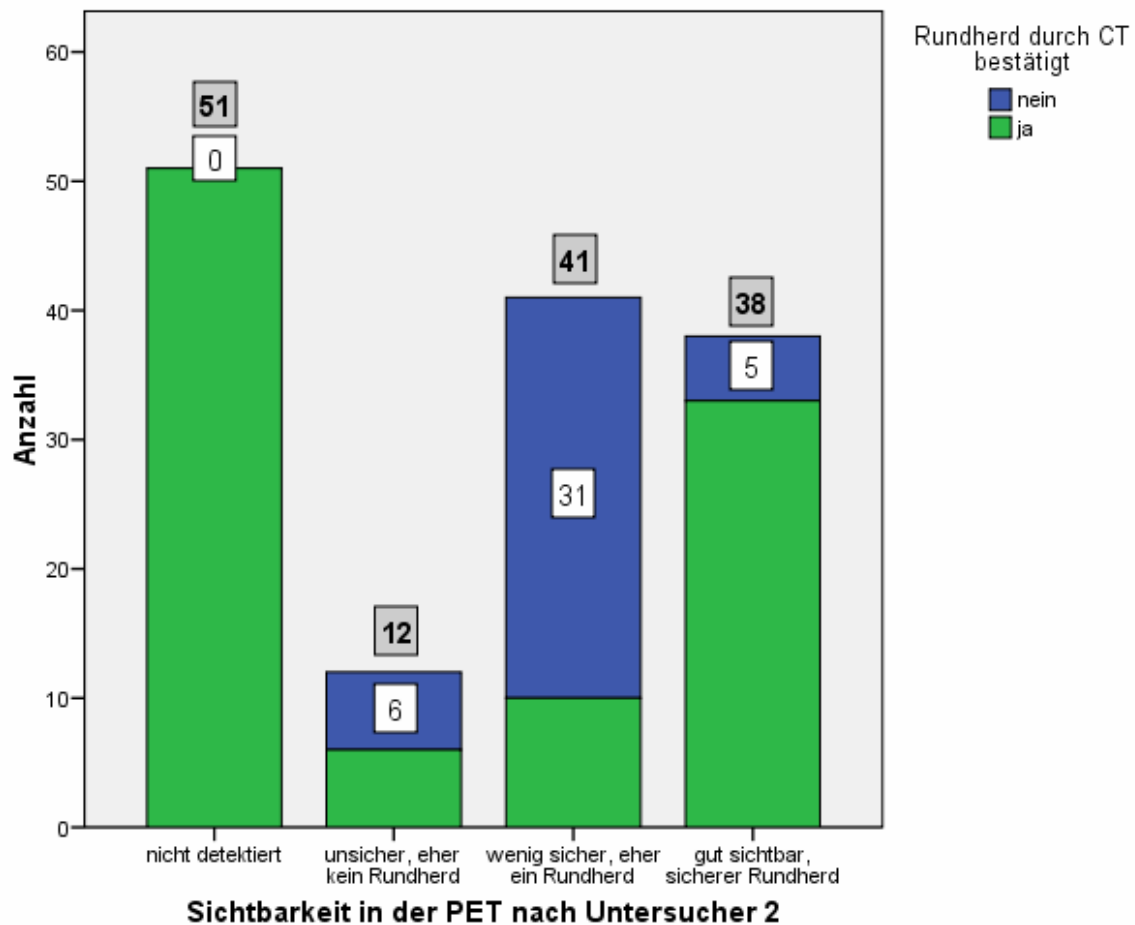
35. Xiu, Y., Bhutani C., Dhurairaj T., Yu J., Dadparvar S., Reddy S., Kumar R., Yang H., Alavi A., Zhuang H. (2007) Dual-time point FDG PET imaging in the evaluation of pulmonary nodules with minimally increased metabolic activity. Clin Nucl Med 2007; 32: 101-105
36. Zhang H., Inoue T., Alyafei S., Tian M., Oriuchi N., Ichikawa A., Matsubara K., Endo K. (2000) Fundamental study of hot spot detectability in 3-dimensional positron emission tomography. Annals Nucl Med 2000; 14: 279-284
37. Zhang H., Inoue T., Tian M., Alyafei S., Oriuchi N., Khan N., Li S., Endo K. (2001) A basic study on lesion detectability for hot spot imaging of positron emitters with dedicated PET and positron coincidence gamma camera. Annals Nucl Med 2001; 15: 301-306

