

FAKULTÄT FÜR MEDIZIN



NUKLEARMEDIZINISCHE KLINIK
UND POLIKLINIK
KLINIKUM RECHTS DER ISAR

**Nutzen der
Positronen Emissions Tomographie
für die Anwendung in der
stereotaktischen Strahlentherapie**

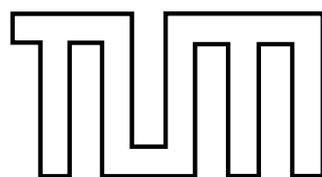
Arbeit vorgelegt

von

Ralph Alexander Bundschuh

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Doctor medicinae)



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik

Nutzen der
Positronen Emissions Tomographie
für die Anwendung in der
stereotaktischen Strahlentherapie

Ralph Alexander Bundschuh

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. S. Ziegler

2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

3. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 23.04.2012 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.02.2014
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	IV
Abkürzungen	VI
1 Einleitung	1
2 Positronen Emission Tomographie	4
2.1 Physikalische Grundlagen	4
2.2 Technische Grundlagen	5
2.3 PET/CT	7
2.4 Anwendungen	10
2.4.1 [¹⁸ F]FDG	11
2.4.2 SSTR Analoga	11
2.5 PET und Strahlentherapieplanung	12
3 PET bei Glomustumoren	15
3.1 Glomustumore	15
3.1.1 Diagnostik	15
3.1.2 Therapie	16
3.2 Material und Methoden	17
3.2.1 Phantommessungen	17
3.2.2 Patienten	19
3.2.3 Datenanalyse	19
3.3 Ergebnisse	20
3.3.1 Phantommessungen	20
3.3.2 Interobservervariabilität in der MRT	20
3.3.3 Vergleich der GTVs	21
3.4 Diskussion	21
4 Bestrahlungsplanung von Lebermetastasen	27
4.1 Einleitung - Lebermetastasen	27
4.1.1 Diagnostik	27
4.1.2 Therapie	28

4.2	Atembewegung und Korrekturalgorithmen	29
4.3	Material und Methoden	32
4.3.1	Phantommessungen	32
4.3.2	Patienten	32
4.3.3	Datenanalyse	34
4.4	Ergebnisse	35
4.4.1	Phantommessungen	35
4.4.2	Patienten Management	35
4.4.3	Semiautomatische Segmentierung	36
4.4.4	Interobservervariabilität	36
4.4.5	Koregistrierung und Atemtriggerung	37
4.4.6	Vergleich der GTVs	37
4.5	Diskussion	40
5	Zusammenfassung und Ausblick	44
A	Eigene Publikationen	55
	Danksagung	59

*Da flehen die Menschen die Götter an um Gesundheit und wissen nicht,
dass sie die Macht darüber selbst besitzen.*

Demokrit
griechischer Arzt, 400 v.u.Z.

Zusammenfassung

Die Anwendung der Positronen Emissions Tomographie (PET) für die Strahlentherapieplanung gewinnt zunehmend an Bedeutung. Insbesondere die stereotaktische Strahlentherapie, die hohe Dosisgradienten erlaubt, benötigt eine präzise Tumorlokalisierung, um kein Tumorgewebe unbestrahlt zu lassen und den Strahlenschaden an Normalgewebe zu minimieren. In dieser Arbeit wurde die Anwendung der PET für die Planung der stereotaktischen Bestrahlung von Glomustumoren bei 9 Patienten und von Lebermetastasen bei 18 Patienten untersucht. Für die Diagnostik der Glomustumoren wurden die Lys^[18]TOCA und die ^[68Ga]-DOTATOC PET angewendet, für die Lebermetastasen die ^[18F]FDG PET.

Zur Definition der Zielvolumina in den PET Daten wurde ein grenzwertbasierter semi-automatischer Algorithmus angewendet. Dieser musste zuvor mit Hilfe von Phantommessungen individuell für die Eigenschaften der jeweiligen Tumorentität kalibriert werden. Bei den Lebermetastasen wurden die PET-basierten Zielvolumina zusätzlich manuell definiert. Zum Vergleich wurden für beide Modalitäten Zielvolumina in Kernspintomographie (MRT) Daten bestimmt. Die verschiedenen Zielvolumina wurden miteinander verglichen. Zusätzlich wurde die Interobservervariabilität im Fall der manuell definierten Zielvolumina bestimmt.

Für die Glomustumoren konnte gezeigt werden, dass die semiautomatische Segmentierung der PET Daten gute Ergebnisse liefert. Die PET-basierten Zielvolumina sind im Mittel um 30,5 % kleiner als die MRT-basierten. Noch deutlichere Unterschiede zeigen sich bei Patienten mit vorbestrahlten oder bereits operierten Läsionen. Die PET scheint hier eine bessere Abgrenzung zwischen vitalem Tumorgewebe und Narben zu ermöglichen. Zusätzlich wird durch den semiautomatischen Segmentierungsalgorithmus die Interobservervariabilität der MRT von im Mittel 22,1 % minimiert.

Bei den Lebermetastasen ist der semiautomatische, grenzwertbasierte Segmentierungsalgorithmus als nicht ausreichend zu bewerten. Daher wurden hier auch die PET Daten manuell segmentiert. Auch diese manuell definierten, PET-basierten Zielvolumina weisen eine deutlich niedrigere Interobservervariabilität auf als die MRT-basierten Zielvolumina (21,5 % versus 47,9 %). Noch ausgeprägter ist dieser Unterschied bei ausschließlicher Betrachtung von bereits vortherafierten Patienten (21,6 % versus 84,1 %). Die PET- und MRT-basierten Zielvolumina unterscheiden sich bei den Lebermetastasen im Mittel um 14 %. Es zeigt sich allerdings keine klare Tendenz zu größeren Zielvolumina in einer der beiden Modalitäten. Bei der Bestrahlungsplanung der Leber ist zusätzlich wichtig, dass die PET Aufnahmen atemgetriggert durchgeführt werden. Dadurch kann eine signifikant bessere Koregistrierung mit den MR Bildern erzielt werden als ohne Atemtriggerung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die PET bei der Zielvolumendefinition von Glomustumoren und Lebermetastasen zusätzliche Informationen zur morphologischen Bildgebung bieten kann. Sie hilft insbesondere bei vorbehandelten Patienten bei der Unterscheidung von vitalem Tumorgewebe und Narbengewebe. Weiterhin führt sie durch eine Reduzierung der Interobservervariabilität zu einer besseren Standardisierung der Zielvolumina. Allerdings müssen eine Reihe von technischen Voraussetzungen erfüllt werden, wie z.B. bei dem semi-automatischen Segmentierungsalgorithmus bei Glomustumoren oder der Atemtriggerung der PET Untersuchung im Fall der Lebermetastasen.

Abkürzungen

CT: Röntgen Computertomographie

GTV: Gross Tumor Volume = makroskopische Ausdehnung des Tumors

MnDPDP: Mangafodipir, leberspezifische MRT Kontrastmittel

MRT: Kernspintomographie

PET: Positronen Emissions Tomographie

PET/CT: Kombination von PET und CT in einem Gerät

PET/MR: Kombination von PET und MRT in einem Gerät

SPECT: Single Photon Emissions Tomographie

SSTR: Somatostatinrezeptor

Kapitel 1

Einleitung

Ungefähr zwei Drittel aller an Krebs erkrankten Patienten erhalten mindestens einmal im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte eine Strahlentherapie. Nach Schätzungen ist die Hälfte aller vollständigen Heilungen bei onkologischen Erkrankungen der strahlentherapeutischen Behandlung zu verdanken [63].

Diese Erfolge sind nicht zuletzt auf die rasante Weiterentwicklung der Bestrahlungstechniken in den letzten Jahren zurückzuführen. Neue Planungs- und Bestrahlungsmethoden erlauben eine Maximierung der Strahlendosis auf den Tumor bei maximaler Schonung des umgebenden Normalgewebes [10], wie z.B. die stereotaktische Strahlentherapie. Bei dieser Methode wird eine sehr hohe örtliche Genauigkeit der Bestrahlungsfelder erreicht. Die Grundlage für den Einsatz dieser modernen Techniken ist allerdings die Kenntnis über die genaue Tumorlokalisierung. Nur wenn die Tumorgrenzen ausreichend gut bekannt sind, kann eine präzise Bestrahlung sicher angewendet werden. Andernfalls besteht bei außerhalb des Strahlenfeldes gelegenen Tumoranteilen die Gefahr von verbleibendem vitalem Tumorgewebe. Allerdings darf nicht zu viel gesundes Gewebe im Bestrahlungsfeld liegen, um Nebenwirkungen durch die Behandlung zu minimieren. Umso genauer die Bestrahlungstechniken sind, desto größere Ansprüche müssen an die bildgebenden Verfahren zur Lokalisierung von Tumorgewebe gestellt werden.

Die morphologischen Bildgebungsmodalitäten wie Röntgen Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) bilden die Basis der Strahlentherapieplanung. Mit Hilfe dieser dreidimensionalen Bildgebungsmethoden lassen sich Tumore in vielen Situationen genau darstellen und somit die Zielvolumina für die Bestrahlung definieren [63]. Allerdings gibt es auch Situationen in denen die morphologische Bildgebung keine ausreichende Abgrenzung von vitalem Tumorgewebe und umgebenden Strukturen erlaubt. In diesen Fällen kann die funktionelle Bildgebung mit ihrer Darstellung von Stoffwechselfvorgängen oder Rezeptordichten einen wichtigen Beitrag zur Definition der Zielvolumina leisten und wird daher auch zunehmend eingesetzt. Vorreiter ist hier wegen der hohen örtlichen Auflösung die Positronen Emissions Tomographie (PET). Bei dieser Untersuchungsmethode wird die Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz im Körper untersucht. Diese radioakti-

ven Substanzen lassen sich mit der PET im nanomolaren Bereich nachweisen, es handelt sich dabei um die sensitivste in vivo Bildgebungsmethode, die derzeit für den klinischen Einsatz zur Verfügung steht.

Bereits 1998 wurde von Kiffer et al. in einem Kollektiv von 15 Patienten mit Lungenkarzinom gezeigt, dass die zusätzliche PET Information bei etwa einem Viertel der Patienten zu einer Veränderung im Zielvolumen führt [35]. Bei solchen Patienten ermöglicht die PET die Unterscheidung von vitalem Tumorgewebe und Atelektasen. Außerdem erlaubt sie die Identifikation von infiltrierten Lymphknotenstationen [60, 52]. Derzeit werden Daten für eine multizentrische Studie¹ zur Untersuchung von Unterschieden im Langzeitüberleben erhoben, bei Patienten mit Lungenkarzinom, deren Bestrahlungsplanung mit und ohne PET erfolgt. Neben dem Lungenkarzinom wurde der Nutzen der PET in der Strahlentherapieplanung für weitere Tumorentitäten untersucht [69]. Bei Patienten mit Meningeomen wurde insbesondere auch gezeigt, dass die PET Information hilft, bei voroperierten Patienten, vitales Tumorgewebe von Narbengewebe zu unterscheiden [3].

Im ersten Teil dieser Arbeit wird der Nutzen der PET für die Planung der stereotaktischen Bestrahlung von Glomustumoren untersucht. Im zweiten Teil wird die Anwendung der PET für die Bestrahlungsplanung von Lebermetastasen betrachtet. Bei beiden Entitäten wurden in den PET Daten und den Daten aus konventioneller Bildgebung (CT, MRT) Zielvolumina definiert und verglichen. Außerdem wurde jeweils auch die Interobservervariabilität bei den MRT-basierten Zielvolumina untersucht. Die Zielvolumendefinition in den PET Bildern wurde mit Hilfe eines grenzwertbasierten semiautomatischen Segmentierungsalgorithmus durchgeführt wie er bereits bei anderen Entitäten zum Einsatz gekommen ist [3, 23]. Für diesen Segmentierungsalgorithmus ist eine vorhergehende Kalibrierung mit Hilfe von Phantommessungen notwendig. Diese Messungen müssen an die im Patientenkollektiv vorkommenden Tumorgrößen und Signal-zu-Hintergrund-Verhältnisse angepasst werden. Das bedeutet wie viel Radiopharmakon der Tumor im Vergleich zum Hintergrund aufnimmt. Solche Messungen wurden für beide Teile dieser Arbeit durchgeführt. Für die Auswertung der Bilder von Patienten mit Lebermetastasen zeigte sich allerdings, dass der semiautomatische Algorithmus aus technischen Gründen für die Bedingungen in der Leber keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefert. Daher wurden hier zusätzlich manuell PET-basierte Zielvolumina definiert, um den Vergleich mit den MRT-basierten Volumina zu ermöglichen. Auch für diese manuellen PET-basierten Zielvolumina wurde die Interobservervariabilität bestimmt und mit den für die MRT-basierten Volumina verglichen.

Im Gegensatz zu der Bildgebung des Schädels spielt insbesondere bei der PET-Aufnahme des Thorax und des Abdomen die Patientenbewegung eine Rolle. Da die PET Aufnahme über mehrere Minuten dauert, führen Bewegungen während der Aufnahme zu einer Ver-

¹PET-Plan Studie der Arbeitsgemeinschaft Nuklearmedizin und Strahlentherapie der DEGRO und DGN

schmierung der Bilder. Insbesondere die Atembewegung kann zu Artefakten in den PET Bildern führen [53]. Dies kann zum Einen die falschen Zielvolumendefinition zur Folge haben, zum Anderen ergeben sich Probleme bei der Koregistrierung der PET Bilder mit CT oder MRT Bildern zur Ermöglichung einer Zielvolumendefinition in allen Modalitäten [49].

Für die PET steht hier als Lösung des Problems die atemgetriggerte Aufnahme zur Verfügung [50]. Dabei entstehen mehrere PET Bilder, die jeweils eine bestimmte Atemposition repräsentieren. Jedes für sich ist frei von Bewegungsartefakten. Diese Methode wird in Kapitel 4.2 genauer beschrieben und für die PET Aufnahmen der Leber im Rahmen dieser Arbeit verwendet. Es wurde außerdem untersucht, ob die atemgetriggerten PET Bilder eine bessere Koregistrierung mit den MRT Daten zulassen als die nicht atemgetriggerten Bilder.

Zu Beginn der Arbeit wird in Kapitel 2 eine Einführung zur PET gegeben, insbesondere werden technische Grenzen aufgezeigt. Verschiedene Anwendungsmöglichkeiten und Radiopharmaka werden vorgestellt, insbesondere jene Radiopharmaka, welche in dieser Arbeit zur Anwendung kommen. Die Untersuchung zum Nutzen der PET bei der Bestrahlungsplanung von Glomustumoren wird in Kapitel 3 beschrieben. Die Anwendung zur Bestrahlungsplanung von Lebermetastasen findet sich in Kapitel 4. In Kapitel 5 werden die Ergebnisse zusammengefasst und diskutiert.

Kapitel 2

Positronen Emission Tomographie

2.1 Physikalische Grundlagen

Die Positronen Emissions Tomographie (PET) basiert darauf, dass die Verteilung eines radioaktiven Isotops im Körper des Patienten gemessen wird. Dies geschieht dadurch, dass die bei dem Zerfall dieses Isotops entstehenden Gamma-Strahlen detektiert werden.

Die gängigen Positronenemitter sind im Vergleich zu vielen anderen in der Medizin verwendeten Isotopen relativ leicht und können daher gut in Biomoleküle eingebaut werden. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 2.1.

Tabelle 2.1: Häufig verwendete PET Isotope mit ihrer Halbwertszeit und der maximalen und mittleren freien Weglänge in Wasser (R_{max} bzw. R_{mittel}). (Angepasst aus [70])

Isotop	$t_{\frac{1}{2}}$ [min]	R_{max} [mm]	R_{mittel} [mm]
^{11}C	20,4	4,1	1,1
^{13}N	9,96	5,1	1,5
^{15}O	2,03	7,3	2,5
^{18}F	109,8	2,4	0,6
^{68}Ga	68,3	8,2	2,9
^{82}Rb	1,25	14,1	5,9

Die Positronenemitter zerfallen durch den Übergang eines Protons im Atomkern in ein Neutron. Dabei entsteht neben einem Positron ein Elektron-Neutrino (ν).



Bei dem Positron handelt es sich um das bereits 1928 von Paul Dirac postulierte Anti-Teilchen des Elektrons [21]. Treffen Elektron und Positron aufeinander, so werden beide Teilchen annihilert und die Masse beider Teilchen wird als Energie in Form von zwei

Gamma-Quanten frei. Bevor es zu dieser Reaktion kommen kann, muss das Positron allerdings abgebremst werden, d.h. die kinetische Energie aus dem Kernzerfall abgeben. Dies geschieht vor allem durch inelastische Stöße mit Hüllenelektronen von Atomen aus dem umgebenden Gewebe. Da das Positron eine gewisse Strecke zurücklegt bevor es die kinetische Energie abgegeben hat, entsteht eine Ortsunschärfe, da in der PET nicht den Ort des Positronenzerfalls, sondern jener der Annihilation des Positrons gemessen wird. Diese Unschärfe ist abhängig vom Isotop. Die maximale und mittlere Reichweite der Positronen in Wasser ist in Tabelle 2.1 angegeben. Die beiden Gamma-Quanten, die bei der Annihilation entstehen, haben aus Gründen der Energie- und Impulserhaltung in erster Näherung eine Energie von jeweils 511 keV und werden entgegengesetzt zueinander abgestrahlt (180° Winkel). Da Elektron und Positron zum Annihilationszeitpunkt oft nicht komplett in Ruhe sind, kann es zu geringen Abweichungen kommen [19].

2.2 Technische Grundlagen

Die aus dem Patienten emittierten Koinzidenz-Photonen werden mit Hilfe von meist ringförmig um den Patienten angeordneten Detektoren gemessen (Abb. 2.1, links). Derzeit werden hierfür fast ausschließlich Szintillationskristalle mit angekoppelten Photomultipliern verwendet. Dabei wird im Kristall das einfallende 511 keV Photon in sichtbares Licht umgewandelt, dieses anschließend im Photomultiplier verstärkt und in einen elektronischen Impuls umgewandelt. Dieser Impuls kann in der nachgeschalteten Elektronik weiterverarbeitet werden. Die Kristalle werden dabei als Einzelkristalle in Form von Blöcken angeordnet und an die Photomultiplier über lichtleitende Medien gekoppelt (Abb. 2.1, rechts). Verschiedene Szintillationsmaterialien mit individuellen Vor- und Nachteilen werden kommerziell eingesetzt (siehe z.B. [70]). Aktuell werden verschiedene Ansätze verfolgt, alternative Detektoren wie z.B. Lawinen-Photodioden in PET Tomographen einzusetzen [41]. Dies spielt eine wichtige Rolle bei einer Kombination von PET und Kernspintomographen (PET/MR), da Photomultiplier empfindlich für magnetische Felder sind.

Werden beide Gamma-Quanten aus einer Annihilation detektiert, so geschieht dies annähernd gleichzeitig (Koinzidenz). Die gedachte Linie zwischen den Detektoren, die diese Quanten messen, wird daher auch als Koinzidenzlinie bezeichnet. Die ursprüngliche Annihilation hat auf dieser Linie stattgefunden und damit auch in erster Näherung der Positronenzerfall. Die Messung dieser Koinzidenzlinien entspricht der Messung einer Projektion der Aktivitätsverteilung im Patienten. Um mit dieser gemessenen Verteilung ein drei-dimensionales Bild der Aktivitätsverteilung zu erhalten, werden mathematische Algorithmen verwendet, die unter dem Begriff *Bildrekonstruktion* zusammengefasst werden. Es gibt verschiedene Verfahren mit entsprechenden Parametern mit einem großen Einfluss auf die qualitative und quantitative Bildanalyse [76]. Auf eine detaillierte Beschreibung wird an dieser Stelle nicht eingegangen. Allerdings ist zu bemerken, dass innerhalb klinischer Studien einheitliche Rekonstruktionsmethoden und -parameter verwendet werden sollten;

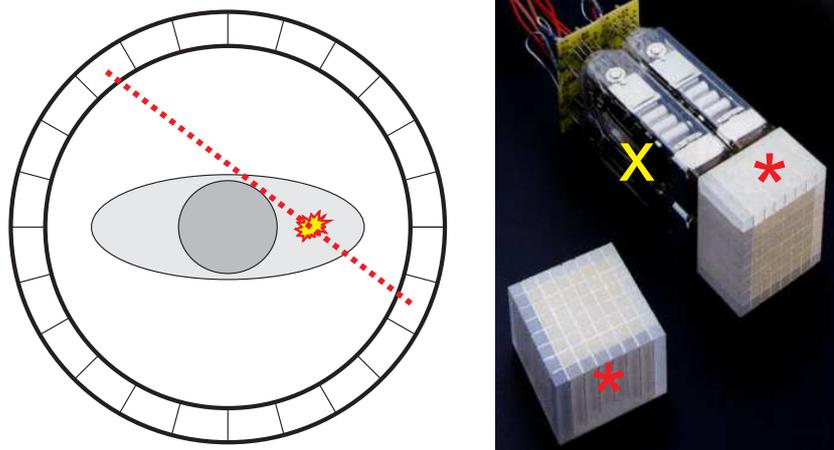


Abbildung 2.1: Um die emittieren Gamma-Quanten (gepunktete Linie) zu messen werden ringförmig um den Patienten Detektoren angeordnet (links). Die einzelnen Detektoren bestehen aus Szintillationskristallen (Stern) und Photomultipliern (Kreuz).

insbesondere wenn eine quantitative Auswertung der PET Daten wichtig ist. Dies wurde auch in dieser Arbeit entsprechend beachtet.

Die Ortsauflösung des Tomographen bestimmt zum einen wie groß Läsionen sein müssen, um sie überhaupt detektieren zu können. Zum anderen beeinflusst sie beispielsweise auch die Genauigkeit, mit der die Volumenbestimmung einer Läsion möglich ist. Die Ortsauflösung ist neben der intrinsischen Limitierung durch die bereits erwähnte Positronenreichweite im Gewebe auch von der Größe der Szintillationskristalle abhängig. Außerdem haben die Bildprozessierung und Rekonstruktionsmethoden einen Einfluss auf die Ortsauflösung des Gerätes.

