

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Jens-Ricke-Laville

**Dual-Energy Akquisitionstechnik bei  
CT-Staging-Untersuchungen von Patienten  
mit hepatisch metastasiertem kolorektalem  
Karzinom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von  
**Markus Haindl**  
aus  
**Mühldorf am Inn**

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. Florian Schwarz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Stefan Wirth  
Prof. Dr. Arno Graser

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2022

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
1 Einführung .....	7
1.1 Das kolorektale Karzinom .....	7
1.1.1 Epidemiologie.....	7
1.1.2 Ätiologie .....	7
1.1.3 Histopathologische Definition .....	8
1.1.4 Makroskopische Lokalisation.....	8
1.1.5 Metastasierungswege .....	8
1.1.5.1 Ausbreitung per continuitatem.....	9
1.1.5.2 Lymphogene Aussaat .....	9
1.1.5.3 Hämatogene Aussaat .....	9
1.1.6 Kolorektale Lebermetastasen .....	9
1.1.7 Präoperative Ausbreitungsdiagnostik .....	10
1.2 Die Rolle der Bildgebung beim metastasierten kolorektalen Karzinom .....	10
1.2.1 Prinzipien der bildgebenden Diagnostik von Lebermetastasen.....	11
1.2.2 Grundsätze der Kontrastmittel-unterstützten Bildgebung bei der Untersuchung der Leber am Beispiel der Computertomographie .....	12
1.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	15
1.2.4 Kontrastmittel-verstärkte Sonographie (Contrast-Enhanced Ultrasound / CEUS) .....	16
1.2.5 <sup>18</sup> F-FDG-Positronenemissionstomographie ( <sup>18</sup> F-FDG-PET).....	16
1.3 Dual-Energy CT zur Differenzierung verschiedener Materialien in der Computertomographie .....	16
1.3.1 Physikalischer Hintergrund.....	16
1.3.2 Technische Umsetzungen .....	19
1.3.2.1 Rapid kVp Switching .....	19
1.3.2.2 Dual-Layer Detektor .....	20
1.3.2.3 Dual-Spin (Sequential) Acquisition .....	21
1.3.2.4 Split-Beam / Twin-Beam / Split-Filter Acquisition.....	21

1.3.2.5	Dual-Source CT .....	22
1.3.3	Akquisitionsparameter am Dual-Source CT.....	22
1.3.4	Aktuelle klinisch-radiologische Anwendungen .....	23
1.3.4.1	Differenzierung biologischer Materialien .....	23
1.3.4.2	Identifizierung und Quantifizierung von iodhaltigem Kontrastmittel.....	24
1.3.5	Leberdarstellung in Dual-Energy Technik.....	24
1.4	Problemstellung der vorliegenden Arbeit.....	26
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>28</b>
2.1	Überblick.....	28
2.2	Experimentell-Radiologischer Teil (PHANTOM-Messungen) .....	28
2.2.1	Konstruktion der Phantome .....	28
2.2.1.1	Phantom A: Iodverdünnungen bei positiven CT-Dichtewerten der „Hintergrundlösung“: .....	29
2.2.1.2	Phantom B: Iodverdünnungen bei negativen CT-Dichtewerten der Hintergrundlösung.....	30
2.2.2	Bildakquisition, Rekonstruktion und Nachverarbeitung .....	30
2.2.2.1	Bildakquisition: CT-Scan Einstellungen.....	30
2.2.2.2	Bildrekonstruktion und Nachverarbeitung.....	31
2.2.3	Datenerhebung im Phantom: Messung der CT-Dichtewerte und „Iodkonzentration“ .....	34
2.3	Klinisch-Radiologischer Teil (Retrospektive Auswertungen).....	34
2.3.1	Retrospektive Datenerhebung.....	34
2.3.2	Scanakquisition und Bildrekonstruktion des klinisch-radiologischen Teils:.....	36
2.3.3	Auswertung der Dual-Energy Information.....	37
2.4	Statistische Methoden.....	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
3.1	Experimentell-Radiologischer Teil: Phantommessungen zur Quantifizierung absoluter „Iodkonzentrationen“ mit Hilfe der Dual-Energy Technik.....	41
3.1.1	Vorversuch: organische Lösungen mit positiven und negativen CT-Dichtewerten .....	41

3.1.2	CT-Dichtewerte und DECT-basierte Bestimmung der „Iodkonzentration“ in Phantom A und Phantom B .....	43
3.1.2.1	Bestimmung der Reproduzierbarkeit (Reliabilität): .....	43
3.1.2.2	Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“ .....	49
3.1.2.3	Präzision der DECT-basierten Bestimmung der „Iodkonzentration“:.....	56
3.1.2.4	Präzision der CT-Dichtewerte in virtuell nativen Serien (VNC Serie):.....	61
3.1.2.5	Vergleich der „Iodkonzentrationen“ der Datensätze mit Zinnfilter und der Datensätze ohne Zinnfilter .....	70
3.2	Klinisch-radiologischer Teil: Dual-Energy-Akquisitionstechnik bei CT-Staging-Untersuchungen von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom .....	72
3.2.1	Vereinheitlichungsfunktionen für die Beschreibung der „Iodaufnahme“ sämtlicher Lebermetastasen .....	72
3.2.2	Reproduzierbarkeit der Vereinheitlichungsfunktionen.....	74
3.2.3	Die „Iodaufnahme“ im zeitlichen Verlauf unter Chemotherapie .....	77
3.2.3.1	Veränderung der „Iodaufnahme“ der Lebermetastasen (eSNIU) nach Beginn einer Chemotherapie.....	77
3.2.3.2	Vergleich der „Iodaufnahme“ der Lebermetastasen (eSNIU) zum Zeitpunkt des Tumorprogresses mit Zeitpunkten beim Vorliegen einer „Stable-Disease“ oder einer „Partial Response“ .....	80
3.2.3.3	Veränderung der „Iodaufnahme“ von Lebermetastasen (eSNIU) bevor ein Tumorprogress nach herkömmlichen RECIST 1.1- Kriterien eintritt. ....	83
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>85</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	85
4.2	Diskussion der Methoden.....	86
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	88
4.3.1	Experimenteller Teil: Quantifizierung der absoluten Iodkonzentrationen in einem kontrastverstärkten Hintergrund mit Hilfe der Dual-Energy Technik .....	88
4.3.2	Dual-Energy Akquisitionstechnik bei CT-Staging-Untersuchungen von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom.....	91
4.3.2.1	Vereinheitlichungsfunktionen zur Bestimmung der „standardisierten normalisierten Iodaufnahme“ .....	91

4.3.2.2	Diskussion der „Iodaufnahme“ im zeitlichen Verlauf unter Chemotherapie .....	93
4.4	Klinische Relevanz und Ausblick auf zukünftige Technologien.....	97
5	Zusammenfassung .....	99
6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	102
7	Abkürzungsverzeichnis .....	108
8	Literaturverzeichnis.....	111
9	Danksagung .....	124
10	Lebenslauf .....	125
11	Anhang .....	126
11.1	Projektskizze zur Beantragung einer Unbedenklichkeitsbescheinigung durch die Ethikkommission der LMU München .....	126
11.2	Positiver Bescheid der Ethikkommission der LMU München über die Unbedenklichkeit der vorliegenden Untersuchung .....	135
11.3	Eidesstattliche Versicherung .....	136

# 1 Einführung

## 1.1 Das kolorektale Karzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Kolorektale Karzinome sind mit 1.8 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr nach Bronchialkarzinomen und Mammakarzinomen das dritthäufigste Karzinom (WHO, 2018). In der Mortalitätsstatistik liegt das kolorektale Karzinom mit jährlich weltweit fast 900.000 Todesfällen nach dem Bronchialkarzinom auf Platz 2 (WHO, 2018) (Abb. 1).

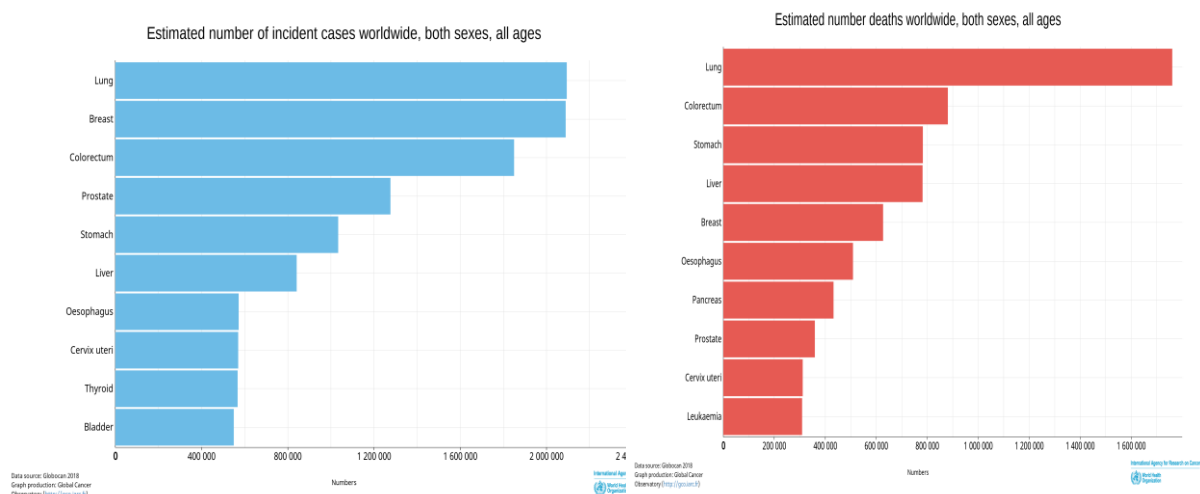


Abbildung 1(A) Weltweite Inzidenz verschiedener Karzinome 2018, absteigend sortiert (B) Weltweite Krankheits-spezifische Mortalität verschiedener Karzinome 2018, absteigend sortiert

„Das Erkrankungsrisiko steigt mit fortschreitendem Alter stetig an. Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkrankt ab dem 70. Lebensjahr, nur etwa 10 Prozent vor dem 55. Lebensjahr, also vor der angebotenen Darmspiegelung zur Früherkennung“ (Robert Koch Institut, 2016).

In Deutschland lag die Erkrankungsrate bei 62,3 bei Frauen beziehungsweise bei 79,5 bei Männern je 100000 Einwohnern. Dabei verstarben etwa 25000 an kolorektalen Karzinomen (Kaatsch P. et al., 2017).

### 1.1.2 Ätiologie

Ätiologisch lässt sich das kolorektale Karzinom in drei Gruppen unterteilen:

- sporadische Karzinome (ca. 90%)
- hereditäre kolorektale Karzinome (ca. 5 – 8 %)
- Karzinome bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (ca. 1 – 2%)

Die Mehrzahl der Karzinome tritt **sporadisch** auf (88-94%) und geht nicht mit prädisponierenden Erkrankungen einher. Die Ernährung stellt die mit Abstand wichtigste exogene Ursache dar (Stolte et a., 2013; Hagggar et al., 2009).

Bei den **hereditären kolorektalen Karzinomen** (ca. 5 – 8 % aller Fälle) werden **nicht-polypöse** (HNPCC oder Lynch-Syndrom sowie das familiäre kolorektale Karzinom) und **polypöse Varianten** (FAP) unterschieden.

Auf dem Boden von **chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen** entstehen 1-2% der Karzinome (Mattar et al. 2011). Beim Vorliegen einer Pankolitis beträgt das Karzinomrisiko nach 30 Jahren ca. 18%, beim M. Crohn wird mittlerweile bei extensivem Kolonbefall ein ähnliches Risiko angenommen. (Bartram et al., 2010; Herszenyi et al., 2015).

Männer weisen ein leicht höheres Risiko auf, an Darmkrebs zu erkranken, insbesondere am Rektumkarzinom. (Prävalenz M : F = ca. 60 : 40) (Schmoll, 2006; Arnold et al 2017).

### 1.1.3 Histopathologische Definition

Karzinome im Kolon und Rektum sind epitheliale Neoplasien, die mindestens die Lamina muscularis mucosae penetrieren und die Submukosa infiltriert haben (pT1 oder mehr). Eine Vorstufe davon bilden sog. „intraepitheliale Karzinome“ (pTis), die durch lokale Abtragung im Gesunden ausreichend behandelt werden.

Als **Rektumkarzinome** gelten nach dem internationalen Dokumentationssystem diejenigen Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist (Schmiegel et al., 2017). In den USA wird diese Grenze hingegen bei 12 cm Abstand von der Anokutanlinie gesetzt, so dass dort auch hohe Rektumkarzinome als Kolonkarzinome klassifiziert werden.

### 1.1.4 Makroskopische Lokalisation

Ein Drittel der kolorektalen Karzinome entsteht im unteren Rektum. Weitere 50% sind im hohen Rektum und Sigma lokalisiert. Der verbleibende Anteil verteilt sich auf die weiter oral gelegenen Abschnitte des Kolonrahmens (Layer et al., 2008). Der Entstehungsort des Karzinoms in Bezug auf den Kolonrahmen (rechts- bzw. linksseitig) wird, aufgrund divergierender Mutationen, zunehmend prognostischer Wert beigemessen (Loree et al., 2018).

### 1.1.5 Metastasierungswege

Bei ca. 25% der Patienten liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen vor (Schmiegel et al., 2017). In 13% sind diese auf ein Organ beschränkt (**M1a**), in 12% liegen diese in mehr als einem Organ (**M1b**) vor. Die international seit 2018 geltende Revision der TNM-Klassifikation (8. Edition des AJCC Cancer Staging Manuals) klassifiziert jede Form der peritonealen Aussaat in der neu eingeführten Kategorie **M1c** unabhängig vom Vorliegen anderer Fernmetastasen (Amin et al., 2017). Fernmetastasen finden sich dabei am häufigsten in der Leber (19% aller Patienten) und der Lunge (3%). Andere Fernmetastasen sind selten (Schmiegel et al., 2017).



Nach dem Weg der Ausbreitung unterscheidet man die direkte Infiltration benachbarter Organe, eine lymphogene oder eine hämatogene Aussaat (Messmann, 2011).

#### **1.1.5.1 Ausbreitung per continuitatem**

Im Falle einer Penetration des viszeralen Peritoneums besteht die Gefahr einer peritonealen Aussaat durch den Primärtumor. Durch die Implantation von Tumorzellen an anderen Lokalisationen des Peritoneums kommt es zur Peritonealkarzinose. Diese liegt bei ca. 4 – 8% der Patienten bei Erstdiagnose vor und entwickelt sich bei weiteren 4% im Verlauf (Lemoine et.al., 2016). Die Peritonealkarzinose gilt als Fernmetastasierung (M1c) (Amin et al., 2017).

#### **1.1.5.2 Lymphogene Aussaat**

Der jeweiligen Gefäßversorgung des betroffenen Kolonsegments folgend kommt es im Verlauf zum zunehmenden Befall der lokoregionären Lymphknotenstationen (N+). Lymphknotenmetastasen, die nicht im jeweiligen Abflussgebiet liegen, werden als Fernmetastasierung klassifiziert (M1) (Amin et al., 2017).

#### **1.1.5.3 Hämatogene Aussaat**

Entsprechend dem venösen Abfluss über das Pfortadersystem finden sich bei Tumoren im Kolon oder hohen und mittleren Rektum häufig **Lebermetastasen**. Durch weitere Ausbreitung können **Lungenmetastasen** entstehen. Tiefe Rektumkarzinome erreichen über die Vena cava inferior die Lunge direkt (Sedlacek, 2013).

Am häufigsten findet man hämatogene Metastasen in der **Leber** (19% aller Patienten) und der **Lunge** (3%). Andere hämatogene Metastasen sind selten (Schmiegel et al., 2017; Heinemann et al., 2013)

#### **1.1.6 Kolorektale Lebermetastasen**

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms können bei bis zu 25% der Patienten synchrone Lebermetastasen nachgewiesen werden (Van Cutsem et al., 2014). Im weiteren Verlauf treten bei bis zu 70% der Patienten metachrone hepatische Filiae auf (Niekel et al., 2010). Unbehandelt verfügen Patienten mit Lebermetastasen über ein medianes Überleben von 4 ½ Monaten (Bengtsson et al. 1981; Grünberger, 2008).

### 1.1.7 Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Die in Deutschland aktuell für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms gültige Leitlinie empfiehlt folgende Diagnostik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Schmiegel et al., 2017):

Untersuchung	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom
Komplette Koloskopie	X	X
CEA (Tumormarker)	X	X
Sonographie Abdomen	X	X
Röntgen Thorax	X	X
Starre Rektoskopie		X
MRT oder CT des Beckens mit Angabe des Tumorabstands zur mesorektalen Faszie		X
Rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor		X

*Tabelle 1: Staginguntersuchungen bei kolorektalem Karzinom, nach (Schmiegel et al., 2017)*

Als Basisdiagnostik für die Detektion von Leber- und Lungenmetastasen empfiehlt die S3-Leitlinie die Abdomensonographie und die Röntgen-Thorax-Untersuchung. „Im Falle eines unklaren Befundes oder des Verdachts auf Fernmetastasen oder Infiltration von Nachbarorganen oder umgebende Strukturen“ soll jedoch ein „Mehrzeilen-CT des Abdomens und Beckens bzw. im Falle des Verdachtes auf Lungenmetastasen ein CT des Thorax durchgeführt werden“ (Schmiegel et al., 2017).

## 1.2 Die Rolle der Bildgebung beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Im Verlauf der Behandlung von Patienten mit **metastasiertem kolorektalen Karzinom** kommen der Bildgebung unterschiedliche Aufgaben zu (Tirumani et al., 2014):

- Feststellung des Ausmaßes der systemischen Filialisierung (welche Organe? wie viele Läsionen?) – bei Leberbefall: genaue Bestimmung der Anzahl und der Lage der Metastasen;
- Abschätzung einer möglichen Resektabilität der Lebermetastasen (ggf. nach neoadjuvanter Behandlung);
- Einschätzung des Ansprechens der Metastasen auf systemische und/oder Lebergerichtete Therapie (z.B. Thermoablation)
- Frühzeitige Erkennung eines Rezidivs

Auch für das neuartige Therapiekonzept des „*Liver-First Approaches*“ ist die Bildgebung der Leber essentiell: hier wird bei synchronen Leberfiliae (ggf. nach neoadjuvanter Chemotherapie) die Metastasenresektion als erster operativer Schritt angestrebt (Jegatheeswaran et al., 2013). Eine Resektion des Primarius erfolgt erst im Verlauf. Die Prämisse dabei ist, dass es ausgehend von den Lebermetastasen zur weiteren systemischen Ausbreitung kommt (van der Wal et al., 2012). Ein Überlebensvorteil dieser Strategie konnte bislang jedoch noch nicht belegt werden (Jegatheeswaran et al., 2013).

### 1.2.1 Prinzipien der bildgebenden Diagnostik von Lebermetastasen

Die Bildgebung von Lebermetastasen beruht auf der Visualisierung von Unterschieden der **Gewebemorphologie** und/oder **Blutversorgung** von Metastasen und normalem Lebergewebe.

Die **morphologischen Unterschiede** führen zu einem anders gearteten Reflexionsverhalten von Schallwellen, was sich mithilfe der Sonographie ausnützen lässt (Teleky, 2011). Unterschiede im Glykogen- und Wassergehalt von gesundem Leberparenchym und Metastasen werden in bestimmten Sequenzen in der Magnetresonanztomographie (MRT) ausgenützt.

Höhere diagnostische Genauigkeit sowohl bzgl. der Erkennung kleiner Metastasen als auch bzgl. der Abgrenzung gegenüber benignen Leberläsionen weisen aber Verfahren auf, die auf die Darstellung der **differenten Durchblutung** von gesundem Lebergewebe und Metastasen abzielen.