## 7 Anhang



**Abbildung 3.1: Übersicht über die Auswertung der PET durch Untersucher 1.**

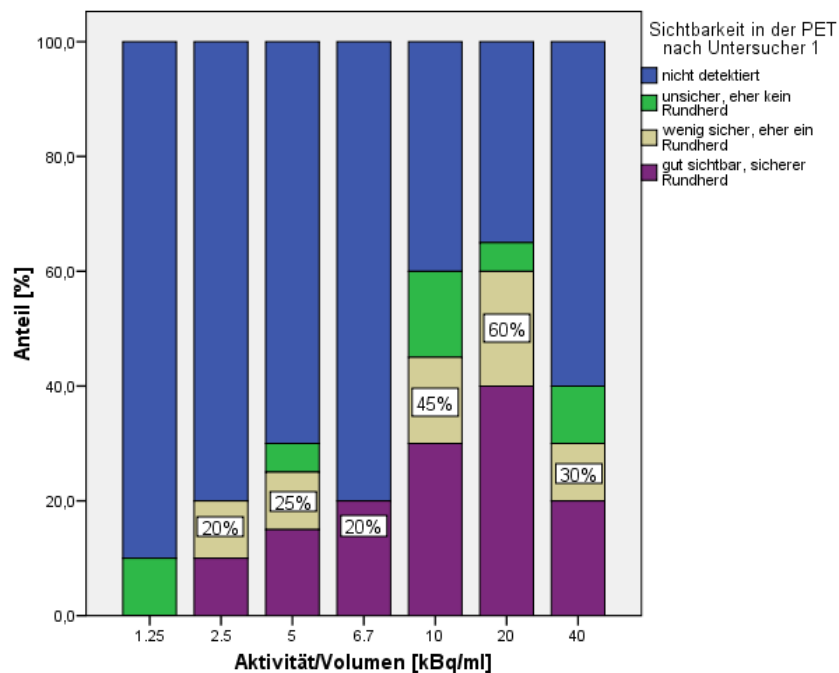
Die Darstellung zeigt die Anzahl der in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) beschriebenen Nuklidanreicherungen je Sichtbarkeitskategorie sowie deren Bestätigung als Lungenrundherd mittels Computertomographie (CT). Die weiß unterlegten Werte geben die Anzahl der falsch positiv in der PET beschriebenen Nuklidanreicherungen an, die grau unterlegten Werte die Summe der insgesamt beschriebenen Nuklidanreicherungen pro Sichtbarkeitskategorie.



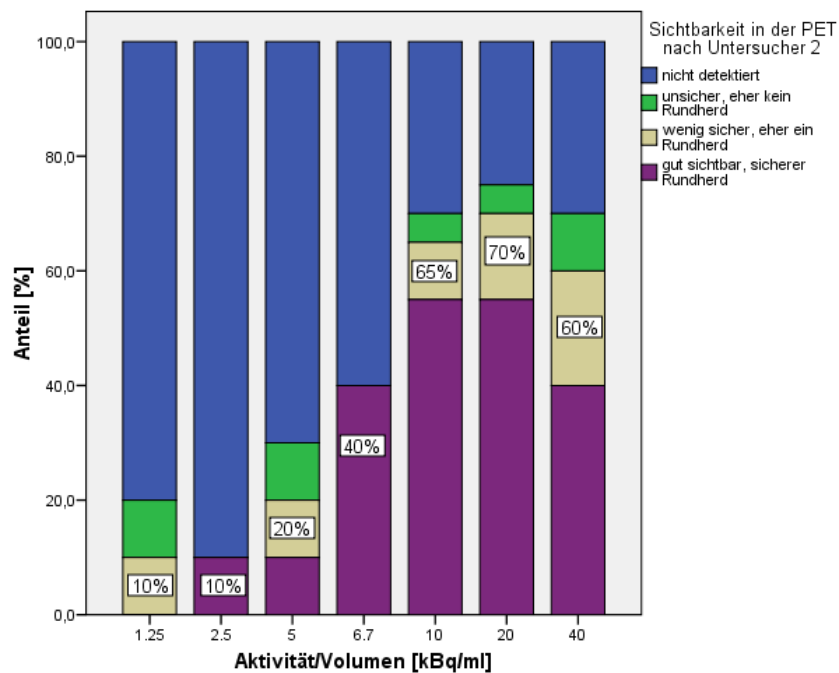
**Abbildung 3.2: Übersicht über die Auswertung der PET durch Untersucher 2.**