Neben der Ortsauflösung gibt es weitere Faktoren, welche die Qualität und somit die Quantifizierung der PET Bilder beeinflussen. So stammen z.B. nicht alle Gamma-Quanten, die zeitgleich gemessen werden aus einem Positronenzerfall; und nicht alle Gamma-Quanten aus Positronenzerfällen werden gemessen. Im Folgenden wird nur ein wichtiger Effekt auf die Quantifizierung – die Schwächung der Photonen – besprochen werden. Für weitere Details wird auf die entsprechende Literatur verwiesen, z.B. [70, 68]. Durch Wechselwirkung mit dem Gewebe des Patienten (in erster Linie elastische Stöße mit Hüllenelektronen) kommt es zu Ablenkungen und Energieverlust der Annihilationsphotonen. Diese Photonen werden dann nicht mehr als Koinzidenzphotonen detektiert. Dadurch kommt es zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Aktivität im zu untersuchenden Objekt. Dieser Effekt wird unter dem Begriff Photonenabschwächung zusammengefasst. In Abbildung 2.2 wird an einem mit homogener Aktivität gefülltem Zylinder von 20 cm Durchmesser dieser Effekt verdeutlicht. Für die Schwächung gibt es verschiedene Korrekturmöglichkeiten, bei aktuellen Geräten werden Daten aus der Computertomographie (CT) als Grundlage für die Korrekturalgorithmen verwendet (Abschnitt 2.3).

Nach Anwendung der verfügbaren Korrekturalgorithmen kann in den PET Daten

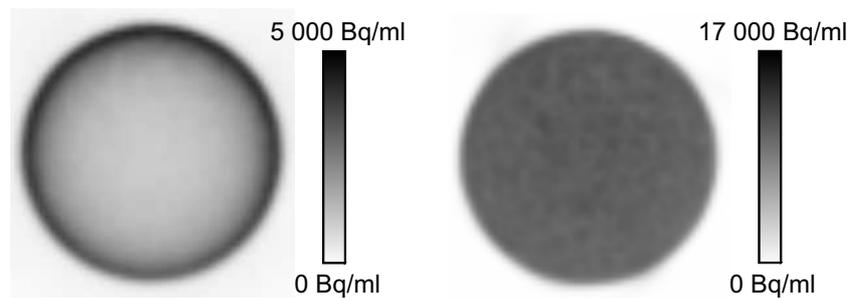


Abbildung 2.2: Veranschaulichung der Abschwächung der Annihilationsphotonen: Auf der linken Seite sieht man bei der Aufnahme eines homogen gefüllten Zylinders von 20 cm Durchmesser, dass im Zentrum die Aktivitätskonzentration deutlich niedriger erscheint als am Rand. Das liegt daran, dass die Annihilationsphotonen aus dem Zentrum eine längere Strecke durch den mit wässriger Lösung gefüllten Zylinder zurücklegen und daher stärker abgeschwächt werden als jene, die am Rand entstehen. Die rechte Seite zeigt die selbe Aufnahme nach der Anwendung der Schwächungskorrektur. Betrachtet man die unterschiedliche Skala der beiden Abbildungen, so sieht man, dass außer der Verteilung auch die absolute Aktivitätskonzentration unterschiedlich ist.

die Aktivitätskonzentration des Radiopharmakon bestimmt werden. Da diese Aktivitätskonzentrationen nicht nur von der jeweiligen Stoffwechselung des Radiopharmakons abhängt, sondern z.B. auch von der injizierten Aktivität oder dem Körpergewicht des Patienten, wurde der *Standardized Uptake Value* (SUV) eingeführt. Bei diesem Wert wird die im Bild gemessene Aktivitätskonzentration (a) auf die zerfallskorrigierte injizierte Aktivität (A_{kor}) und das Körpergewicht (m) des Patienten normiert:

$$\text{SUV} = \frac{a \left[\frac{\text{MBq}}{\text{l}} \right] \cdot m [\text{kg}]}{A_{kor} [\text{MBq}]} \quad (2.2)$$

Nimmt man dabei für Gewebe eine Dichte von 1 kg/l an so wird der SUV eine einheitenlose Grösse.

2.3 PET/CT

Aktuell werden PET Scanner meist als PET/CT Kombinationsgeräte angeboten [6]. Dabei befindet sich das PET zusammen mit einem CT in einem Gehäuse; die Geräte teilen sich dabei eine Patientenliege. Im Gegensatz zum PET, bei dem die Strahlung aus dem Körper des Patienten in den externen Detektoren gemessen wird, ist beim CT sowohl die Strahlenquelle, eine Röntgenröhre wie auch der Detektor auf einem drehbaren Ring um den Patienten angeordnet (Abbildung 2.3). Der Patient wird während der Untersuchung durch die rotierende Röhren-Detektor-Anordnung geschoben, dadurch entstehen Transmissionmessungen aus verschiedenen Winkeln, welche die Rekonstruktion eines drei-dimensionalen Bildes erlauben. In den CT Aufnahmen lassen sich Gewebe mit unterschiedlicher Schwächung für Röntgenstrahlung, insbesondere Knochen, Luft, Fett- und Weichteilgewebe gut von-

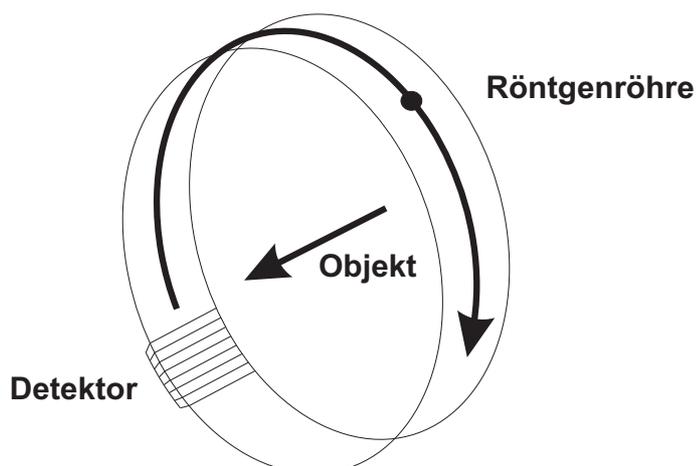


Abbildung 2.3: Schema der CT: Röntgenröhre und gegenüberliegender Detektor werden um das zu untersuchende Objekt rotiert. Aus den dabei entstehenden Projektion über die verschiedenen Winkel kann ein dreidimensionales “Röntgenbild” des Patienten erzeugt werden.

einander unterscheiden. Im Weichteilgewebe lässt sich der Bildkontrast durch Gabe von Kontrastmitteln (intravenös, oral oder rektal) verbessern.

Während das PET abhängig vom verwendeten Tracer funktionelle Vorgänge (s. 2.4) abbildet, zeigen CT Bilder die Morphologie des Patient. In PET/CT Bildern lassen sich somit pathologische Stoffwechseleränderungen im PET lokalisieren. Integrierte PET/CT Geräte bieten allerdings nicht nur den Vorteil der optimalen Zuordnung von Morphologie und Funktion, sondern erlauben auch die Verwendung der CT Daten zur Korrektur der PET Aufnahmen. Ein Beispiel hierfür ist die Schwächungskorrektur, die zur Korrektur der in Abschnitt 2.2 beschriebenen Abschwächung der 511 keV Photonen im Körper des Patienten notwendig ist [36]. Dabei wird aus den CT Daten berechnet, wie stark die 511 keV Photonen aus der Positronen Annihilation an jeder Stelle des Patienten abgeschwächt werden. Mit diesem Faktor werden dann die gemessenen PET Daten korrigiert und man erhält die sogenannten schwächungskorrigierten PET Bilder (s. auch Abbildung 2.2). Der große Vorteil der CT-basierten Schwächungskorrektur liegt in einem deutlichen Zeitgewinn. Während eine Ganzkörper CT Aufnahme in weniger als einer Minute durchgeführt werden kann, musste vor der Einführung der kombinierten PET/CTs für die Schwächungskorrektur eine Transmissionsmessung mit einer zusätzlichen Positronen- oder Gamma-Quelle durchgeführt werden. Abhängig von der zu untersuchenden Körperregion konnte eine solche Transmissionsmessung bis zu 30 Minuten oder mehr benötigen.

Die Kombination von PET und CT führt aber auch zu neuen Problemen. Trotz der Messung in einem Gerät ohne Umlagerung des Patienten, kann es zu Lageunterschieden des Patienten zwischen PET und CT Bildern kommen. Gründe hierfür können die Entspannung der Muskulatur, die Veränderungen von Darm- und Blasenfüllung oder auch periodische Bewegungen wie Herzschlag oder Atmung sein.

Insbesondere die Atembewegung ist in der PET/CT ein viel diskutiertes Problem [26,

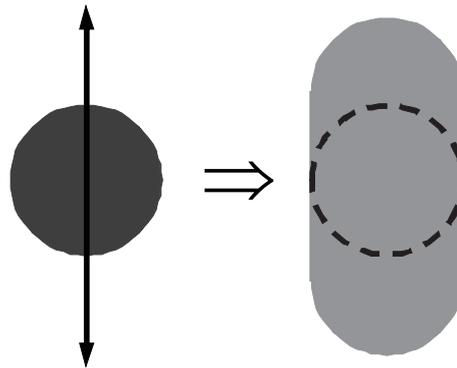


Abbildung 2.4: Durch die Bewegung einer aktiven Struktur während der PET Aufnahme kommt es zu einem “Verschmieren” dieser Struktur in den rekonstruierten Bildern. Dadurch erscheint die hier eigentlich runde Läsion oval und die Aktivitätskonzentration erscheint falsch niedrig, da die vorhandene Aktivität über ein größeres Volumen als das tatsächliche Läsionsvolumen verteilt wird.

53, 17]. Da die PET Aufnahme einige Minuten dauert, kann sie als eine Mittelung aller Atemlagen angesehen werden. Das heißt, eine Struktur die sich kontinuierlich während der Aufnahme bewegt, wird in den PET Bildern “verschmiert” abgebildet. Da diese Struktur in den Bildern dann ein größeres Volumen ausfüllt als sie tatsächlich hat, erscheint die Aktivität, die in diesem Volumen gemessen wird niedriger als die Tatsächliche. Beide Effekte werden in Abbildung 2.4 verdeutlicht.

Während das “Verschmieren” unabhängig von integrierten PET/CT Geräten bei jeder PET Aufnahme auftritt, gibt es durch die Anwendung der CT für die Schwächungskorrektur der PET Aufnahme noch ein weiteres Problem: Die CT Aufnahme des Thorax dauert nur wenige Sekunden, d.h. das CT Bild repräsentiert im Gegensatz zum PET keine Mittelung aller Atemlagen sondern stellt vielmehr eine Momentaufnahme einer bestimmten Atemposition dar. In der Folge kann es zu Abweichungen zwischen PET und CT Bildern kommen, wie es in Abbildung 2.6 am Beispiel einer Lungenmetastase gezeigt wird.

Die Abweichung zwischen der Position in den PET und den CT Daten führt zu zwei unterschiedlichen Problemen. Zum einen können pathologische PET Signale falschen Lokalisationen zugeordnet werden. So beschrieben Sariakya et al. die fälschliche Lokalisierung einer PET positiven Läsion der Leberkuppe in der Lunge durch Atemverschiebungen zwischen PET und CT [62]. Zum Anderen kann es auch bei der Quantifizierung der PET Daten durch Lageunterschiede zu Problemen kommen. Abweichungen zwischen PET und CT Daten und damit auch den Informationen für die Schwächungskorrektur, können zu Fehlern in dieser und somit zu einer Unter- oder Überschätzung der Aktivitätskonzentration in einer Läsion führen [53, 13].

Ein Lösungsansatz für dieses Problem von Pan et al. besteht darin, ein gemitteltes CT über alle Atemlagen des Patienten aufzunehmen [54]. Dadurch entspricht die im CT wiedergegebene Situation jener in der PET Aufnahme. Der Nachteil besteht darin, dass ein dynamisches CT über einen ganzen Atemzyklus des Patienten aufgenommen werden

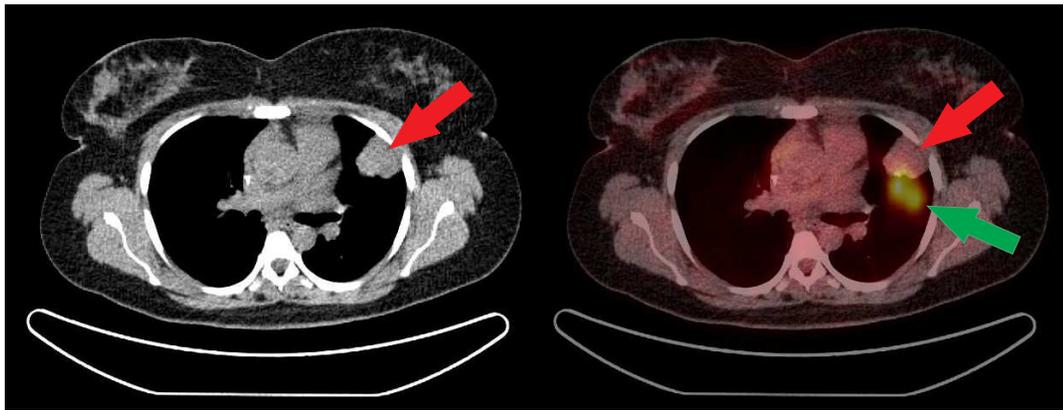


Abbildung 2.5: CT (links) und fusioniertes ^{18}F FDG PET/CT (rechts) bei einer Patientin mit Lungenmetastase (Pfeile) eines Mammakarzinoms. Die unterschiedliche Lokalisierung der Metastase in der PET (grüner Pfeil) und CT (roter Pfeil) beruht auf der unterschiedlichen Atemlage (d.h. Inspiration während der CT Aufnahme und gemittelte Atemlage während der mehrere Minuten dauernden PET Aufnahme).

muss, was eine deutlich höhere Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet. Außerdem löst dies noch nicht das Problem der “verschmierten” PET Bilder. Der bessere Ansatz ist daher, auch die PET Bilder so aufzunehmen, dass sie nur einer bestimmten Atemposition entsprechen. Dies kann mit verschiedenen Korrekturalgorithmen erreicht werden. Details hierzu werden in Abschnitt 4.2 beschrieben.

2.4 Anwendungen

Die PET ist das sensitivste in vivo Bildgebungsverfahren, das aktuell für die Anwendung beim Menschen zur Verfügung steht. Sie erlaubt es, nanomolare Konzentration des injizierten Radiopharmakons zu lokalisieren und somit zu visualisieren. PET findet ihre Anwendung vor allem in der Onkologie, der Neurologie und der Kardiologie.

Die PET Bildgebung in der Kardiologie dient der Perfusionssmessung am Myokard und ist somit eine Alternative zur Myokardszintigraphie. Die Vorteile sind die bessere Ortsauflösung und die Möglichkeit der absoluten Quantifizierung der Perfusion. Die wichtigsten Radiopharmaka zur Perfusionssbildgebung sind ^{82}Rb , mit ^{13}N markiertes Ammonia und mit ^{15}O markiertes Wasser. Die Kombination von Perfusionssmessung und mit ^{18}F markierter Glucose (s. 2.4.1) erlaubt die Differenzierung von Narbengewebe und vitalen Myokardzellen. Radiopharmaka zur Identifizierung und Charakterisierung von Plaques in Koronargefäßen sind Gegenstand der aktuellen Forschung [61].

Anwendungen der PET in der Neurologie sind, die Neuroonkologie, die Demenzbildung, die Identifikation von Foci bei Epilepsiepatienten und die Diagnose von Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson. Hierzu werden eine Vielzahl von verschiedenen Radiopharmaka verwendet. Eine Übersicht findet sich in [66].

Die meisten PET Untersuchungen werden derzeit allerdings auf Grund von onkolo-

gischen Fragestellungen durchgeführt. Hier lässt sich der Nutzen der PET grob in drei Gebiete unterteilen. In der Primärdiagnostik ist die PET wegen ihrer hohen Sensitivität ein wichtiges Werkzeug zur Stadienbestimmung der Erkrankung und eventuell zur Suche des Primärtumors, falls dieser nicht bekannt ist [57]. Der zweite große Anwendungsbereich ist die Kontrolle von Therapieerfolgen. Es konnte gezeigt werden, dass in PET Aufnahmen Therapieansprechen signifikant früher nachgewiesen werden kann als in anatomischer Bildgebung [34]. Dadurch können eventuell unwirksame Therapien früher abgebrochen und Alternativen begonnen werden. Ein weiteres Anwendungsgebiet der PET ist die Planung von externer Bestrahlung. Dies wird ausführlich in Kapitel 2.5 diskutiert.

Das häufigste Radiopharmakon für onkologische Anwendungen ist die mit ^{18}F markierte [^{18}F]Fluoro-2-Deoxyglucose ([^{18}F]FDG). Diese wird in Abschnitt 2.4.1 besprochen. Wegen des hohen physiologischen Glucosstoffwechsels im Gehirn wird bei neuroonkologischen Fragestellungen auf markierte Aminosäuren zurückgegriffen, z.B. O-2-[^{18}F]-Fluoroethyl-L-Tyrosin. In letzter Zeit werden auch verstärkt Proliferationsmarker wie z.B. 3'-Deoxy-3'-[^{18}F]-Fluorothymidin untersucht. Details und eine weitere Übersicht finden sich z.B. in [31]. Sehr spezifische Radiopharmaka sind Somatostatin Rezeptor (SSTR) Analoga die spezifisch an Rezeptoren binden, diese werden in 2.4.2 besprochen.

2.4.1 [^{18}F]FDG

[^{18}F]Fluoro-2-Deoxyglucose ist derzeit wohl das am häufigsten verwendete PET Radiopharmakon. Obwohl es ursprünglich für die Untersuchung des Glucose-Stoffwechsels von Gehirn und Herz entwickelt wurde, findet es heute breiten Einsatz für onkologische Fragestellungen. Der Grund hierfür ist der gesteigerte Glucosebedarf maligner Zellen. Dies liegt zum einen an einem gesteigerten Energiebedarf. Zum Anderen beziehen die meisten Tumorzellen ihre Energie aus der weniger effektiven anaeroben Glykolyse. Dieses Phänomen bezeichnet man nach seinem Entdecker als Warburg Effekt [73, 30]. [^{18}F]FDG bei dem eine OH-Gruppe an Position 2 der Glucose durch ^{18}F ersetzt wurde, wird analog zur normalen Glucose über aktive Glucose Transporter in die Zellen aufgenommen und phosphoryliert. Die Glucose-6-Phosphat-Isomerase, die den nächsten Schritt der Glycolyse katalysiert, akzeptiert das mit ^{18}F markierte Molekül allerdings nicht als Substrat. Das Radiopharmakon ist somit in der Zelle gefangen, da in den meisten Zellen kein Enzym für eine Dephosphorylierung vorhanden ist.

2.4.2 SSTR Analoga

Während bei [^{18}F]FDG und vielen anderen Radiopharmaka das Radiopharmakon selbst am zu untersuchenden Stoffwechsel teilnimmt, binden SSTR Analoga mit hoher Spezifität an die entsprechenden Rezeptoren. Physiologisch werden SSTR in Teilen des Gehirn und in geringer Dichte im Gastrointestinaltrakt exprimiert. SSTR Analoga werden für die Diagnostik von SSTR-positiven Tumoren verwendet. Dazu gehören hauptsächlich neuroendokrine Tumore [59], aber auch einige andere Tumoren, wie z.B. Glomustumore (s. Kapitel 3). Im

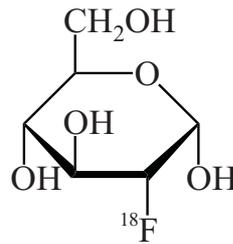


Abbildung 2.6: $[^{18}\text{F}]$ FDG : Die Hydroxylgruppe an Position 2 der Glucose wird durch den Positronenemitter ^{18}F ersetzt.

Rahmen dieser Arbeit wurden zwei unterschiedliche SSTR Analoga zur Bildgebung verwendet. Zum einen Gluc-Lys $[^{18}\text{F}]$ -TOCA [46] zum anderen und $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTATOC [32].

2.5 PET und Strahlentherapieplanung

Moderne Bestrahlungstechniken, wie zum Beispiel die intensitätsmodulierte Strahlentherapie, erlauben eine sehr präzise, dreidimensionale Definition des Zielvolumens [10]. Bei der stereotaktischen Strahlentherapie kann durch einen hohen Dosisgradienten die Strahlendosis auf das den Tumor umgebende gesunde Gewebe besonders niedrig gehalten werden. Dadurch kann auf die in der konventionellen Strahlentherapie angewandte zeitliche Fraktionierung verzichtet werden, die der Regeneration von Normalgewebe dient. Die Zieldosis kann bei dieser Methode in 1 bis 5 Fraktionen appliziert werden [67]. Die hohen Dosisgradienten setzen jedoch voraus, dass die Zielläsion sehr präzise definiert werden und das Zielvolumen sicher erreicht werden kann. So werden bei der stereotaktischen Bestrahlung Hilfsmittel verwendet, um die Bewegungsfähigkeit des Patienten einzuschränken [67], wie z.B. Gesichtsmasken oder Vakuummatratzen (Abbildung 4.2). Um eine möglichst genaue Definition des Zielvolumens zu erreichen, werden routinemässig vor allem CT und MRT eingesetzt. In den letzten Jahren hat allerdings die funktionelle Bildgebung, insbesondere die PET, einen zunehmenden Stellenwert für die Zielvolumendefinition in der Strahlentherapie gewonnen [39].

Beim Lungenkarzinom erlaubt die $[^{18}\text{F}]$ FDG PET eine Unterscheidung zwischen Atelektasen und aktivem Tumorgewebe. Außerdem hilft die PET bei der Fragestellung nach infiltrierten Lymphknoten-Stationen. In vielen Fällen erlaubt die PET somit beim Lungenkarzinom eine sichere Reduktion des Zielvolumens [60]. Bei Patienten mit Morbus Hodgkin wird von der *German Hodgkin Study Group* die Anwendung von PET/CT für die Entscheidung ob und welche Lymphknotenstationen bestrahlt werden sollen, empfohlen [22]. Astner et al. hat gezeigt, dass bei Meningeomen Aminosäure PET die Interobservervariabilität bei der Zielvolumendefinition verringert. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass bei voroperierten Patienten die PET die Differenzierung zwischen Narbengewebe und vitalem Tumorgewebe verbessert [3].