Hinsichtlich ihrer Blutversorgung ist die Leber ein besonderes Organ, da sie Zustrom sowohl aus der Pfortader (Niederdrucksystem) als auch über die Leberarterie aus der Aorta (Hochdrucksystem) erhält. Der Blutfluss in der Pfortader ist in Abhängigkeit von der Durchblutung des Darms variabel und steigt v.a. postprandial deutlich an. Normalerweise sorgt ein Autoregulationsmechanismus auf Ebene der von der Leberarterie ausgehenden Arteriolen dafür, dass unabhängig vom Blutfluss in der Pfortader der Gesamtblutfluss durch die Leber in etwa konstant ist. Dies führt dazu, dass bei gesundem Lebergewebe ein variabler Anteil des Blutstroms aus der Leberarterie erfolgt, ca. 20 – 40%. Auf jeden Fall überwiegt aber die Versorgung aus der Pfortader (ca. 60 – 80%) (Van de Wiele et al., 2012).

Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms hingegen beziehen ihren Zustrom ganz überwiegend aus der Leberarterie. Es gibt Hinweise darauf, dass es den Metastasen gelingt, einen arteriellen Zustrom zu erzeugen, in welchem der Autoregulationsmechanismus

ausgeschaltet ist, so dass unabhängig vom Pfortaderfluss die Blutversorgung primär aus dem Hochdrucksystem erfolgt (Van de Wiele et al., 2012).

Durch die Verwendung von intravenösem Kontrastmittel (KM) im CT, MRT und Ultraschall kann diese differente Durchblutung visualisiert werden (Teleky, 2011).

### **1.2.2 Grundsätze der Kontrastmittel-unterstützten Bildgebung bei der Untersuchung der Leber am Beispiel der Computertomographie**

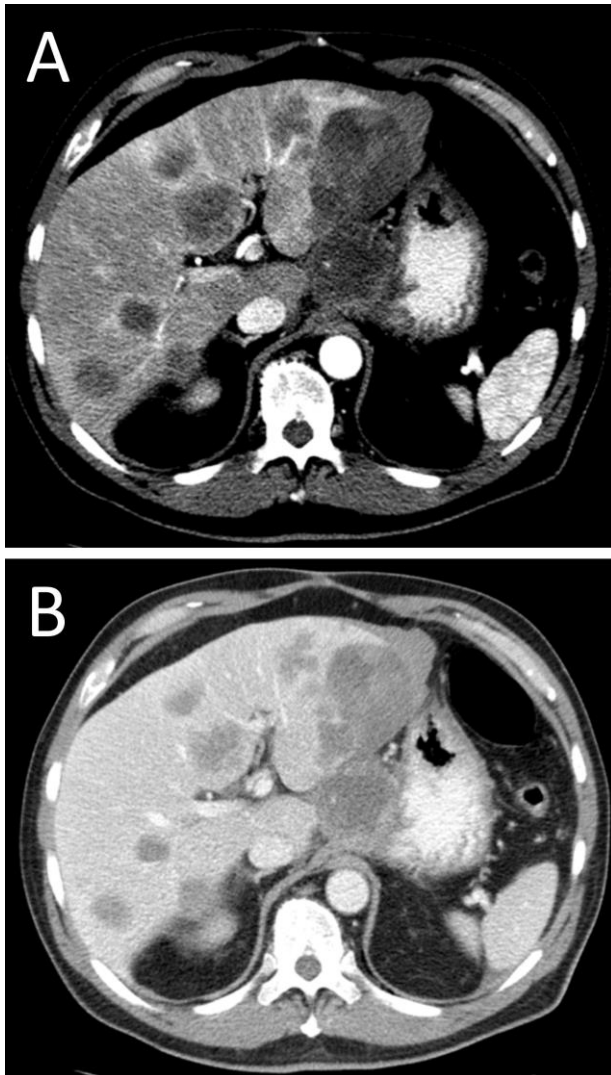
Für die KM-unterstützte Schnittbildgebung wird ein Kontrastmittel über eine periphere Vene als Bolus injiziert. Dieser KM-Bolus wird von der Zirkulation über den venösen Rückstrom und durch das rechte Herz sowie durch die Lunge befördert und dann über das linke Herz durch die Aorta und in die Peripherie. Je nach zeitlichem Abstand zwischen Beginn der KM-Injektion und Scanakquisition – dem sog. **Delay** – ist der Kontrastmittelbolus deshalb unterschiedlich im Körper bzw. den verschiedenen Gefäßsystemen verteilt.

Vereinfacht lassen sich bei Kontrastmittel-gestützten Bildgebungsverfahren der Leber nach der Verteilung des Kontrastmittelbolus drei Untersuchungsphasen unterscheiden. Beginn und Dauer der Phase sind dabei u.a. abhängig von Herzzeitvolumen, Körpergewicht, Größe des Extrazellularraumes sowie von Konzentration, Volumen und der Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels:

- In der arteriellen Phase befindet sich der KM-Bolus hauptsächlich in der Leberarterie und in den Strukturen des Leberparenchyms, die einen überwiegend arteriellen Zustrom aufweisen. Auch die Pfortader ist hier in der Regel bereits schwach kontrastiert durch die kurze Laufzeit des kontrastierten Bluts durch die Milz. Der Scandelay liegt im Bereich 20 – 40 sec und wird in der Regel durch ein sog. „Bolus-Triggering-Verfahren“ eingestellt. Dabei wird kurz nach Beginn der intravenösen KM-Injektion durch repetitive Scans einer Schicht in der abdominalen Aorta das Anfluten des Bolus detektiert und der Scan mit einer gewissen Verzögerung dazu gestartet. (Abb 2.A)
- Die portalvenöse Phase beginnt 45 bis 90 Sekunden nach dem Start der Kontrastmittelinjektion. Der Bolus befindet sich hier in der Pfortader, im Leberparenchym sowie auch bereits in den Lebervenen und der V. cava inferior. (Abb. 2.B)
- Die Äquilibrium-Phase liegt im Zeitraum zwischen ca. 90 Sekunden bis 5 Minuten nach dem Start der Kontrastmittelinjektion. In dieser Phase kommt es zur gleichmäßigen Verteilung des Kontrastmittels zwischen vaskulären und extravaskulären

- Kompartimenten (G.Simonetti, 1999). In der CT-Bildgebung bleibt diese Phase meist speziellen Fragestellungen vorbehalten (z.B. beim cholangiozellulären Karzinom).

Bei der MRT gibt es beim Einsatz von Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel (Dinatriumgadoxetat) noch eine spätere, Hepatozyten-spezifische Phase, die jedoch in der CT-Bildgebung keine Rolle spielt.



*Abbildung 2: axiale Rekonstruktion einer Leber mit kolorektalen Metastasen: A arterielle Phase; B portalvenöse Phase*

Aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber ist der Kontrast zwischen Metastase und Parenchym üblicherweise in der portalvenösen Phase am größten, so dass hier die Detektion am sensitivsten ist.

Verglichen mit dem Leberparenchym sind 85-90% der Lebermetastasen hypovaskularisiert und bilden sich im CT hypodens ab. 10-15% der Metastasen sind hypervaskularisiert und

stellen sich in der arteriellen Phase am sensitivsten dar, in der das normale Leberparenchym allenfalls eine geringe Kontrastmittelanreicherung zeigt (Teleky, 2011). Ein typisches Merkmal von Lebermetastasen ist die ringförmige Kontrastmittelanreicherung (rim enhancement, target sign), welche sich vor allem in der arteriellen Phase abgrenzen lässt. Prinzipiell ist die Kontrastmitteldynamik in den verschiedenen Modalitäten (CT, MRT, US) ähnlich; jedoch ergeben sich aufgrund der Pharmakokinetik der verschiedenen Kontrastmittel modalitätsspezifische Unterschiede (Teleky, 2011).

Aufgrund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit, exzellenten Reproduzierbarkeit und hohen diagnostischen Genauigkeit ist die CT in der klinischen Routine die wichtigste Modalität zur Detektion von Metastasen oder zur Verlaufskontrolle während und nach einer chemotherapeutischen Behandlung. Beim initialen Staging wird diese in der aktuellen Leitlinie zur Abklärung sonographisch suspekter Herdbefunde der Leber empfohlen.

Für die Untersuchung wird ein iodhaltiges Kontrastmittel intravenös injiziert. Bei modernen Geräten dauert die Scandurchführung nur noch wenige Sekunden. Das erlaubt die optimale Steuerung des Kontrastmittelbolus bei niedrigen Kontrastmittelvolumina. Normalerweise werden heutzutage Doppelkolbenmotorspritzen eingesetzt, die unmittelbar nach der Kontrastmittelapplikation einen Kochsalzbolus („Saline-Chaser“) injizieren und somit durch ein Auswaschen der peripheren Venen die erforderliche Kontrastmittelmenge ebenfalls verringern. Bei einer Konzentration von 300mg Iod/ml werden – je nach Gewicht des Patienten – für eine gute Parenchym- und Gefäßkontrastierung zwischen 80 bis 150 ml Kontrastmittel benötigt. Für eine optimale Kontrastierung der Aorta abdominalis (15 bis 30 s) und der Vena portae (45 bis 70 s), sowie der peripheren Arterien und Lebervenen, erfolgt die intravenöse Injektion über eine automatisch gesteuerte Infusionspumpe mit einer Flussrate von 3 bis 6 ml pro Sekunde (Birth, 2010).

In der Computertomographie werden üblicherweise eine frühe und eine späte arterielle Phase unterschieden: Die frühe arterielle Phase beginnt, sobald das Kontrastmittel die Leber über die Leberarterien erreicht. In dieser frühen Phase besteht nur eine minimale Beimengung von kontrastiertem portalvenösem Blut, was optimal für eine CT-Arteriographie ist. Allerdings reichern auch arteriell versorgte Tumore der Leber in dieser Phase nur wenig KM an, da auch die über die Arterie versorgten Kapillarbetten des Tumors noch nicht von Kontrastmittel erreicht werden. Die späte arterielle Phase beginnt mit dem Einstrom von KM-haltigem portalvenösem Blut. Wenn eine automatisierte Bolustriggerung verwendet wird, kann der Start des Scanvorgangs anhand individueller Kreislaufzeiten erfolgen (der Scanvorgang startet üblicherweise 12-15 s, nachdem in der Aorta ein Schwellenwert von 100 HU erreicht wurde). Normalerweise erreicht die Anhebung von hypervaskulären Läsionen in dieser Phase das

Maximum, so dass auch eine Detektion sehr kleiner hypervaskularisierter Metastasen möglich ist.

Die portalvenöse Phase beginnt, wenn das Kontrastmittel mehrheitlich über die V. portae die Leber erreicht. Das Prinzip der Darstellung von Metastasen ist dabei „indirekt“: man nutzt die besonders kräftige KM-Anreicherung des normalen Lebergewebes in dieser Phase aus. Aus Metastasen wird durch die vornehmlich arterielle Versorgung in dieser Phase KM bereits wieder ausgewaschen; daher erscheinen diese gegenüber angrenzendem Gewebe minderkontrastiert. Damit ist die portalvenöse Untersuchung die wichtigste Phase zur Darstellung hypovaskularisierter Metastasen. Manche hypervaskularisierten Metastasen sowie die randständige Kontrastmittelanreicherung hypovaskularisierter Metastasen erscheinen hingegen in dieser Phase zum angrenzenden Leberparenchym isodens und können deshalb schwieriger abgrenzbar sein (Kulinna et al., 2005).

Das Mehrzeilen-CT hat bzgl. der Detektion von Lebermetastasen eine Sensitivität von 75-83% und eine Spezifität von 95-98% (Schmiegel et al., 2017). Bei Vorliegen einer Steatosis hepatis und bei Leberläsionen mit einem Diameter < 1 cm werden solch hohe Werte jedoch nicht erreicht (Guthrie et al., 2004).

Zudem ist es am besten für die Zuordnung der Metastasen zu den Lebervenen, den Hiliusstrukturen sowie der Vena cava geeignet, die zur Beurteilung der Resektabilität erforderlich sind (Schmiegel et al., 2017).

### **1.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die diagnostische Genauigkeit der MR-Untersuchung ist v.a. abhängig vom eingesetzten Kontrastmittel, das heutzutage auf Gadolinium-haltigen Pharmaka beruht. Prinzipiell sind die Kontrastierungsphasen der Leber und der Lebermetastasen analog zu denen in der CT (und iodhaltigem Kontrastmittel): hier werden regelhaft mehrere KM-Phasen aufgenommen: eine arterielle, portalvenöse und Äquilibriumphase.

Der Einsatz von hepatobiliärem KM mit hepatobiliärer Spätphase erhöht die Detektionsrate von Metastasen. Vor allem kleine Metastasen, die venösen Gefäßen benachbart sind, können kleine Gefäße nachahmen. Lebermetastasen enthalten keine Hepatozyten und nehmen daher kein leberspezifisches Kontrastmittel auf. Zudem erleichtert der Einsatz die Differentialdiagnose gegenüber Leber-eigenen Malignomen, Adenomen oder der fokal nodulären Hyperplasie (FNH) (Owen et al. 2016). Zusammenfassend lässt sich eine Lebermetastasierung beim kolorektalen Karzinom am besten durch die

Magnetresonanztomographie erfassen (Sensitivität 80-88%, Spezifität 94-98%) (Birth, 2010; Gruenberger, 2008).

#### **1.2.4 Kontrastmittel-verstärkte Sonographie (Contrast-Enhanced Ultrasound / CEUS)**

Die kontrastmittelverstärkte Sonographie der Leber kann bzgl. der diagnostischen Genauigkeit in der Detektion von Metastasen dem CT und MRT annähernd gleichwertig sein (Sensitivität 83-86%, Spezifität 94-98%), setzt jedoch adäquate Qualitätsstandards (technische Ausrüstung und Erfahrung des Untersuchers) voraus (Rafaelsen et. al, 2011).

#### **1.2.5 <sup>18</sup>F-FDG-Positronenemissionstomographie (<sup>18</sup>F-FDG-PET)**

Wenn auch ein routinemäßiger Einsatz der <sup>18</sup>F-FDG-Positronenemissionstomographie (<sup>18</sup>F-FDG-PET) für das Staging kolorektaler Lebermetastasen in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen wird, so muss sie dennoch mit ihren hohen Sensitivität (91-95%) und Spezifität (92-97%) erwähnt werden (Niekel et al., 2010; Schmiegel et al., 2017). Vorteilhaft kann das <sup>18</sup>F-FDG-PET bei der Detektion von extrahepatischen Metastasen sein. So zeigte Petersen et al., dass es mit einem regelhaften Einsatz eines <sup>18</sup>F-FDG-PET in Kombination mit einem CT in 25% zu einer Änderung des Therapieregimes kommt. Bei Ruers et. al. wurde die Anzahl der Laparotomien sogar um 38% reduziert. Limitierend ist sicherlich die eingeschränkte Verfügbarkeit der <sup>18</sup>F-FDG-PET und <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT (Petersen et al., 2014; Ruers et al., 2009). Zudem soll diese Untersuchungstechnik nicht innerhalb von 4 Wochen nach einer Chemotherapie erfolgen, da sich hier die Sensitivität reduziert (Glazer et al., 2010).

### **1.3 Dual-Energy CT zur Differenzierung verschiedener Materialien in der Computertomographie**

#### **1.3.1 Physikalischer Hintergrund**

Schon früh nach Entdeckung der Röntgenstrahlen gab es Anstrengungen, die spektrale Information der Röntgenstrahlung für die Gewebecharakterisierung auszunutzen. Neben der auf der Projektionsradiographie beruhenden Bestimmung der Knochendichte an Schenkelhals oder Wirbelkörpern der LWS in der Diagnostik der Osteoporose (Blake et al., 2007) und der Bestimmung des Körperfettgehalts (Pietrobelli et al., 1996) errang erst die Dual-Energy CT dann eine signifikante Stellung in der Klinik. Generell gibt es drei Voraussetzungen, um klinisch sinnvolle spektrale CT-Bildgebung durchführen zu können (Johnson, 2011):



Erstens werden Röntgenröhren benötigt, die Röntgenstrahlung mit unterschiedlichem Energiespektrum liefern. Am besten kann dies mit der Verwendung von zwei separaten Röntgenröhren verwirklicht werden, die Photonen unterschiedlicher Energie emittieren (Johnson, 2011). Eine Röhrenspannung, die niedriger als 80 kV ist, wäre wenig nützlich, da zu viele Quanten vom menschlichen Körper absorbiert werden und für Anteile des Spektrums über 140 kV besteht ein zu geringer Weichteilkontrast (Johnson, 2009). Daraus ergibt sich ein größtmöglicher spektraler Unterschied in einem Betriebsmodus mit 80 kV und 140 kV. Hier beträgt die mittlere Energie des Spektrums 76 und 56 keV. Dem relativ geringen Unterschied begegnen Dual-Source CT-Systeme ab der 2. Generation mit einem zusätzlichen Zinnfilter vor der höherenergetischen Röntgenröhre, der die niederenergetischen Quanten des 140 kV-Spektrums abschwächt. In Folge dessen wird das Spektrum härter, die Überlappung der Spektren geringer und die mittlere Photonenergie steigt auf 92 keV (Johnson, 2012).

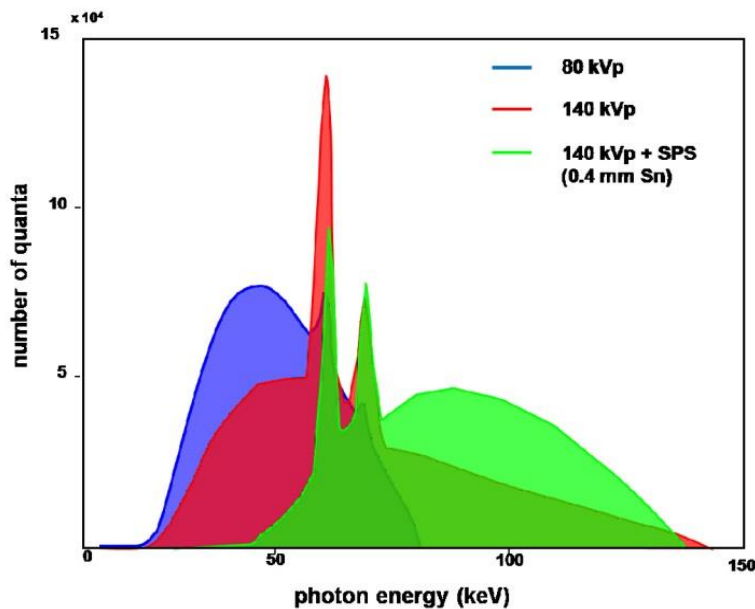


Abbildung 3 Röntgenspektren in Abhängigkeit der angelegten Spannung bzw. unter Verwendung eines Zinnfilters

Quelle: Thorsten R.C. Johnson, Physics of Dual Energy CT (Johnson, 2009) <http://www.dsct.com/index.php/physics-of-dsct-t-johnson/> (Zugriff am 15.09.2014)

Zweitens wird ein Detektor benötigt, der die Quanten der verschiedenen Röntgenröhren differenzieren kann. Mit der Technologie, die momentan in klinischer Anwendung ist, ist die Separation der Spektren mit einem einzigen Detektor nur bedingt möglich. In der aktuellen Herangehensweise verwendet man ein Dual-Source CT mit jeweils separierten Detektoren (Johnson, 2011).