Anzahl der in der PET gesehenen Nuklidanreicherungen je Sichtbarkeitskategorie und deren Bestätigung als Lungenrundherd mittels CT. Die weiß unterlegten Werte geben die Anzahl der falsch positiv in der PET beschriebenen Nuklidanreicherungen an, die grau unterlegten Werte die Summe der insgesamt beschriebenen Nuklidanreicherungen pro Sichtbarkeitskategorie.

A



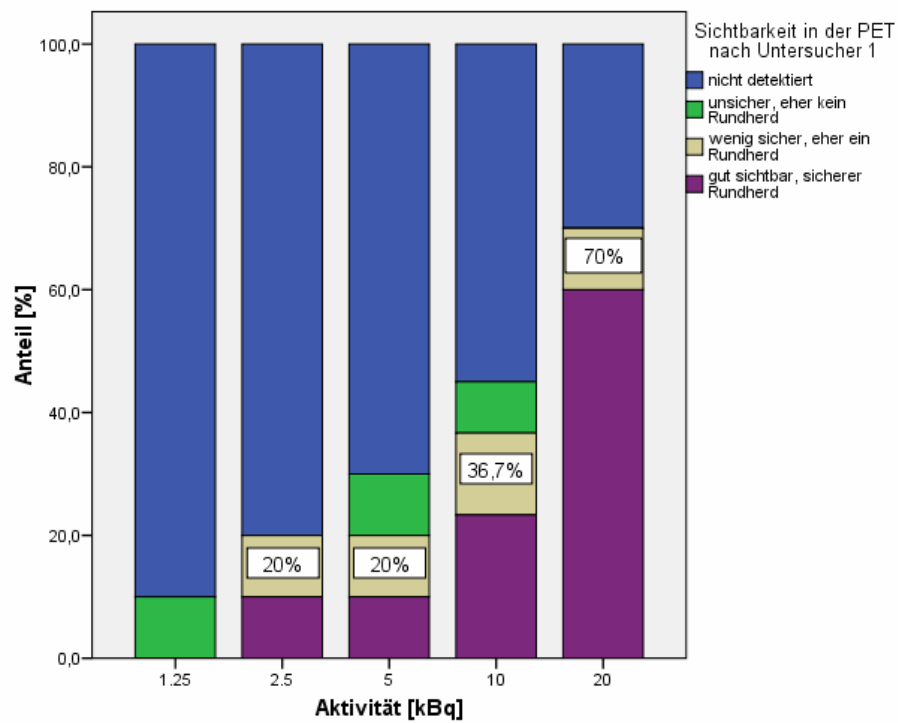
B



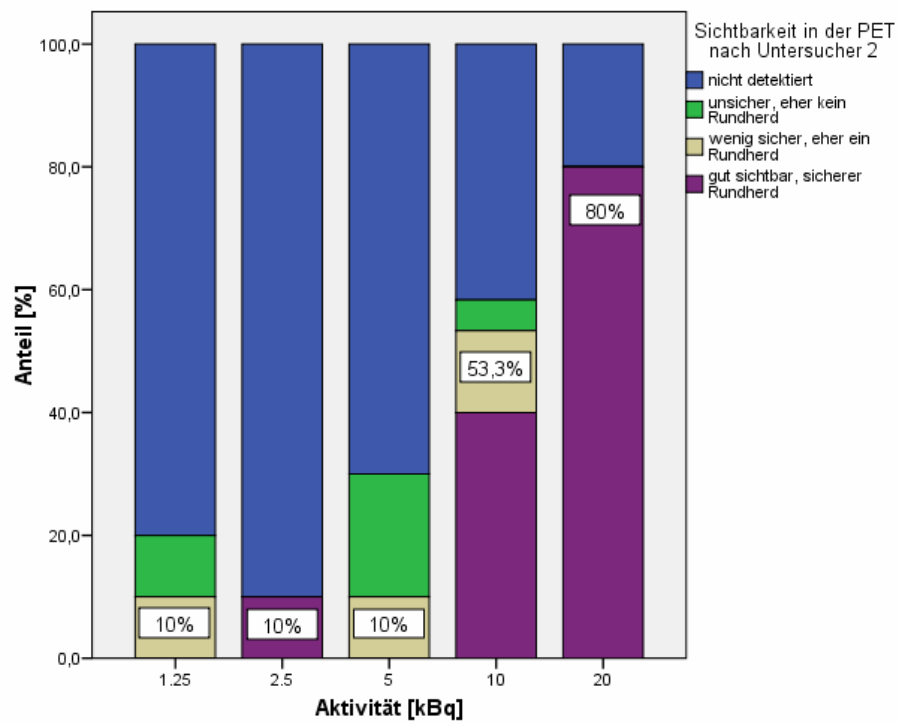
**Abbildung 3.4: Übersicht über die Einzelergebnisse der Untersucher 1 und 2 für die Detektionsraten pro Aktivitätskonzentration.**