Unklarheit herrscht allerdings noch über die Definition der Zielvolumina in den PET Bildern. Konventionell wird in anatomischen Bildern das Zielvolumen manuell von ei-

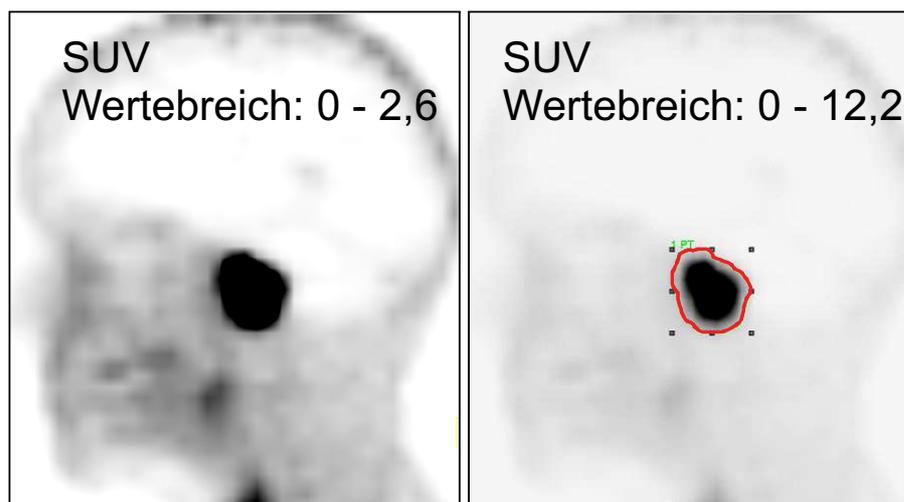


Abbildung 2.7: Unterschiedliche manuelle Zielvolumendefinition abhängig von der Fensterung des Bildes auf Schwarz-Weiss Werte zwischen SUV 0 und 2,6 (links) bzw. SUV 0 und 12,2 (rechts). Die rote Kontur zeigt das im linken Bild eingezeichnete Volumen. Abbildung angepasst aus [2].

nem Strahlentherapeuten eingezeichnet. Dieses Volumen wird als *Gross Tumor Volume* (GTV) bezeichnet und es entspricht der makroskopischen, morphologischen Tumorausbreitung. Daraus wird das sogenannte klinische Zielvolumen berechnet, bei dem eine potentielle zusätzliche mikroskopische Ausdehnung von Tumorgewebe in die Umgebung einbezogen wird. Zuletzt wird dieses Volumen auf das Planungsvolumen expandiert, bei dem zusätzliche Faktoren wie Patienten- bzw. Organbewegung, aber auch Unsicherheiten in der Bestrahlungstechnik berücksichtigt werden.

Eine Möglichkeit das PET-basierte Zielvolumen zu definieren, das häufig als *Biologisches Zielvolumen* bezeichnet wird, besteht darin es analog zur anatomischen Bildgebung manuell festzulegen. Die Problematik dabei ist allerdings, dass wegen der Variabilität der Aufnahme des Radiopharmakons bei unterschiedlichen Patienten die PET Bilder nicht nach einem festen Schema angezeigt werden können. Vielmehr werden die Farbwerte der Bilder individuell angepasst. Das führt allerdings dazu, dass bei einer manuellen Zielvolumendefinition unterschiedliche Volumina entstehen können (Abbildung 2.7).

Um sicherzustellen, dass es in der Anwendung nicht zu solchen Abweichungen kommt, müssen die Darstellungen der PET Bilder standardisiert werden, wenn die PET-basierten GTVs manuell eingezeichnet werden sollen [5]. Für die Anwendung bei Lebermetastasen wurde dies bei dieser Arbeit entsprechend durchgeführt und die Bilder auf den Hintergrund in der Leber angepasst (Kapitel 4.3.3).

Neben der manuellen Zielvolumendefinition konnten bei einigen Tumorentitäten mit Hilfe semiautomatischer Segmentierungsalgorithmen gute Ergebnisse erzielt werden. Dabei werden in der Regel grenzwertbasierte Methoden verwendet. Das bedeutet, jeder Anteil des Tumors der oberhalb einer gewissen Aktivitätskonzentration bzw. eines gewissen SUV-Wertes liegt wird in das GTV eingeschlossen. Da auch hier wiederum feste Grenz-

werte wegen der unterschiedlichen Anreicherung der Radiopharmaka bei verschiedenen Patienten ungeeignet sind, hat sich die Methode eines variablen Grenzwertes durchgesetzt. Dabei wird der Grenzwert auf einen bestimmten Prozentsatz der maximalen Aktivitätskonzentration bzw. des maximalen SUVs festgelegt. Diese Methode konnte z.B. bei Lungenkarzinomen [23] oder Tumoren im Kopf-Hals-Bereich [18] gute Ergebnisse erzielen. Es muss allerdings beachtet werden, dass auch der variable Prozentsatz von einigen zusätzlichen Faktoren abhängig ist. So ändert sich dieser zum Beispiel mit der Größe des Tumors und mit der Aktivität im Vergleich zur Hintergrundaktivität (Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis). Daher müssen vor der Anwendung dieser grenzwertbasierten Algorithmen Messungen mit Phantomen durchgeführt werden. Dabei werden gefüllte Plastik- oder Glaskugeln bekannter Größe mit verschiedenen Aktivitätskonzentrationen gefüllt, eventuell in einem Tank mit Hintergrundaktivität eingebracht und mit dem selben Protokoll wie die Patienten gemessen. Diese Kugeln werden als Goldstandard für die Segmentierung verwendet und so die Grenzwerte für die spätere Anwendung an Patientendaten festgelegt [23]. Es ist wichtig zu wissen, dass diese Kalibrierung immer abhängig von Gerät, Rekonstruktionsmethode und -parametern ist. Werden also Änderungen daran vorgenommen, müssen die Phantommessungen wiederholt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, in wie weit die PET Vorteile bei der Therapieplanung der stereotaktischen Strahlentherapie von Glomustumoren (Kapitel 3) und von Lebermetastasen (Kapitel 4) bieten kann. Dabei wurden die in den PET Daten definierten GTVs mit solchen in der konventionellen Bildgebung (CT, MRT) definierten verglichen. GTVs in den PET Daten wurden sowohl manuell als auch mit Hilfe von semiautomatischen Segmentierungsalgorithmen bestimmt. Um die semiautomatische Segmentierung an die jeweiligen Tumorentitäten anzupassen wurden entsprechende Messungen mit Phantomen durchgeführt.

Kapitel 3

PET bei Glomustumoren

3.1 Glomustumore

Glomustumore sind nichtchromaffine Paragangliome der Venenwand des Bulbus venae jugularis oder des Plexus tympanicus im Mittelohr [65]. Synonym werden die Bezeichnungen Chemodektom, nichtchromaffines Paragangliom, Glomus Tympanicum und Karotis-Körper Tumor verwendet. Glomustumore sind mit einer Inzidenz von 1 zu 1,3 Millionen selten [28]. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer [56]. Eine familiäre Häufung ist bei Glomustumoren bekannt, das betreffende Gen wurde auf Chromosom 11 identifiziert (11q23) [58]. Ein multizentrisches Wachstum ist möglich, wobei dieses insbesondere bei familiär belasteten Patienten beobachtet wird. Glomustumoren zeichnen sich insbesondere durch eine langsame Wachstumsrate aus, in der Literatur findet man z.B. den Wert von 0,8 mm/Jahr [28]. Glomustumore haben eine Neigung zu össärer Destruktion und können lokal invasiv wachsen, was zu einer Kompression von Blutgefäßen und Nerven führt und dadurch Symptome entstehen lässt. In sehr seltenen Fällen (1 – 5 %) kommt es zu einer Metastasierung [28]. Typische Symptome sind ein pulssynchrones Ohrgeräusch, Hörminderung, selten finden sich Gesichtslähmungen, Heiserkeit und Dysphagie [56].

3.1.1 Diagnostik

Neben der Klinik spielt die Bildgebung bei der Diagnostik von Glomustumoren eine entscheidende Rolle. Den wichtigsten Stellenwert hat dabei die Kernspintomographie (MRT). Glomustumore stellen sich in der MRT in T2 gewichteten Sequenzen hyperintens dar und zeigen starke Kontrastanreicherung in Kontrastmittel verstärkten, T1 gewichteten Sequenzen. Ein sogenanntes Salz- und Pfeffermuster ist ein typisches Kriterium für Glomustumore (Abb. 3.1).

Die hochauflösende CT dient insbesondere zur Darstellung der Knochenarrosion und -infiltration. Die Farb-Doppler Sonographie und die digitale Subtraktionsangiographie können zur Darstellung der Gefäßversorgung verwendet werden.

Probleme treten in der morphologischen Bildgebung insbesondere bei infiltrativem

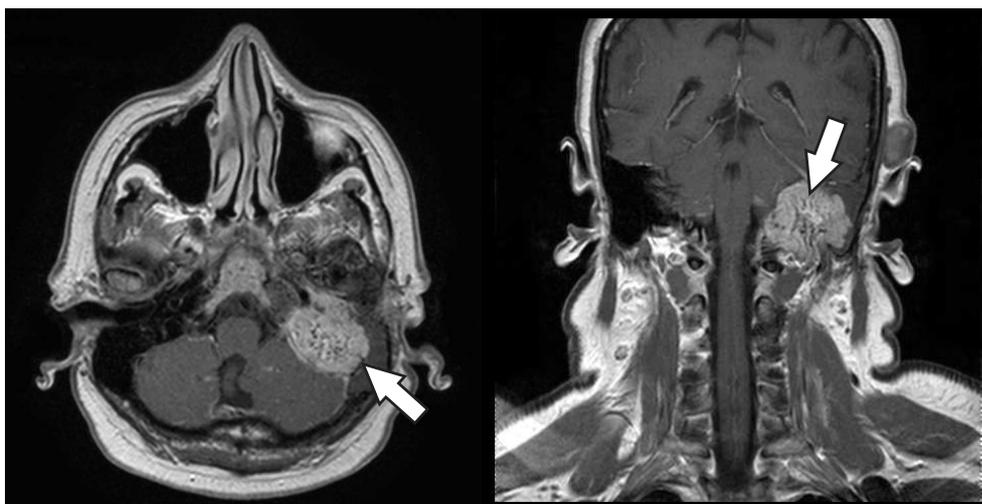


Abbildung 3.1: T1 gewichtete MRT Aufnahme eines Glomustumors (Pfeil) nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium).

Wachstum oder bei entzündlichen Veränderungen, z.B. in den Mastoidzellen auf. Auch bei bereits therapierten Patienten ist eine Unterscheidung zwischen vitalem Tumorgewebe und Narbengewebe schwierig, da auch beides Kontrastmittel aufnehmen kann.

Glomustumore exprimieren Somatostatinrezeptoren (SSTR) vom Typ 2 und 5 [16]. Daher können für die Diagnostik auch funktionelle Bildgebungsmodalitäten wie SSTR-*Single Photon Emission Tomographie* (SPECT) oder PET eingesetzt werden. Diese Methoden bieten insbesondere bei der Abgrenzung zu Narbengewebe und entzündlichen Veränderungen Vorteile und ermöglichen somit eine besseren Abgrenzung von Glomustumoren. Für die SSTR-Bildgebung stehen eine Reihe von Radiopharmaka für die SPECT zur Verfügung wie z.B. $[^{111}\text{In}]$ diethylenetriaminepentaaceticacid(DTPA)-octreotide zur Verfügung [59]. Für die PET stehen z.B. die in Abschnitt 2.4.2 beschriebenen Radiopharmaka Gluc-Lys $[^{18}\text{F}]$ -TOCA und $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTATOC zur Verfügung.

3.1.2 Therapie

Da Glomustumore in direkter Nähe zu kritischen neurologischen und vaskulären Strukturen liegen, ist die chirurgische Intervention mit erheblichen Risiken verbunden. Ein weiteres Risiko birgt die starke Vaskularisierung des Tumorgewebes. Ursprünglich wurde daher oft eine inkomplette Resektion mit anschließender Bestrahlung durchgeführt. Erst mit verbesserten chirurgischen Techniken wurde eine komplette Resektion möglich. Einer der wichtigsten Fortschritte dabei war die Einführung der präoperativen Embolisation, die zu einer deutlichen Senkung des Blutungsrisikos führt [47]. Trotz Verbesserungen in der Chirurgie wird die Frage nach der Behandlungsmethode der Wahl kontrovers diskutiert [47, 28]. Während die konventionelle Strahlentherapie wegen der Neurotoxizität keine ausreichend hohen Dosen auf den Tumor zulässt, ist es mit neuen Techniken wie der stereotaktischen Bestrahlung [74] oder dem Gamma-Knife [42] möglich, eine gute lokale Tumorkontrolle

zu erreichen. Die chirurgische Intervention zeigt zwar eine höhere Morbiditätsrate. Dafür kann der Tumor jedoch unmittelbar und meistens vollständig reseziert werden. Auch die Ergebnisse der Hochpräzisionsstrahlentherapie (stereotaktische Bestrahlung oder Gamma-Knife) zeigen vielversprechende Resultate, allerdings fehlen hier Langzeitergebnisse [28]. Bei Patienten für die eine Kontraindikation gegen die komplette Resektion vorliegt, besteht auch die Möglichkeit eine Bestrahlung, als adjuvante Therapie an die chirurgische Intervention anzuschliessen [28]. Bei inoperablen Patienten oder bei Patienten, für die aufgrund der Lage des Tumors ein besonders hohes Risiko für Neverschäden vorliegt, ist eine Strahlentherapie vorzuziehen. Auch ökonomische Gründe sprechen für eine Strahlentherapie, die im Fall der stereotaktischen Bestrahlung an wenigen Tagen durchgeführt wird, während es bei den aufwändigen operativen Eingriffen zu langen, stationären Nachbehandlungen kommt.

Bei der stereotaktischen Strahlentherapie werden hohe Dosisgradienten verwendet, um eine möglichst hohe Dosis auf die Läsion zu erzielen, während das umgebende Gewebe maximal geschont wird. Dies ist besonders bei Glomustumoren wegen ihrer Nähe zu Risikoorganen wichtig. Eine essentielle Voraussetzung für dieses Verfahren ist allerdings die Möglichkeit zur Lokalisierung der zu bestrahlenden Struktur. Das Problem der morphologischen Bildgebung ist allerdings, dass oft die Tumorgrenzen bei infiltrativem Wachstum oder entzündlichen Prozessen in der Tumorumgebung nur eingeschränkt beurteilbar sind. Bei der Bestrahlung von Rezidiven und nach einer chirurgischen Intervention ist die Abgrenzungen zwischen Tumor und Narbengewebe schwierig.

PET und SPECT bilden die Dichte der SSTR Rezeptoren im Gewebe ab und ermöglichen so eine bessere Abgrenzung zwischen Tumorgewebe und anderen Veränderungen als die morphologischen Bildgebungsmodalitäten. Ein Nachteil ist allerdings die im Vergleich zu MRT und CT geringere Ortsauflösung.

Ziel dieser Arbeit war es, den Vorteil der Anwendung von SSTR-PET im Vergleich zu MRT für die Bestrahlungsplanung von Glomustumoren zu untersuchen. PET wurde gegenüber der SPECT wegen der besseren Ortsauflösung und der absoluten Quantifizierbarkeit gewählt. Letzteres ist für den verwendeten semiautomatischen Segmentierungsalgorithmus von Bedeutung. Ergebnisse dieser Studie wurden in Teilen in [2] publiziert.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Phantommessungen

Wie in 2.5 beschrieben, ist die Segmentierung von Tumoren auf PET Daten ein bisher nicht vollständig gelöstes Problem. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein grenzwertbasierter semiautomatischer Algorithmus verwendet. Wie bereits erwähnt ist es bei diesem Algorithmus notwendig, die relativen Grenzwerte abhängig von Gerät, Rekonstruktionsmethode sowie verwendetem Isotop und vorhandenen Signal-zu-Hintergrund-Verhältnissen zu bestimmen. Daher wurden eine Reihe von Phantommessungen durchgeführt. Aufnahme-

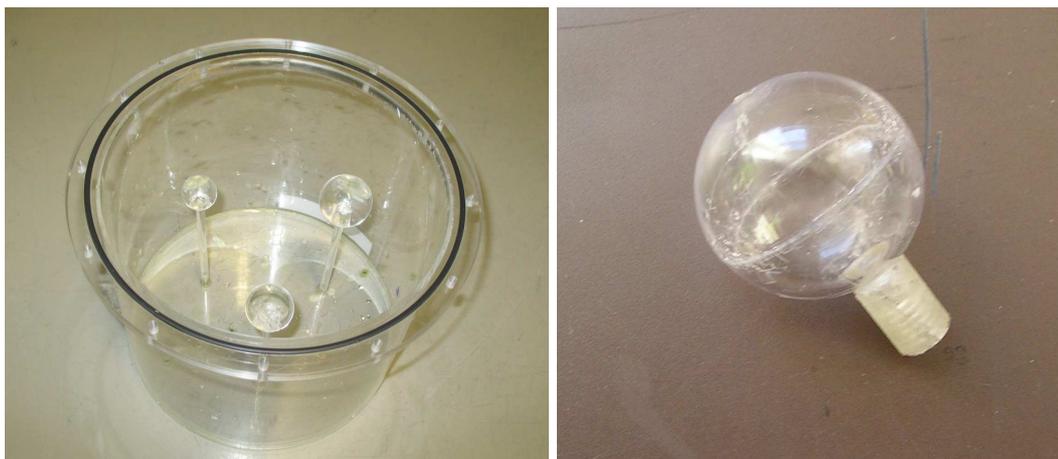


Abbildung 3.2: Phantom zur Kalibrierung des semiautomatischen Segmentierungsalgorithmus. Auf der linken Abbildung sind die 3 grössten, verwendeten Kugeln im Phantom fixiert. Der Durchmesser des Zylinders beträgt 20 cm. Rechts ist eine einzelne füllbare Kugel gezeigt.

und Rekonstruktionsparameter wurden so gewählt, dass sie mit den Parametern bei der Patientenuntersuchung übereinstimmen. Das Phantom besteht aus einem Plastikzylinder mit 20 cm Innendurchmesser, in dem füllbare Kugeln aus Plexiglass befestigt werden können (Abb. 3.2). Die für die Messungen verwendeten Kugeln wurden in ihrer Größe so gewählt, dass sie den Tumoren im zu untersuchenden Patientenkollektiv grob entsprechen. Es wurden Messungen mit Kugelvolumina (Innendurchmesser) von 2,1 ml (16 mm), 5,6 ml (22 mm), 11,5 ml (28 mm), 20,6 ml (34 mm) und 92,0 ml (56 mm) durchgeführt. Die Aktivitätskonzentration des Radioisotops wurde so ausgewählt, dass der Bereich im zu untersuchenden Patientenkollektiv abgedeckt war. Dazu wurden 3 unterschiedliche Aktivitätskonzentrationen ausgewählt: 40, 100, und 200 kBq/ml. Für alle diese Konzentrationen wurden jeweils alle Kugelgrößen gemessen. Die Aktivität des Hintergrundes (die Kugeln umgebende Flüssigkeit im Zylinderphantom) betrug bei allen Messungen 2,5 kBq/ml, was ebenfalls dem Mittelwert des Hintergrundes bei den Patientendaten (bestimmt auf der dem Tumor kontralateralen Seite) entspricht. Aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der verwendeten Isotope ^{18}F bzw. ^{68}Ga (s. auch Abschnitt 2.1) wurden die Phantommessungen für beide Isotope durchgeführt.

Die Phantom-Daten wurden mit einem Biograph Sensation 16 PET/CT Tomographen (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) aufgenommen. Die PET Komponente des Tomographen besitzt eine axiale Ortsauflösung von 6,0 mm und eine transversale Ortsauflösung von 6,5 mm, jeweils in 1 cm Abstand von Isozentrum. Weitere Details über das Gerät findet man in [44]. Die PET Daten wurden über 10 Minuten aufgenommen und mit einem iterativen Rekonstruktionsalgorithmus (AW-OSEM, 4 Iterationen, 8 Subsets) rekonstruiert. Die Schwächungs- und Streukorrektur wurde basierend auf den CT Daten durchgeführt (Kapitel 2.3).

3.2.2 Patienten

9 Patienten mit gesicherten Glomustumoren wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 2 Patienten lagen beidseitige Läsionen vor, so dass insgesamt 11 Tumoren untersucht wurden. Bei 5 dieser 11 Tumoren handelt es sich um Lokalrezidive mit vorheriger lokaler Behandlung. Die Daten von 6 der 9 Patienten wurden mit dem Biograph 16 PET/CT Tomographen (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) erhoben (siehe auch 3.2.1). Bei 5 dieser Patienten wurde die PET Aufnahme 20 Minuten nach der intravenösen Gabe von 110 - 150 MBq Lys^[18]TOCA gestartet, bei dem 6. Patienten 20 Minuten nach der Gabe von 120 MBq ^[68Ga]-DOTATOC. Die Daten von 3 der 9 Patienten wurden mit einem ECAT HR+ PET Tomographen (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) [9] erhoben [9]. Die Aufnahmezeit für die PET Daten betrug bei allen Patienten 10 Minuten. Die Bilder wurde mit einem iterativen Rekonstruktionsalgorithmus (AW-OSEM, 4 Iterationen, 8 Subsets) rekonstruiert. Bei den 6 Datensätzen, die auf dem Biograph aufgenommen wurden, diente das zur morphologischen Korrelation aufgenommene CT auch zur Schwächungs- und Streukorrektur der PET Daten. Bei den Datensätzen der drei Patienten, welche mit dem HR+ PET Tomographen aufgenommen wurden, wurden diese Korrekturen basierend auf einem dem Schädelumfang entsprechenden Zylinder durchgeführt. Diese Methode wird bzw. wurde bei Hirn PET Untersuchungen auf reinen PET Scanner routinemässig durchgeführt [79].

Alle Patienten erhielten zusätzlich eine MRT Untersuchung in einem 1.5 Tesla ACS Gyroscan MRT Gerät (Philips, Best, Niederlande). Alle MR Untersuchungen wurden mit einer dedizierten Kopfspule durchgeführt und beinhalteten Kontrast-verstärkte (intravenös 0,2 mg/kg Körpergewicht Magnevist, Schering, Berlin, Deutschland) T1-gewichtete Spin Echo Sequenzen und Gradientenecho Sequenzen.

3.2.3 Datenanalyse

Sowohl Phantom- wie auch Patientendaten wurden zur Auswertung auf eine Brainlab IPlan Workstation (Brainlab, Fledkirchen, Deutschland) übertragen. Die MRT und PET Bilder wurden mit Hilfe des automatischen Algorithmus der in der Software enthalten ist koregistriert.

Für die verschiedenen Kugelgrößen und Aktivitätskonzentrationen wurde jeweils der optimale Grenzwert (in SUV) bestimmt bei dem das gemessene Volumen mit dem tatsächlichen physikalischen Volumen der Kugeln, wie vom Hersteller angegeben, übereingestimmt hat. Die Mittelwerte wurden im weiteren Verlauf für die semiautomatische Segmentierung der Patientendaten verwendet. Um die Interobservervariabilität bei der Zielvolumenbestimmung in den MRT Daten zu bestimmen, wurde jeweils unabhängig voneinander das GTV von einem erfahrenen Radioonkologen (GTV_{MRT1}) und einem Radiologen (GTV_{MRT2}) definiert.