Drittens muss das zu untersuchende Gewebe bzw. das verwendete Kontrastmittel einen suffizienten Unterschied in seinem spektralen Verhalten aufweisen. Die in der CT-Bildgebung

relevanten Effekte sind der Photoeffekt und die Comptonstreuung (Stolzmann et .al, 2011). Dabei ist die Comptonstreuung für die Abschwächung der Röntgenstrahlen im Gewebe am bedeutendsten. Allerdings korreliert diese vor allem mit der Elektronendichte und nicht mit den Protonen im Kern. Daher lässt dieser Effekt keine Gewebsdifferenzierung zu. Dahingegen steht Photoeffekt mit der Ordnungszahl Z, also der Anzahl der Protonen im Atomkern in Relation. Folglich können nur Elemente voneinander unterschieden werden, deren Z-Werte eine ausreichende Differenz besitzen. Diese wird mithilfe des Dual-Energy- Index beschrieben (Johnson, 2011).

$$DEI = (HU^{80} - HU^{140}) / (HU^{80} + HU^{140} + 2000)$$

Der Photoeffekt gipfelt bei der Ordnungszahl Z=55 (Caesium). Daher ist es nicht verwunderlich, dass die typischen Kontrastmittel Iod (Z=53), Xenon (Z=54) und Barium (Z=56) sich in diesem Bereich befinden (Johnson, 2012). Der menschliche Körper besteht überwiegend aus den Elementen Wasserstoff (Z=1), Sauerstoff (Z=8) und Stickstoff (Z=7). Folglich lösen diese keinen ausreichenden Photoeffekt aus. Daher ist aufgrund der spektralen Eigenschaften keine Gewebedifferenzierung möglich. Lediglich Knochen (Kalzium; Z=20) und Fett, das nur aus Kohlenstoff (Z=6) und Wasserstoff (Z=1) besteht, können signifikant von anderen Geweben unterschieden werden (Johnson, 2011).

Der folgende Graph zeigt die Abschwächung eines Röntgenstrahls für Wasser, Weichteilgewebe, Knochen und Iod in Abhängigkeit von seiner Photonenenergie. Dabei zeigt Iod eine große Abnahme in der Schwächung der Photonenenergie zwischen 80kV und 140kV. Dieser Effekt ist bei Knochengewebe noch mittelmäßig und bei Wasser und Weichteilgewebe nur noch sehr gering ausgeprägt (Wasser und Weichteilgewebe weisen überlappende Kurven auf) (Wenli Cai et al., 2013).

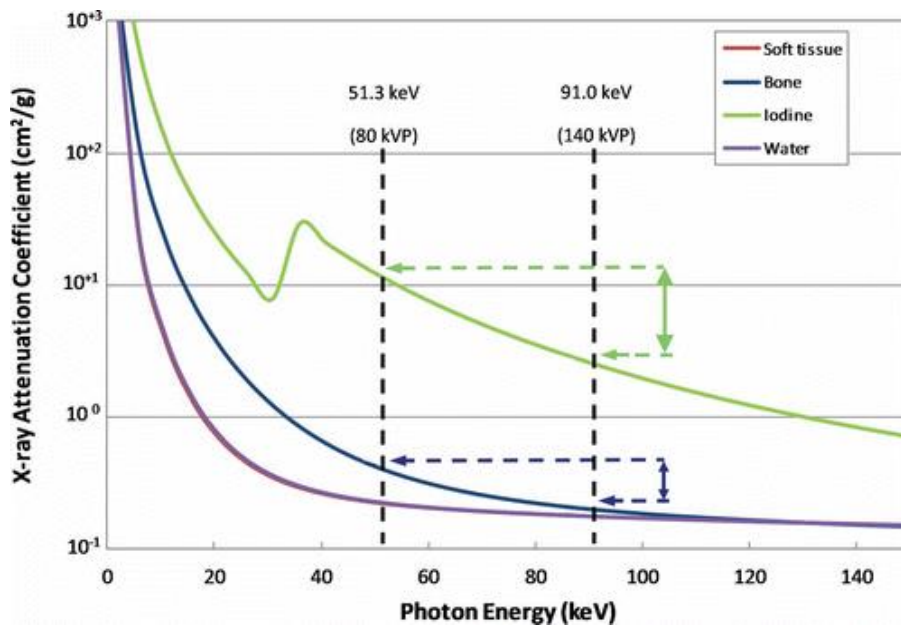


Abbildung 4 Abschwächung eines Röntgenstrahls für Wasser, Weichteilgewebe, Knochen und Iod in Relation von seiner Energie

Quelle: Cai Wenli et al.: Informatics in Radiology: Dual-Energy Electronic Cleansing for Fecal-Tagging CT Colonography, Radiographics. 2013 May; 33(3) :S. 891-912

### 1.3.2 Technische Umsetzungen

Heute gibt es mehrere verschiedene technische Herangehensweisen, um Dual-Energy Daten zu akquirieren (Fornaro et al., 2011; Rajiah et al., 2020):

#### 1.3.2.1 Rapid kVp Switching

Bei dieser Methode alterniert die Röhrenspannung während der Rotation kontinuierlich zwischen einem hohen und einem niedrigen Wert. Die Daten der Transmission werden dabei für jede Projektion zweimal erhoben (Abb. 5). Die Rotationsgeschwindigkeit muss dafür üblicherweise reduziert werden. Der limitierte Photonen-Output während der Niedrigspannungsphase führt zu stärkerem Rauschen, dem man mit einer relativ starken Stromstärke begegnen muss, deren Folge eine höhere Dosis ist. Alternativ können auch zwei

Niedrigspannungsprojektionen für jede Hochspannungsprojektion zu generieren, um die Zahl der Photonen anzugleichen. Jedoch bleibt die spektrale Information des Rapid kVp Switching limitiert und erfordert zusätzliche Dosis, vor allem weil dosisreduzierende Funktionen, wie die Modulation der Stromstärke und eine optimierte Filtration nicht möglich sind (Johnson, 2012). Moderne Weiterentwicklungen v.a. im Bereich der Generatoren könnten in Zukunft diese Limitationen teilweise überwinden.

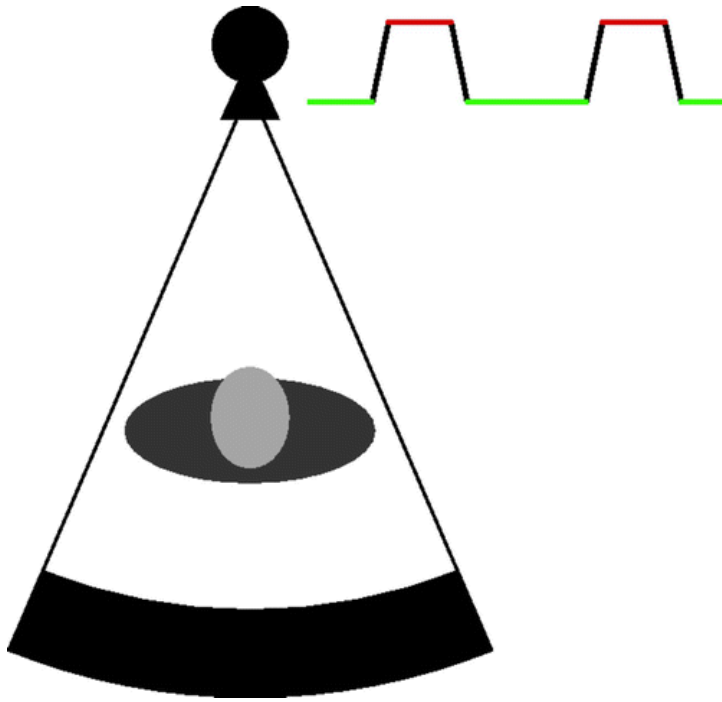


Abbildung 5 Rapid kVp Switching; alternierende Röhrenspannung zwischen einem hohen und einem niedrigen Wert; aus (Johnson, 2012)

### 1.3.2.2 Dual-Layer Detektor

Der Dual-Layer-Detektor besteht aus zwei aufeinanderliegenden Schichten von Szintillationskristallen mit jeweils unterschiedlichen Sensitivitäten für verschiedene Photonenenergien (siehe Abb. 6), wobei die oberflächlich gelegene Detektorschicht die niederenergetischen Photonen und die tiefer gelegene Detektorschicht die höherenergetischen Photonen absorbiert. Somit können mit Hilfe einer Strahlenquelle zwei Datensätze akquiriert werden: in einer Detektorschicht basierend auf Photonen höherer Energie, in der anderen Detektorschicht basierend auf Photonen niedrigerer Energie. Im Folgenden werden die Projektionen beider Detektoren separat rekonstruiert. Im Gegensatz zu anderen Dual-Energy-Techniken ist es hier nicht notwendig, das zu untersuchende Material redundant mit hoher und niedriger Energie auseinanderzusetzen. Darüber hinaus hat dieses System keine räumliche Verlagerung oder Verlustzeiten, da die spektrale Energieauffächerung intrinsisch im Detektor abläuft. Diese Fähigkeit macht das Dual-Layer-CT ideal für die Darstellung von sich bewegenden Organen (Cai Wenli et al., 2013). Allerdings wird im Rahmen dieser Technik die spektrale Auflösung durch das Szintillationsmaterial bestimmt und die Sensitivitätsprofile der derzeit verfügbaren Materialien haben eine breite Überlappung. Demzufolge ist der Kontrast limitiert oder benötigt zusätzliche Dosis (Johnson, 2012). Ein Vorteil dieser Technologie besteht darin, dass bei jedem CT-Scan Dual-Energy Information gewonnen wird und kein spezieller „Dual-Energy-Modus“ vor dem Scan ausgewählt werden muss.

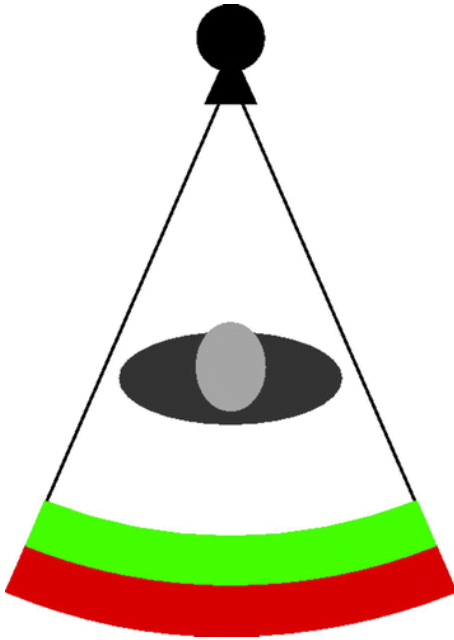


Abbildung 6 Dual-Layer-Detektor; zwei aufeinanderliegende Schichten von Szintillationskristallen mit jeweils unterschiedlichen Sensivitäten für verschiedene Photonenenergien; aus (Johnson, 2012)

### 1.3.2.3 Dual-Spin (Sequential) Acquisition

Hierbei wird derselbe anatomische Bereich zweifach gescannt mit kVp-Einstellungen der Röhre, so dass zwei unabhängige Datensätze (high-kVp-Datensatz und low-kVp-Datensatz) entstehen, die zeitlich nicht registriert sind (Leng et al., 2015). Dies ist vor allem für solche klinischen Anwendungen sinnvoll, bei denen kein intravenöses Kontrastmittel eingesetzt wird, also bspw. die Materialdifferenzierung von Nieren- / Uretersteinen.

### 1.3.2.4 Split-Beam / Twin-Beam / Split-Filter Acquisition

Bei Split-Beam-Akquisitionsverfahren wird ein Filter, der in einer Hälfte aus Gold, in der anderen Hälfte aus Zinn besteht, in den Strahlengang gefahren (Euler et al., 2018). Hierdurch wird die eingesetzte Strahlung entlang der z-Achse in eine durch Gold-gefilterte Komponente und eine durch Zinn-gefilterte Komponente geteilt. Durch Gold kommt es zur Abhärtung des Spektrums (mittlere Photonenergie eines 120kVp Spektrums mit Goldfilter: 67,5 keV), während Zinn die Strahlung aufhärtet (mittlere Photonenergie eines 120 kVp Spektrums mit Zinnfilter: 85,3 keV). Durch selektive Auslesung der jeweils beteiligten Detektoranteile kann simultan ein High-kV- und ein Low-kV-Datensatz erzeugt werden. Da sich die effektive Detektorbreite dabei halbiert, muss der Tischvorschub während der Akquisition deutlich verlangsamt werden. Zudem besteht eine geringe zeitliche Differenz zwischen beiden Datensätzen, wodurch die Rekonstruktionen anfällig für Artefakte durch Bewegung oder Änderungen der KM-Verteilung werden.

### 1.3.2.5 Dual-Source CT

Das Dual-Source CT System ist mit zwei Röntgenröhren und zwei zugehörigen Detektoren ausgestattet. Die beiden Akquisitionssysteme sind dabei orthogonal in der Gantry montiert (siehe Abb. 7). Diese spezielle Konfiguration erlaubt die Anfertigung von Dual-Energy-Akquisitionen, wenn beide Röntgenröhren mit unterschiedlicher Spannung betrieben werden. Somit werden simultan 2 Datensätze mit unterschiedlichen Photonenenergien angefertigt. (Fornaro et al., 2011). Die Spannung, die Stromstärke und Filter können für beide Röhren unabhängig voneinander gewählt werden. Somit kann ein optimaler spektraler Kontrast mit einer suffizienten Transmission und geringer Überlappung der Energiespektren realisiert werden (Johnson, 2012).

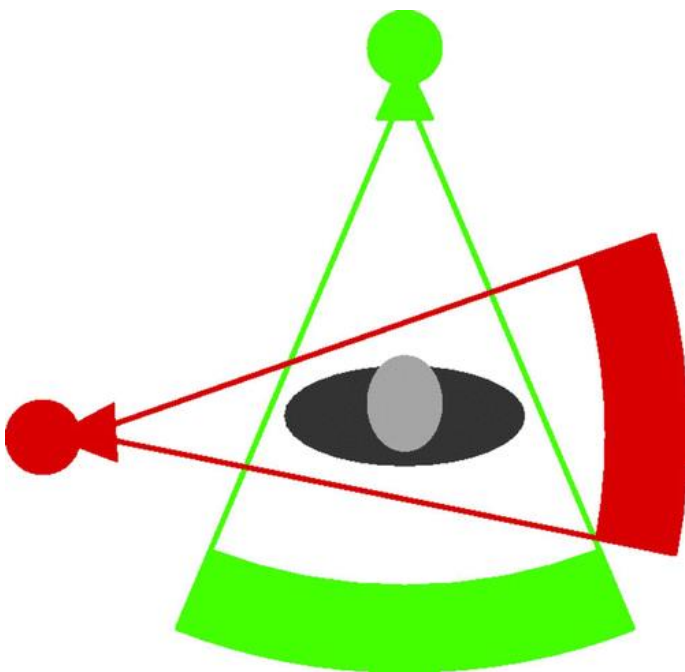


Abbildung 7 DSCT System ist mit zwei Röntgenröhren und zwei zugehörigen Detektoren; aus (Johnson, 2012)

### 1.3.3 Akquisitionsparameter am Dual-Source CT

Die verfügbaren Kombinationen der Spannung werden insgesamt so gewählt, dass eine optimale Dosis erzeugt wird. Für jeden Patientendiameter gibt es eine optimale Spannung, bei der das Bildrauschen bei einer vorgegebenen Dosis minimal ist. In der klinischen Routine ist ein dosiseffizientes, wenig rauschendes mixed image ebenso wichtig wie die spektrale Auflösung. Infolgedessen ist eine Spannungskombination von 100kV/Sn140 für durchschnittliche Patienten sehr gut geeignet, wohingegen man bei schmalen Patienten eher eine Spannungskombination von 80kV/140kV oder 80kV/Sn140kV verwendet. Bei einer Spannungskombination von 100kV/Sn140 liegt das vorgeschlagene Verhältnis der

Stromstärke zwischen den beiden Röhren zwischen 1,0 und 1,3. Dieses Verhältnis ist wichtig, um eine optimale Dosiseffizienz zu generieren.

Beim DECT System muss der Streustrahlung eine besondere Beachtung geschenkt werden. Durch die orthogonale Anordnung der Röntgenröhren wird Comptonstreuung von der Patientenoberfläche auf den Detektor des zweiten Akquisitionsystems registriert. Da die Menge an Streustrahlung annähernd proportional zur Z-Öffnung des Kollimators ist, liefern enge Kollimationen die beste Qualität in der quantitativen Bildgebung. Die Angular dose modulation ist eine weitere bedeutende Möglichkeit, die Streustrahlung zu reduzieren. Mit deren Hilfe kann die Leistung einer Röhre minimiert werden, wenn sie in diesem Moment nicht benötigt wird, während die Leistung der anderen Röhre simultan erhöht werden kann.

Außerdem wird die Streustrahlung durch eine Vermessung am Kollimator oder durch die Subtraktion eines Verteilungsmodells korrigiert (Krauss et al., 2011).

#### **1.3.4 Aktuelle klinisch-radiologische Anwendungen**

Die aktuellen Anwendungsgebiete des Dual-Energy CT's können zwei großen Gruppen zugeordnet werden. Diese sind zum einen die **Differenzierung verschiedener biologischer Materialien** und zum anderen die **Identifizierung und Quantifizierung von iodhaltigem Kontrastmittel**.

##### **1.3.4.1 Differenzierung biologischer Materialien**

Durch stoffspezifische Informationen von Kalzium oder Iod, kann man diese nicht nur identifizieren, sondern auch in der CT-Angiographie unterscheiden. Auf der Basis der Dual-Energy Information können Knochen aus der Projektion automatisiert entfernt werden. Diese Applikation ist vor allem in anatomisch komplexen Arealen von Nutzen, wo Knochen und Gefäße nahe aneinander liegen, wie z.B. beim Schädelknochen und dem Circulus Arteriosus Willisii (Naruto et al. 2018). Analog wird das Knochenmark untersuchbar, so dass mittels DECT posttraumatische Knochenkontusionen dargestellt werden können (Foti et al. 2020). Außerdem können nicht nur Knochen, sondern auch kalkreiche Plaques aus der Projektion der Arterien entfernt werden, um Stenosierungsgrade besser bestimmen zu können. Nach demselben Prinzip, das für die Differenzierung von Iod (hohe Ordnungszahl) und Kalzium (niedrige Ordnungszahl) benutzt wird, kann mithilfe des DECT Harnsäure identifiziert werden. Dadurch können urogenitale Steine differenziert werden. Dies ist von unmittelbarer klinischer Bedeutung, da harnsäurereiche Steine mit einer Alkalisierung des Harns therapiert werden. Außerdem hat sich der Algorithmus für die Harnsäureidentifikation auch für die Diagnose von Gicht als nützlich erwiesen (Fornaro et al., 2011). Darüber hinaus ist es mit der Dual-Energy Technik möglich, Sehnen und Bänder trotz ihrer geringen spektralen Eigenheiten aufgrund

des dichtgepackten Kollagens zu identifizieren, um mögliche Rupturen nachzuweisen. Allerdings ist hier das Rauschen zu hoch, um auch bei sehr dünnen Ligamenten oder Bändern suffiziente Aussagen zu treffen (Johnson et al., 2007).

#### **1.3.4.2 Identifizierung und Quantifizierung von iodhaltigem Kontrastmittel**

Die Abschwächung von Iod ist bei 80 kVp wesentlich größer als bei 140 kVp. Bei Untersuchungen mit iodhaltigem Kontrastmittel (arterielle oder venöse Phase) kann man bei gleichzeitigem Vorliegen einer 80 kVp und einer 140 kVp Serie den Iodgehalt in jedem Voxel bestimmen und aus dem Datensatz subtrahieren. Hierdurch entsteht ein „Virtual Non Contrast-enhanced“ (VNC) Datensatz, der im Idealfall einer nativen Untersuchung entspricht. Eine native Untersuchungsphase muss dann nicht mehr separat angefertigt werden.