Anteil der von Untersucher 1 (A) und 2 (B) mit ausreichender Sicherheit bewerteten Rundherde je Aktivitätskonzentration. Die Prozentangaben entsprechen den kumulierten Prozentsätzen für die Sichtbarkeitsstufen „wenig sicher, eher ein Rundherd“ und „gut sichtbar, sicherer Rundherd“.

**A**

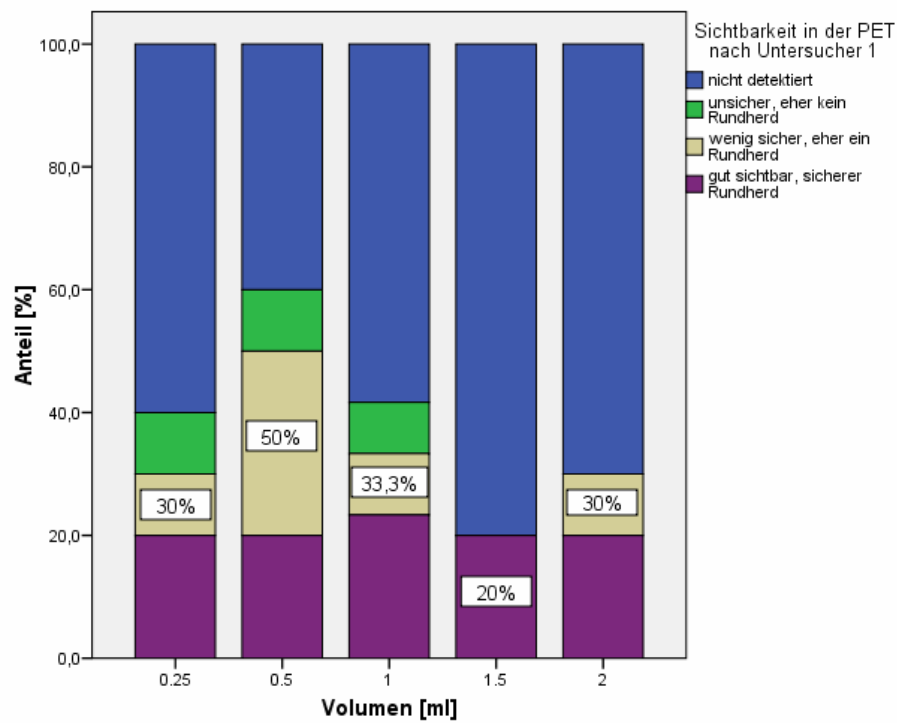


**B**

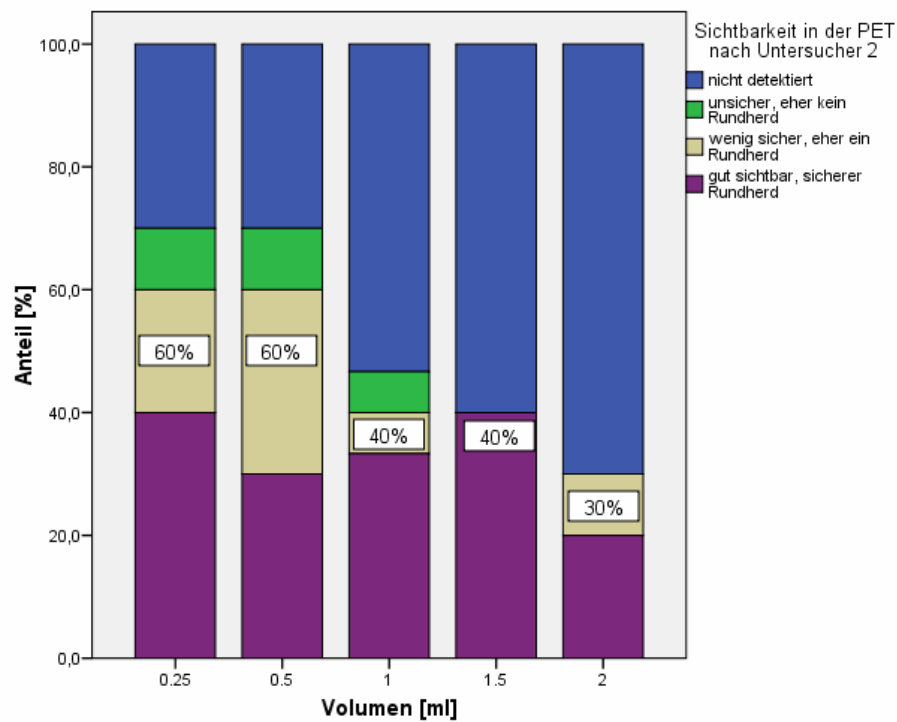


**Abbildung 3.6: Anteil der von Untersucher 1 (A) und 2 (B) sicher gefundenen Rundherde pro Aktivitätsgruppe.**

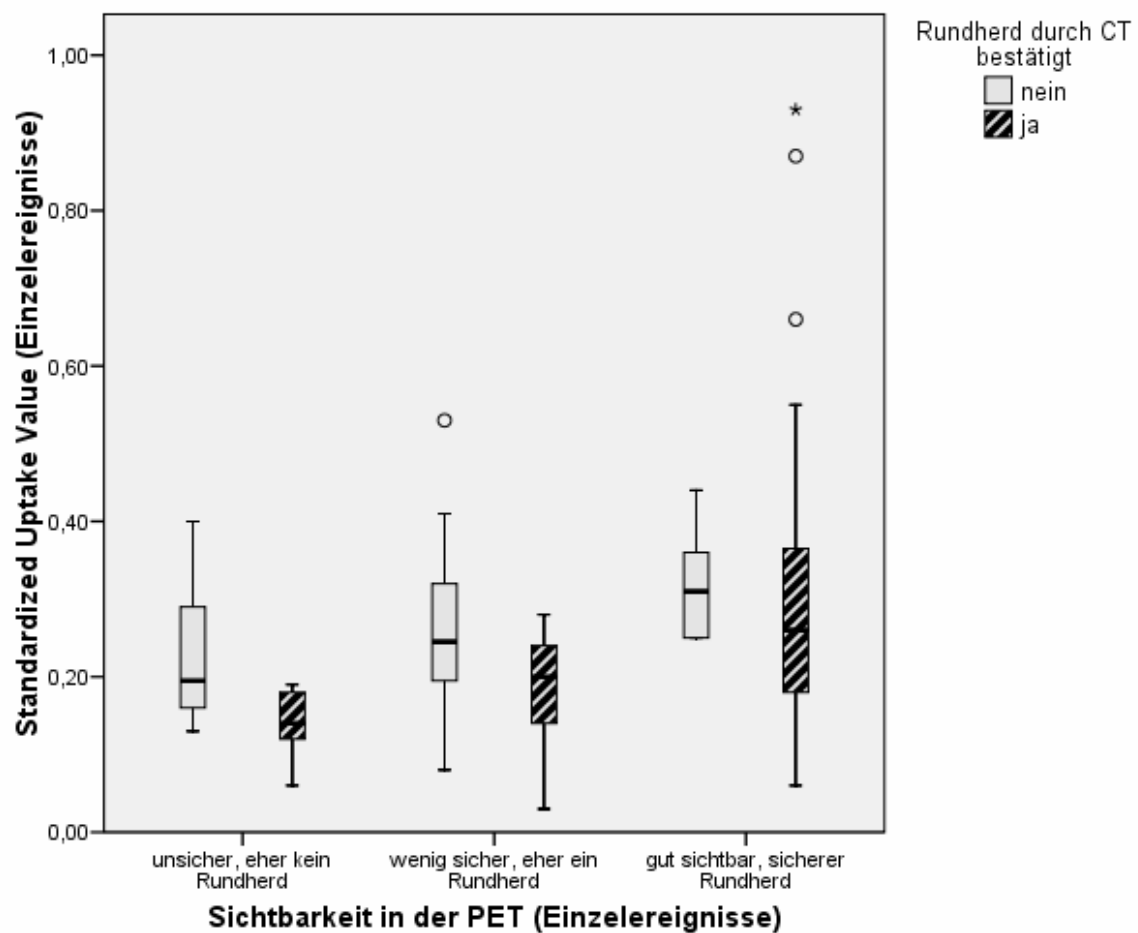
**A**



**B**

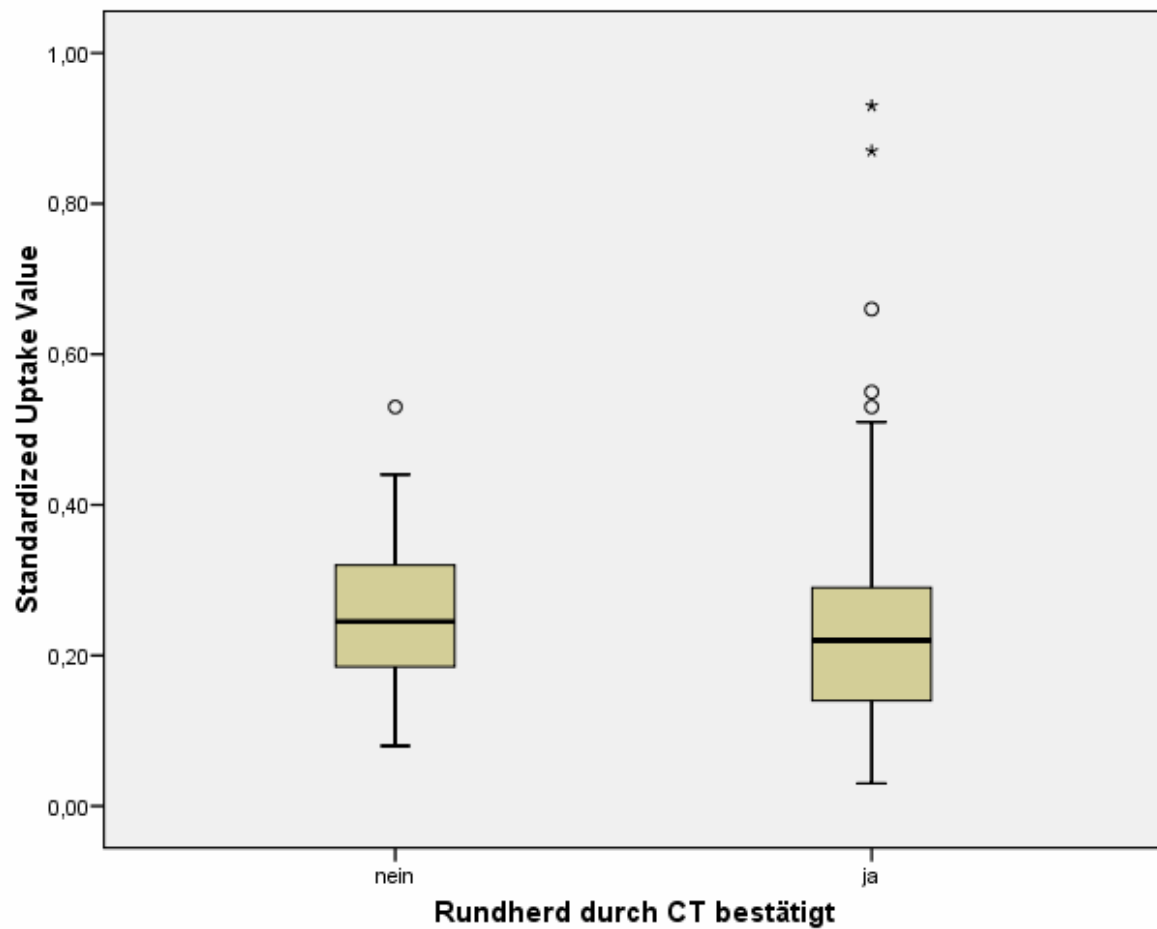


**Abbildung 3.8: Anteil der von Untersucher 1 (A) und 2 (B) sicher diagnostizierten Rundherde je Volumen.**



**Abbildung 3.10: Verteilung der Standardized-Uptake-Values der jeweiligen Sichtbarkeitskategorien im Vergleich zwischen wahren Rundherden und falsch positiven Ereignissen.**