Anschließend wurde in einer gemeinsamen Auswertung zwischen den beiden Befundern eine Konsensus für das MRT-basierte GTV jeder Läsion gefunden (GTV_{MRT}). Dieser

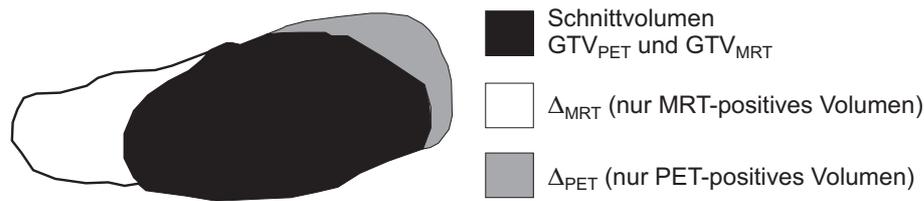


Abbildung 3.3: Definition von Δ_{PET} und Δ_{MRT} : Δ_{MRT} ist das Volumen das GTV_{MRT} größer ist (weiss) als das Schnittvolumen beider GTVs (schwarz). Analog ist Δ_{PET} das Volumen, welches nur PET positiv (graue Fläche) ist, also im MRT nicht als Tumor gewertet wurde.

Wert wurde mit dem semiautomatisch definierten PET GTV (GTV_{PET}) verglichen. Neben dem direkten Vergleich der GTVs wurde auch das Volumen bestimmt, das von GTV_{MRT} und GTV_{PET} mit eingeschlossen wird. Anschließend wurde jenes Volumen berechnet, um welches GTV_{MRT} (Δ_{MRT}) und GTV_{PET} (Δ_{PET}) größer ist als dieses gemeinsame Volumen (Abb. 3.3).

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Phantommessungen

Die optimalen Segmentierungsgrenzwert in Prozent der maximalen Kugelaktivität für die individuellen Kugelgrößen, Signal-zu-Hintergrund-Verhältnisse und die beiden verwendeten Isotope sind in den Tabellen 3.1 und 3.2 angegeben. Der Mittelwert (Standardabweichung) aus allen Phantommessungen betrug 32,0 % (3,5 %) für das Isotop ^{18}F und 32,5 % (3,3 %) für ^{68}Ga . Diese Werte wurden im weiteren Verlauf für die Segmentierung der Glomustumore in den Patientendaten verwendet. Der Wert für ^{68}Ga wurde dabei auf 33 % aufgerundet, da die verwendete Software nur ganzzahlige Grenzwert zulässt.

Zur Abschätzung des Fehlers, der bei der Verwendung des mittleren Grenzwertes entsteht, wurden alle Läsionen in den Phantomen erneut mit diesen Mittelwerten (32 bzw. 33 %) analysiert. Dabei ergab sich ein mittlerer Fehler von 0,8 ml.

3.3.2 Interobservervariabilität in der MRT

Die jeweils von Radioonkologen und Radiologen definierten GTVs und ihre relative Abweichung sind in Tabelle 3.3 aufgeführt. In drei Fällen war eine GTV Definition in der MRT für beide Befunder nicht möglich. Diese drei Läsionen wurden daher nicht für die weitere Analyse verwendet. Aus den Werten der verbleibenden 8 Tumoren ergibt sich eine mittlere Interobservervariabilität von 22,1 %. Jeweils ein Beispiel für gute und schlechte Übereinstimmung zwischen den beiden Befundern ist in Abbildung 3.4 dargestellt. Betrachtete man die Interobservervariabilität bei den neu aufgetretenen Tumoren (6 Läsionen), so ergibt sich ein Mittelwert von 17,8 %, während bei den verbleibenden 2 Tumoren mit vorheriger lokaler Therapie eine mittlere Interobservervariabilität von 35,0 %

Tabelle 3.1: Ergebnisse der Phantommessungen für ^{18}F : Optimaler Segmentierungsgrenzwert in Prozent der maximalen Aktivität in der Kugel.

A_{Kugel}	Kugeldurchmesser [mm]					Mittel
	16	22	28	34	56	
40 kBq/ml	33	35	34	29	34	33,0±2,3
100 kBq/ml	28	37	30	28	33	31,2±3,8
200 kBq/ml	27	36	31	28	37	31,8±4,5
Mittel	29,3±3,2	36,0±1,0	31,7±2,1	28,3±0,6	34,7±2,1	32,0±3,5

A_{Kugel} gibt die Aktivitätskonzentration in der Kugel an. Mittel bezeichnet den arithmetischen Mittelwert mit der Standardabweichung der jeweiligen Zeile bzw. Spalte. Im unteren rechten Feld ist der Mittelwert über alle Messungen angegeben.

vorliegt.

3.3.3 Vergleich der GTVs

Der semiautomatische Segmentierungsalgorithmus ergab für alle 12 Tumoren ein visuell annehmbares Volumen GTV_{PET} . Annehmbar bedeutet in diesem Fall, dass nach visuellen Kriterien keine umliegenden Strukturen mit einbezogen wurden und keine in der PET eindeutig vitalen Tumoranteile unsegmentiert blieben. Die Werte der PET- und MR-basierten GTVs, sowie ihr relativer Unterschied sind in Tabelle 3.4 aufgeführt. Beim Vergleich von GTV_{MRT} und GTV_{PET} zeigt sich, dass beide Zielvolumina mit $r^2 = 0,85$ stark korrelieren (Abbildung 3.5 A). Die GTV_{MRT} sind im Mittel±Standardabweichung (38,3±21,3) % größer als die GTV_{PET} . Weiterhin zeigte sich das GTV_{MRT} größer als das GTV_{PET} für alle in den MRT Bildern definierte Zielvolumina.

Bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten ohne vorangegangene lokale Therapie wird eine Korrelation von $r^2 = 0,98$ erreicht (Abbildung 3.5). Die MRT-basierten Zielvolumina sind bei diesen Patienten im Mittel 30,5 % größer als die PET-basierten. Im Vergleich dazu sind die GTV_{MRT} bei Lokalrezidiven im Mittel um 61,7 % größer als die GTV_{PET} . Betrachtet man die Veränderung des Schnittvolumens beider GTVs, so erkennt man, dass Δ_{MRT} in allen Fällen grösser ist als Δ_{PET} . Die individuellen Werte sind in Tabelle 3.4 aufgeführt.

3.4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde für die MRT-basierten GTVs eine hohe Interobservervariabilität von 22,1 % gefunden. Bei den beiden Glomustumoren mit einer vorhergehenden lokalen

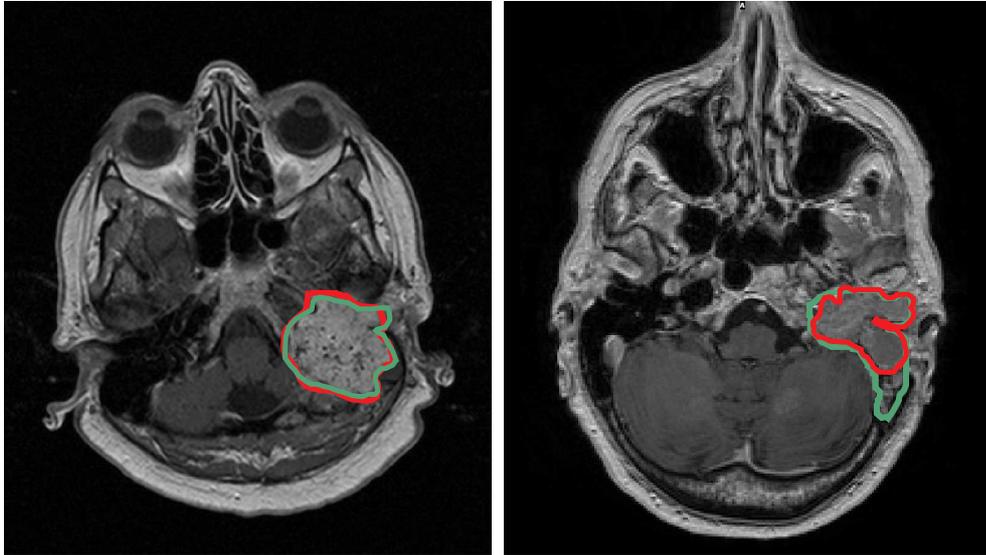


Abbildung 3.4: Beispiel eines Patienten mit guter Übereinstimmung der beiden Befunder auf den MRT Bildern (links) und mit grosser Abweichung (rechts). Die rote Linie entspricht GTV_{MRT1} die grüne GTV_{MRT2} .

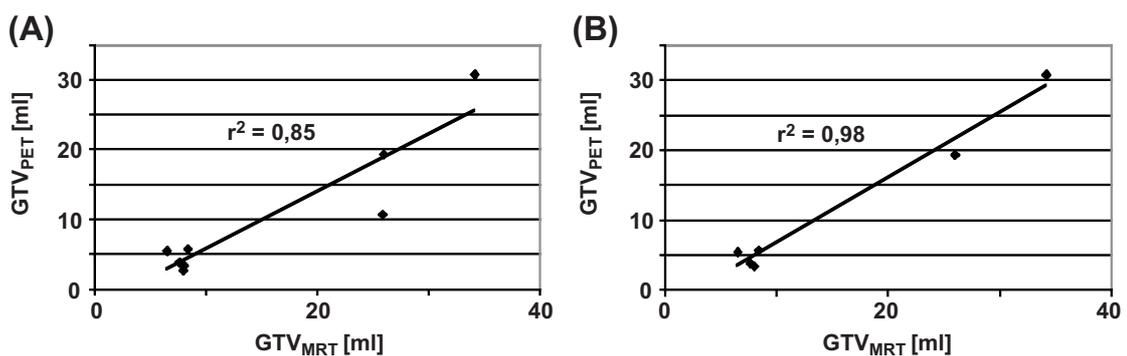


Abbildung 3.5: Korrelation zwischen MRT-basierten GTVs (GTV_{MRT}) und PET-basierten GTVs (GTV_{PET}): für alle Tumoren (A) und für die Tumoren ohne vorherige lokale Therapie (B).

Tabelle 3.2: Ergebnisse der Phantommessungen für ^{68}Ga : Optimaler Segmentierungsgrenzwert in Prozent der maximalen Aktivität in der Kugel.

A_{Kugel}	Kugeldurchmesser [mm]					Mittel
	16	22	28	34	56	
40 kBq/ml	33	36	35	32	35	34,2±1,6
100 kBq/ml	29	37	31	28	34	31,8±3,7
200 kBq/ml	27	36	33	28	34	31,6±3,9
Mittel	29,7±3,1	36,3±0,6	33,0±2,0	29,3±2,3	34,3±0,6	32,5±3,3

A_{Kugel} gibt die Aktivitätskonzentration in der Kugel an. Mittel bezeichnet den arithmetischen Mittelwert mit der Standardabweichung der jeweiligen Zeile bzw. Spalte. Im unteren rechten Feld ist der Mittelwert über alle Messungen angegeben.

Therapie, ergab sich sogar eine Interobservervariabilität von 35,0 %. Das liegt insbesondere daran, dass auch Narbengewebe in der MRT Kontrastmittel aufnehmen kann und somit eine Abgrenzung zu vitalem Tumorgewebe bei Rezidiven erschwert ist. Die SSTR-PET hat den Vorteil, Narbengewebe oder auch Nekrosen von Tumorgewebe unterscheiden zu können. Zusätzlich wurden in der PET drei Tumoren gefunden, die in den MRT Bildern nicht als solchen diagnostiziert wurden. In allen drei Fällen handelte es sich dabei um Lokalrezidive die in der MRT nicht von Narbengewebe zu unterscheiden waren (Siehe Beispiel in Abbildung 3.6).

Vergleicht man die Zielvolumina GTV_{PET} und GTV_{MRT} , so fällt eine gute Korrelation zwischen den beiden GTVs auf. Allerdings sind die MRT-basierten GTVs in allen Fällen größer als die PET-basierten. Insbesondere bei den beiden Lokalrezidiven war der Unterschied zwischen GTV_{PET} und GTV_{MRT} mit 58,2 % bzw. 65,1 % besonders ausgeprägt. Dies lässt sich wiederum durch die schlechte Unterscheidbarkeit von Narbengewebe und vitalem Tumorgewebe in der MRT erklären, wodurch es zu einer Überschätzung der Tumorgröße kommen kann.

Milker-Zabel et al. haben die Anwendung von SSTR-PET (^{68}Ga]-DOTATOC -PET) für die Zielvolumendefinition in der Bestrahlung von Meningeomen untersucht [48]: Bei 19 der 26 in dieser Studie untersuchten Patienten kam es zu einer signifikanten Änderung des Zielvolumens durch den Einsatz der PET. Weiterhin beschrieben Milker-Zabel und Kollegen insbesondere die Vorteile der PET bei der Definition des Zielvolumens nahe an knöchernen Strukturen im Bereich der Schädelbasis sowie bei vorbehandelten Patienten [48]. Während in der Studie von Milker-Zabel die PET Daten rein visuell analysiert und das Zielvolumen entsprechend manuell eingezeichnet wurden, wurde in der vorliegenden Arbeit ein semiautomatischer Segmentierungsalgorithmus für die PET-GTV Bestim-

Tabelle 3.3: In den MRT Daten von zwei unterschiedlichen Befundern definierte GTVs (GTV_{MRT1} und GTV_{MRT2}) sowie der relative Unterschied (Δ). Bei drei Tumoren konnten von beiden Befundern kein GTV definiert werden. Tabelle angepasst von [2]

Patient	Tumor	GTV_{MRT1} [ml]	GTV_{MRT2} [ml]	Δ [%]
1	1	7,95	8,80	9,7
2	2	23,30	28,54	18,4
3	3	4,50	8,52	47,2
4	4*	–	–	–
5‡	5*‡	17,70	33,95	47,9
6	6*	6,98	8,96	22,1
7	7	32,20	36,00	10,6
8 rechts	8*	–	–	–
8 links	9	7,39	8,59	14,0
9 rechts	10*	–	–	–
9 links	11	7,36	7,90	6,8

* Loalkrezidiv
‡ ^{68}Ga -DOTATOC PET

mung angewendet. Zur Kalibrierung dieses Algorithmus wurden zuvor Phantommessungen durchgeführt. Dabei ergab sich ein Grenzwert von 32 % der maximalen Aktivität im Tumor als optimaler Grenzwert für die Segmentierung bei $\text{Lys}^{[18]}\text{TOCA}$ PET bzw. 33 % bei ^{68}Ga -DOTATOC. Im Gegensatz zu anderen Studien mit ^{18}F FDG PET, wie z.B. [23], zeigte sich bei den Phantommessungen für diese Arbeit allerdings keine Abhängigkeit des Grenzwertes von dem Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis. Dies ist am ehesten durch das allgemein sehr hohe Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis bei der SSTR-PET zwischen 1:16 und 1:80 zu erklären. Bei ^{18}F FDG erreicht man hier Werte im Bereich von etwa 1:6 bis 1:10. Die in dieser Arbeit gefundene Unabhängigkeit des Grenzwertes von der Läsionsgröße ist übereinstimmend mit der Arbeit von Erdi et al., die eine solche Abhängigkeit auch erst bei Kugeln von weniger als 2 ml beschreibt. In dem für diese Arbeit verwendeten Phantome betrug die minimale Kugelgröße 2,1 ml. Daher kann bei der Auswertung der PET Daten auf komplizierte Algorithmen verzichtet werden, welche z.B. die Hintergrundaktivität mit einbeziehen wie es beispielsweise für die ^{18}F FDG PET bei Lungenherden notwendig ist [51].

Häufig erfolgt die Validierung der Segmentierung anhand von Phantomdaten [51, 23]. Dennoch sind Phantome starke Idealisierungen der Realität. Die füllbaren Kugeln stellen eine starre Grenze zwischen Tumor und Hintergrundaktivität dar; sowohl Tumor wie auch Hintergrund haben eine homogene Aktivitätsverteilung. In der Realität hingegen muss eher von Inhomogenitäten im Tumor ausgegangen werden, z.B. durch nekrotische Bezirke. Im

Tabelle 3.4: GTVs basierend auf PET und MRT Daten, relative Unterschiede sowie Δ_{MRT} und Δ_{PET} . Tabelle angepasst aus [2]

Patient	Tumor	GTV _{MRT} [ml]	GTV _{PET} [ml]	Δ [%]	Δ_{MRT} [ml]	Δ_{PET} [ml]
1	1	8,38	5,85	30,1	3,80	0,85
2	2	25,92	19,40	25,2	9,55	2,75
3	3	6,51	5,59	14,1	2,20	1,35
4	4*	–	2,92	–	–	2,92
5‡	5*‡	25,83	10,80	58,2	14,30	2,50
6	6*	7,97	2,78	65,1	5,45	0,30
7	7	34,10	30,80	9,7	7,25	3,65
8 rechts	8*	–	0,82	–	–	0,82
8 links	9	7,99	3,53	55,8	5,83	1,17
9 rechts	10*	–	3,92	–	–	3,92
9 links	11	7,63	3,95	48,2	4,75	1,05

* Loalkrezidiv
‡ ⁶⁸Ga-DOTATOC PET

Hintergrund können verschiedene Gewebetypen zu Inhomogenitäten führen. Der wahre Goldstandard zum Vergleich der Tumorumfänge wäre somit die Resektion des Tumors und das anschließende Vermessen. Diese sehr aufwendige Methode wurde z.B. von Daisne et al. für Kopf-Hals-Tumoren durchgeführt [18]. Dabei zeigte sich, dass die in der PET definierten Zielvolumen verglichen mit denen aus MRT und CT Daten am besten mit den histopathologischen Tumorabmessungen übereinstimmten. Bei Glomustumoren ist ein solches Vorgehen allerdings nicht möglich, da sich diese schwer und meist nur unvollständig resezierbar lassen.

Alternativ müsste der Nutzen der PET-basierten Bestrahlungsplanung für den Patienten in prospektiven Vergleichstudien untersucht werden. Dabei sollte ein Kollektiv basierend auf der konventionellen Bestrahlungsplanung behandelt werden, das andere mit Hilfe der PET-basierten Planung. Rezidivrate und Langzeitüberleben wären dann die entsprechenden Endpunkte einer solchen Studie. Aber auch ein solches Vorgehen ist bei Glomustumoren sehr schwierig, da es sich um eine sehr seltene Tumorentität handelt.

Obwohl die Auswirkung der PET-basierten Strahlentherapieplanung auf Rezidivrate und Langzeitüberleben nicht nachgewiesen ist, bietet diese eine Reihe von Vorteilen. Die in der anatomischen Bildgebung hohe Interobservervariabilität kann reduziert werden. Außerdem ist die Abgrenzbarkeit der Tumors insbesondere bei vorhandenem Narbengewebe nach vorhergegangener Operation oder Bestrahlung verbessert. Mit Hilfe der PET lässt sich auch die Infiltration in knöchernen Strukturen besser abgrenzen als in der morphologischen Bildgebung. Diese Schlussfolgerungen, die beispielsweise auch für Meningeome festgestellt

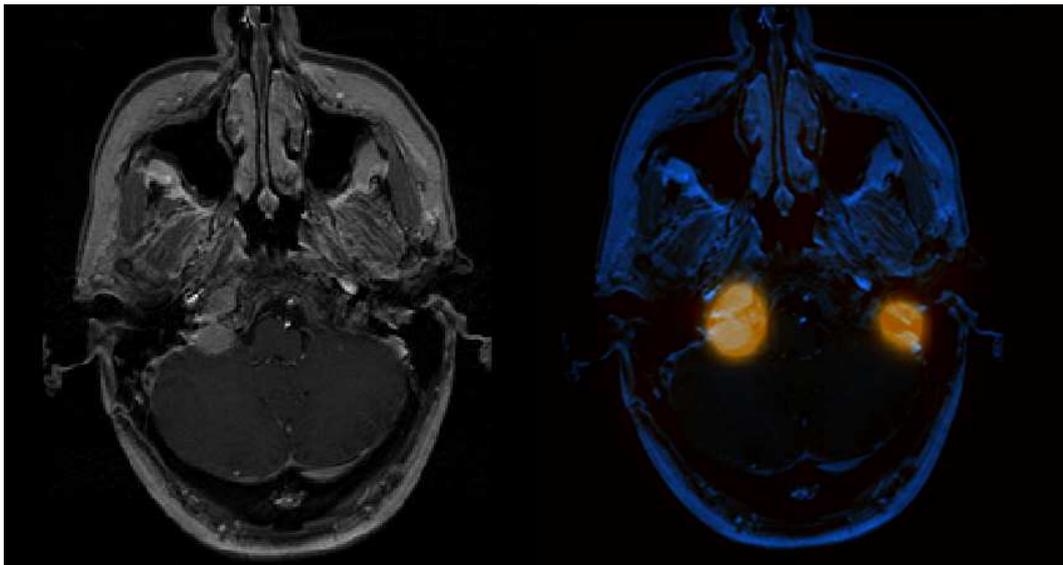


Abbildung 3.6: MRT (linkes Bild) und koregistriertes PET/MRT (rechtes Bild) eines Patienten mit Lokalrezidiv (links) eines Glomustumors sowie einer Neumanifestation rechts. Während die Neumanifestation sowohl in MRT wie auch PET Bildern offensichtlich ist, kann das linksseitige Lokalrezidiv in der MRT übersehen werden, da Narbengewebe ebenfalls eine Kontrastmittelaufnahme zeigen kann. Bild angepasst aus [2].

wurden [3, 48], führen dazu, dass die PET insbesondere im Bereich der Schädelbasis wo viele strahlensensible Strukturen zu finden sind die Sicherheit der Therapieplanung erhöht.

Kapitel 4

Bestrahlungsplanung von Lebermetastasen

4.1 Einleitung - Lebermetastasen

Insbesondere bei der Lokalisierung eines Primärtumors im portalvenösen Abflussgebiet ist die Leber häufiger Manifestationsort im Fall einer hämatogenen Metastasierung. Bei 70 % der Patienten, die aufgrund eines Pancreaskarzinoms versterben, werden in der Autopsie Leberfiliae gefunden. Bei Patienten mit einem Magenkarzinom finden sich bei 44 %, beim Ösophaguskarzinom in 30 % der Patienten Leberfiliae [24]. Aber auch bei einer Primärlokalisierung außerhalb des Gastrointestinaltraktes kommen häufig Lebermetastasen vor: Bei 13 % der Autopsien von Patienten mit Prostatakarzinom, bei 42 % von Patienten mit einem Lungenkarzinom und bei 53 % der Patientinnen, die an einem Mammakarzinom versterben [24]. Besonders häufig und früh treten Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen auf. Zwischen 25 und 50 % aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen entwickeln im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte Lebermetastasen. Bei einem Viertel dieser Patienten liegen zum Zeitpunkt der Diagnose der Lebermetastasen keine weiteren, extrahepatischen Absiedlungen vor [78, 24]. Aus diesem Grund besteht bei diesen Patienten häufig die Möglichkeit für einen kurativen Therapieansatz.