Eine Anwendungsmöglichkeit dieser Technik ist beispielsweise die Untersuchung von zystischen Raumforderungen an der Niere. Diese Bilder sind meist ausreichend, um eine Kontrastanhebung in fokalen Läsionen zu bestimmen (Graser, et al., 2009). Mit den für die Lunge empfohlenen Scanprotokollen ermöglicht das Dual Energy CT sogar die simultane Untersuchung der Lungenarterien und der Lungenperfusion. Diese Anwendungsmöglichkeiten erweisen sich hilfreich für die Diagnose von akuten oder chronischen thromboembolischen pulmonalen Ereignissen (Grob et al 2019). Die häufigste initiale Manifestation des pulmonalen Karzinoms sind solitäre pulmonale Noduli, die kleiner als 3 cm sind. Die Möglichkeit simultan Virtual Nonenhanced und ein Iod verstärkte Serie zu generieren, erweist sich für die für die Charakterisierung der solitären pulmonalen Noduli nützlich, da man Iod bedingte Strahlenabschwächung und Verkalkungen voneinander abgrenzen kann (Lu, Guang Ming et al., 2012). Kayma et al. zeigten die Möglichkeit ein frühzeitiges Ansprechen, einer antiinflammatorischen Therapie, bei einer Psoriasis-Arthritis mit Hilfe der Erstellung von iodine maps darzustellen. Die Iodaufnahme im Bereich der Gelenke nahm hier significant ab (Kayama et al. 2020).

#### **1.3.5 Leberdarstellung in Dual-Energy Technik**

Das Auffinden und die Charakterisierung fokaler Leberläsionen ist eine der wichtigsten Indikationen der Computertomographie des Abdomens. Während das Leberparenchym hauptsächlich mit Blut aus der Pfortader versorgt wird, erhalten die meisten Lebertumore, egal ob es sich um benigne, maligne, primäre oder Metastasen handelt, Blut über die Leberarterie. So können hypervaskularisierte Tumore in der portalvenösen Phase unsichtbar sein, wohingegen hypovaskularisierte Tumore in der arteriellen Phase nur eine minimale Signalverstärkung erfahren und sich in der späteren portalvenösen Phase hypodens



darstellen. Durch den Einsatz von Iod als intravenöses Kontrastmittel, kann dessen Verteilung mit Hilfe einer Farbkodierung visualisiert werden und anschließend mit dem grau- skalierten CT Bild fusioniert werden (Fink, 2011). Als Ergebnis erhöht sich die Auffälligkeit der Läsionen, vor allem, wenn diese hypervaskularisiert sind (Agrawal et al. 2014). Während der portalvenösen Phase erscheinen hypovaskularisierte Läsionen hypodens. Da in dieser Phase das Parenchym maximale Signalverstärkung durch das Iod erfährt, sind vor allem hier hypovaskularisierte Läsionen augenscheinlich (Fink, 2011). Weil die K-Kante von Iod (33keV) sich nahe am Röntgenstrahlenspektrum von der 80 kV Röhre befindet, ist die „Iodabschwächung“ bei niedrigen Energien höher. Zusätzlich vergrößert sich das Verhältnis von Kontrast und Rauschen (contrast-to-noise ratio (CNR)). In der Konsequenz erhöht sich die Auffälligkeit der Läsionen signifikant. Studien zeigten eine relevante Steigerung der Detektion des hepatozellulärem Karzinom in der Verwendung eines 80 kV Datensatzes in später arteriellen Phase, verglichen mit einem Standard 120 kV Computertomogramm (Yeh et al., 2009; De Cecco et al., 2012).

Durch den Einsatz einer Nachverarbeitungssoftware basierend auf dem Dual Energy Index, ist es möglich, einen gemischten Graustufendatensatz, einen virtual non-enhanced Datensatz, einen Ioddatensatz und einen farbkodierten Datensatz, der die Iodverteilung über einen virtual non-enhanced Datensatz zeigt, zu akquirieren (Fink, 2011).

Virtual non-enhanced CT-Daten bieten in den verschiedensten klinischen Fragestellungen relevante diagnostische Informationen an. Beispielsweise können postinflammatorische Verkalkungen, wie bei der Echinokokkose, oder verkalkte Metastasen eines muzinösen Adenokarzinom dargestellt werden. Auch Konkremente in den intrahepatischen Gallengängen können valide detektiert werden. Ebenso sind subkapsuläre oder parenchymale Blutungen sowie die Darstellung von Lipiodol nach einer Embolisierungstherapie von Lebertumoren eine Indikation für ein virtual non-enhanced Leber-CT (Fink, 2011).

Fokale Leberläsionen weisen bei virtual non-enhanced und true non-enhanced Bildern ähnliche Dichtemessungen auf. Die signal-to-noise ratio ist bei virtual non-enhanced sogar besser. Beim Vergleich der contrast-to-noise ratio können keine signifikanten Differenzen nachgewiesen werden. In seltenen Fällen führen Artefakte aufgrund der Dual Energy Technik zu Problemen in der virtual non-enhanced Bildgebung. Allerdings ist die Strahlenbelastung im Vergleich mit der true non-enhanced Darstellung reduziert (Heye et al., 2012).

Eine der ersten Dual-Energy Anwendung, die für die Gewebebestimmung entwickelt wurde, war die Quantifizierung des Eisengehalts der Leber. Da Röntgenstrahlen in der Leber bei unterschiedlicher kV-Einstellung unterschiedlich stark absorbiert werden und diese Abschwächung auch in einem linearen Zusammenhang mit dem Eisengehalt steht, kann somit

auch die Eisenkonzentration bestimmt werden. Multipliziert man anschließend das Volumen der Leber mit der Eisenkonzentration, können die Eisenspeicher der Leber bestimmt werden. Grundsätzlich ist das Dual-Energy CT eine nichtinvasive und akkurate Methode für die Quantifizierung der Lebereisenspeicher und somit auch für die Diagnose der Hämochromatose (Leschka et al., 2010).

Darüber hinaus ist das Dual Energy CT ein nützliches Mittel, um fokale Fettablagerungen vom normalen Leberparenchym abzugrenzen. Außerdem können diese auch neoplastische oder andere hypodense Tumore vortäuschen. Ermöglicht wird dies, weil eine Änderung der Abschwächung der Röntgenstrahlen mit steigendem Fettgehalt zwischen 140 kV und 80 kV zunimmt. Dies gelingt allerdings nur, wenn der Eisengehalt der Leber nicht erhöht ist (Karlo, et al., 2011). Allerdings zeigt das Dual-Energy CT, verglichen mit der Leberultraschalluntersuchung, keinen Mehrwert auf. Hinsichtlich der Diagnose einer Fettleber ist die Sonographie dem Dual-Energy CT sogar überlegen, da eine Eisenüberladung der Leber die Sensitivität nicht reduziert (Fink, 2011).

#### **1.4 Problemstellung der vorliegenden Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wird die Anwendung der Dual-Energy-Aufnahmetechnik für CT-Staging-Untersuchungen (DECT) bei Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom evaluiert.

Die DECT ermöglicht die Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration in Lebermetastasen. In Verbindung mit der Kontrastmittelkonzentration in den Leber-versorgenden Gefäßen verspricht dies einen Informationsgewinn in Bezug auf die Perfusionsverhältnisse und Durchblutung der Metastase. Dies würde die sonst vor allem auf die morphologisch ausgerichtete Information der Computertomographie deutlich erweitern und wäre von inkrementellem prognostischem und prädiktivem Wert.

Die vorliegende Arbeit ist aus zwei Teilprojekten aufgebaut:

##### **1) Experimentell-Radiologischer Teil: Phantommessungen**

Zunächst konstruierten wir zwei Phantome, um die Genauigkeit der Dual-Energy-basierten Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration zu ermitteln; und zwar sowohl für Verdünnungen von iodhaltigen Kontrastmitteln in Wasser (0 HU Hintergrund) als auch in Lösungen höherer oder niedrigerer Röntgendichte ( $> 0$  HU bzw.  $< 0$  HU Hintergrund). Zudem wurde der Frage nachgegangen, ob diese Genauigkeit durch

Aufhärtung des höherenergetischen Röntgenspektrums mittels Zinn-filter gesteigert werden kann.

**2) Klinisch-Radiologischer Teil: Dual-Energy-Akquisitionstechnik für Staging-CT's bei Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom**

In diesem Teilprojekt wurde folgenden Fragen nachgegangen:

1. Lassen sich intraindividuelle Unterschiede in der Kontrastmittelaufnahme der hepatischen Metastasen zwischen dem Zeitpunkt vor Beginn und nach dem ersten Zyklus einer Chemotherapie nachweisen?
2. Gibt es interindividuelle Unterschiede in der Kontrastmittelaufnahme hepatischer Metastasen bei Patienten mit partiellem Ansprechen (*Partial Response, PR*), stabilem Krankheitsverlauf (*Stable Disease, SD*) oder Progress (*Progressive Disease, PD*)?
3. Lassen sich im intraindividuellen Verlauf vor Feststellung eines onkologischen Progresses bereits Veränderungen in der KM-Aufnahme nachweisen, die einen prädiktiven Wert auf den im weiteren Verlauf festgestellten Progress und/oder die Zeit bis zum Progress (*Time-to-Progression*) aufweisen?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Überblick

Die vorliegende Arbeit besteht aus einem **experimentell-radiologischen** und einem **klinisch-radiologischen** Teil. Der experimentell-radiologische Teil geht mit Hilfe eines selbst konstruierten Phantoms der Frage nach, mit welcher Genauigkeit die Konzentration von iodhaltigem Kontrastmittel in verschiedenen Lösungen mittels Dual-Energy CT (DECT) bestimmt werden kann. Im klinisch-radiologischen Teil werden fast 500 Staging CT-Untersuchungen ausgewertet, die bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem (und im Verlauf histologisch gesichertem) kolorektalem Karzinom in Dual-Energy-Technik durchgeführt wurden. Unter Zuhilfenahme eines Software-Prototypen für die Nachverarbeitung und Analyse von Dual-Energy-Datensätzen wird die Kontrastmittelkonzentration in Lebermetastasen bestimmt und mit dem nach herkömmlichen morphologischen Kriterien ermittelten Therapieansprechen (RECIST1.1) korreliert.

### 2.2 Experimentell-Radiologischer Teil (PHANTOM-Messungen)

#### 2.2.1 Konstruktion der Phantome

Um die Genauigkeit der DECT-basierten Bestimmung der „Jodkonzentration“ in unterschiedlichen Lösungen untersuchen zu können, wurden zwei Phantome konstruiert (**Phantom A** und **Phantom B**):

Für beide Phantome wurden jeweils 21 herkömmliche Polypropylenspritzen mit iodhaltigem Kontrastmittel in aufsteigenden Konzentrationen befüllt (0 mg/ml – 8 mg/ml). Als Kontrastmittel wurde die klinisch häufig verwendete Substanz Iomeprol eingesetzt (Imeron, Bracco Imaging AG, Mailand, Italien).

- **Phantom A** diente dazu, die Genauigkeit der Dual-Energy-basierten Bestimmung der „Jodkonzentration“ in Lösungen bzw. Geweben mit **positiven CT-Dichtewerten** (Hounsfield Units) zu ermitteln. Dies wurde durch Verdünnung von Iomeprol in **Saccharoselösungen** unterschiedlicher Konzentration erreicht.
- Mittels **Phantom B** sollte die Genauigkeit der „Jodkonzentrationsbestimmung“ in Lösungen bzw. Geweben mit negativen CT-Dichtewerten ermittelt werden. Hierfür wurde Iomeprol in Wasser-Methanol-Gemischen mit unterschiedlicher Methanol-Konzentration gelöst.

Die Spritzen wurden jeweils in einer 7 x 3 Anordnung mittels Pflasterstreifen in einem handelsüblichen Plastikbeimer fixiert. Dieser wurde mit Leitungswasser gefüllt, um eine dem Oberbauch ähnelnde Gesamtabschwächung der Röntgenstrahlung zu erreichen und hierdurch die Genauigkeit der DECT-basierten Iodquantifizierung realistischer einschätzen zu können.



Abbildung 8 Aufbau des Phantoms

### 2.2.1.1 Phantom A: Iodverdünnungen bei positiven CT-Dichtewerten der „Hintergrundlösung“:

In drei Reihen wurden durch Verdünnung mit destilliertem Wasser (Reihe 1), mit einer Saccharoselösung mit einer Saccharosekonzentration von 100 g/l (Reihe 2) bzw. von 200 g/l (Reihe 3) folgende Kontrastmittelkonzentrationen titriert: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 mg/ml.

Ohne Zugabe von Kontrastmittel wiesen die Saccharoselösungen bei 120 kV CT-Dichtewerte von 31 HU bzw. 57 HU bei einer Konzentration von 100 g/l (Reihe 2) bzw. 200 g/l (Reihe 3) auf.

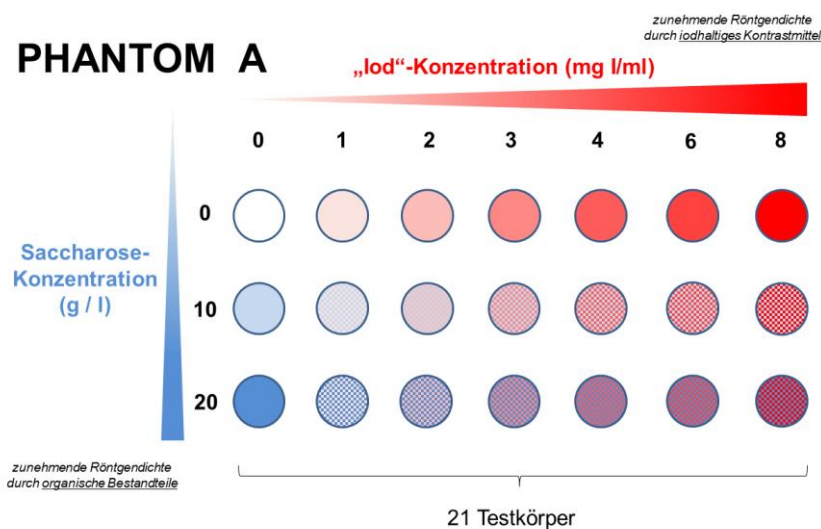


Abbildung 9 schematische Darstellung von Phantom A

### 2.2.1.2 Phantom B: Iodverdünnungen bei negativen CT-Dichtewerten der Hintergrundlösung

Die Anordnung der Testkörper in Phantom B ist analog zu der in Phantom A. Zur Simulation von Geweben, die bspw. durch intrazelluläre Fetteinlagerungen niedrigere CT-Dichtewerte aufweisen als Wasser (z.B. steatotische Leber), wurden zur Verdünnung des iodhaltigen Kontrastmittels Wasser-Methanol-Gemische mit unterschiedlichen Methanolanteilen verwendet.

Die Röntgendichte des Methanol-Wasser-Gemischs wurde bei 120 kV für Reihe 2 mit -25 HU (nach Addition von Wasser anstatt KM) und für Reihe 3 mit -75 HU (nach Addition von Wasser anstatt KM) bestimmt.

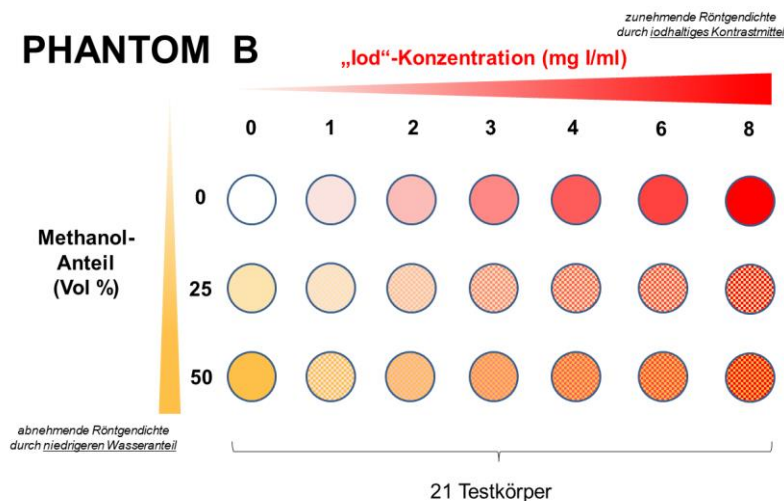


Abbildung 10 schematische Darstellung von Phantom B

## 2.2.2 Bildakquisition, Rekonstruktion und Nachverarbeitung

### 2.2.2.1 Bildakquisition: CT-Scan Einstellungen

Alle Messungen wurden am Somatom Definition Flash (Siemens Healthineers AG, Forchheim, Germany) durchgeführt. Beide Phantome durchliefen dieselbe Folge an Scans:

- **Topogramm** zu Planungszwecken (Projektionsbild ohne Gantry-Rotation)
- **Referenz-CT-Untersuchung** unter Verwendung eines Standard-Scan-Protokolls mit nur einer Röhrenenergie (120 kV)
- Mehrere CT-Scans in **Dual-Energy-Akquisitionstechnik** unter Verwendung verschiedener Kombinationen von Röhrenspannungen und ohne bzw. mit **spektraler**

**Aufhärtung** der höherenergetischen Röhrenspannung durch Verwendung eines **Zinnfilters (Sn)**.

Die bei klinischen Scans normalerweise eingesetzte, auf dem Topogramm beruhende Röhrenstrommodulation (Care-Dose 4D, Siemens Healthineers AG) wurde bei allen Phantommessungen ausgeschaltet. Hierdurch konnten mögliche Unterschiede in der Röhrenstrommodulation zwischen den verschiedenen Scans als Confounder eliminiert werden.

Für den **Referenz-Scan** wurden folgende Scanparameter festgelegt:

**1. Röhrenspannung 120 kV: („Single Energy CT“)**

- Single-Source Spiral-Akquisition
- Stromzeitprodukt: 214 mAs
- Röhrenstrommodulation deaktiviert

Für die Anfertigung der **Dual-Energy Datensätze** wurden verschiedene Röhrenspannungskombinationen verwendet:

**2. Röhrenspannung Sn140/80 kV:**

- Dual-Source Spiral-Akquisition
- Stromzeitprodukt: 144/384 mAs
- Röhrenstrommodulation deaktiviert

**3. Röhrenspannung Sn140/100 kV:**

- Dual-Source Spiral-Akquisition
- Stromzeitprodukt: 144/186 mAs
- Röhrenstrommodulation deaktiviert

**4. Röhrenspannung 140/80 kV:**

- Dual-Source Spiral-Akquisition
- Stromzeitprodukt: 53/292 mAs
- Röhrenstrommodulation deaktiviert

Für die erste und zweite Dual-Energy Messung (Ziffern 2 und 3) wurde an der Röntgenröhre mit der höheren Spannung ein Zinnfilter zur weiteren Aufhärtung des Spektrums verwendet.

### **2.2.2.2 Bildrekonstruktion und Nachverarbeitung**

Für die Bildrekonstruktion aller Dual-Energy-Datensätze wurde derselbe Rekonstruktionskernel (D30f) verwendet. Die Schichtdicke betrug dabei 3 mm mit einem Inkrement von 1,5 mm für alle Serien. Die mit nur einer Röhrenspannung angefertigten Referenz-Datensätze wurden mit einem vergleichbaren Rekonstruktionskernel (B30f)

berechnet. Für jeden der oben genannten Dual-Energy Scans (**Scan 2, 3, 4**) wurden zunächst drei Serien (**Serie a, b und c**) rekonstruiert (und nach Scan- und Seriennummer benannt als **2a, 2b, 2c** bzw. **3a, 3b, 3c** bzw. **4a, 4b, 4c**):

- a. eine axiale Serie aus dem mit **höherer Röhrenspannung** akquirierten Teil-Datensatz (140 kV oder Sn140 kV)
- b. eine axiale Serie aus dem mit **niedrigerer Röhrenspannung** akquirierten Teil-Datensatz (80 kV oder 100 kV)
- c. eine „**linear gemischte**“ **axiale Serie**, die dem Mittel aus den ersten beiden Serien entspricht, dem Bildeindruck eines mit 120 kV akquirierten Datensatzes ähnelt und für die klinische Befundung verwendet wird.