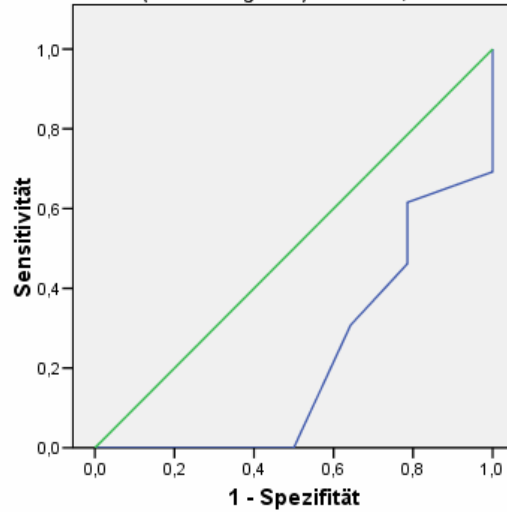


**Abbildung 3.11: Verteilung der Standardized-Uptake-Values im Vergleich zwischen echten Lungenrundherden (Rundherd durch CT bestätigt) und falsch positiven Ereignissen.**

**A**

### ROC-Kurve

Sichtbarkeit in der PET (Einzelereignisse): unsicher, eher kein Rundherd

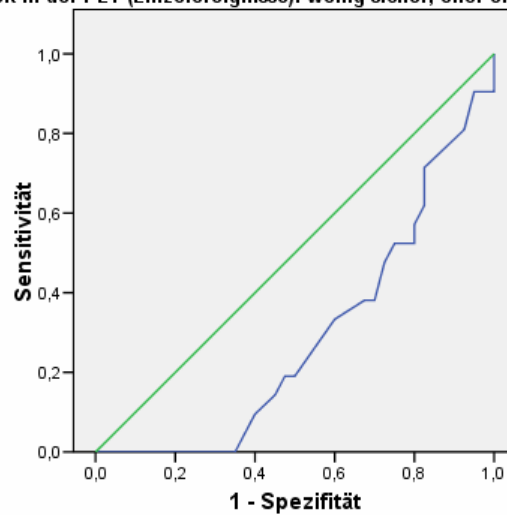


Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**B**

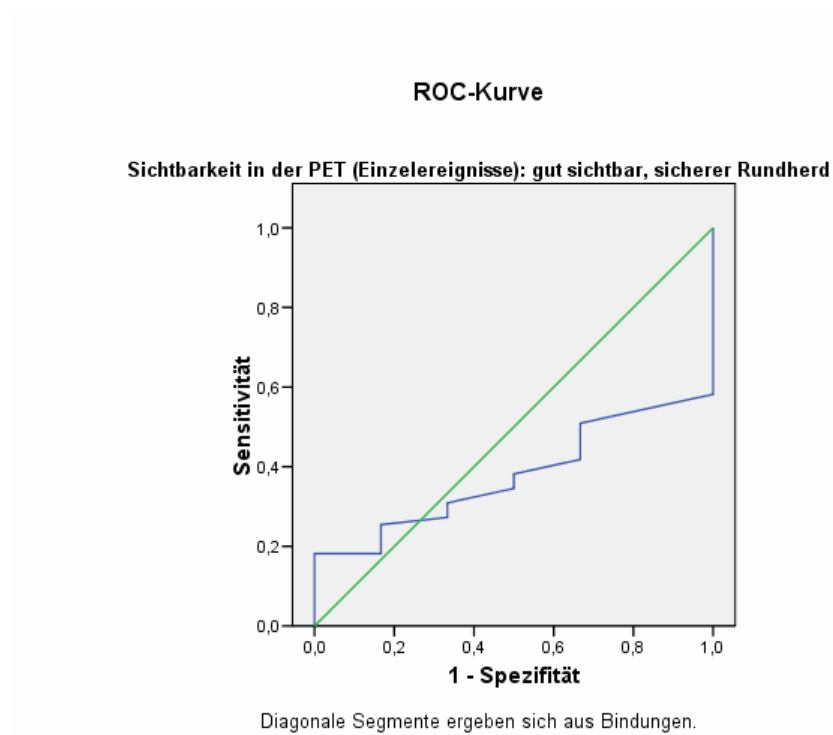
### ROC-Kurve

Sichtbarkeit in der PET (Einzelereignisse): wenig sicher, eher ein Rundherd



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

C



**Abbildung 3.12: Receiver-Operating-Characteristics- (ROC-) Kurven für die detektierten Nuklidanreicherungen.** Ergebnisse der ROC-Analyse für die mit „1“ (A) „2“ (B) oder „3“ (C) bewerteten Nuklidanreicherungen. Die korrespondierenden Flächen unter der Kurve (*Area Under The Curves*, AUC) betrugen 0,217, 0,287 bzw. 0,377.

## **8 Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Eberhard Henze für die Möglichkeit zur Erstellung der Dissertation in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Kiel, sowie deren Mitarbeitern für die stets freundliche Unterstützung. So danke ich Frau Dr. Corinna von Forstner und Herrn Dr. Roman Pink, die als Untersucher das PET-Bildmaterial befundet haben. Des Weiteren danke ich Herrn Bernhard Egeler für seine Mitarbeit und Hilfe bei technischen Fragen.

Herr Arne Jochens aus dem Institut für medizinische Informatik und Statistik in Kiel danke ich für seinen fachlichen Rat beim Erstellen der statistischen Auswertung.

Aus der Klinik für Radiologie danke ich Herrn Prof. Dr. Jürgen Biederer für die Bereitstellung des von ihm entwickelten Thoraxphantoms.

Frau Beata Hoffmann möchte ich sehr für ihren unermüdlichen Einsatz bei Organisation und Durchführung der Versuchsdurchgänge danken. Ihre praktischen Erfahrungen in der Arbeit mit dem Thoraxphantom trugen wesentlich zum Gelingen der Versuche bei.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ulf Lützen für die äußerst zuverlässige Betreuung, sein kontinuierliches Engagement und die stete Unterstützung über die gesamte Dauer der Arbeit hinweg. Die geführten Gespräche waren fachlich und wissenschaftlich für mich sehr gewinnbringend.