Da Lebermetastasen in der Regel erst spät zu Symptomen führen, ist bei einer entsprechenden Primärerkrankung eine regelmäßige Bildgebung wichtig (Abschnitt 4.1.1). Neben diffusen Schmerzen im rechten Oberbauch durch eine erhöhte Kapselspannung oder eine Verdrängung benachbarter Organe kann es zur Verlegung von Gallengängen kommen. Die metabolischen Funktionen der Leber sind in der Regel erst in einem finalen Stadium der Erkrankung eingeschränkt [24].

4.1.1 Diagnostik

Die Detektion von Lebermetastasen spielt eine wichtige Rolle für die Prognose eines Malignoms und kann Auswirkungen auf die Therapie haben. Verschiedene bildgebende Ver-

fahren bilden die Grundlage der Diagnose von Lebermetastasen, während den Laborparametern nur eine eingeschränkte Bedeutung zukommt [24].

Die kostengünstigste und am wenigsten invasive Methode der Bildgebung von Lebermetastasen ist die Sonographie. In einer Studie von Wernecke et al. konnte allerdings gezeigt werden, dass in der Sonographie fast 50 % der Lebermetastasen übersehen wurden. Insbesondere bei Metastasen, die einen Durchmesser von weniger als 1 cm hatten, besaß die Sonographie sogar nur eine Sensitivität von 20 % [75]. Das derzeit meist verwendete Verfahren zur Bildgebung der Leber ist die Computertomographie. Lebermetastasen schwächen Röntgenstrahlung weniger stark ab als das umgebende Leberparenchym; daher zeigen sich diese in den CT Bildern hypodens zur Umgebung. Lebermetastasen werden in der Regel durch Äste der Arteria hepatica versorgt, während das normale Lebergewebe hauptsächlich durch die Vena porta versorgt wird. Daher erhöht sich der Kontrast zwischen den Lebermetastasen und dem Hintergrund in der portalvenösen Aufnahme nach der Gabe von intravenösem Kontrastmittel. In den arteriell versorgten hepatischen Filiae ist das Kontrastmittel bereits teilweise ausgewaschen, während es im Leberparenchym gerade seine maximale Anflutung zeigt. Eine noch exaktere Methode zur Darstellung von Lebermetastasen in der CT, z.B. für die Operationsplanung, ist die Applikation von Kontrastmittel über einen Katheter in der Arteria mesenterica superior. Diese Technik wird als CT Arterioportographie bezeichnet [64].

Aufgrund des guten Weichteilkontrastes gewinnt die MRT zunehmend an Bedeutung für die Bildgebung von Lebermetastasen. Verstärkt wurde diese Entwicklung durch die Einführung von leberspezifischen Kontrastmitteln, wie z.B. Mangafodipir (MnDPDP). MnDPDP ist ein paramagnetisches, auf Mangan basierendes Kontrastmittel, welches bevorzugt von Hepatozyten aufgenommen wird. Da das normale Leberparenchym dadurch merklich an Signalintensität gewinnt, zeigen sich Lebermetastasen mit einem starken Kontrast als hypointense Läsionen [37]. Auch neue MRT Sequenzen haben die Bildgebung von Lebermetastasen verbessert. So zeigte Koh et al. die höchste diagnostische Genauigkeit in der MRT für eine Kombination von MnDPDP Kontrastmittel und diffusionsgewichteten Sequenzen [37].

In schwierigen Fällen kann ergänzend zu den bildgebenden Verfahren die Laparoskopie, teilweise auch in Kombination mit der laparoskopischen Sonographie zur Diagnostik von Lebermetastasen eingesetzt werden [78].

4.1.2 Therapie

Bei der Therapie von Lebermetastasen muss grundsätzlich zwischen dem kurativen Ansatz bei einem solitären Leberbefall und einer palliativen Situation beim Befall multipler Organsysteme unterschieden werden. Während in einer palliativen Situation meist eine systemische Therapie (Chemotherapie) angewendet wird, ist es das Ziel einer kurativen Therapie, die vorhandenen Metastasen lokal vollständig zu entfernen oder zu zerstören. Der wichtigste kurative Therapieansatz ist daher die chirurgische Resektion der Metastasen.

Die Voraussetzungen dafür sind: 1. kein extrahepatischer Befall, 2. Möglichkeit der Resektion aller Lebermetastasen mit mindesten 1 cm Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe und 3. genügend zurückbleibendes Leberparenchym, um die Leberfunktion aufrecht zu erhalten [78]. Zusätzlich muss der Allgemeinzustand des Patienten die Operation erlauben. Ist dieser letzte Punkt trotz einer primär kurativen Situation nicht erfüllt, d.h. verhindern Komorbiditäten oder der Wunsch des Patienten einen operativen Eingriff, stehen eine Reihe weiterer lokaler Therapieverfahren zur Verfügung. Bei der Radiofrequenzablation wird perkutan unter CT- oder Sonographiekontrolle eine elektrische Sonde im Zentrum der Lebermetastase plaziert. Von dieser Sonde werden hochfrequente elektromagnetische Felder mit kurzer Reichweite emittiert, die durch eine Überhitzung zur lokalen Zerstörung des Tumorgewebes führen [27]. Diese Methode ist jedoch, wegen der Reichweite der elektromagnetischen Felder, nur bei Metastasen bis zu etwa 1,5 cm Durchmesser anwendbar. Eine weitere Möglichkeit ist die lokale, intraarterielle Gabe von Chemotherapeutika. Dabei wird die Tatsache genutzt, dass die Metastasen über die Arteria hepatica versorgt werden, während das Leberparenchym zum größten Teil portalvenös versorgt wird. Bei dem ersten Durchfluss der Chemotherapeutika durch die Metastasen verbleibt bereits ein großer Teil lokal, so dass die systemische Toxizität reduziert wird [78].

Eine weitere lokale Behandlungsmöglichkeit von Lebermetastasen ist die perkutane Bestrahlung. Diese Methode wurde in der Leber lange Zeit nicht angewendet, da sich oft schwere Nebenwirkungen (*radiation-induced liver disease, RILD*) mit häufig letalem Ausgang zeigten [40]. Erst die Einführung präziserer Bestrahlungsverfahren, wie z.B. die stereotaktische Bestrahlung erlaubt ausreichend hohe Zieldosen ohne eine kritische, toxische Wirkung auf das Leberparenchym [43]. Die stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen stellt daher eine alternative kurative Therapieform dar. Da bei dieser hoch präzisen Form der Strahlentherapie eine besonders genaue Abgrenzung des Zielvolumens essentiell ist, war eine Fragestellung dieser Arbeit, in wie weit hier die PET einen zusätzlichen Nutzen bringen kann.

Im Vergleich zu den in Kapitel 3 diskutierten Glomustumoren muss bei Leberläsionen ein weiterer sehr wichtiger Punkt beachtet werden. Die Leber ist in ihrer Position und Form Veränderungen infolge der Atembewegung unterworfen [14, 45]. Daraus ergeben sich sowohl direkte Probleme für die PET Aufnahme wie auch für die Planung der Strahlentherapie selbst (siehe auch Abschnitt 2.3 und 4.2). Teile der Ergebnisse dieses Kapitels wurden in [12] veröffentlicht.

4.2 Atembewegung und Korrekturalgorithmen

Die Probleme der Atembewegung in der PET und kombinierten PET/CT wurden in Abschnitt 2.3 beschrieben. Insbesondere für die Planung der Strahlentherapie, bei der eine genaue Definition des Zielvolumens wichtig ist, sind durch Bewegung "verschmierte" PET Bilder ein Problem. Organe, die besonders durch die Atembewegung betroffen sind, sind

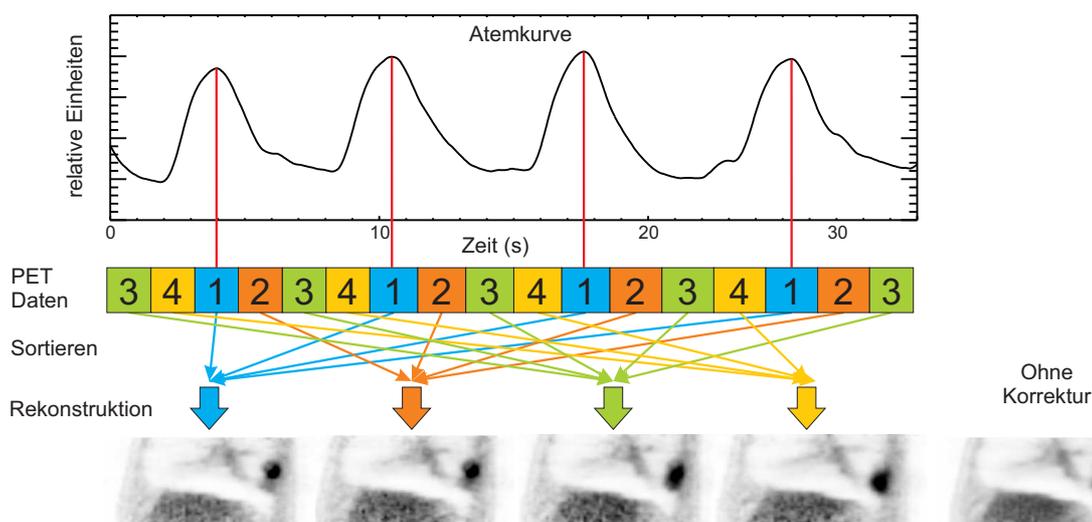


Abbildung 4.1: Schema der Atemtriggerung: Zeitgleich mit den PET Daten wird die Atemkurve des Patienten aufgenommen. Jeder Atemzyklus wird in gleich lange Intervalle (hier 4) unterteilt und die in diesem Zeitraum aufgenommenen PET Daten einem extra PET Bild zugeordnet. Dadurch erhält man von einer PET Aufnahme mehrere Bilder von den verschiedenen Atemlagen. (Bild angepasst aus [11])

die Lunge und die Oberbauchorgane, wie z.B. die Leber. Brandner et al. fanden z.B. in dynamischen CT Aufnahmen eine mittlere Bewegung der Leber von 1,3 cm [8].

Um PET Bilder ohne Bewegungsartefakte zu erhalten, gibt es verschiedene Lösungsansätze. Das derzeit meist verwendete Verfahren ist die Atemtriggerung der PET Bilder [50]. Bei diesem Verfahren wird zeitgleich zu den PET Daten eine Atemkurve des Patienten aufgenommen. Dafür stehen eine Reihe von verschiedenen Methoden zur Verfügung, wie z.B. ein elastischer Gurt mit Drucksensor für den Patienten, Infrarot-Messsysteme zur Registrierung der Bewegung eines am Thorax befestigten Markers und einige mehr. Eine Übersicht zum Vergleich von Vor- und Nachteilen der verschiedenen Methoden findet sich z.B. in [11]. Mit Hilfe der Atemkurve wird nun jeder Atemzyklus definiert und in gleich lange Zeitintervalle eingeteilt. Anschließend werden die entsprechenden PET Daten für die verschiedenen Anteile am Atemzyklus in verschiedenen Bilder rekonstruiert. Das bedeutet es werden je ein PET Bild für die Ausatemphase, die Einatemphase und entsprechend Bilder dazwischen rekonstruiert. Dies ist in Abbildung 4.1 illustriert. Die atemgetriggerten PET Bilder sind weitgehend frei von Bewegungsartefakten, d.h. die gemessene Aktivitätskonzentration in der Läsion ist höher und das Läsionsvolumen ist kleiner als in den nicht atemgetriggerten Bildern. Dies ist auch am Beispiel eines Patienten mit Lungenkarzinom (Abbildung 4.1) zu erkennen.

Die Anzahl der Intervalle, in die der Atemzyklus unterteilt wird, ist frei wählbar. Die Bewegungsartefakte sind umso geringer, je mehr Intervalle verwendet werden. Das Problem ist dabei allerdings, dass die Qualität der PET Bilder, also das Signal-zu-Rausch-Verhältnis von der Menge der aufgenommenen Daten abhängt. Das bedeutet, je länger

die Aufnahmezeit ist, desto besser ist das Bild. Bei der Atemtriggerung werden nun jeweils nur ein Bruchteil der aufgenommenen Daten, nämlich der Bruchteil entsprechend der Anzahl der definierten Intervalle, für die Bildrekonstruktion verwendet. Bei vier Intervallen pro Atemzyklus dauert die Aufnahme der PET Daten entweder vier mal so lange wie ursprünglich, oder die Bildqualität ist deutlich schlechter, was sich nachteilig auf die Auswertung auswirkt [71]. Eine längere Aufnahmezeit bedeutet meist eine relative Zunahme der Patientenbewegung mit vermehrten, nicht durch die Atmung verursachten, Bewegungsartefakte in den Daten. Als Kompromiss wird daher der Atemzyklus des Patienten meist in 4 bis 8 Intervalle unterteilt und die Aufnahmezeit entsprechend verlängert; für diese Arbeit wurde eine Anzahl von 4 Intervallen ausgewählt.

Zur Lösung des Problems der reduzierten Bildqualität bzw. der längeren Akquisitionszeit existieren verschiedene Ansätze. Dabei handelt es sich um Algorithmen zur Korrektur der Bewegungsartefakte. Dabei werden möglichst alle aufgenommenen Daten verwendet und durch zusätzliche Informationen entsprechend der Bewegung des Patienten korrigiert. Dadurch zeigen die Bilder bei gleicher Aufnahmezeit eine ähnliche Bildqualität. Eine Reihe solcher Algorithmen werden derzeit untersucht und weiterentwickelt [55, 15, 38]. Allerdings ist bisher noch keiner davon für die einfache, automatisierte Anwendung verfügbar bzw. ausreichend getestet.

Für diese Arbeit wurde für die Aufnahme der PET Daten der Leber die Methode der Atemtriggerung gewählt. Diese Methode ist die am meisten etablierte von allen Korrekturalgorithmen und bereits in klinischen PET Geräten implementiert.

Neben der Problematik für die Erhebung der PET Daten führt die Atembewegung auch zu Problemen bei der Bestrahlung. Hier besteht ebenfalls die Gefahr, dass sich der Tumor durch die Atmung aus dem Bestrahlungsfeld zeitweise hinaus bewegt.

Die atemgetriggerten PET Bilder können ebenso wie dynamische CT Daten dazu verwendet werden, individuelle Sicherheitszonen für jeden Patienten zu definieren [77]. Das bedeutet in den Bildern wird die Bewegung des Tumors gemessen und das Bestrahlungsvolumen wird entsprechend expandiert, so dass zu jedem Atemzustand der gesamte Tumor im Bestrahlungsfeld liegt. Obwohl individuelle Sicherheitssäume einen großen Vorteil bieten, so bedeutet dies jedoch, dass je nach Bewegungsumfang des Zielvolumens sehr grosse Bereiche bestrahlt werden müssen, um während aller Atemlagen den Tumor sicher zu erfassen. Dies hat erhöhte Normalgewebisdosen zur Folge. Um dieses Problem zu umgehen, kann auch die Bestrahlung atemgetriggert durchgeführt werden. Dabei wird die Atmung des Patienten ähnlich der atemgetriggerten PET während der Therapie überwacht und die Bestrahlung nur in einer bestimmten, vorher definierten Atemlage durchgeführt [72, 7]. Hierfür ist allerdings eine entsprechende Bildgebung mit Atemtriggerung notwendig. In dieser Studie war ein solches Verfahren nicht möglich, da kein Beschleuniger für eine atemgetriggerte Bestrahlung verfügbar war.

4.3 Material und Methoden

4.3.1 Phantommessungen

Wie in Kapitel 3 wurde auch für die PET-basierte Bestrahlungsplanung von Lebermetastasen eine Phantomstudie durchgeführt. Diese diente dazu, den semiautomatischen Algorithmus für die bei dem Patientenkollektiv vorkommenden Tumorgrößen und Signal-zu-Hintergrund-Verhältnisse zu kalibrieren. Hierfür wurde das gleiche Phantom verwendet (Abbildung 3.2). Allerdings wurde zusätzlich eine kleinere Kugelgröße gemessen, so dass Kugeln mit Volumina (Innendurchmesser) von 0,9 ml (12 mm), 2,1 ml (16 mm), 5,6 ml (22 mm), 11,5 ml (28 mm), 20,6 ml (34 mm) und 92 ml (56 mm) verwendet wurden. Es wurden jeweils eine Messung mit einer Aktivitätskonzentration von 30,5 kBq/ml, 21,8 kBq/ml und 14,2 kBq/ml in den Kugeln durchgeführt. Die Hintergrundkonzentration im Phantom war jeweils etwa 7,5 kBq/ml, was Signal-zu-Hintergrund-Verhältnissen von ungefähr 1 zu 4, 1 zu 3 und 1 zu 2 entspricht. Diese Werte wurden zuvor im Studienkollektiv bestimmt.

Um das Aufnahmeprotokoll entsprechend dem der Patienten (Abschnitt 4.3.2) zu gestalten, wurde das gefüllte Phantom jeweils für 2,5 Minuten gemessen. Das entspricht ungefähr der 10-minütigen atemgetriggerten Messung, bei der die Aufnahme über 10 Minuten in 4 verschiedene Atemphasen aufgeteilt wird. Die Messungen wurden mit einem Biograph 64 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Ortsauflösung dieses PET wurde mit 4,4 mm im Zentrum des Messbereiches angegeben. Weitere Details finden sich in [33]. Die Daten wurden mit dem im Tomographen vom Hersteller implementierten, iterativen Rekonstruktionsalgorithmus (AW-OSEM, 4 Iterationen, 8 Subsets) rekonstruiert. Zusätzlich zu den PET Daten wurde ein CT des Phantoms aufgenommen, welches zur Schwächungs- und Streukorrektur der PET Daten verwendet wurde (Kapitel 2.3).

4.3.2 Patienten

Es wurden 18 Patienten mit [^{18}F]FDG PET/CT untersucht, für die eine stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen vorgesehen war. Der histologisch gesicherte Primärtumor war bei 14 Patienten ein Kolonkarzinom und bei jeweils 2 Patienten ein Rektumkarzinom bzw. ein Mammakarzinom. Bei 6 der 18 Patienten wurde bereits im früheren Krankheitsverlauf eine lokale Therapie (Bestrahlung oder chirurgische Intervention) der Leber durchgeführt. Die PET/CT Untersuchung der Patienten wurde mit dem Biograph 64 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Patienten wurden nach einer Ruhezeit von etwa 60 Minuten nach der Injektion von ungefähr 5 MBq/kg Körpergewicht [^{18}F]FDG in dem Tomographen gelagert. Hierfür wurde die selbe Vakuummatratze einschließlich einer Vakuumfolie (Medical Intelligence GmbH, Schwabmünchen, Deutschland) verwendet, welche auch zur Bestrahlung eingesetzt wird (Abbildung 4.2). Diese Vakuummatratze wird individuell an jeden Patienten angepasst. Zum einen soll dadurch gewährleistet werden, dass der Patient bei der Bildgebung und den Bestrahlungs-

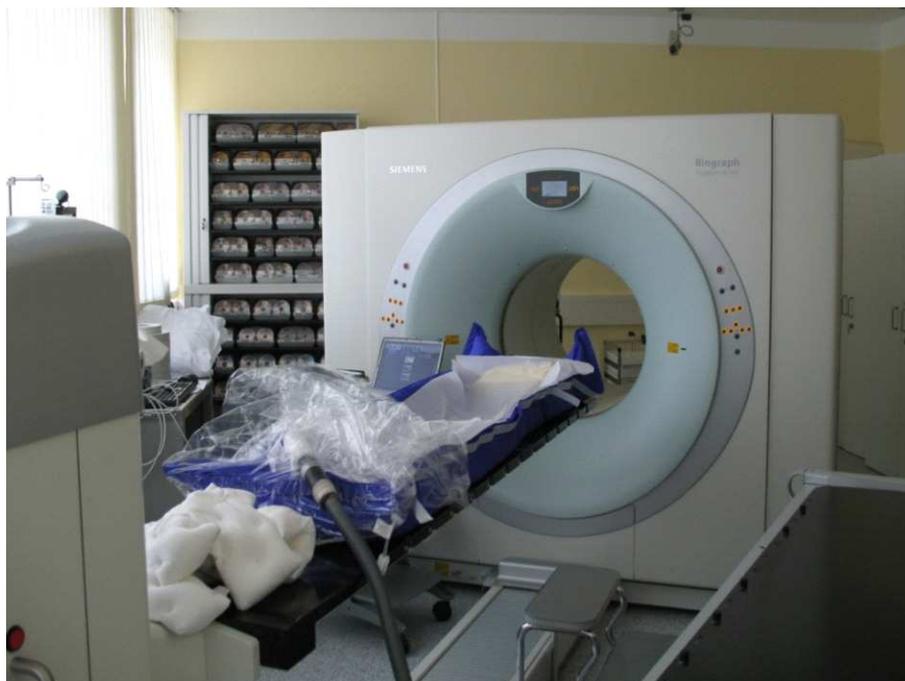


Abbildung 4.2: Individuell an jeden Patienten angepasste Vakuummatratze einschließlich einer Vakuumfolie dienen zur Minimierung der Bewegungen des Patienten während der PET/CT Bildgebung und der Bestrahlung.

terminen jeweils in der selben Weise gelagert ist und sich möglichst wenig bewegt. Um die Bewegung weiter einzuschränken, wird über den in der Matratze liegenden Patienten einen Plastikfolie gelegt und die zwischen Patient und Folie befindliche Luft abgesaugt. Dadurch soll auch die Atemexkursion verringert werden. Zur weiteren Verringerung der Atembewegung erfolgte bei allen Patienten die Gabe von 4 l Sauerstoff pro Minute über eine Nasensonde, sowohl während der PET/CT Untersuchung als auch bei der nachfolgenden Therapie.

Zur Aufnahme der Atemkurve für die Atemtriggerung wurde ein elastischer, mit einem Drucksensor ausgestatteter Gürtel (Anzai Medical Co., Tokoyo, Japan) um den Thorax des Patienten gelegt. Dieser Sensor überträgt die Atemkurve des Patienten direkt an die PET/CT Konsole. Die Daten werden sowohl für die atemgetriggerte CT als auch die PET Aufnahme verwendet. Nach der Lagerung des Patienten wurde zunächst ein atemgetriggertes Kontrastmittel gestütztes CT (intravenös 100 ml Imeron 300, Bracco Medical, Germany) über dem Bereich der Leber durchgeführt. Anschließend wurde für die selbe Position die atemgetriggerte PET aufgenommen. Die PET Aufnahmezeit betrug 10 Minuten, um trotz der Atemtriggerung eine ausreichend gute Bildqualität zu erreichen (siehe auch Abschnitt 4.2). Im Anschluss an die atemgetriggerten Aufnahmen erfolgten PET und CT Aufnahmen vom Kopf bis zu den Hüften zur Suche von Fernmetastasen. Die PET Daten wurden mit einem iterativen Rekonstruktionsalgorithmus (AW-OSEM, 4 Iterationen, 8 Subsets) rekonstruiert. Zur Schwächungs- und Streukorrektur wurden die entsprechenden

CT Bilder verwendet. Zur Korrektur der atemgetriggerten PET Bilder wurde für eine optimale Übereinstimmung die entsprechende Atemphase aus den atemgetriggerten CT Bildern ausgewählt.