Die beiden ersten Serien (**a** und **b**) wurden dann mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Tools („syngo Dual Energy“ als Bestandteil von Syngo Via, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany) weiterbearbeitet, um die gemessenen CT-Dichtewerte zu „zerlegen“ in eine auf Iod zurückzuführende Komponente und eine auf andere Materialien zurückzuführende Komponente. Daraus lassen sich die folgenden beiden Serien (**Serie d und e**) ableiten (auch hier Benennung nach Scan- und Seriennummer als **2d, 2e; 3d, 3e, 4d, 4e**):

- d. **VNC-Serie (“Virtual Non Contrast” Serie)**: diese enthält nur die nicht auf Iod zurückzuführenden CT-Dichtewerte und entspricht damit dem Bild, das man ohne Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel (Nativbild) erhalten hätte – daher die Bezeichnung „virtuelles Nativbild“.
- e. **Iodverteilungsdarstellung („Iodine Map“)**: diese enthält nur die auf Iod zurückzuführenden CT-Dichtewerte und entspricht damit einer Darstellung der Kontrastmittel-Verteilung im Datensatz.



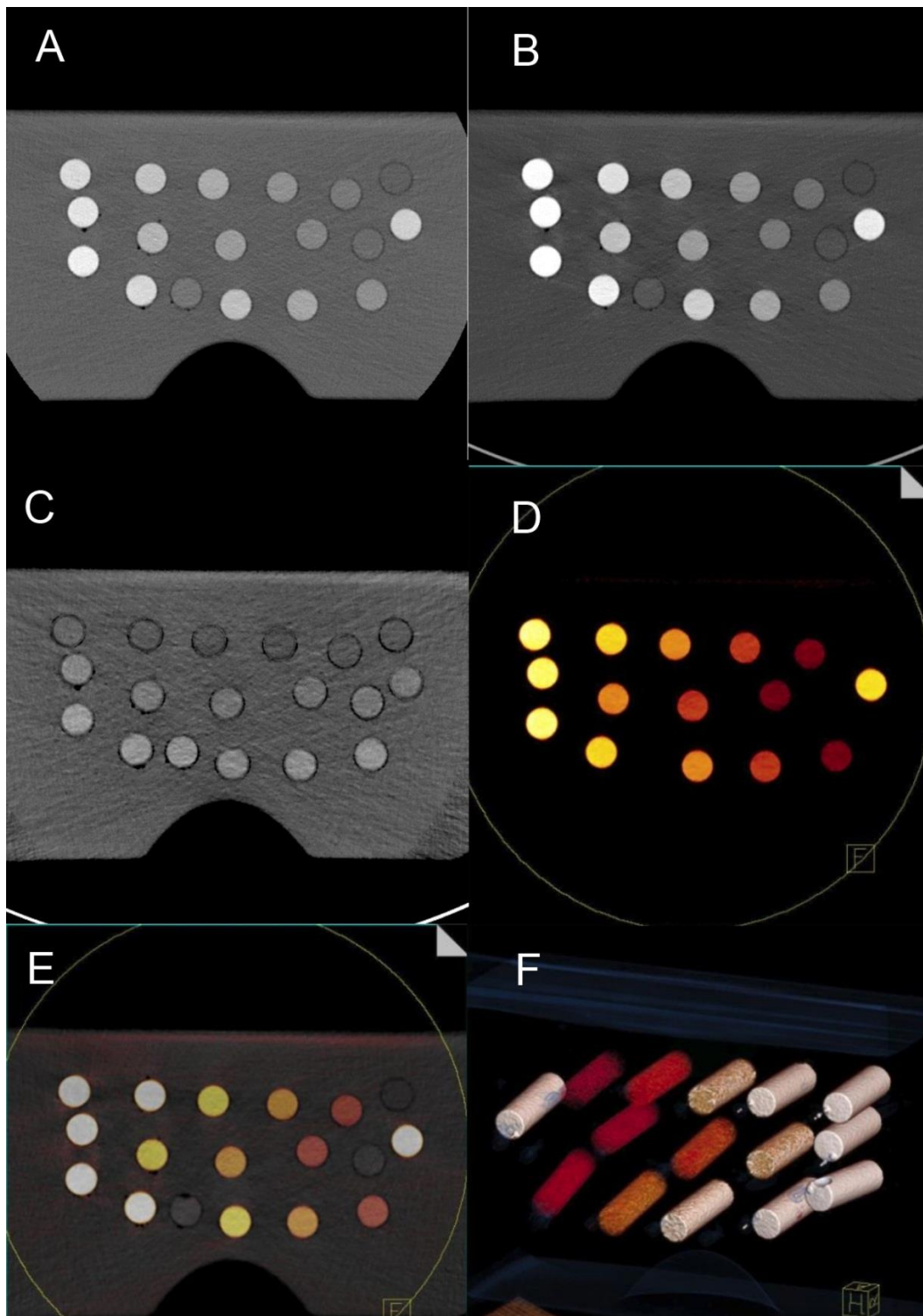


Abbildung 11 repräsentative Bildrekonstruktionen des Phantoms

A: Sn140 kV-Bild, B: 100 kV-Bild (identische Fenstereinstellung), C: virtuelles natives Bild (VNC), D: Iodverteilungskarte (iodine map) E: Overlay eines mixed CT-image und der Iodine map, F: 3D-VRT (Volume Rendering Technique) um die Konfiguration des Phantoms darzustellen

### **2.2.3 Datenerhebung im Phantom: Messung der CT-Dichtewerte und „Iodkonzentration“**

Zunächst wurden die Bilddaten auf eine offline Workstation (HP Z820 mit 2 x Intel Xeon CPU E5-2620 @ 2 GHz mit 32 GB Ram, NVIDIA GeForce GTX 780 Ti Graphikkarte) übertragen.

Anschließend wurden alle Serien von zwei Untersuchern ausgewertet, indem in einem einfachen DICOM-Viewer in einer beliebigen Schicht innerhalb der Testkörper eine ROI (Region of Interest) mit einem Durchmesser von ca. 10 mm eingezeichnet wurden und die entsprechenden mittleren CT-Dichtewerte in HU und deren Standardabweichung bestimmt wurden. Diese wurde für die Serien 1, 2 a-d, 3 a-d, 4 a-d durchgeführt. Die jeweiligen „Iodkonzentrationen“ wurden anhand der „Iodverteilungskarten“ in den Serien 2e, 3e, 4e gemessen.

## **2.3 Klinisch-Radiologischer Teil (Retrospektive Auswertungen)**

### **2.3.1 Retrospektive Datenerhebung**

Das Studienkollektiv wurde einer Kohorte von **484 Dual-Energy CT-Untersuchungen** entnommen, die im Zeitraum vom 09/2011 - 04/2013 am Institut für Klinische Radiologie am Standort Großhadern im Rahmen der klinischen Routineversorgung durchgeführt wurden. Dabei handelte es sich um Patienten, die eine Staginguntersuchung in Dual-Energy-Akquisitions-Technik des Thorax und Abdomens bei bekanntem oder vermutetem kolorektalem Karzinom erhielten. Die Scans wurden am Somatom Definition Flash (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany) durchgeführt.

In diese retrospektive Auswertung einbezogen wurden nur Patienten, bei denen Dual-Energy-CT-Datensätze zu mindestens zwei Zeitpunkten vorlagen. Von den 268 möglichen Patienten mit DECT-Datensätzen bei kolorektalem Karzinom lag bei 162 Patienten ein DECT-Datensatz zu nur einem Zeitpunkt vor; für die verbliebenen **106 Patienten** konnten zunächst 378 Dual-Energy Untersuchungen in Betracht gezogen werden. Die Daten wurden anonymisiert und auf eine externe Festplatte transferiert.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die retrospektive Datenauswertung angewandt:

**Einschlusskriterium:**

1. Patienten mit im Verlauf histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen, die im Rahmen der klinischen Routine eine CT-Untersuchung des Abdomens in Dual-Energy-Technik erhalten hatten sowie mindestens eine Follow-Up-Untersuchung

**Ausschlusskriterien:**

1. Datenverlust durch fehlerhaften Transfer der dünn-schichtigen Rekonstruktionen in das wissenschaftliche Langzeitarchiv
2. Metastasen mit regressiven Verkalkungen im Verlauf
3. Chirurgische Therapie der Metastasen im Verlauf: Metastasektomie / Leberteilresektion / Hemihepatektomie
4. Leber nicht vollständig abgebildet (suboptimale Scanrange)
5. Metastasen außerhalb des Dual-Energy Fensters (suboptimale Patientenlagerung)
6. Patienten mit Pfortaderthrombose

1.	Patienten mit kolorektalem Karzinom, Dual-Energy CT und Follow-Up Untersuchung	<b>106</b>
<b><i>Abzüglich</i></b>		
(1)	Fehlerhafte Langzeitspeicherung	-7
(2)	Regressive Verkalkungen	-2
(3)	Resektion/Leberteilresektion/Hemihepatektomie der Metastasen im Follow-Up bzw. Aufhärungsartefakte durch Metallclips nach Metastasenresektion	-9
(4)	Leber nicht vollständig abgebildet (suboptimale Scanrange)	-1
(5)	Metastasen außerhalb des Dual-Energy Fensters (suboptimale Patientenlagerung)	-1
(6)	Patienten mit Pfortaderthrombose	-1
	<b>Patienten, die endgültig ausgewertet wurden:</b>	<b>85</b>

*Tabelle 2: Patientenzahlen*

Insgesamt konnten nach Anwendung der Ausschlusskriterien 85 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Das durchschnittliche Alter lag bei  $64 \pm 9$  Jahren, wobei der älteste Patient 79 Jahre und der jüngste 45 Jahre alt war.

### 2.3.2 Scanakquisition und Bildrekonstruktion des klinisch-radiologischen Teils:

Folgende Scanparameter waren bei den Scans angewendet worden, die für den klinisch-radiologischen Teil ausgewertet wurden:

A-Tube Voltage (kVp)	Sn140
B-Tube Voltage (kVp)	100
Effektive mAs	Automatisch (Care-Dose 4D)
A-Röhre Referenz Stromzeitprodukt (mAs)	155
B-Röhre Referenz Stromzeitprodukt (mAs)	200
CTDI (mGy)	$9,6 \pm 2,1$
DLP (cm·mGy)	$642 \pm 156$
Kontrastmittel	Imeron 350 mg/ml
Kontrastmittel Injektionsprotokoll	1,5 ml/kg KG @ 4,0 ml/sec 50 ml Aq @ 4,0 ml/sec
Scanverzögerung (nach Beginn KM-Injektion)	70 sec
Scanrichtung	kraniokaudal

*Tabelle 3: Scanprotokoll, CTDI = CT Dose Index, DLP = Dose-Length-Product*

Verwendet wurde der CT-Scanner **SOMATOM Definition Flash** der Firma **Siemens Healthineers**. Dieses System verfügt über zwei Röntgenröhren, die zwischen Röhrenspannungen im Bereich von 80 kV bis 140 kV variieren können sowie zwei zugehörigen Detektoren (**System A** und **System B**). Das **System B** ist mit einem bei Bedarf einschwenkbaren Zinnfilter ausgestattet; bei Verwendung wird dies durch die chemische Abkürzung des Elements Zinn (**Sn**) vor der Angabe der Röhrenspannung gekennzeichnet (**Sn140** oder **Sn120**). Die beiden verwendeten Detektoren haben jeweils 64 Detektorreihen. Durch den alternierenden Fokusspot (flying focal spot, FFS) können damit pro Rotation 128

Zeilen akquiriert werden. Der Detektor des System A ist der größere und hat 736 Kollimatoren, sodass das maximale Gesichtsfeld (field of view, FOV) 500 mm beträgt. Der kleinere Detektor des Systems B hat 480 Kollimatoren mit einem maximalen FOV von 332 mm. Tabelle 4 führt die wesentlichen technischen Eigenschaften des Geräts auf.

Detektor	2 x „Stellar“ Detektor
Schichtanzahl	2 x 128
Rotationszeit (360°)	0,28 s
Zeitliche Auflösung	75 ms, Herzfrequenz-unabhängig
Generatorleistung	200 kW (2 x 100 kW)
kV Stufen	80, 100, 120, 140 kV
Örtliche Auflösung (isotrop)	0,33 mm
Örtliche Auflösung (in-plane)	0,30 mm
Max. Scangeschwindigkeit	458 mm/s (“Flash Spirale”)
Maximale Tischlast	307 kg
Gantryweite	78 cm

*Tabelle 4: Technische Daten, SOMATOM Definition Flash*

Als Kontrastmittel wurde Imeron® 350 der Firma Bracco Imaging verwendet. Dessen Wirkstoff Iomeprol enthält 350 mg Iod/ml und wird intravenös appliziert (Bracco Imaging 2015). Pro Kilogramm Körpergewicht wurden 1,5 ml Imeron 350 mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4,0 ml/s gefolgt von einem 100 ml NaCl-Bolus mit derselben Injektionsgeschwindigkeit verabreicht.

Von allen Studienteilnehmern wurden jeweils eine A- (Sn140 kVp) und B- Serie (100kVp) mit 3,0 mm Schichtdicke und 1,5 mm Schichtabstand und mittelhartem Rekonstruktions-Kernel berechnet und im Dünnschichtarchiv abgespeichert.

### **2.3.3 Auswertung der Dual-Energy Information**

Bei den Auswertungen der Dual-Energy-Information wurde mit großer Sorgfalt auf die Verblindung der Observer geachtet. Dafür wurden alle Scans vor der Auswertung umbenannt

und in zufälliger Reihenfolge ausgewertet, so dass die Untersucher keine Kenntnis vom Ansprechen des Patienten nach RECIST-Kriterien hatte.

Für die Auswertung der Datensätze wurde der dezidierte Software-Prototyp „eXamine“ (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland) für eine dreidimensionale Segmentierung von kolorektalen Metastasen der Leber verwendet. Dieser wurde im Rahmen eines Kooperationsvertrags zur Verfügung gestellt und lief auf einer externen Workstation.

Für die Dual-Energy Tumor-Evaluation werden jeweils die A- und B-Serien mit einer Schichtdicke von 3 mm verwendet und in die Software geladen. Daraufhin berechnet die Software eine gemischte Serie, die Iodverteilungskarte (iodine map) und ein virtuelles natives Bild (VNC-Bild). Nachdem eine Metastase identifiziert wurde, kann diese mithilfe eines „Liver-Nodule-Segmentation-Tools“ automatisch dreidimensional segmentiert werden. Dafür muss diese nur in einer Schicht markiert werden, woraufhin die Software eine dreidimensionale Volume of Interest (VOI) erzeugt. Diese kann bei Bedarf manuell korrigiert werden (siehe Abb. 12).

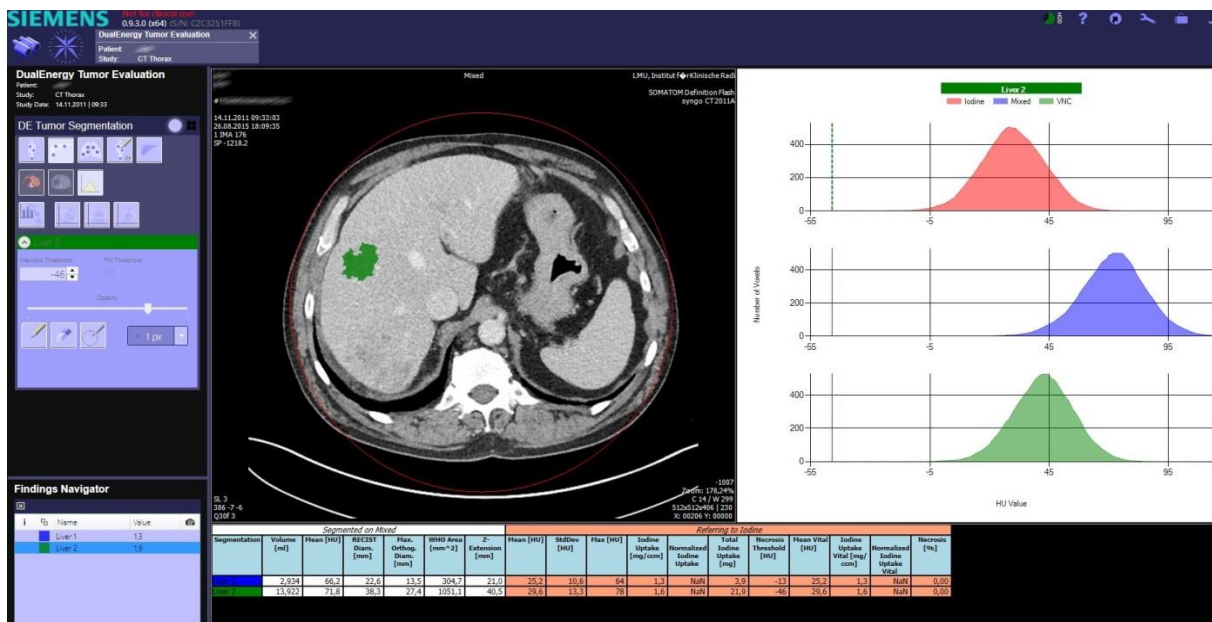


Abbildung 12 Anwendungsbeispiel des eXamine-Prototypen

Automatische dreidimensionale Segmentierung einer Lebermetastase sowie Auswertung der Dual-Energy-Information. Die berechneten Ergebnisse werden graphisch und in Tabellenform präsentiert (Patienteninformation unkenntlich gemacht).

Zu der VOI erhält man tabellarisch Informationen über das Volumen, die mittleren CT-Dichtewerte, den maximalen orthogonalen Durchmesser und die z-Ausdehnung. Zudem kann mithilfe der Iodine Map die „Iodaufnahme“ einer Metastase bestimmt werden. Durch ein

weiteres Tool kann nach Markierung einer Schicht der Vena portae die „Iodkonzentration“ in der Läsion auf den Iodgehalt in der Vena portae automatisch normalisiert werden. Da es sich bei den hepatischen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms meist um hypovaskularisierte Läsionen handelt, liegt die normalisierte „Iodaufnahme“ meist zwischen den Werten 0 und 1, da diese in der portalvenösen Phase weniger Iod aufnehmen als die Pfortader.

Bei einzelnen Patienten ( $n < 10$ ) mit sehr niedriger „Iodaufnahme“ der einzelnen Metastasen haben wir minimal negative Zahlenwerte für einzelne Metastasen erhalten. Da negative Ergebnisse für die normalisierte „Iodaufnahme“ (in jedem Fall) unplausibel sind, haben wir in diesen Fällen die normalisierte „Iodaufnahme“ manuell auf 0.01 gesetzt. Dieser Wert liegt sehr deutlich unter der „Iodaufnahme“ der meisten anderen Metastasen und bringt damit die geringe „Iodaufnahme“ zum Ausdruck. Der Wert „0“ ist für die weitere Berechnung ungünstig, da er den geometrischen Mittelwert immer auf „0“ setzt. Die normalisierte „Iodaufnahme“ war die Basis der Fragestellungen dieser Arbeit.

Außerdem erstellt das Programm zusätzlich jeweils ein Histogramm der Iodine Map, des virtuell nativen Bildes und der gemischten Serie bezüglich der jeweiligen VOI.

Die Informationen über die jeweiligen VOI's wurden in ein Excel-Sheet exportiert, das für jeden Dual-Energy-Scan erstellt wurde und Grundlage der weiteren Berechnungen dargestellt hat (Berechnung der eSNIU Parameter, siehe Kapitel 4.2.1).