Meine Familie hat mich stets uneingeschränkt unterstützt und mir liebevollen Rückhalt geboten. Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich dafür von ganzem Herzen.

Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

## **9 Lebenslauf**

### **Julia Katharina LUDWIG**

Geburtsdatum: 19.05.1983  
Geburtsort: Schweinfurt  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### **Berufliche Laufbahn**

Seit Mai 2009      Ärztliche Tätigkeit in der Notaufnahme des Centre Hospitalier de Chambéry, Frankreich

### **Ausbildung**

2002-2008      Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
  
2008              Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit dem Ergebnis „gut“  
                    Ärztliche Approbation  
2004              Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit dem Ergebnis „gut“  
  
2002              Allgemeine Hochschulreife am Jack-Steinberger-Gymnasium Bad Kissingen,  
                    Note 1,4

### **Sprachkenntnisse**

Französisch fließend (Niveau C1)  
Englisch fließend  
Schwedisch Grundkenntnisse

### **Wissenschaftliches Arbeiten**

2009              Fertigstellung der Inauguraldissertation „Experimentelle Studie zur Ermittlung der diagnostischen Schwellenwerte von <sup>18</sup>Fluor markierten Lungenrundherden in einem Thoraxphantom mittels Positronen-Emissions-Tomographie“  
  
seit Mai 2006      Planung und Durchführung der experimentellen Versuchsdurchgänge in der Klinik für Nuklearmedizin im UKSH Campus Kiel  
November 2007    Mitarbeit an der weiterführenden Studie „4D-list-mode PET-CT“ am Imaging Science Institute im Uniklinikum Erlangen  
2008              Fertigstellung der diagnostischen Befundung durch die Untersucher. Eigenständige statistische Auswertung unter wissenschaftlicher Aufsicht durch das Institut für Medizinische Informatik und Statistik

Chambéry, im Juli 2009