Bei jedem der 18 Patienten wurde zusätzlich ein MRT Aufnahme (1,5 Tesla Scanner Siemens Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) durchgeführt. Dabei wurden unter anderem Kontrast-verstärkte (intravenös 0,2 mg/kg Körpergewicht Magnevist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) T1-gewichtete Sequenzen sowie T2-gewichtete Sequenzen verwendet. Die MRT der Leber wurde in Expirationslage des Patienten aufgenommen.

4.3.3 Datenanalyse

Zunächst erfolgte die Befundung der PET/CT Bilder der Patienten im Rahmen der klinischen Routine. Die Daten der Patienten, für die nach Kenntnis der PET/CT Befunde eine stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen indiziert war, wurden zur weiteren Auswertung auf eine IPlan Auswertestation (Brainlab, Feldkirchen, Deutschland) übertragen. Die Daten der Phantommessungen wurde ebenfalls auf die Auswertestation übertragen.

In einem ersten erfolgte die Koregistrierung der Daten von PET/CT und MRT. Dabei wurde der in IPlan implementierte, automatische Algorithmus verwendet. In einigen Fällen war eine manuelle Korrektur der Koregistrierung der Bilder notwendig. Die MR Bilder wurden dabei sowohl mit dem nicht atemgetriggerten PET, wie auch jeweils allen vier Phasen der atemgetriggerten PET Daten koregistriert.

Die Qualität der Koregistrierung wurde anschließend von zwei Befundern für jeden Fall (5 pro Patient) unabhängig voneinander bewertet. Hierfür wurde eine Skala von 1 (sehr gut) bis 5 (mangelhaft) verwendet. Für die atemgetriggerten PET Bilder wurde für die weitere Auswertung diejenige Atemphase mit der besten Bewertung verwendet. Der Mittelwert aus der Bewertung der beiden Befunder wurde für einen Vergleich der Qualität der Koregistrierung bei der Verwendung von atemgetriggerten und nicht atemgetriggerten PET Daten verwendet.

Für die Auswertung der PET Daten wurde zunächst, wie bereits in Kapitel 3 beschrieben, der optimale Segmentierungsgrenzwert mit Hilfe der Phantommessungen bestimmt. Dazu wurde für jede Messung (Kugeldurchmesser und Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis) der Grenzwert bestimmt, um dieses Volumen so zu segmentieren, dass es am ehesten dem realen Kugelvolumen entspricht. Zusätzlich wurde das PET Zielvolumen von drei Befundern manuell definiert. Um eine gewisse Standardisierung dieser Zielvolumendefinition zu erreichen (siehe auch Abschnitt 2.5), wurden für die Fensterung der PET Daten ein fixer unterer Grenzwert verwendet. Für diesen Grenzwert wurde die mittlere Aktivitätskonzentration in der Leber verwendet. Um diese zu bestimmen, wurde für jeden Patienten die mittlere Aktivitätskonzentration in zwei Regionen von je 5 cm Durchmesser im gesunden Lebergewebe gemessen.

In den MRT Daten wurden die Zielvolumina von 2 Radiologen und 1 Strahlenthe-

rapeuten jeweils unabhängig voneinander eingezeichnet. Aus den GTVs der 3 Auswerter in den PET und MRT Daten wurde für die jeweilige Modalität die Interobservervariabilität bestimmt. Für den Vergleich der Zielvolumina wurden jeweils die Mittelwert des PET-basierten GTV (GTV_{PET}) und des MRT-basierten Zielvolumens (GTV_{MRT}) der 3 Befunder berechnet.

Sowohl die Interobservervariabilität als auch der Vergleich von GTV_{PET} und GTV_{MRT} wurden für das gesamte Patientenkollektiv durchgeführt, wie auch getrennt für die Gruppe der bereits lokal an der Leber therapierten Patienten (Operation oder Bestrahlung).

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Phantommessungen

Tabelle 4.1 zeigt den optimalen Grenzwert zur Segmentierung (in Prozent der maximalen Aktivität in der Kugel) für die jeweiligen Kugelgrößen sowie die Signal-zu-Hintergrund-Verhältnisse. Der Mittelwert bzw. die Standardabweichung aus allen Phantommessungen betrug 60,1 % bzw. 14,5 %.

Tabelle 4.1: Ergebnisse der Phantommessungen: Optimaler Segmentierungsgrenzwert in Prozent der maximalen Aktivität in der jeweiligen Kugel. Die kleinsten beiden Kugeln mit 14,2 kBq/ml Aktivitätskonzentration konnten wegen des niedrigen Signal-zu-Hintergrund-Verhältnisses nicht segmentiert werden.

A_{Kugel}	Kugeldurchmesser [mm]						Mittel
	12	16	22	28	34	56	
14,2 kBq/ml	-	-	82	63	57	55	$64,3 \pm 12,3$
21,8 kBq/ml	86	83	63	56	50	50	$64,7 \pm 16,1$
30,5 kBq/ml	75	61	52	45	39	45	$52,8 \pm 13,2$
Mittel	80,5 $\pm 7,8$	72,0 $\pm 15,6$	65,7 $\pm 15,2$	54,7 $\pm 9,1$	48,7 $\pm 9,1$	50,0 $\pm 5,0$	60,1 $\pm 14,5$

A_{Kugel} gibt die Aktivitätskonzentration in der Kugel an. Mittel bezeichnet den arithmetischen Mittelwert mit der Standardabweichung der jeweiligen Zeile bzw. Spalte. Im unteren rechten Feld ist der Mittelwert über alle Messungen angegeben.

4.4.2 Patienten Management

Bei 2 der 18 Patienten (11 %) wurden in der $[^{18}F]FDG$ PET zusätzlich zu den bereits bekannten Lebermetastasen extrahepatische Tumorabsiedlungen gefunden. Diese, bis zur Durchführung der PET/CT Untersuchung unbekanntes Befunde führten bei beiden Pa-

tienten zu einer Änderung der Therapie von der ursprünglich geplanten lokalen Bestrahlung zu einer Chemotherapie. Bei 2 weiteren Patienten konnten die Lebermetastasen in der [^{18}F]FDG PET/CT nicht bestätigt werden. Daher wurde die geplante stereotaktische Bestrahlung vorerst nicht durchgeführt und die Patienten in kurzen Intervallen im Verlauf kontrolliert. Bei einem der Patienten wurde die Metastase trotz negativer PET Untersuchung nach 3 Monaten durch progressives Wachstum in der Kontroll-MRT bestätigt. Bei dem zweiten Patienten ergab sich auch bei den Kontrolluntersuchungen innerhalb der nächsten 20 Monate kein Hinweis auf Lebermetastasen.

Bei den verbleibenden 14 untersuchten Patienten zeigten sich insgesamt 16 Lebermetastasen, welche stereotaktisch bestrahlt wurden. Von diesen 14 Patienten wurden 6 bereits lokal an der Leber therapiert, entweder durch einen chirurgischen Eingriff oder durch perkutane Strahlentherapie. Für 8 Patienten war es die Ersttherapie.

4.4.3 Semiautomatische Segmentierung

Bereits aus den Ergebnissen der Phantommessungen (Tab. 4.1) kann eine sehr starke Variation der optimalen Segmentierungsgrenzwerte abgeleitet werden. Dies gilt sowohl bei bestimmten Kugelgrößen, wie auch bei unterschiedlichen Signal-zu-Hintergrund-Verhältnissen. Im Gegensatz zu den Phantommessungen bei Glomustumoren (Abschnitt 3.3.1, Tabellen 3.1 und 3.2) ist es daher hier nicht möglich, einen gemeinsamen Wert für die Segmentierung der Metastasen in der PET zu verwenden. In diesem Fall wurde daher vor der automatischen Segmentierung für jede Läsion das Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis bestimmt und der entsprechende Grenzwert für die Segmentierung verwendet. 64 % für Verhältnisse bis 1 zu 2,5; 65 % für Signal-zu-Hintergrund-Verhältnisse von 1 zu 2,5 bis 1 zu 3,5 und 53 % für die Werte darüber. Zur Bestimmung des Signal-zu-Hintergrund-Verhältnisses wurde jeweils der Hintergrund in einer Region nahe der Metastase und einer Region im Zentrum der Metastase mit mindestens 4 mm Sicherheitsabstand zum Rand gemessen und ins Verhältnis gesetzt.

Die aus der Segmentierung resultierenden Volumina (GTV_{auto}) sind in Tabelle 4.4 aufgeführt. Bei einer der Metastasen wurde von dem semiautomatischen Algorithmus kein GTV segmentiert. Bei den verbleibenden 15 Metastasen wurden Volumina mit einem Mittelwert von 10,7 ml segmentiert. Bei einer visuellen Kontrolle der GTV_{auto} waren die segmentierten Volumina oft nicht befriedigend (Fig. 4.3).

4.4.4 Interobservervariabilität

Die von den drei Befundern definierten, MRT-basierten Zielvolumina sind zusammen mit den relativen Abweichungen in Tabelle 4.2 aufgeführt. Die PET-basierten Zielvolumina sind in Tabelle 4.3 gezeigt. In beiden Fällen wurde die Interobservervariabilität (relative Abweichung) zwischen den drei Befundern für jeden Patienten nach folgender Formel

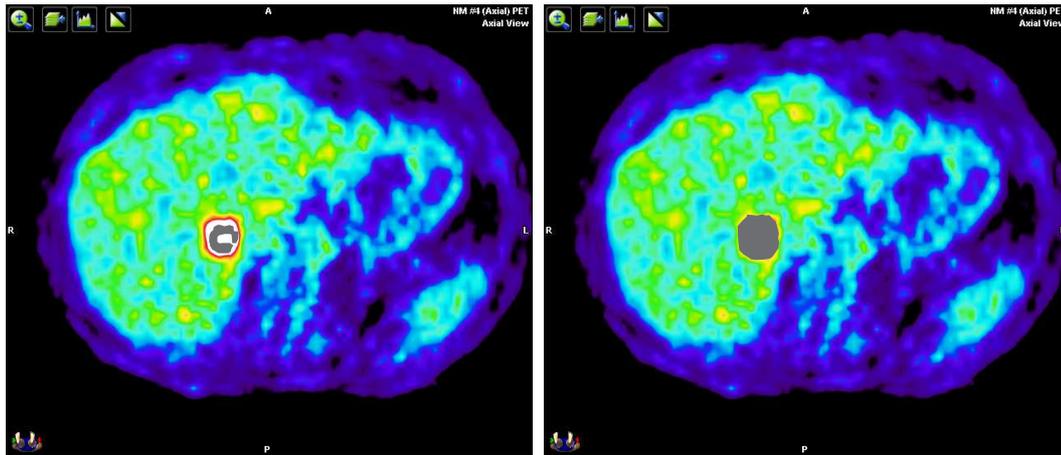


Abbildung 4.3: Beispiel für einen Fall, in dem das semiautomatisch segmentierte Volumen (graues Volumen im linken Bild) stark von dem manuell segmentierten (graues Volumen im rechten Bild) abweicht und offensichtlich die Metastase nicht vollständig umfasst.

berechnet:

$$\frac{\left| \frac{GTV_1 - GTV_2}{GTV_1} \right| + \left| \frac{GTV_2 - GTV_3}{GTV_2} \right| + \left| \frac{GTV_1 - GTV_3}{GTV_1} \right|}{3} \quad (4.1)$$

wobei GTV_1 , GTV_2 und GTV_3 jeweils die GTVs der unterschiedlichen Befunder darstellen. Werden diese Interobservervariabilität über alle Läsionen gemittelt, so ergibt sich für die MRT-basierten GTVs ein Wert von 47,9 %, für die PET-basierten 21,5 %. Wird die Gruppe der vorbehandelten Patienten getrennt von den Patienten mit Ersttherapie an der Leber betrachtet, so ergibt sich für die MRT-basierten GTVs eine Interobservervariabilität von 84,1 % versus 26,2 %, während bei den PET-basierten GTVs praktisch kein Unterschied zu finden ist (21,3 versus 21,6 %) (Abbildung 4.4).

4.4.5 Koregistrierung und Atemtriggerung

Die Qualität der Koregistrierung von nicht atemgetriggerten PET Bildern und MRT Daten wurden im Mittel von den beiden Befundern mit 3,3 bewertet. Bei den atemgetriggerten PET Bildern hingegen ergab sich eine Verbesserung auf eine mittlere Wertung von 2,1. Die Verbesserung war statistisch signifikant ($p < 0,01$ mit dem Student-t-Test). Ein Beispiel für eine Verbesserung der Koregistrierung durch die Verwendung des atemgetriggerten PET Bildes zeigt Abbildung 4.6.

4.4.6 Vergleich der GTVs

Die aus den Werten der einzelnen Befunder gemittelten GTV_{MRT} und GTV_{PET} werden zusammen mit den semiautomatisch segmentierten PET Volumina GTV_{auto} in Tabelle 4.4 gezeigt. Bei dem Vergleich der MRT- und PET-basierten GTVs zeigt sich eine gute Korrelation beider Zielvolumina mit $r^2 = 0,74$ für das gesamte Kollektiv und $r^2 = 0,70$ für die Untergruppe ohne vorhergehende lokale Behandlung (Abbildung 4.7).

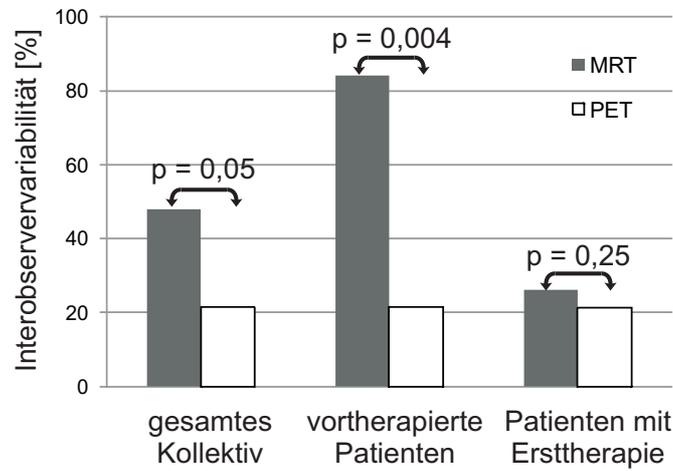


Abbildung 4.4: Interobservervariabilität für das gesamte Patientenkollektiv (links) sowie für die vorbehandelte Patientengruppe (Mitte) und die Patienten ohne vorherige lokale Behandlung der Leber (rechts): Vergleich von MRT-basierten GTVs (dunkle Säulen) und PET-basierten GTVs (weiße Säulen). Über den Säulen ist jeweils der Signifikanzwert für den Unterschied zwischen MRT und PET angegeben (Student-t-Test).

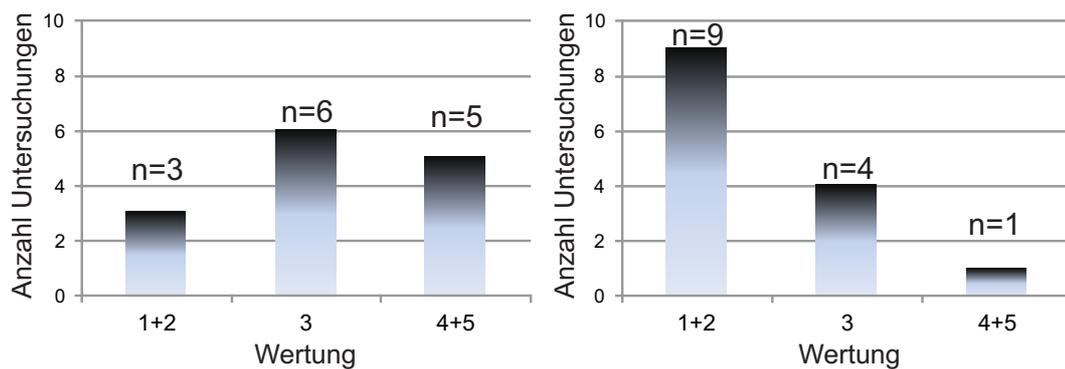


Abbildung 4.5: Visualisierung der Bewertung der Koregistrierung zwischen PET und MRT Bildern bei der Verwendung von nicht atmgetriggerten (links) und atmgetriggerten PET Daten im Vergleich. Die Koregistrierung wurde mit Hilfe einer Skala von 1 (sehr gut) bis 5 (mangelhaft) bewertet.

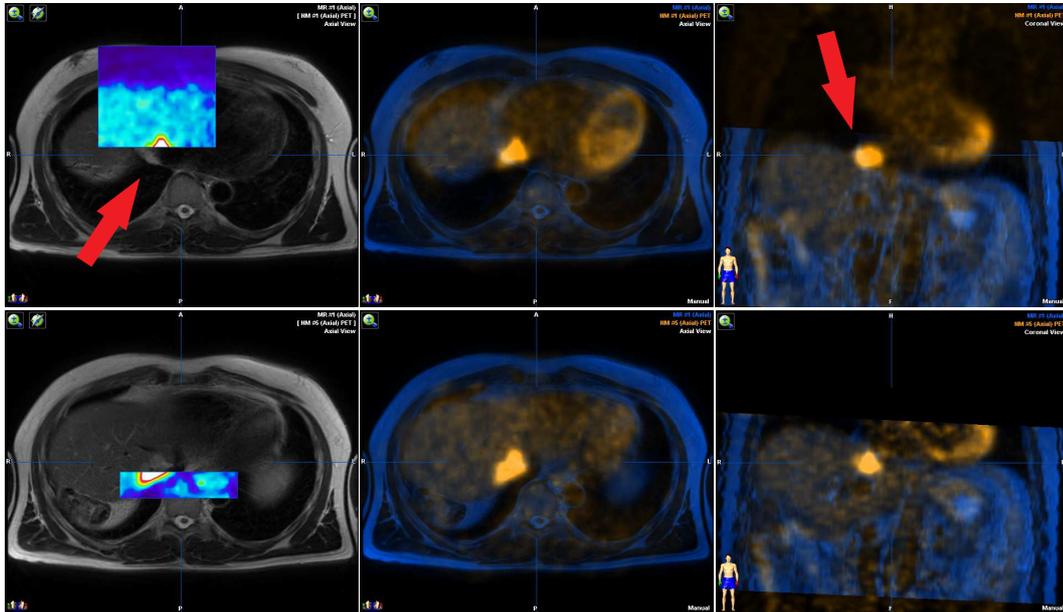


Abbildung 4.6: Beispiel eines Patienten bei dem mit den nicht atmungsgetriggerten PET Bildern eine sehr schlechte Koregistrierung erzielt wurde (obere Reihe): Es wird deutlich, dass die Lebermetastase (roter Pfeil) in den MR Bildern in der Lunge liegt. In der unteren Reihe wird dieselbe Metastase bei der Koregistrierung mit einem atmungsgetriggerten PET Bild gezeigt. Neben der Lokalisierung der Metastase in der Leber zeigt sich auch eine bessere Übereinstimmung der Lebergrenzen selbst.

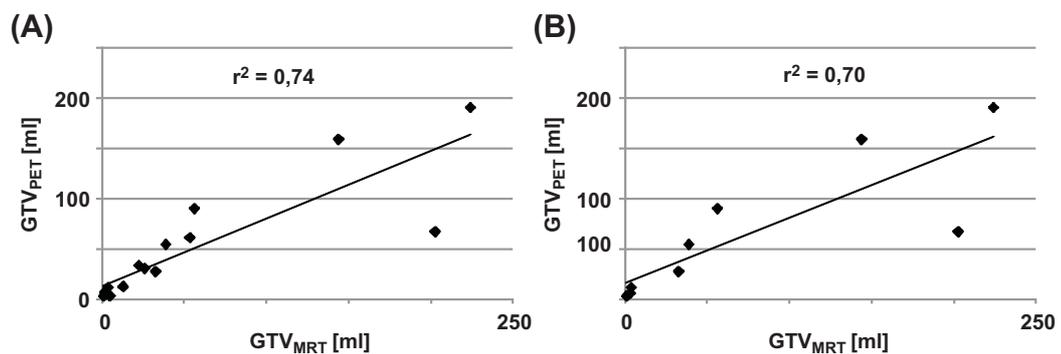


Abbildung 4.7: Korrelation zwischen GTV_{MRT} und GTV_{PET} für das gesamte Patientenkollektiv (A) und separat für die Patienten ohne vorhergehende lokale Behandlung der Leber (B).

Tabelle 4.2: Die MRT-basierten GTVs (GTV_{MRT1} , GTV_{MRT2} , GTV_{MRT3}) der drei unterschiedlichen Befunder, sowie der relative Unterschied (Δ) für die drei Werte bestimmt nach der Gleichung 4.1.

Patient	Tumor	GTV_{MRT1} [ml]	GTV_{MRT2} [ml]	GTV_{MRT3} [ml]	Δ [%]
1*	1	0,8	1,8	2,2	66,0
2*	2	14,0	49,5	14,0	168,6
3*	3	1,6	6,5	6,2	127,4
4	4	148,3	164,0	119,2	24,2
5	5	194,6	216,5	197,0	7,5
6*	6	18,5	28,5	20,0	34,5
7*	7	76,5	45,5	38,3	53,1
8*	8	8,1	16,6	14,1	55,2
9	9	38,8	35,0	42,6	12,2
10	10	55,5	56,7	56,3	1,4
10	11	3,6	4,2	3,3	16,6
10	12	1,2	1,3	1,1	12,7
11	13	194,6	281,3	196,3	29,6
12	14	0,9	1,6	0,6	104,6
13	15	3,5	3,2	2,8	15,6
14	16	27,3	42,7	27,4	37,6

* lokal vorbehandelter Patient

Der Mittelwert der GTV_{MRT} beträgt 51,8 ml, der Mittelwert der GTV_{PET} 48,1 ml. Wird die relative Differenz über alle Patienten gemittelt, so ergibt sich eine mittlere relative Abweichung zwischen PET- und MRT-basierten GTVs von 14,0 %. Dabei sind bei 4 der 14 Läsionen die MRT-basierten GTVs größer als die PET-basierten, während bei 10 Läsionen die GTV_{PET} größer sind als die GTV_{MRT} . Werden nur die vorbehandelten Patienten betrachtet, so ist in diesen Fällen der mittlere Unterschied zwischen GTV_{MRT} und GTV_{PET} mit 20,6 % etwas größer als im Gesamtkollektiv.

4.5 Diskussion

Ähnlich wie für die Glomustumore (siehe Kapitel 3) ergeben sich für die Bestrahlungsplanung der Lebermetastasen mit $[^{18}F]FDG$ PET ebenfalls eine Reihe von wichtigen Ergebnissen.