## **2.4 Statistische Methoden**

Die meisten der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Variablen sind intervallskaliert (bspw. Größe oder Volumen der Metastasen, „Iodaufnahme“ in mgI/ml). Um diese auf Normalverteilung zu testen, wurde der Kolmogorov-Smirnov Test eingesetzt. Im Falle einer Normalverteilung wurden intervallskalierte Variablen als „Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung“, andernfalls als „Median [1.Quartile; 3. Quartile]“ angegeben.

Zur Untersuchung der Korrelation zweier intervallskalierter Variablen wurde der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet und eine lineare Regression durchgeführt.

Für die Quantifizierung der Übereinstimmung von Messungen durch zwei unabhängige Beobachter wurde bei intervallskalierten Variablen der Intraclass-Correlation-Coefficient (ICC, two-way mixed model, using an absolute agreement definition) bestimmt.

Mittelwerte zweier Variablen wurde im Falle einer Normalverteilung mittels t-test verglichen, andernfalls wurden nicht-parametrische Tests angewandt (Mann-Whitney-Test bzw. Wilcoxon-Test für nicht-gepaarte bzw. gepaarte Variablen).

Als statistische Software kamen SPSS Statistics (IBM, Version 24) und Medcalc für Windows, Version 9.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgien) zum Einsatz.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Experimentell-Radiologischer Teil: Phantommessungen zur Quantifizierung absoluter „Iodkonzentrationen“ mit Hilfe der Dual-Energy Technik

##### 3.1.1 Vorversuch: organische Lösungen mit positiven und negativen CT-Dichtewerten

In einem ersten Experiment wurde der Zusammenhang zwischen der Konzentration und der Röntgendichte einer Saccharoselösung untersucht. Für diesen Zweck wurden mithilfe einer Laborwaage Saccharose-Verdünnungen in destilliertem Wasser angesetzt mit folgenden Saccharose-Konzentrationen: 20 g/l, 50 g/l, 100 g/l, 200 g/l und 300 g/l. Dann wurde die Röntgendichte dieser Lösungen bei 120 kVp bestimmt (120 kVp, 200 mAs) (Abbildung 12).

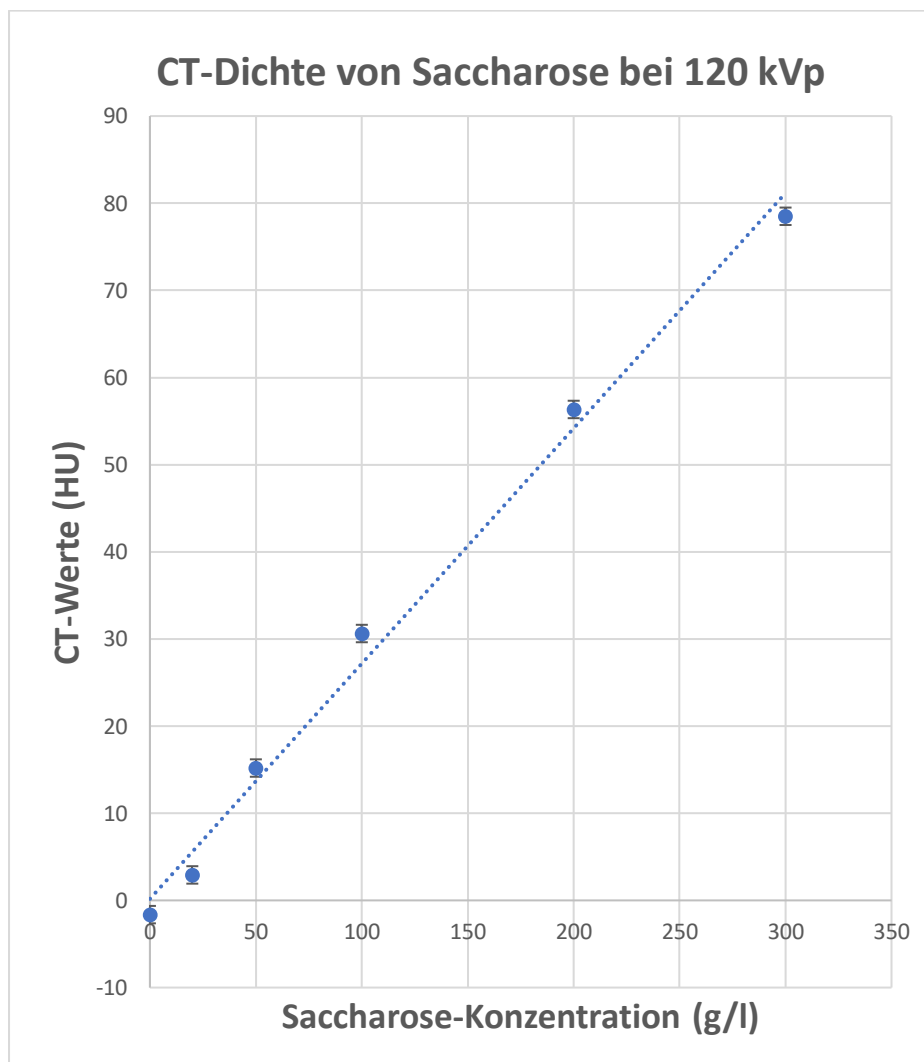


Abbildung 13 CT-Dichte einer wässrigen Saccharose-Lösung in HU

Die Korrelation zwischen der CT-Dichte und der Saccharose-Konzentration ist in dem untersuchten Verdünnungsbereich eindeutig linear ( $R=0,996$ ,  $p < 0.001$ ). Daher erweist sich Saccharoselösung als geeignet, um bzgl. der CT-Dichte organisches Gewebe zu imitieren.

Da es im menschlichen Körper auch Gewebe gibt, die bspw. wegen eines hohen intrazellulären Fettgehalts negative CT-Dichtewerte aufweisen (bspw. Fettgewebe, steatotisches Lebergewebe oder Nebennierenadenome), wurde das Experiment um eine Lösung mit negativen CT-Dichtewerten erweitert. Wasser-Öl-Emulsionen mit Geschirrspülmittel als Emulgator erwiesen sich bei Vorversuchen als ungeeignet, da sie eine zu hohe Entmischungstendenz zeigten. Gute Ergebnisse erzielten wir hingegen mit Wasser-Methanol-Lösungen:

Für die Herstellung wurden jeweils 50 ml destilliertes Wasser mit 50 ml Methanol (50 Vol%) bzw. 75 ml destilliertes Wasser mit 25 ml Methanol (25 Vol%) gemischt. Daraufhin diese Lösungen in die Polypropylenspritzen aufgezogen und bei 120 kVp gescannt (120 kVp, 200 mAs).

Es ergaben sich folgende Messwerte:

Methanol in Vol%	HU
0	0
25	-34
50	-75

*Tabelle 5: Röntgendichte Methanol in Vol%*

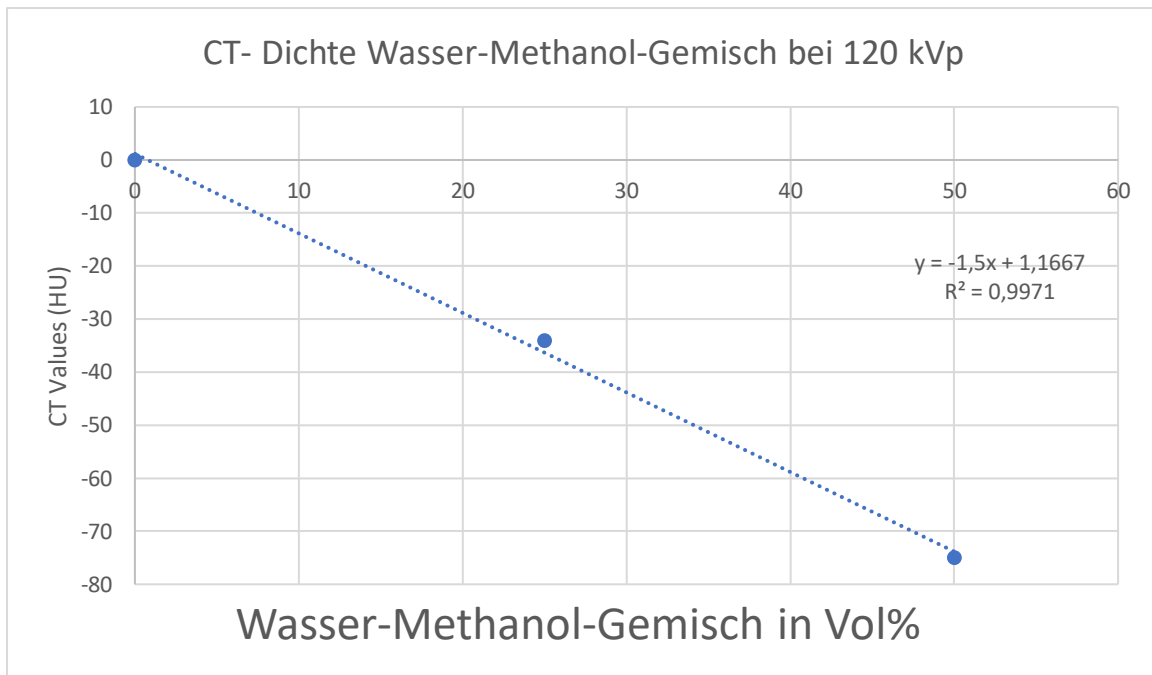


Abbildung 14 CT-Dichte Wasser-Methanol-Emulsion in HU

Der Korrelationskoeffizient lag im untersuchten Bereich bei 0,997. Das Ziel, eine Hintergrundlösung mit den CT-Dichtewerten von Fett (-80 bis -100 HU) konnte somit erreicht werden.

### 3.1.2 CT-Dichtewerte und DECT-basierte Bestimmung der „Iodkonzentration“ in Phantom A und Phantom B

#### 3.1.2.1 Bestimmung der Reproduzierbarkeit (Reliabilität):

Zunächst wurde die Reliabilität der akquirierten Daten gesichert: hierzu wurde überprüft, inwiefern die Daten der beiden Observer übereinstimmen. Dabei wurden die Intraklassen-Korrelationen (ICC) der Messwerte beider Observer bestimmt.

Die Intraklassen-Korrelationen wurden für beide Phantome separat betrachtet. Außerdem wurden die CT-Dichtewerte und die ermittelten „Iodkonzentrationen“ separat betrachtet.

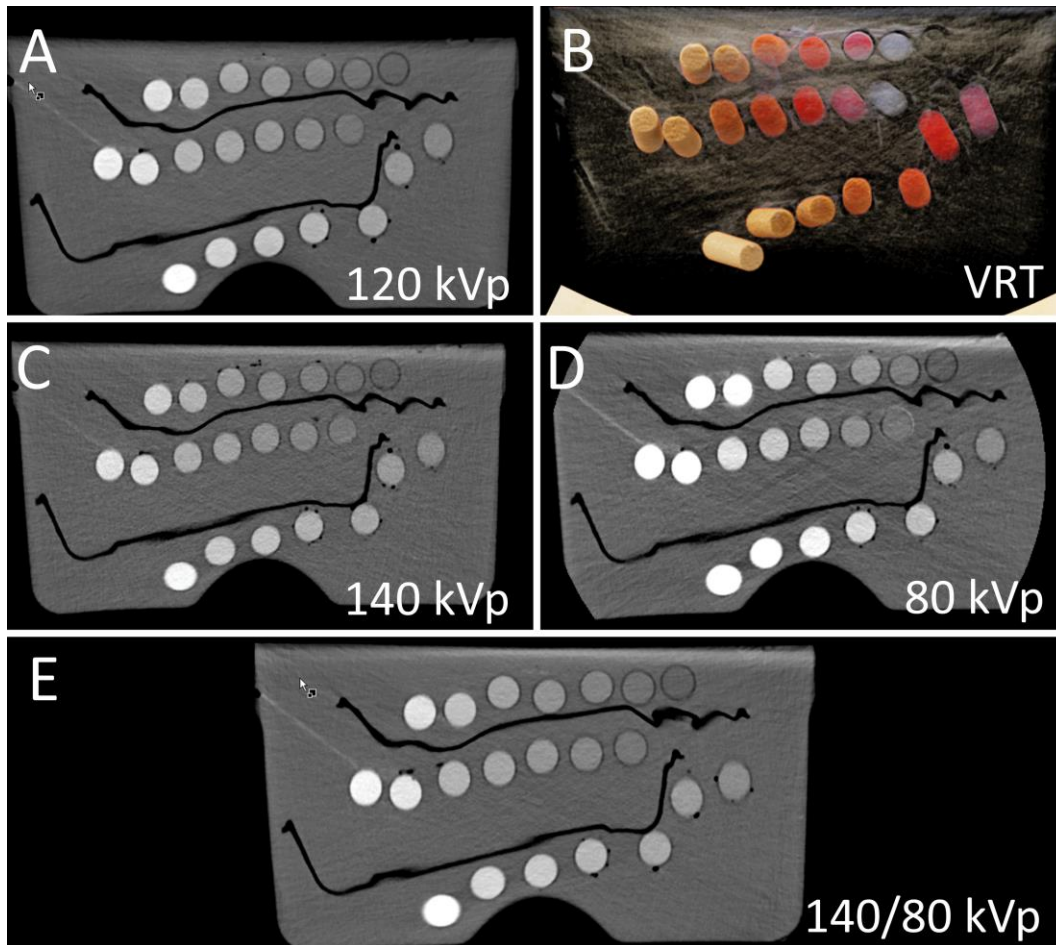


Abbildung 15 koronare Rekonstruktion des Phantoms A bei unterschiedlichen Röntgenspannungen: A: single energy 120 kVp; B: volume rendering technique; C: single energy 140 kVp ohne Zinnfilter; D: single energy 80 kVp ohne Zinnfilter; E: dual source dual energy 140/80 kVp

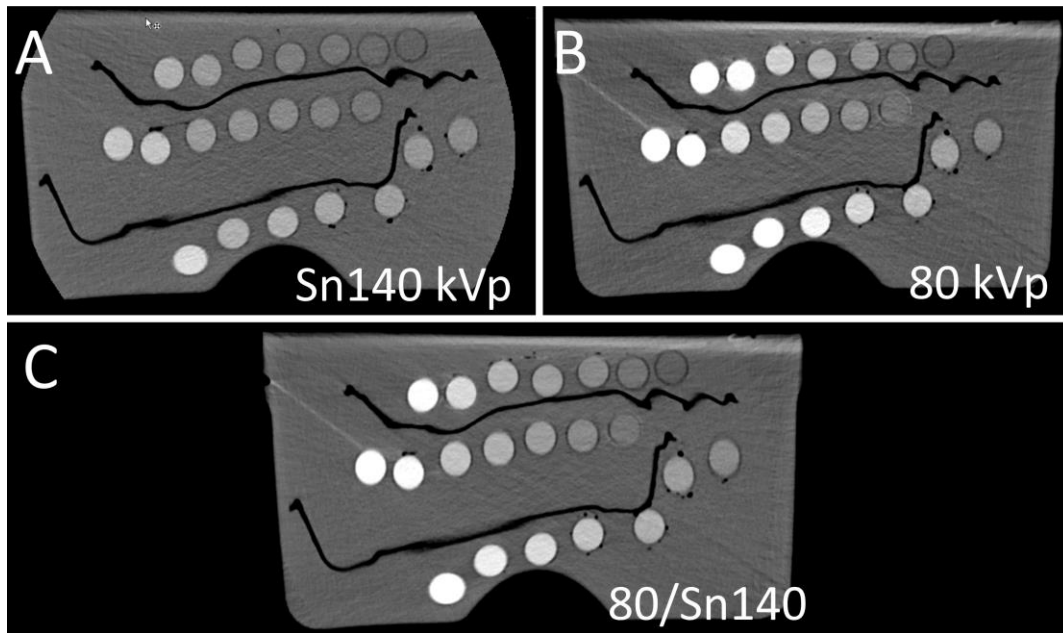


Abbildung 16 koronare Rekonstruktion des Phantoms A bei unterschiedlichen Röntgenspannungen: A: single energy 140 kVp mit Zinnfilter; B: single energy 80 kVp ohne Zinnfilter; C: dual source dual energy 140/80 kVp mit Zinnfilter. In Reihe 2 und 3 wurden die zweiten Gefäße von links miteinander vertauscht

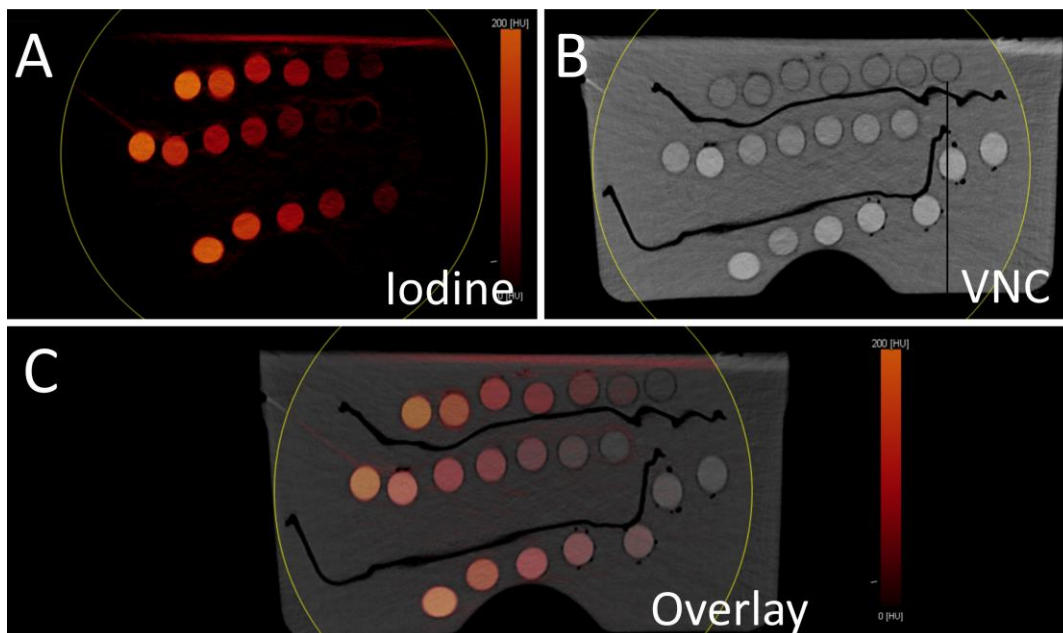


Abbildung 17 koronare Rekonstruktion des Phantoms A; A: Erstellung einer iodine map; B: Erstellung einer virtual non contrast - Serie; C: Overlay aus iodine map und virtual non contrast - Darstellung; In Reihe 2 und 3 wurden die zweiten Gefäße von links miteinander vertauscht.

**Phantom A – Reproduzierbarkeit:**

Für die Bestimmung der (Interobserver) Reproduzierbarkeit der CT-Dichtewerte wurden jeweils 252 Messergebnisse der beiden Beobachter verglichen. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient betrug 1,0, so dass von einer ausgezeichneten Übereinstimmung der beiden Beobachter ausgegangen werden kann.

Interobserver Reproduzierbarkeit der CT-Werte (HU, Phantom A):

	Intraclass Correlation	95% Confidence Interval		F Test with True Value 0			
		Lower Bound	Upper Bound	Value	df1	df2	Sig
Single Measures	0,999	0,999	0,999	2272,295	251	251	0,000
Average Measures	1,000	0,999	1,000	2272,295	251	251	0,000

*Tabelle 6: Intraklassen-Korrelation der Messwerte von Phantom A: CT-Werte (HU)*

Für die Bestimmung der Interobserver-Reliabilität der „Iodkonzentrationen“ wurden jeweils 63 Messergebnisse verglichen. Für den Intraklassen-Korrelationskoeffizient wurde der Wert 0,999 bestimmt, so dass auch hier von einer ausgezeichneten Übereinstimmung der beiden Observer ausgegangen werden kann.

Interobserver Reproduzierbarkeit der DECT-basierten Iodkonzentrationen (Phantom A):

	Intraclass Correlation <sup>b</sup>	95% Confidence Interval		F Test with True Value 0			
		Lower Bound	Upper Bound	Value	df1	df2	Sig
Single Measures	0,998	0,996	0,999	865,559	62	62	0,00
Average Measures	0,999	0,998	0,999	865,559	62	62	0,00

*Tabelle 7: Intraklassen-Korrelation der Messwerte von Phantom A; "Iodkonzentration"*

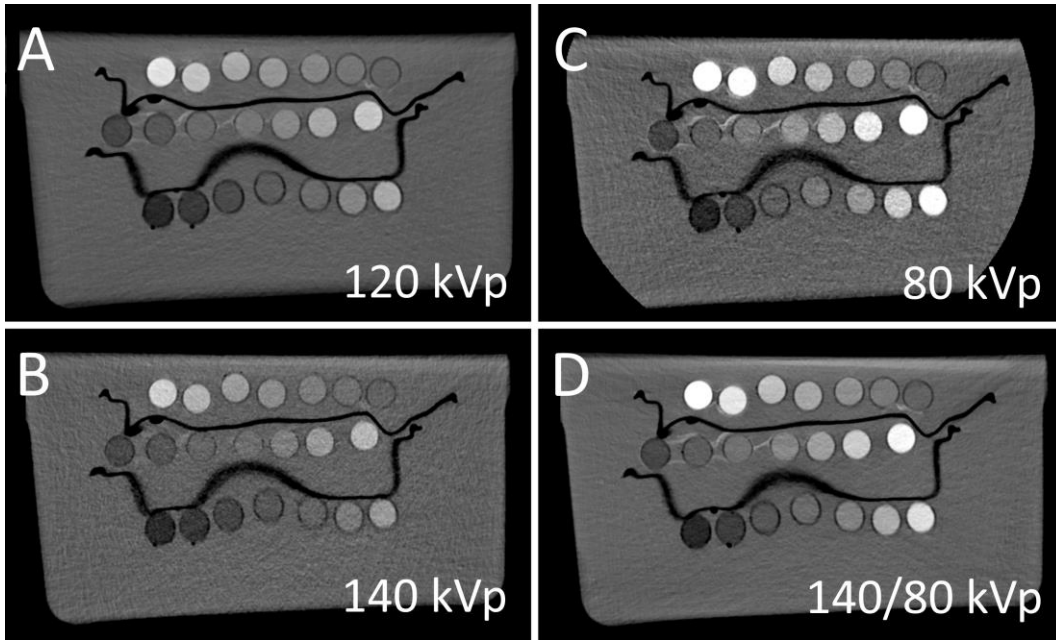


Abbildung 18 koronare Rekonstruktion des Phantoms A; A: Erstellung einer iodine map; B: Erstellung einer virtual non contrast - Serie; Overlay aus iodine map und virtual non contrast - Darstellung; In Reihe 2 und 3 wurden die zweiten Gefäße von links miteinander vertauscht.

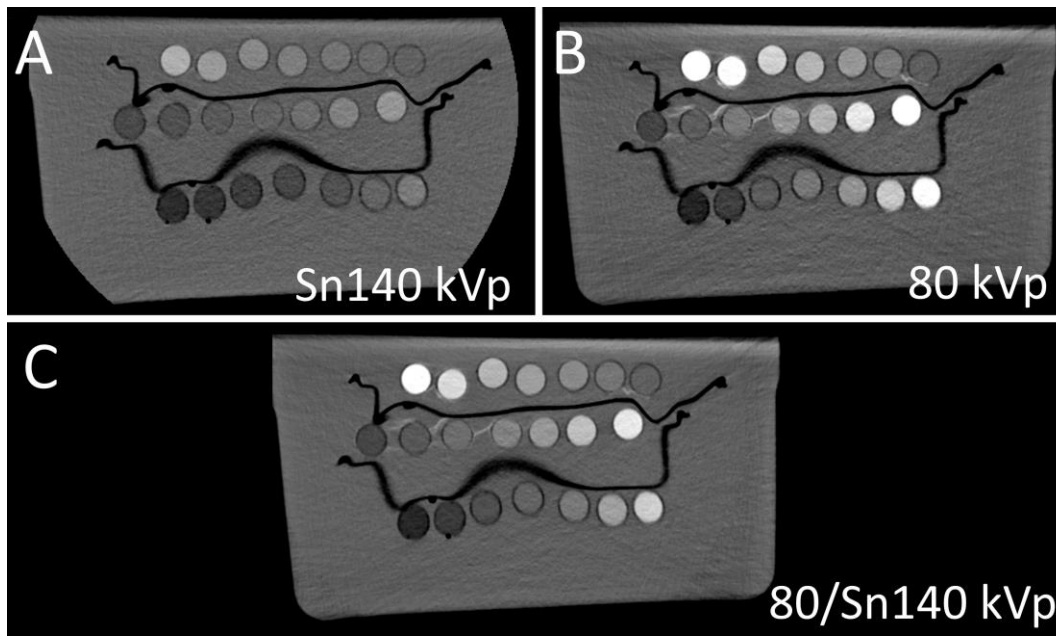


Abbildung 19 koronare Rekonstruktion des Phantoms B bei unterschiedlichen Röntgenspannungen: A: single energy 140 kVp mit Zinnfilter; B: single energy 80 kVp ohne Zinnfilter; C: dual source dual energy 140/80 kVp mit Zinnfilter

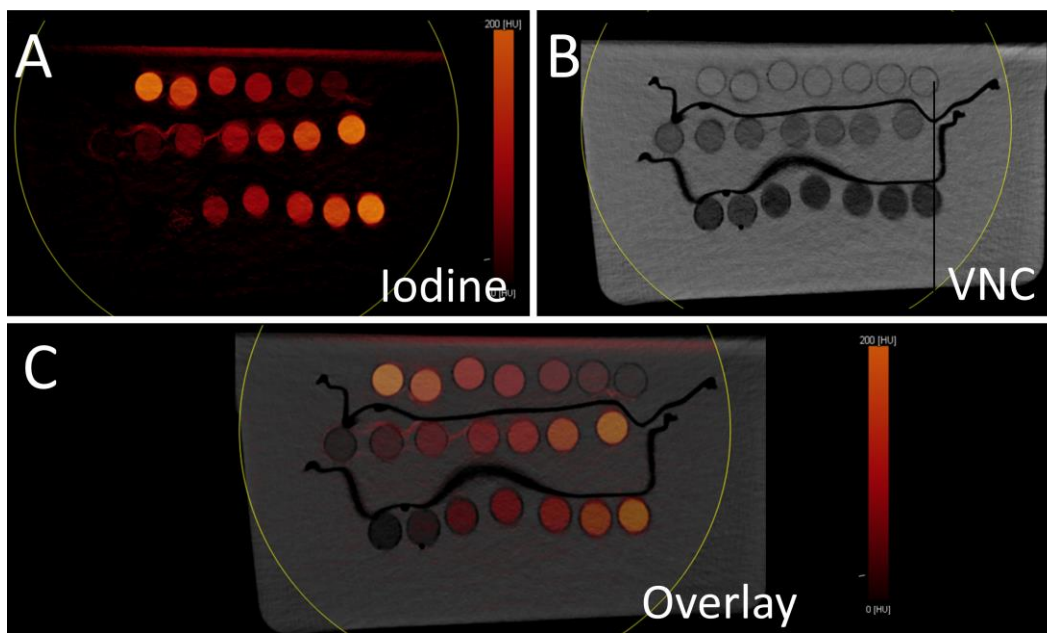


Abbildung 20 koronare Rekonstruktion des Phantoms B; A: Erstellung einer iodine map; B: Erstellung einer virtual non contrast - Serie; Overlay aus iodine map und virtual non contrast – Darstellung

### **Phantom B – Reproduzierbarkeit:**

Für die Bestimmung der Inter-Observer Reproduzierbarkeit der CT-Werte (in HU) wurden jeweils 252 Messergebnisse der beiden Observer verglichen. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient betrug 0,994, so dass von einer ausgezeichneten Übereinstimmung der beiden Observer ausgegangen werden kann.

Interobserver Reproduzierbarkeit der CT-Werte (HU, Phantom B):

	Intraclass Correlation	95% Confidence Interval		F Test with True Value 0			
		Lower Bound	Upper Bound	Value	df1	df2	Sig
Single Measures	0,988	0,985	0,991	169,711	251	251	0,000
Average Measures	0,994	0,992	0,995	169,711	251	251	0,000

Tabelle 8: ICC Phantom B; CT-Werte (HU)



Für die Bestimmung der Inter-Observer-Reliabilität der „Iodkonzentrationen“ wurden jeweils 63 Messergebnisse verglichen. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient betrug 0,999, so dass auch hier von einer ausgezeichneten Übereinstimmung der beiden Observer ausgegangen werden kann.

Interobserver Reproduzierbarkeit der DECT-basierten Iodkonzentrationen (Phantom B):

	Intraclass Correlation	95% Confidence Interval		F Test with True Value 0			
		Lower Bound	Upper Bound	Value	df1	df2	Sig
Single Measures	0,998	0,996	0,999	888,063	62	62	0,000
Average Measures	0,999	0,998	0,999	888,063	62	62	0,000

*Tabelle 9: ICC Phantom B; Iodkonzentration*

Insgesamt zeigte sich eine exzellente Übereinstimmung der beiden Observer, sodass für die weitere statistische Auswertung Mittelwerte der beiden Datensätze kalkuliert wurden.

### **3.1.2.2 Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“**

#### **Phantom A:**

Für alle drei Hintergründe lassen sich in der Datenauswertung ein signifikanter positiver linearer Zusammenhang zwischen den gemessenen CT-Werten und der „Iodkonzentration“ beobachten (siehe Tabelle 10). Die abgebildeten Graphen zeigen sowohl für das niederenergetische als auch für das höherenergetische Röntgenspektrum eine Parallelverschiebung entlang der Y-Achse des Koordinatensystems.

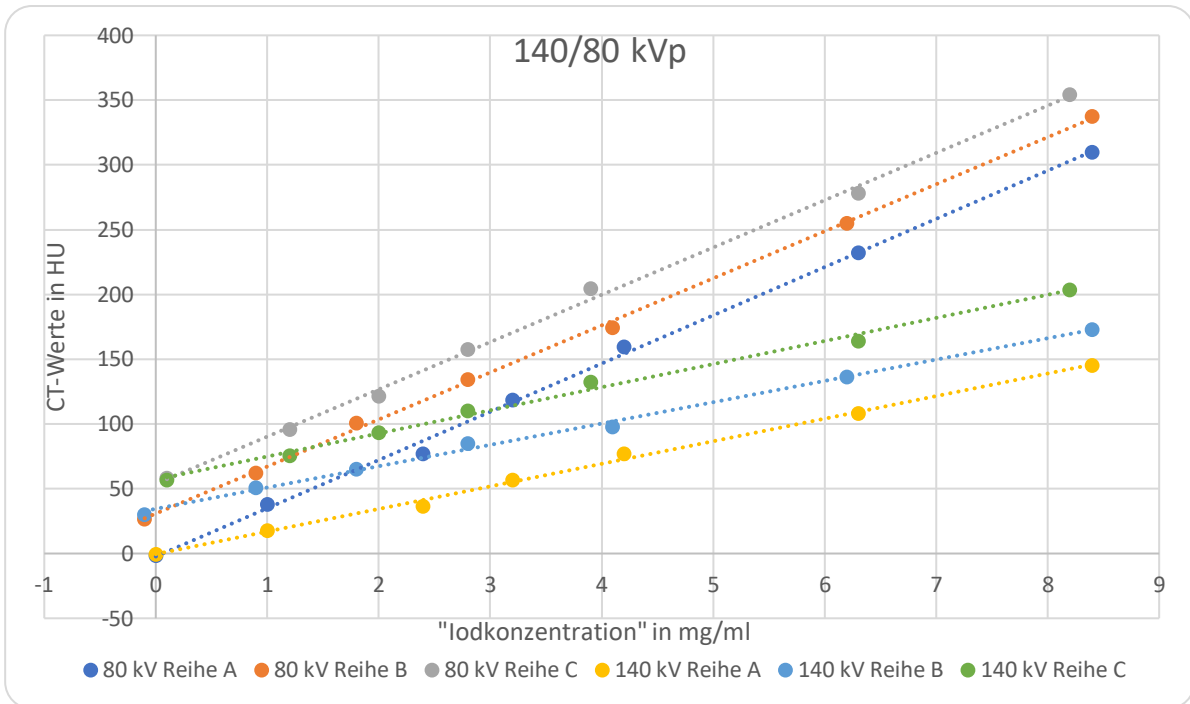


Abbildung 21 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des 140/80kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU)

Tabelle 10: Phantom A 140/80 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle  $p$ 's < 0,05

Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe A)	0,9999
Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe B)	0,9996
Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe C)	0,9996
Korrelationskoeffizient (140 kV Reihe A)	0,9996
Korrelationskoeffizient (140 kV Reihe B)	0,9984
Korrelationskoeffizient (140 kV Reihe C)	0,9896

Der durchschnittliche Abstand zwischen den Werten des 80 kVp Datensatzes beträgt  $23 \pm 15$  HU bzw.  $26 \pm 18$  HU und der des 140 kVp Datensatzes  $28 \pm 20$  HU bzw.  $28 \pm 20$  HU.

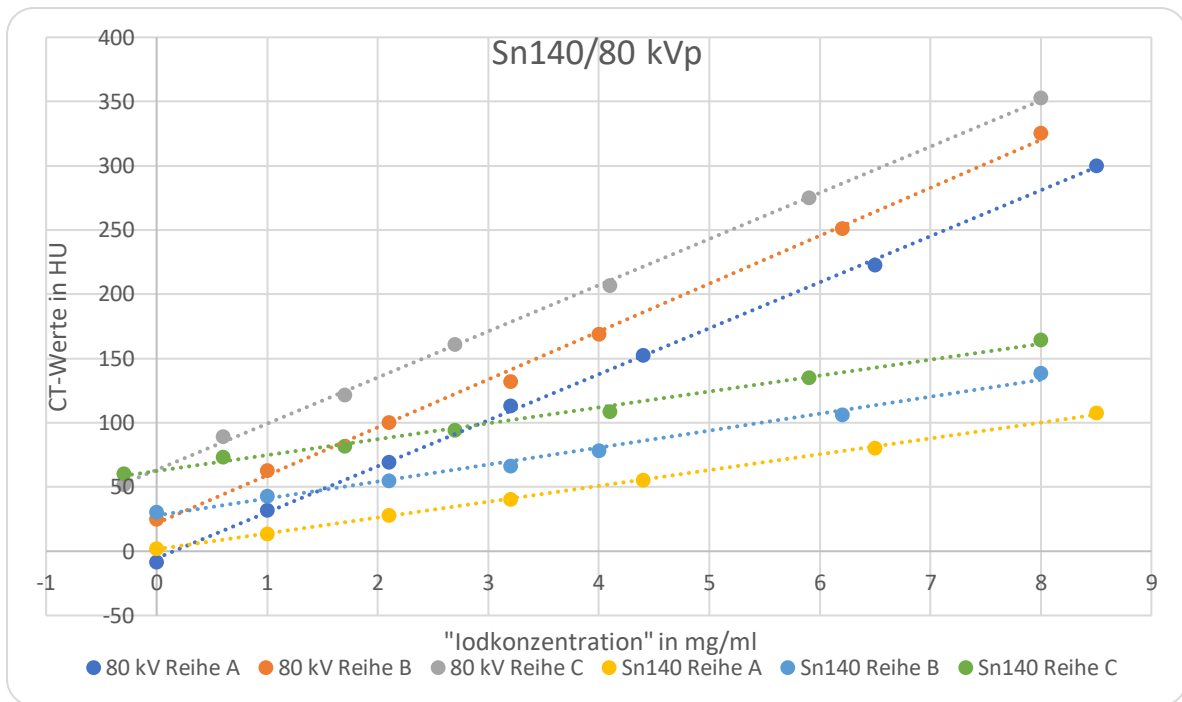


Abbildung 22 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/80kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU)

Tabelle 11: Phantom A Sn140/80 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle  $p$ 's < 0,05

Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe A)	0,9995
Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe B)	0,9988
Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe C)	0,9995
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe A)	0,9998
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe B)	0,9961
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe C)	0,9896

Der durchschnittliche Abstand zwischen den Werten des 80 kVp Datensatzes beträgt  $26 \pm 19$  HU bzw.  $28 \pm 19$  HU und der des 140 kVp Datensatzes  $27 \pm 19$  HU bzw.  $29 \pm 20$  HU, was in etwa der stufenweise Zunahme der nicht auf Iod zurück zu führenden CT-Dichtewerte darstellt.

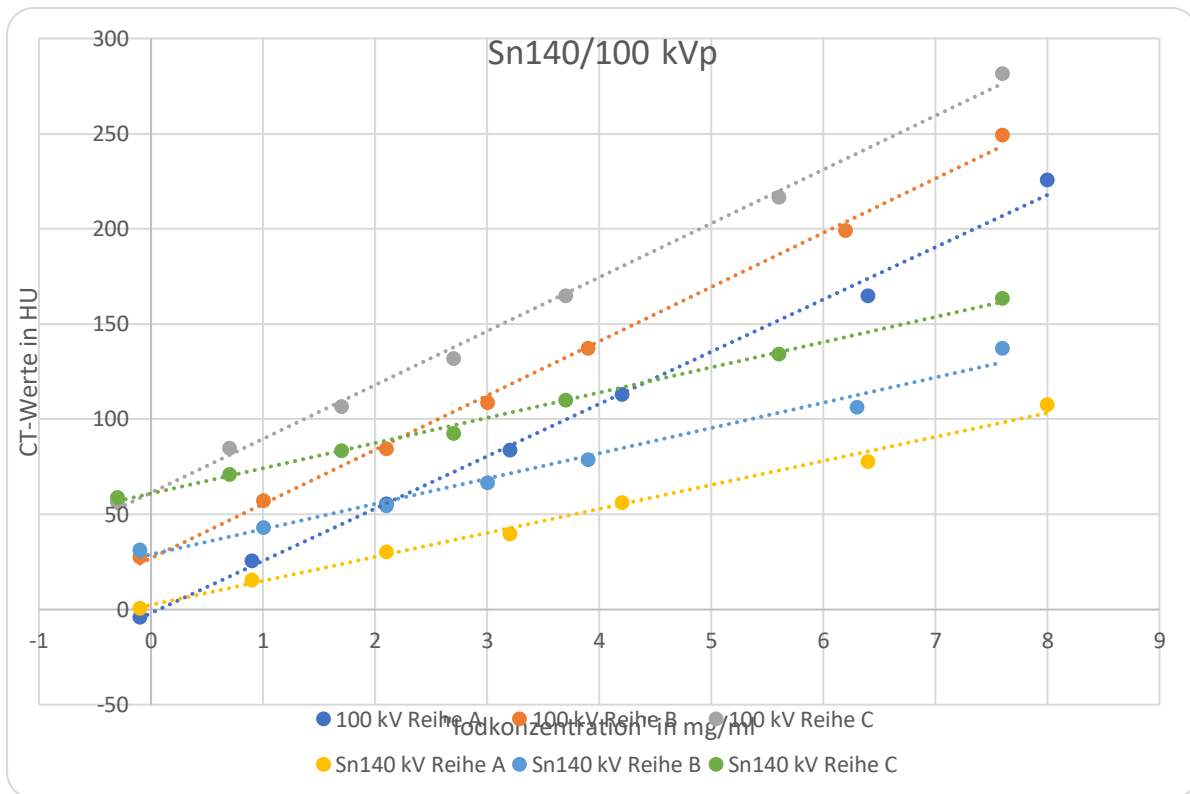


Abbildung 23 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/100kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU)

Tabelle 12: Phantom A Sn140/100 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle  $p$ 's < 0,05

Korrelationskoeffizient (100 kV Reihe A)	0,9920
Korrelationskoeffizient (100 kV Reihe B)	0,9918
Korrelationskoeffizient (100 kV Reihe C)	0,9985
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe A)	0,9963
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe B)	0,9925
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe C)	0,9983

Der durchschnittliche Abstand zwischen den Werten des 80 kVp Datensatzes beträgt  $26 \pm 19$  HU bzw.  $28 \pm 19$  HU und der des Sn140 kVp Datensatzes  $27 \pm 19$  HU bzw.  $29 \pm 20$  HU, was wiederum die stufenweise zunehmenden, von der Iodkonzentration unabhängigen CT-Dichtewerte darstellt.