Zunächst zeigte sich, dass der grenzwertbasierte, semiautomatische Segmentierungsalgorithmus, der bei Glomustumoren ebenso erfolgreich eingesetzt wurde wie bei anderen Entitäten z.B. bei Lungentumoren [23], bei der Segmentierung von Lebermetastasen in

Tabelle 4.3: Die PET-basierten GTVs (GTV_{PET1} , GTV_{PET2} , GTV_{PET3}) der drei unterschiedlichen Befunder, sowie der relative Unterschied (Δ) für die drei Werte bestimmt nach der Gleichung 4.1.

Patient	Tumor	GTV_{PET1} [ml]	GTV_{PET2} [ml]	GTV_{PET3} [ml]	Δ [%]
1*	1	5,4	8,5	8,4	38,4
2*	2	35,6	31,4	26,5	18,7
3*	3	4,9	3,5	3,3	22,2
4	4	181,4	158,7	138,1	17,1
5	5	64,7	70,1	68,2	5,5
6*	6	34,3	34,1	33,4	1,7
7*	7	78,3	51,6	55,2	23,4
8*	8	15,5	10,3	12,8	23,6
9	9	57,2	46,0	61,9	17,8
10	10	102,8	76,8	92,5	17,5
10	11	15,8	7,9	13,1	35,6
10	12	3,2	2,3	4,9	44,9
11	13	217,0	158,6	197,4	18,5
12	14	5,1	3,6	3,1	29,6
13	15	7,2	6,0	5,8	13,7
14	16	30,9	29,1	24,2	15,8

* lokal vorbehandelter Patient

der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET keine verwertbaren Ergebnisse liefert (Abbildung 4.3). Hierfür gibt es wahrscheinlich zwei Ursachen. Zum einen ist das Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis bei den Lebermetastasen mit Werten von 1 zu 2 bis 1 zu 4 sehr viel niedriger als bei vielen anderen Tumorentitäten (1 zu 16 bis 1 zu 80 bei den Glomustumoren oder 1 zu 8 bis 1 zu 12 bei Lungentumoren). Dass dies zu einem Problem führt, zeigt sich bereits in den starken Schwankungen für die optimalen Grenzwerte in den Phantommessungen. So ergibt sich für den Mittelwert von 60,1 % eine Standardabweichung von 14,5 % (Tabelle 4.1), während diese bei den Messungen für die Glomustumoren für ^{18}F nur 3,5 % bei einem Mittelwert von 32,0 % betrug (Tabelle 3.1). Außerdem ist die Verteilung der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ in der Leber besonders starken Schwankungen zwischen einzelnen Patienten unterworfen und zeigt zudem oft ein relativ inhomogenes Muster. Diese Gründe können bei einem einfachen, grenzwertbasierten Segmentierungsalgorithmus zu Problemen führen. Insbesondere da der Grenzwert auf den maximalen Wert in der Läsion – und somit auf ein einzelnes Pixel des Bildes – aufbaut. Segmentierungsalgorithmen, die über eine grenzwertbasierte Methode hinausgehen, werden derzeit entwickelt und es wird sich zeigen, inwieweit diese eventuell auch bei Lebermetastasen stabil eingesetzt werden können [25, 29].

Tabelle 4.4: GTVs basierend auf PET (semiautomatische und manuelle Segmentierung) und MRT Daten, sowie die relativen Unterschiede der beiden manuell segmentierten GTVs. Hat der relative Unterschied Δ in % ein negatives Vorzeichen, so bedeutet dies, dass das MRT-basierte GTV größer ist als das PET-basierte.

Patient	Tumor	GTV _{auto} [ml]	GTV _{MRT} [ml]	GTV _{PET} [ml]	Δ [%]
1*	1	6,4	1,6	7,4	78,1
2*	2	7,8	25,8	31,1	17,1
3*	3	2,6	4,8	3,9	-22,2
4	4	24,1	143,8	159,4	9,8
5	5	16,5	202,7	67,7	-200,0
6*	6	4,7	22,3	33,9	34,2
7*	7	22,9	53,4	61,7	13,4
8*	8	3,8	12,9	12,9	0,5
9	9	9,1	38,8	55,0	29,5
10	10	33,0	56,2	90,7	38,1
10	11	2,3	3,7	12,3	69,8
10	12	1,2	1,2	3,5	65,3
11	13	17,6	224,1	191,0	-17,3
12	14	**	1,0	3,9	74,0
13	15	0,9	3,2	6,3	50,3
14	16	8,0	32,5	28,1	-15,6

* Loalkrezidiv
** keine automatische Segmentierung möglich

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist, dass die Interobservervariabilität in den PET-basierten Zielvolumina mit 21,5 % signifikant niedriger ist als für die MRT-basierten mit 47,9 %. Die selbe Aussage konnte in Kapitel 3 auch bei den Glomustumoren gemacht werden; allerdings handelt es sich hierbei um semiautomatisch definierte GTVs. Besonders ausgeprägt war bei den Lebermetastasen der Unterschied bei den Patienten, welche bereits vorher lokal an der Leber therapiert wurden (84,1 % versus 21,6 %). Daraus lässt sich wiederum schließen, dass die PET auch hier eine bessere Unterscheidung von vitalem Tumorgewebe und Narbengewebe erlaubt. Nicht nur die Interobservervariabilität der PET-basierten GTVs war niedriger, auch gab es bei diesen keinen nennenswerten Unterschied (21,6 versus 21,3 %) zwischen dem Kollektiv der vorbehandelten Patienten und denjenigen mit Ersttherapie. Daraus lässt sich folgern, dass PET im Allgemeinen zu einer besseren Standardisierbarkeit der Zielvolumendefinition führt. Dies wurde z.B. auch von Ashamalla et al. bei Lungenkarzinomen gezeigt [1].

Bei dem direkten Vergleich von GTV_{MRT} und GTV_{PET} fällt eine gute Korrelation bei-

der Volumina auf. Bei der Mehrheit der Läsionen (10 von 14) sind die PET-basierten GTVs größer als die MRT-basierten. Es zeigt sich hier aber im Gegensatz zu den Glomustumoren keine klare Tendenz. Dies gilt insbesondere auch für die vorbehandelten Patienten (Tabelle 4.4). Wird allerdings der gemittelte relative Unterschied verglichen, so zeigt sich auch hier, dass in der Patientengruppe mit vorhergehender Therapie der Unterschied zwischen MRT- und PET-basierten GTVs mit 20,6 % größer ist als im Gesamtkollektiv (14,0 %).

Da die Leber stark durch die Atembewegung beeinflusst wird [8], wurden für diese Arbeit atemgetriggerte PET Daten verwendet. Es wurden zusätzlich auch nicht atemgetriggerte PET Daten aufgenommen, um zu überprüfen, ob und wie stark sich die Qualität der Koregistrierung mit den in Expiration aufgenommenen MRT-Daten verändert. Das Ergebnis war eine signifikante Verbesserung der Qualität der Koregistrierung von 3,3 auf 2,1 (1 = sehr gut, 5 = mangelhaft). Das bedeutet, dass die Verwendung von atemgetriggerten PET Daten essentiell für eine gute Koregistrierung zwischen PET und MRT Bildern ist und damit auch die Grundlage für eine gute Zielvolumendefinition darstellt. Allerdings gab es trotz des atemgetriggerten PETs einen Datensatz mit einer mangelhaften Bewertung der Fusion (Wertung 4-5) und 3 Fällen mit der Wertung 3. Der Grund hierfür könnte in dem unterschiedlichen Atemmustern der Patienten bei den unterschiedlichen Untersuchungen liegen. Ein anderer Grund ist, dass die MRT Untersuchungen auf Grund von Platzmangel leider nicht in Therapieposition, also mit der Vakuummatratze, angefertigt werden konnten. Auch dies könnte durch die unterschiedliche Lage der Patienten zu Problemen bei der Koregistrierung führen. Ein dritter Grund könnte in anderen Formen von Organbewegung wie z.B. unterschiedlicher Füllungsstatus des Magens bei der MRT- und PET-Untersuchung liegen. Diese Probleme bei der Koregistrierung zwischen PET und MR Bildern könnten durch die Verwendung von integrierten PET/MR Geräten gelöst werden [20]. Diese Geräte erlauben eine zeitgleiche Aufnahme beider Modalitäten. Somit kann keine Lageänderung zwischen den Bildern beider Systeme auftreten.

Außerdem konnte, auch wenn dies die Bestrahlungsplanung nicht direkt betrifft, anhand von 4 Patienten gezeigt werden, dass die PET/CT die Gesamttherapiestrategie beeinflussen und eventuell unnötige Bestrahlungen verhindern kann. Wie am Beispiel von 2 Patienten aus diesem Kollektiv kann durch Diagnose von zusätzlichen, extrahepatischen Tumormanifestationen von einer lokalen zu einer systemischen Therapie gewechselt werden. Bei 2 anderen Patienten konnte die ^{18}F FDG PET/CT den Verdacht auf eine hepatische Metastasierung allerdings auch relativieren. Die Rolle der PET/CT für die Definition der Behandlungsstrategie wurde bereits für andere Tumorentitäten untersucht [60, 4].

Kapitel 5

Zusammenfassung und Ausblick

Durch eine bessere Differenzierung zwischen Tumorgewebe und Normalgewebe oder anderen benignen Veränderungen wie z.B. Atelektasen oder Narbengewebe hat die Positronen Emissions Tomographie in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen; insbesondere für die Planung einer externen Strahlentherapie [69]. Vorteile wurden z.B. bei Lungenkarzinomen [60], Morbus Hodgkin [22] oder auch Hirntumoren [3] gezeigt. In dieser Arbeit wurde für zwei weitere Tumorentitäten ein möglicher Nutzen der PET für die Bestrahlungsplanung untersucht. Dabei wurde die stereotaktische Bestrahlung von Glomustumoren und Lebermetastasen gewählt bei der eine besondere Genauigkeit der Zielvolumendefinition notwendig ist. In Kapitel 3 wurde Lys^[18]TOCA PET bei 8 Patienten und ^[68Ga]-DOTATOC PET bei 1 Patienten zur Zielvolumendefinition von Glomustumoren angewendet. Die Glomustumoren wurden in den PET Daten mit einem semiautomatischen Algorithmus segmentiert. Zur Kalibrierung dieses Algorithmus waren zunächst Phantommessungen notwendig. Anschließend wurden die PET-basierten mit den MRT-basierten Zielvolumina verglichen. In Kapitel 4 wurde eine ähnliche Vorgehensweise bei Lebermetastasen gewählt. Allerdings zeigte sich der semiautomatische Algorithmus für die ^[18F]FDG PET Aufnahmen ungeeignet. Daher wurden bei diesen Patienten auch die PET-basierten Zielvolumina manuell segmentiert. Dies erlaubte zusätzlich einen direkten Vergleich der Interobservervariabilität beider Modalitäten. Eine weitere Besonderheit bei Lebermetastasen ist der Einfluss der Atembewegung auf die PET Bilder. Daher wurden hier atemgetriggerte und nicht atemgetriggerte PET Daten erhoben und verglichen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die PET zusätzliche Informationen zur morphologischen Bildgebung bei der Bestrahlungsplanung sowohl von Glomustumoren als auch von Lebermetastasen bieten kann. Für beide Entitäten konnte gezeigt werden, dass die MRT-basierten GTVs eine hohe Interobservervariabilität aufweisen (22,1 % bei den Glomustumoren, 47,9 % bei den Lebermetastasen). In beiden Fällen war die Interobservervariabilität noch höher, wenn die Patienten bereits vorher therapiert waren. Der Grund hierfür ist die Schwierigkeit, in den MR Bildern Narbengewebe von vitalem Tumorgewebe zu unterscheiden. Die PET als funktionelle Bildgebung erlaubt durch ihre hervorragenden

de Spezifität die Differenzierung von vitalem Tumorgewebe und Narbengewebe, welches in der Regel nicht stoffwechselaktiv ist. Daher wird durch die PET, wie z.B. bereits für Lungenkarzinome gezeigt [1], die Interobservervariabilität signifikant gesenkt. Wird ein semiautomatischer Algorithmus, wie in Kapitel 3 verwendet, so sinkt diese auf 0, da der Befunder nur den Tumor lokalisieren muss. Die Grenzen aber werden von dem Algorithmus bestimmt. Dadurch wird eine maximale Standardisierung der Zielvolumendefinition erreicht. Für die Definition des Zielvolumens bei Lebermetastasen zeigte sich allerdings in Kapitel 4, dass ein grenzwertbasierter Segmentierungsalgorithmus keine brauchbaren Ergebnisse liefert. Aber auch in diesem Fall wird durch die manuelle Zielvolumendefinition in der PET eine geringere Interobservervariabilität (21,5 %) erzielt als bei der MRT-basierten Definition des Zielvolumens (47,9 %). Wichtig ist dabei allerdings, dass bei der Betrachtung der PET Bilder eine standardisierte Einstellung verwendet wird. Eine wichtige Feststellung war außerdem, dass die Interobservervariabilität bei PET-basierten Zielvolumina im Gegensatz zu den MRT-basierten Zielvolumina keine Unterschiede aufwies, wenn die Patienten mit vorhergehender lokaler Therapie getrennt von jenen mit Ersttherapie betrachtet wurden. Eine weitere Verbesserung könnten auch neue Segmentierungsalgorithmen bringen, welche auch unter den schwierigeren Bedingungen bei Lebermetastasen sichere Ergebnisse liefern [25, 29].

Während bei den Glomustumoren die MRT-basierten GTVs in allen Fällen größer waren als die PET-basierten, war bei den Lebermetastasen keine klare Tendenz zu erkennen. Die größere Abweichungen von MRT- und PET-basierten Volumina bei vorbehandelten Patienten bzw. Lokalrezidiven im Vergleich zu Patienten, die für eine Ersttherapie untersucht wurden, zeigt sich allerdings gleichsam für beide Entitäten. Auch hieraus lässt sich der besondere Vorteil der PET bei der Differenzierung von vitalem Tumorgewebe und Narbengewebe ableiten. Bei den Glomustumoren wurde dies insbesondere dadurch hervorgehoben, dass zusätzlich 3 Tumore gefunden wurden, welche in den MR Daten nicht als solche erkennbar waren. Es handelte sich dabei jeweils um Lokalrezidive, die in der MRT als Narbengewebe diagnostiziert wurden.

Im Gegensatz zu den Glomustumoren ist bei der Bestrahlungsplanung von Lebermetastasen die Bewegung und Verformung der Leber bei der Atembewegung zu beachten. Da die PET Aufnahme mehrere Minuten dauert, kommt es zu einem "verschmieren" der Bilder. Die PET Bilder sind somit eine Mittelung über die verschiedenen Atemphasen. Das führt zum einen dazu, dass die Tumorgöße, wie in Abbildung 2.4 angedeutet, in der PET überschätzt werden kann. Zum Anderen ist die Koregistrierung mit den MR Bildern, die in der Regel in einer bestimmten Atemlage aufgenommen werden, erschwert. Eine gute Koregistrierung ist allerdings für eine effektive Bestrahlungsplanung essentiell. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher auch atemgetriggerte PET Bilder, d.h. PET Bilder die einen bestimmten Atemzustand zeigen und frei von Bewegungsartefakten sind, verwendet.

Zusätzlich wurden auch nicht atemgetriggerte PET Bilder aufgenommen. Beide wurden mit den MRT Daten koregistriert und die Qualität dieser Koregistrierung bewertet. Dabei zeigte sich, dass sich diese bei Verwendung der atemgetriggerten Bilder signifikant verbesserte.

Die Problematik dieser und einiger ähnlich aufgebauter Studien ist, dass es für den Vergleich der unterschiedlich definierten Zielvolumina keinen Goldstandard gibt. Einen solchen zu definieren ist methodisch sehr schwierig. Zum einen können hierfür die definierten Zielvolumina mit histologischen Proben verglichen werden. Dies ist allerdings nur möglich, wenn die Bildgebung bei Patienten durchgeführt wird, die anschließend nicht bestrahlt, sondern operiert werden. Eine solche Studie wurde von Daisne et al. mit Kopfhals-Tumoren durchgeführt [18]. Alternativ könnten auch in prospektiven, randomisierten Studien die Unterschiede von Lokalrezidivraten bzw. Überleben von Patienten verglichen werden, bei denen die Therapie mit bzw. ohne PET geplant wurde. Allerdings sind solche Studien sehr aufwendig und müssen, um eine ausreichend hohe Teilnehmerzahl zu gewährleisten, multizentrisch durchgeführt werden. Derzeit wird eine solche Studie bereits für das Lungenkarzinom durchgeführt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die PET bei der Planung der stereotaktischen Strahlentherapie von Glomustumoren und Lebermetastasen, insbesondere durch die bessere Differenzierbarkeit von Narbengewebe und vitalem Tumorgewebe, einen wichtigen Beitrag leisten kann. Zusätzlich führt sie durch ihre niedrige Interobservervariabilität zu einer besseren Standardisierung der Zielvolumina.

Literaturverzeichnis

- [1] H. Ashamalla, S. Rafla, K. Parikh, B. Mokhtar, G. Goswami, S. Kambam, H. Abdel-Dayem, A. Guirguis, P. Ross, and A. Evola. The Contribution of Integrated PET/CT to the Evolving Definition of Treatment Volumes in Radiation Treatment Planning in Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 63(4):1016–1023, 2005.
- [2] S. T. Astner, R. A. Bundschuh, A. J. Beer, S. I. Ziegler, B. J. Krause, M. Schwaiger, M. Molls, A. L. Grosu, and M. Essler. Assessment of Tumor Volumes in Skull Base Glomus Tumors Using Gluc-Lys^[18F]-TOCA Positron Emission Tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 73(4):1135–1140, 2009.
- [3] S. T. Astner, M. Dobrei-Ciuchendea, M. Essler, R. A. Bundschuh, H. Sai, M. Schwaiger, M. Molls, W. A. Weber, and A.-L. Grosu. Effect of ¹¹C-Methionine-Positron Emission Tomography on Gross Tumor Volume Delineation in Stereotactic Radiotherapy of Skull Base Meningiomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 72(4):1161–1167, 2008.
- [4] M. C. Bassi, L. Turri, G. Sachetti, G. Loi, B. Cannillo, P. L. Mattina, M. Brambilla, E. Inglese, and M. Krengli. FDG-PET/CT Imaging for Staging and Target Volume Delineation in Preoperative Conformal Radiotherapy of Rectal Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 70(5):1423–1426, 2008.
- [5] M. Bayne, R. J. Hicks, S. Everitt, N. Fimmell, D. Ball, J. Reynolds, E. Lau, A. Pitman, R. Ware, and M. MacManus. Reproducibility of Intelligent Contouring of Gross Tumor Volume in Non-Small-Cell Lung Cancer on PET/CT Images Using a Standardized Visual Method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 77(4):1151–1157, 2010.
- [6] T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun, P. E. Kinahan, M. Charron, R. Roddy, J. Jerin, J. Young, L. Byars, and R. Nutt. A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *J. Nucl. Med.*, 41(8):1369–1379, 2000.
- [7] J. Boda-Heggemann, C. Walter, S. Mai, B. Dobler, D. Dinter, F. Wenz, and F. Lohr. Frameless Stereotactic Radiosurgery of a Solitary Liver Metastasis Using Active Breathing Control and Stereotactic Ultrasound. *Strahlenther. Onkol.*, 182(4):216–221, 2006.

- [8] E. D. Brandner, A. Wu, H. Chen, D. Heron, S. Kalnicki, K. Komanduri, K. Gerszten, S. Burton, I. Ahmed, and Z. Shou. Abdominal Organ Motion Measured Using 4D CT. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 65(2):554–560, 2006.
- [9] G. Brix, J. Zaers, L.-E. Adam, M. E. Bellemann, H. Ostertag, H. Trojan, U. Haberkorn, J. Doll, F. Oberdorfer, and W. J. Lorenz. Performance Evaluation of a Whole-Body PET Scanner Using the NEMA Protocol. *J. Nucl. Med.*, 38(10):1614–1623, 1997.
- [10] M. K. Bucci, A. Bevan, and M. Roach. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and Beyond. *CA Cancer J. Clin.*, 55(2):117–134, 2005.
- [11] R. A. Bundschuh. *Improving Quantification in Combined Positron Emission and Computed Tomography in Oncology*. PhD thesis, TU München, Munich, Germany, 2011.
- [12] R. A. Bundschuh, N. Andratschke, J. Dinges, M. N. Duma, S. T. Astner, M. Brügel, S. I. Ziegler, M. Molls, M. Schwaiger, and M. Essler. Respiratory Gated [¹⁸F]FDG PET/CT for Target Volume Delineation in Stereotactic Radiation Treatment of Liver Metastases. *Strahlenther. Onkol.*, Epub DOI: 10.1007/s00066-012-0094-3, 2012.
- [13] R. A. Bundschuh, A. M. Moeller, S. I. Ziegler, M. Schwaiger, and K. Scheidhauer. Misalignment in PET/CT: Relevance for SUV and Therapy Management. *Nuklearmedizin*, 47(2):N14–N15, 2008.
- [14] R. A. Bundschuh, A. M. Möller, M. Essler, M.-J. Martínez, S. G. Nekolla, S. I. Ziegler, and M. Schwaiger. Postacquisition Detection of Tumor Motion in the Lung and Upper Abdomen Using List-Mode PET Data: A Feasibility Study. *J. Nucl. Med.*, 48(5):758–763, 2007.
- [15] R. A. Bundschuh, A. M. Möller, M. Essler, S. G. Nekolla, S. I. Ziegler, and M. Schwaiger. Local Motion Correction for Lung Tumours in PET/CT – First Results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 35(11):1981–1988, 2008.
- [16] P. Cavalla and D. Schiffer. Neuroendocrine Tumors in the Brain. *Ann. Oncol.*, 12(Suppl. 2):S131–S134, 2001.
- [17] B. B. Chin, Y. Nakamoto, D. L. Kraitchman, L. Marshall, and R. Wahl. PET-CT Evaluation of 2-Deoxy-2-[¹⁸F]Fluoro-D-Glucose Myocardial Uptake: Effect of Respiratory Motion. *Mol. Imaging Biol.*, 5(2):57–64, 2003.
- [18] J.-F. Daisne, T. Duprez, B. Weynand, M. Lonneux, M. Hamoir, H. Reyckler, and V. Grégoire. Tumor Volume in Pharyngolaryngeal Squamous Cell Carcinoma: Comparison at CT, MR Imaging, and FDG PET and Validation with Surgical Specimen. *Radiology*, 233(1):93–100, 2004.

- [19] S. DeBenedetti, C. E. Cowan, W. R. Konneker, and H. Primakoff. On the Angular Distribution of Two-Photon Annihilation Radiation. *Phys. Rev.*, 77(2):205–212, 1950.
- [20] G. Delso and S. I. Ziegler. PET/MRI System Design. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 36(Suppl. 1):S86–S92, 2009.
- [21] P. A. M. Dirac. The Quantum Theory of the Electron. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 117(778):610–624, 1928.
- [22] H. T. Eich, R.-P. Müller, R. Engenhart-Cabillic, P. Lukas, H. Schmidberger, S. Staar, and N. Willich. Involved-Node Radiotherapy in Early-Stage Hodgkin’s Lymphoma. *Strahlenther. Onkol.*, 184(8):406–410, 2008.
- [23] Y. E. Erdi, O. Mawlawi, S. M. Larson, M. Imbriaco, H. Yeung, R. Finn, and J. L. Humm. Segmentation of Lung Lesion Volume by Adaptive Positron Emission Tomography Image Thresholding. *Cancer*, 80(12):2505–2509, 1997.
- [24] J. H. Foster. Treatment of Metastatic Disease of the Liver: A Skeptic’s View. *Semin. Liver Dis.*, 4(2):170–179, 1984.
- [25] X. Geets, J. A. Lee, A. Bol, M. Lonneux, and V. Grégoire. A Gradient-Based Method for Segmenting FDG-PET Images: Methodology and Validation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 34(9):1427–1438, 2007.
- [26] G. W. Goerres, C. Burger, E. Kamel, B. Seifert, A. H. Kaim, A. Buck, T. C. Buehler, and G. K. v. Schulthess. Respiration-induced Attenuation Artifact at PET/CT: Technical Considerations. *Radiology*, 226(3):906–910, 2003.
- [27] S. N. Goldberg, G. S. Gazelle, S. L. Dawson, W. J. Rittman, P. R. Mueller, and D. I. Rosenthal. Tissue Ablation with Radiofrequency Using Multiprobe Arrays. *Acad. Radiol.*, 2(8):670–674, 1995.
- [28] O. N. Gottfried, J. K. Liu, and W. T. Couldwell. Comparison of Radiosurgery and Conventional Surgery for the Treatment of Glomus Jugulare Tumors. *Neurosurg. Focus*, 17(2):22–30, 2004.
- [29] M. Hatt, C. C. le Rest, A. Turzo, C. Roux, and D. Visvikis. A fuzzy locally adaptive bayesian segmentation approach for volume determination in pet.
- [30] M. G. V. Heiden, L. C. Cantley, and C. B. Thompson. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, 324(5930):1029–1033, 2009.
- [31] R. J. Hicks. Beyond FDG: Novel PET Tracers for Cancer Imaging. *Cancer Imaging*, 4(1):22–24, 2003.

- [32] M. Hofmann, H. Maecke, A. R. Börner, E. Weckesser, P. Schöffski, M. L. Oei, J. Schumacher, M. Henze, A. Heppeler, G. J. Meyer, and W. H. Knapp. Biokinetics and Imaging with the Somatostatin Receptor PET Radioligand ^{68}Ga -DOTATOC: Preliminary Data. *Eur. J. Nucl. Med.*, 28(12):1751–1757, 2001.
- [33] B. Jakoby, M. Long, C. Carr, and D. Townsend. Physical Performance of a New Combined PET/CT Scanner. *J. Nucl. Med.*, 48(suppl.)(Meeting Abstracts):46P, 2007.
- [34] M. E. Juweid and B. D. Cheson. Positron-Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy. *N. Engl. J. Med.*, 354(5):496–507, 2006.
- [35] J. D. Kiffer, S. U. Berlangieri, A. M. Scott, G. Quong, M. Feigen, W. Schumer, C. P. Clarke, S. R. Knight, and F. J. Daniel. The Contribution of ^{18}F -fluoro-2-deoxy-glucose Positron Emission Tomographic Imaging to Radiotherapy Planning in Lung Cancer. *Lung Cancer*, 19(3):167–177, 1998.
- [36] P. E. Kinahan, B. H. Hasegawa, and T. Beyer. X-Ray-Based Attenuation Correction for Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scanners. *Sem. Nucl. Med.*, 33(3):166–179, 2003.
- [37] D. M. Koh, G. Brown, A. M. Riddell, E. Scurr, D. J. Collins, S. D. Allen, I. Chau, D. Cunningham, N. M. deSouza, M. O. Leach, and J. E. Husband. Detection of Colorectal Hepatic Metastases Using MnDPDP MR Imaging and Diffusion-Weighted Imaging (DWI) Alone and in Combination. *Eur. Radiol.*, 18(5):903–910, 2008.
- [38] F. Lamare, M. J. L. Carbayo, T. Cresson, G. Kontaxakis, A. Santos, C. C. L. Rest, A. J. Reader, and D. Visvikis. List-Mode-Based Reconstruction for Respiratory Motion Correction in PET Using Non-Rigid Body Transformations. *Phys. Med. Biol.*, 52(17):5187–5204, 2007.
- [39] G. Lammering, D. D. Ruysscher, A. van Baardwijk, B. G. Baumert, J. Borger, L. Lutgens, P. van den Ende, M. Öllers, and P. Lambin. The Use of FDG-PET to Target Tumors by Radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.*, 186(9):471–481, 2010.
- [40] T. S. Lawrence, J. M. Robertson, M. S. Anscher, R. L. Jirtle, W. D. Ensminger, and L. F. Fajardo. Hepatic Toxicity Resulting From Cancer Treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 31(5):1237.
- [41] R. Lecomte. Novel Detector Technology for Clinical PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 36(Suppl. 1):S69–S85, 2009.
- [42] C.-C. Lee, D. H.-C. Pan, J.-C. Wu, W.-Y. Chung, H.-M. Wu, H.-C. Yang, K.-D. Liu, W.-Y. Guo, and Y.-H. Shih. Gamma Knife Radiosurgery for Glomus Jugulare and Tympanicum. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 89(5):291–298, 2011.

- [43] M. T. Lee, J. J. Kim, R. Dinniwell, J. Brierley, G. Lockwood, R. Wong, B. Cummings, J. Ringash, R. V. Tse, J. J. Knox, and L. A. Dawson. Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Metastases. *J. Clin. Oncol.*, 27(10):1585–1591, 2009.
- [44] M.-J. Martínez, Y. Bercier, M. Schwaiger, and S. I. Ziegler. PET/CT Biograph Sensation 16: Performance Improvement Using Faster Electronics. *Nuklearmedizin*, 3:126–133, 2006.
- [45] K. McLeish, D. L. G. Hill, D. Atkinson, J. M. Blackall, and R. Razavi. A Study of the Motion and Deformation of the Heart Due to Respiration. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 21(9), 2002.
- [46] G. Meisetschläger, T. Poethko, A. Stahl, I. Wolf, K. Scheidhauer, M. Schottelius, M. Herz, H. J. Wester, and M. Schwaiger. Gluc-Lys(^{18}F)FP-TOCA PET in Patients with SSTR-Positive Tumors: Biodistribution and Diagnostic Evaluation Compared with ^{111}In]DTPA-Octreotide. *J. Nucl. Med.*, 47(4):566–573, 2006.
- [47] L. M. Michael and J. H. Robertson. Glomus Jugulare Tumors: Historical Overview of the Management of this Disease. *Neurosurg. Focus*, 17(2):1–5, 2004.
- [48] S. Milker-Zabel, A. Z.-D. Bois, M. Henze, P. Huber, D. Schulz-Ertner, A. Hoess, U. Haberkorn, and J. Debus. Improved Target Volume Definition for Fractionated Stereotactic Radiotherapy in Patients with Intracranial Meningiomas by Correlation of CT, MRI, and ^{68}Ga -DOTATOC-PET. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 65(1):222–227, 2006.
- [49] Y. Nakamoto, M. Tatsumi, C. Cohade, M. Osman, L. T. Marshall, and R. L. Wahl. Accuracy of image fusion of normal upper abdominal organs visualized with PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med.*, 30(4):597–602, 2003.
- [50] S. A. Nehmeh, Y. E. Erdi, C. C. Ling, K. E. Rosenzweig, H. Schoder, S. M. Larson, H. A. Macapinlac, O. D. Squire, and J. L. Humm. Effects of Respiratory Gating on Quantifying PET Images of Lung Cancer. *J. Nucl. Med.*, 43(7):876–881, 2002.
- [51] U. Nestle, S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, C. Sebastian-Welsch, D. Hellwig, C. Rübe, and C. M. Kirsch. Comparison of Different Methods for Delineation of ^{18}F -FDG PET-Positive Tissue for Target Volume Definition in Radiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Nucl. Med.*, 46(8):1342–1348, 2005.
- [52] U. Nestle, A. Schaefer-Schuler, S. Kremp, A. Groeschel, D. Hellwig, C. Rübe, and C.-M. Kirsch. Target Volume Definition for ^{18}F -FDG PET-Positive Lymph Nodes in Radiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 34(4):453–462, 2007.

- [53] M. M. Osman, C. Cohade, Y. Nakamoto, and R. L. Wahl. Respiratory motion artefacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT. *Eur. J. Nucl. Med.*, 30(4):603–606, 2003.
- [54] T. Pan, O. Mawlawi, S. A. Nehmeh, Y. E. Erdi, D. Luo, H. H. Liu, R. Castillo, R. Mohan, Y. Liao, and H. A. Macapinlac. Attenuation Correction of PET Images with Respiration-Averaged CT Images in PET/CT. *J. Nucl. Med.*, 46(9):1481–1487, 2005.
- [55] F. Qiao, T. Pan, J. W. C. Jr, and O. R. Mawlawi. A Motion-incorporated Reconstruction Method for Gated PET Studies. *Phys. Med. Biol.*, 51(15):3769–3783, 2006.
- [56] M. Reiss, editor. *Facharztwissen HNO-Heilkunde, Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Germany, 2009.
- [57] E. M. Rohren, T. G. Turkington, and R. E. Coleman. Clinical Applications of PET in Oncology. *Radiology*, 231(2):305–332, 2004.
- [58] R. J. Ruben. The History of the Glomus Tumors – Nonchromaffin Chemodectoma: A Glimpse of Biomedical Camelot. *Acta Otolaryngol.*, 127(4):411–416, 2007.
- [59] V. Rufini, M. L. Calcagni, and R. P. Baum. Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Sem. Nucl. Med.*, 36(3):228–245, 2006.
- [60] D. D. Ruyscher and C.-M. Kirsch. PET Scans in Radiotherapy Planning of Lung Cancer. *Radiother. Oncol.*, 96(3):335–338, 2010.
- [61] A. Saraste, S. G. Nekolla, and M. Schwaiger. Cardiovascular Molecular Imaging: An Overview. *Cardiovascular Research*, 83(4):643–652, 2009.
- [62] I. Sarikaya, H. W. D. Yeung, Y. Erdi, and S. M. Larson. Respiratory Artefact Causing Malpositioning of Liver Dome Lesion in Right Lower Lung. *Clin. Nucl. Med.*, 28(11):943–944, 2003.
- [63] R. Sauer. *Strahlentherapie und Onkologie*. Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, München, Deutschland, 2010.
- [64] P. Soyer, D. A. Bluemke, R. H. Hruban, J. V. Sitzmann, and E. K. Fishman. Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Detection and False-Positive Findings with Helical CT During Arterial Portography. *Radiology*, 193(1):71–74, 1994.
- [65] J. Strutz and W. Mann, editors. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf und Halschirurgie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2001.
- [66] Y. F. Tai and P. Piccini. Applications of Positron Emission Tomography (PET) in Neurology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75(5):669–676, 2004.

- [67] K. Tipton, J. H. Launders, R. Inamdar, C. Miyamoto, and K. Schoelles. Stereotactic Body Radiation Therapy: Scope of the Literature. *Ann. Intern. Med.*, 154(1):737–745, 2011.
- [68] T. G. Turkington. Introduction to PET Instrumentation. *J. Nucl. Med. Technol.*, 29(1), 2001.
- [69] A. v. Baardwijk, B. G. Baumert, G. Bosmans, M. v. Kroonenburgh, S. Stroobants, V. Gregoire, P. Lambin, and D. D. Ruyscher. The Current Status of FDG-PET in Tumour Volume Definition in Radiotherapy Treatment Planning. *Cancer Treat. Rev.*, 32(4):245–260, 2006.
- [70] P. E. Valk, D. L. Baily, D. W. Townsend, and M. N. Maisey, editors. *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice*. Springer-Verlag, London, UK, 2003.
- [71] D. Visvikis, O. Barret, T. D. Fryer, F. Lamare, A. Turzo, Y. Biazis, and C. C. L. Rest. Evaluation of Respiratory Motion Effects in Comparison with other Parameters Affecting PET Image Quality. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, 6:3668–3672, 2004.
- [72] R. Wagman, E. Yorke, E. Ford, P. Giraud, G. Mageras, B. Minsky, and K. Rosenzweig. Respiratory Gating for Liver Tumors: Use in Dose Escalation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 55(3):659–668, 2003.
- [73] O. Warburg, K. Posener, and E. Negelein. Über den Stoffwechsel von Tumoren. *Biochemische Zeitschrift*, (152):319–344, 1924.
- [74] R. E. Wegner, K. D. Rodriguez, D. E. Heron, B. E. Hirsch, R. L. Ferris, and S. A. Burton. Linac-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Treatment of Glomus Jugulare Tumors. *Radiother. Oncol.*, 97(3):395–398, 2010.
- [75] K. Wernecke, E. Rummeny, G. Bongartz, P. Vassallo, D. Kivelitz, W. Wiesmann, P. E. Peters, B. Reers, M. Reiser, and W. Pircher. Detection of Hepatic Masses in Patients with Carcinoma: Comparative Sensitivities of Sonography, CT and MR Imaging. *Am. J. Roentgenol.*, 157(4):731–739, 1991.
- [76] M. N. Wernick and J. N. Aarsvold, editors. *Emission Tomography*. Elsevier Academic Press, London, UK, 2004.
- [77] T. Xia, H. Li, Q. Sun, Y. Wang, N. Fan, Y. Yu, P. Li, and J. Y. Chang. Promising Clinical Outcome of Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Inoperable Stage I/II Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 66(1):117–125, 2006.
- [78] S. S. Yoon and K. K. Tanabe. Surgical Treatment and Other Regional Treatments for Colorectal Cancer Liver Metastases. *The Oncologist*, 4(5):197–208, 1999.

- [79] H. Zaidi and B. Hasegawa. Determination of the Attenuation Map in Emission Tomography. *J. Nucl. Med.*, 44(2):291–315, 2003.

Anhang A

Eigene Publikationen

- i. **R. A. Bundschuh**, N. Andratschke, J. Dinges, M. N. Duma, S. T. Astner, M. Brügel, S. I. Ziegler, M. Molls, M. Schwaiger, and M. Essler. Respiratory Gated [^{18}F]FDG PET/CT for Target Volume Delineation in Stereotactic Radiation Treatment of Liver Metastases. *Strahlenther. Onkol.*, Epub DOI: 10.1007/s00066-012-0094-3, 2012.
- ii. V. Jacob, S. T. Astner, **R. A. Bundschuh**, R. Busch, M. Souvatzoglou, C. Wendl, P. Kneschaurek, and A. L. Grosu. Evaluation of the SUV Values Calculation and 4D PET Integration in the Radiotherapy Treatment Planning System. *Radiother. Oncol.*, 98(3):323–329, 2011.
- iii. K. Herrmann*, **R. A. Bundschuh***, R. Rosenberg, S. Schmidt, C. Praus, M. Souvatzoglou, K. Becker, T. Schuster, M. Essler, H. A. Wieder, H. Friess, S. I. Ziegler, M. Schwaiger, and B. J. Krause. Comparison of Different SUV-based Methods for Response Prediction to Neoadjuvant Radiochemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer by FDG-PET and MRI. *Mol. Imaging Biol.*, 13(5):1011–1019, 2011. *Both authors contributed in equal to the manuscript
- iv. **R. A. Bundschuh**, M. Essler, J. Dinges, C. Berchtenbreiter, J. Mariss, A. Martínez-Möller, G. Delso, M. Hohberg, S. G. Nekolla, D. Schulz, S. I. Ziegler, and M. Schwaiger. Semiautomatic Algorithm for Lymph Node Analysis Corrected for Partial Volume Effects in Combined Positron Emission Tomography–Computed Tomography. *Mol. Imaging*, 9(6):319–328, 2010.
- v. G. Delso, A. Martínez-Möller, **R. A. Bundschuh**, R. Ladebeck, Y. Candidus, D. Faul, and S. I. Ziegler. Evaluation of the Attenuation Properties of MR Equipment for its Use in a Whole-Body PET/MR Scanner. *Phys. Med. Biol.*, 55(15):4361–4374, 2010.
- vi. G. Delso, A. Martínez-Möller, **R. A. Bundschuh**, S. G. Nekolla, and S. I. Ziegler. The Effect of Limited MR Field of View in MR/PET Attenuation Correction. *Med. Phys.*, 37(6):2804–2812, 2010.

- vii. C. Reeps, J. Pelisek, **R. A. Bundschuh**, M. Gurdan, A. Zimmermann, S. Ockert, M. Dobritz, H. H. Eckstein, and M. Essler. Imaging of Acute and Chronic Aortic Dissection by 18F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.*, 51(5):686–691, 2010.
- viii. A. L. Kesner, **R. A. Bundschuh**, N. C. Detorie, M. Dahlbom, S. I. Ziegler, J. Czernin, and D. H. Silverman. Respiratory Gated PET Derived in a Fully Automated Manner From Raw PET Data. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 56(3):677–686, 2009.
- ix. A. Martínez Möller, M. Souvatzoglou, G. Delso, **R. A. Bundschuh**, C. Chefd’hotel, S. I. Ziegler, N. Navab, M. Schwaiger, and S. G. Nekolla. Tissue Classification as a Potential Approach for Attenuation Correction in Whole-Body PET/MRI: Evaluation with PET/CT Data. *J. Nucl. Med.*, 50(4):520–526, 2009.
- x. S. T. Astner*, **R. A. Bundschuh***, A. J. Beer, S. I. Ziegler, B. J. Krause, M. Schwaiger, M. Molls, A. L. Grosu, and M. Essler. Assesment of Tumor Volumes in Skull Base Glomus Tumors Using Gluc-Lys([18F]FP)-TOCA Positron Emission Tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 73(4):1135–1140, 2009. *Both authors contributed in equal to the manuscript
- xi. **R. A. Bundschuh**, A. Martínez Möller, M. Essler, S. G. Nekolla, S. I. Ziegler, and M. Schwaiger. Local Motion Correction for Lung Tumours in PET/CT - First Results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 35(11):1981–1988, 2008.
- xii. S. T. Astner, M. Dobrei-Ciuchendea, M. Essler, **R. A. Bundschuh**, H. Sai, M. Schwaiger, M. Molls, W. A. Weber, and A. L. Grosu. Effect of (11)C-Methionin-Positron Emission Tomography on Gross Tumor Volume Delineation in Stereotactic Radiotherapy of Skull Base Meningiomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 72(4):1161–1167, 2008.
- xiii. **R. A. Bundschuh**, A. Martínez Möller, S. I. Ziegler, M. Schwaiger, and K. Scheidhauer. Misalignment in PET/CT: Relevance for SUV and Therapy Management. *Nuklearmedizin*, 47(2):N14–N15, 2008.
- xiv. M. Bazanez-Borgert, **R. A. Bundschuh**, M. Herz, M. J. Martinez, M. Schwaiger, and S. I. Ziegler. Radioactive Spheres Without Inactive Walls for Lesion Simulation in PET. *Z. Med. Phys.*, 18(1):37–42, 2008.
- xv. **R. A. Bundschuh**, A. Martínez Möller, M. Essler, M. J. Martinez, S. G. Nekolla, S. I. Ziegler, and M. Schwaiger. Post Acquisition Detection of Motion of Tumors in the Lung and the Upper Abdomen Using List-mode Data in Positron Emission Tomography - A Feasibility Study. *J. Nucl. Med.*, 48(5):758–763, 2007.
- xvi. A. Martínez Möller, D. Zikic, R. M. Botnar, **R. A. Bundschuh**, W. Howe, S. I. Ziegler, N. Navab, M. Schwaiger, and S. G. Nekolla. Dual Cardiac-Respiratory Gated

PET: Implementation and Results from a Feasibility Study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 34(9):1447–1454, 2007.

Danksagung

Mein besondere Dank gilt Sibylle Ziegler für die Betreuung dieser Arbeit. Die vielen spannenden und lehrreichen Diskussionen werden mir stets in guter Erinnerung bleiben.

Markus Schwaiger möchte ich dafür danken, dass ich diese Arbeit an seiner Klinik anfertigen konnte und für die Unterstützung die ich dabei von ihm bekommen habe.

Einen wesentlichen Beitrag hat Markus Essler mit vielen Gedanken und Diskussionen zu dieser Arbeit geleistet. Dafür und auch für die Zielvolumenkonturierung der Leber PET Daten sowie Hilfe bei den Phantommessungen möchte ich mich herzlich bedanken.

Insbesondere gilt mein Dank auch Sabrina Astner und Nikolaus Andratschke aus der Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie für die gute Zusammenarbeit insbesondere auch für die Hilfe bei der Zielvolumendefinition in den MRT Daten. Ebenfalls für Hilfe bei der Konturierung möchte ich mich bei Marciana Nona Duma aus der Strahlentherapie und Melanie Brügel aus der Radiologie bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch Axel Martínez Möller für seine Hilfe beim Aufbau des Systems für die Atemtriggerung der PET Aufnahmen. Dies wäre auch ohne die Hilfe von Björn Jacoby von Siemens Medical Solutions, Knoxville sehr viel schwieriger gewesen, vielen Dank Björn.

Ein besondere Dank geht auch an alle MTAs die an den zum Teil sehr aufwendige Aufnahmen, besonders bei der Leber-Stereotaxie geholfen haben: Anna Winter, Helga Fernolendt, Jutha Grahneis, Coletta Kruschke, Brigitte Dzewas, Anemarie Aigner, and Sylvia Schachoff. Michael Herz möchte ich dafür Danken, dass er mich für die Phantommessungen immer und zum Teil recht kurzfristig mit der nötigen Aktivität versorgt hat.

Auch wenn ihre individuellen Leistungen hier nicht einzeln genannt werden können, so haben viele weitere Kollegen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen, dazu gehören Andreas Buck, Alex Drzezga, Ken Herrmann, Benjamin Klässner, Bernd Joachim Krause, Sybille Reder, Klemens Scheidhauer und viele Andere.

Melanie Hohberg gilt mein besondere Dank für die Unterstützung bis zu letzt. Unsere Kaffeepausen und vieles andere wird mir immer in guter Erinnerung bleiben ... Danke.

Bei Julia Dinges möchte ich mich zum eine dafür bedanken, dass sie auch noch diese zweite Arbeit von mir korrigiert hat; aber insbesondere auch für ihre mentale Unterstützung, für ihr Lächeln und einfach dafür das sie da war.

Abschliessend möchte ich meinem Vater für seine Unterstützung danken.