## Phantom B:

Analog zu Phantom A konnte auch für Phantom B eine signifikante positive lineare Korrelation zwischen den CT-Werten und der „Iodkonzentration“ beobachtet werden.

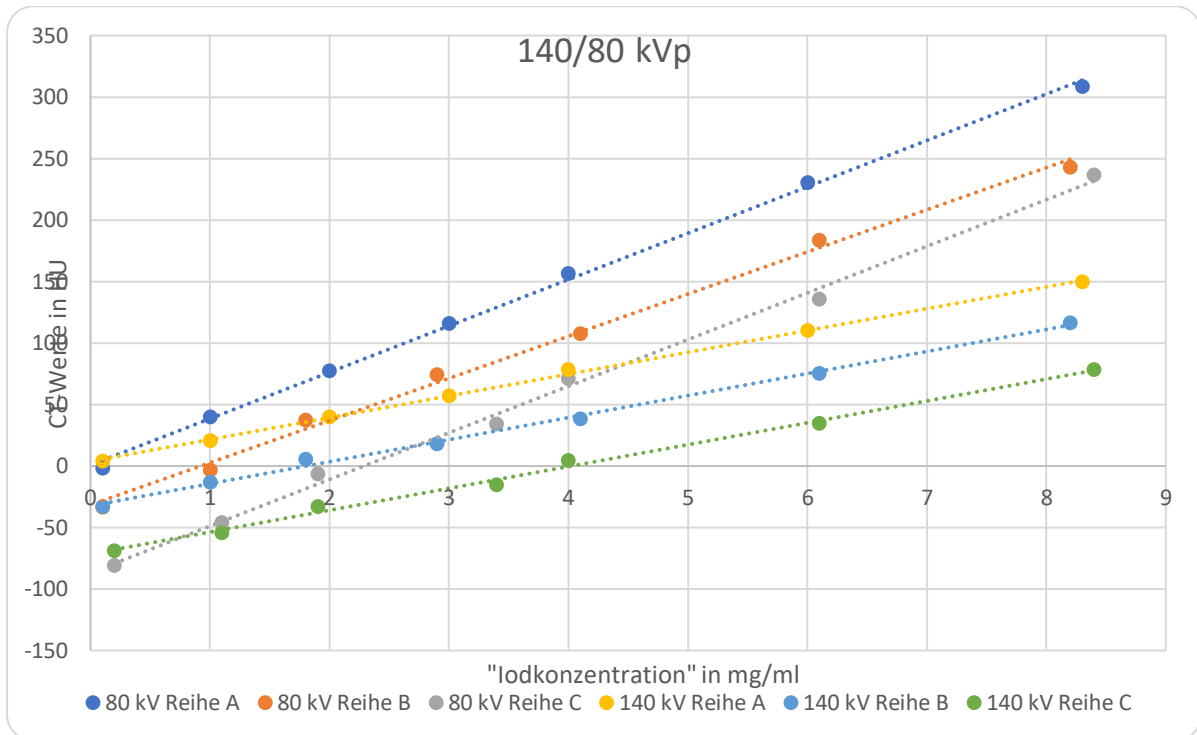


Abbildung 24 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des 140/80kV-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU)

Tabelle 13: Phantom B 140/80 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle  $p$ 's < 0,05

Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe A)	0,9991
Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe B)	0,9979
Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe C)	0,9926
Korrelationskoeffizient (140 kV Reihe A)	0,9983
Korrelationskoeffizient (140 kV Reihe B)	0,9982
Korrelationskoeffizient (140 kV Reihe C)	0,9976

Der durchschnittliche Abstand zwischen den Werten des 80 kVp Datensatzes beträgt  $45 \pm 32$  HU bzw.  $38 \pm 27$  HU und der des 140 kVp Datensatzes  $36 \pm 20$  HU bzw.  $37 \pm 26$  HU.

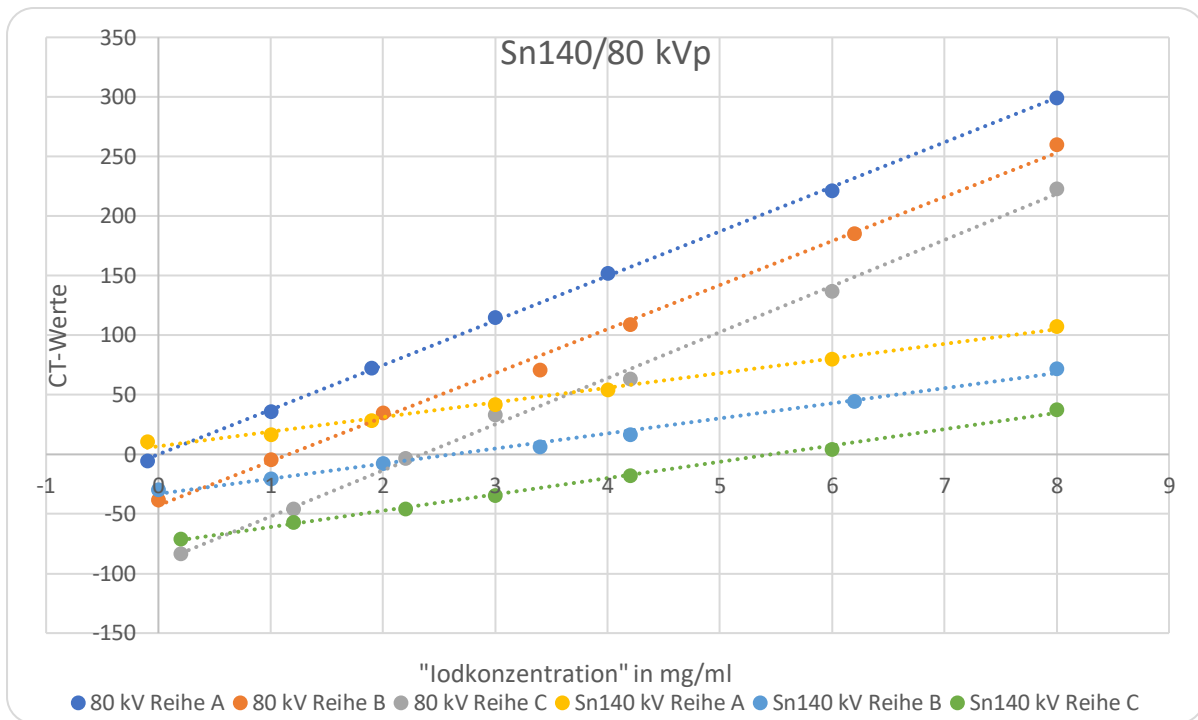


Abbildung 25 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/80kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU)

Tabelle 14: Phantom B Sn140/80 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle  $p$ 's < 0,05

Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe A)	0,9998
Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe B)	0,9982
Korrelationskoeffizient (80 kV Reihe C)	0,9987
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe A)	0,9991
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe B)	0,9966
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe C)	0,9985

Der durchschnittliche Abstand zwischen den Werten des 80 kVp Datensatzes beträgt  $39 \pm 28$  HU bzw.  $42 \pm 30$  HU und der des Sn140 kVp Datensatzes  $37 \pm 26$  HU bzw.  $38 \pm 27$  HU, was analog zu Phantom A die stufenweise Unterschiede der nicht von der Iodkonzentration abhängigen CT-Dichtewerte darstellt.

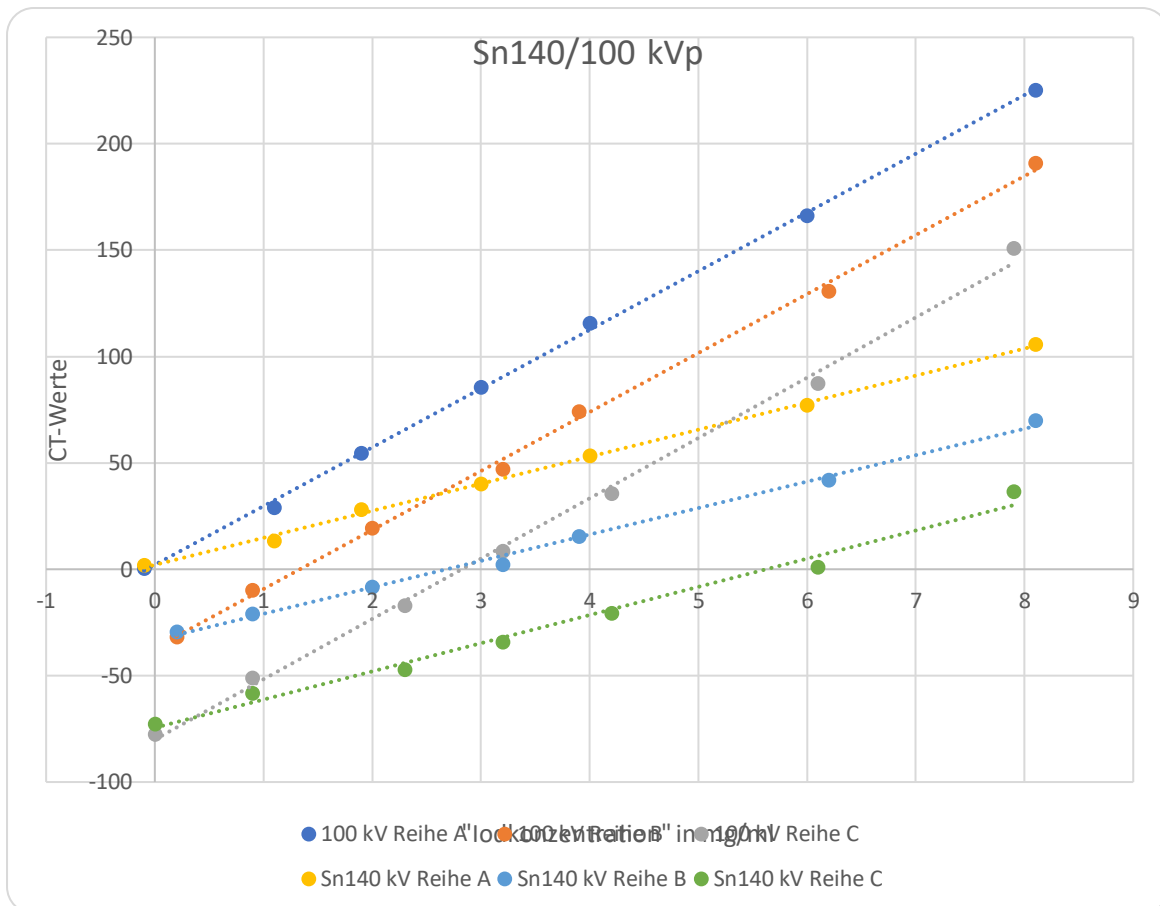


Abbildung 26 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/100kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU)

Tabelle 15: Phantom B Sn140/100 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle p's < 0,05

Korrelationskoeffizient (100 kV Reihe A)	0,9996
Korrelationskoeffizient (100 kV Reihe B)	0,9991
Korrelationskoeffizient (100 kV Reihe C)	0,9984
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe A)	0,9991
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe B)	0,9981
Korrelationskoeffizient (Sn140 kV Reihe C)	0,9936

Der durchschnittliche Abstand zwischen den Werten des 80 kVp Datensatzes beträgt  $37 \pm 26$  HU bzw.  $40 \pm 29$  HU und der des Sn140 kVp Datensatzes  $36 \pm 25$  bzw.  $38 \pm 27$  HU. Auch dies entspricht den stufenweisen Unterschieden der nicht von der Iodkonzentration abhängigen CT-Dichtewerte.

### 3.1.2.3 Präzision der DECT-basierten Bestimmung der „Iodkonzentration“:

Zusätzlich wurde die Übereinstimmung der Iodkonzentrationen, die DECT-basiert ermittelt wurden, mit der tatsächlichen Iodkonzentration verglichen und hier ebenfalls die ICC als Maß der Übereinstimmung berechnet.

#### Phantom A:

Unabhängig von der Röntgendichte des Hintergrunds zeigte sich eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den DECT-basierten Iodkonzentrationen und den tatsächlichen Iodkonzentrationen:

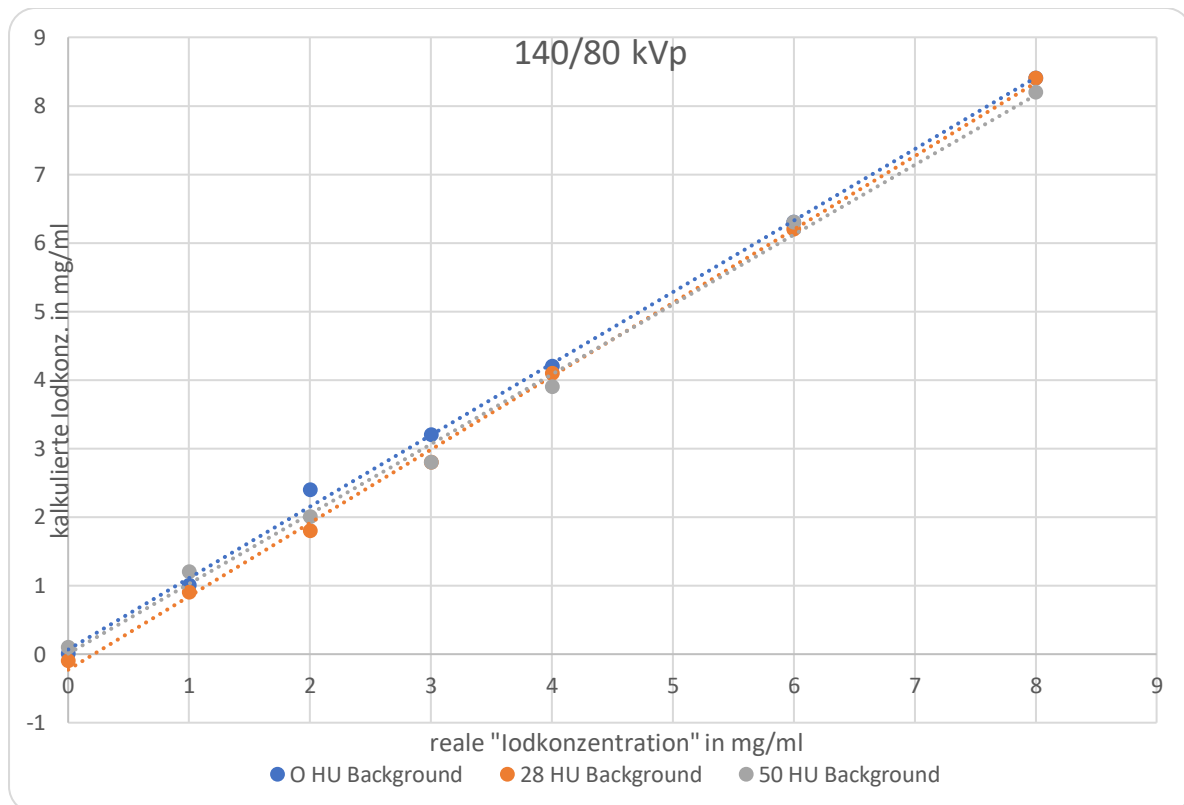


Abbildung 27 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/100kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU)

Präzision der DECT-basierten Bestimmung der Iodkonzentration im Vergleich zur realen Iodkonzentration (Phantom A, **140/80 kVp**):

ICC (0 HU Background)	0,998
ICC (28 HU Background)	0,999
ICC (50HU Background)	0,999

Tabelle 16: Phantom A 140/80 kVp; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“, ICC = Intraclass Correlation Coefficient



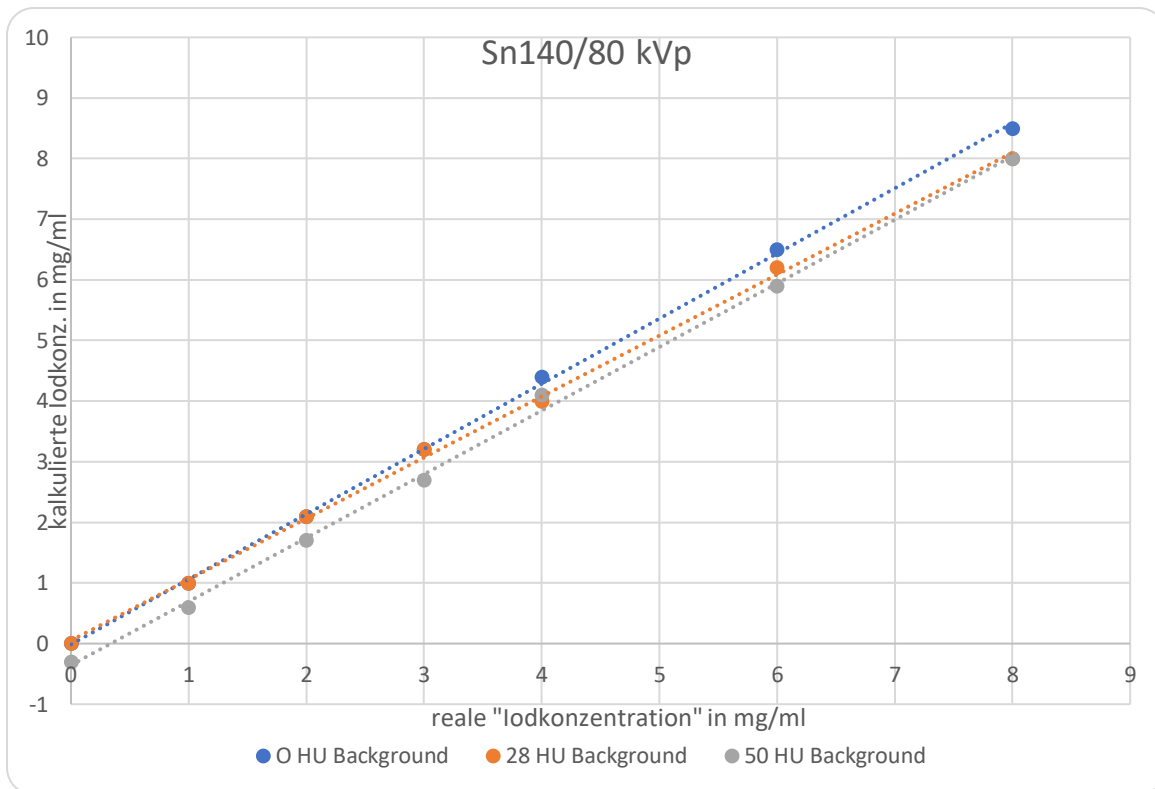


Abbildung 28 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkulierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des Sn140/80kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU)

Präzision der DECT-basierten Bestimmung der Iodkonzentration im Vergleich zur realen Iodkonzentration (Phantom A, **Sn140/80 kVp**):

ICC (0 HU Background)	0,997
ICC (28 HU Background)	1,000
ICC (50HU Background)	0,998

Tabelle 17: Phantom A Sn140/80 kV; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“

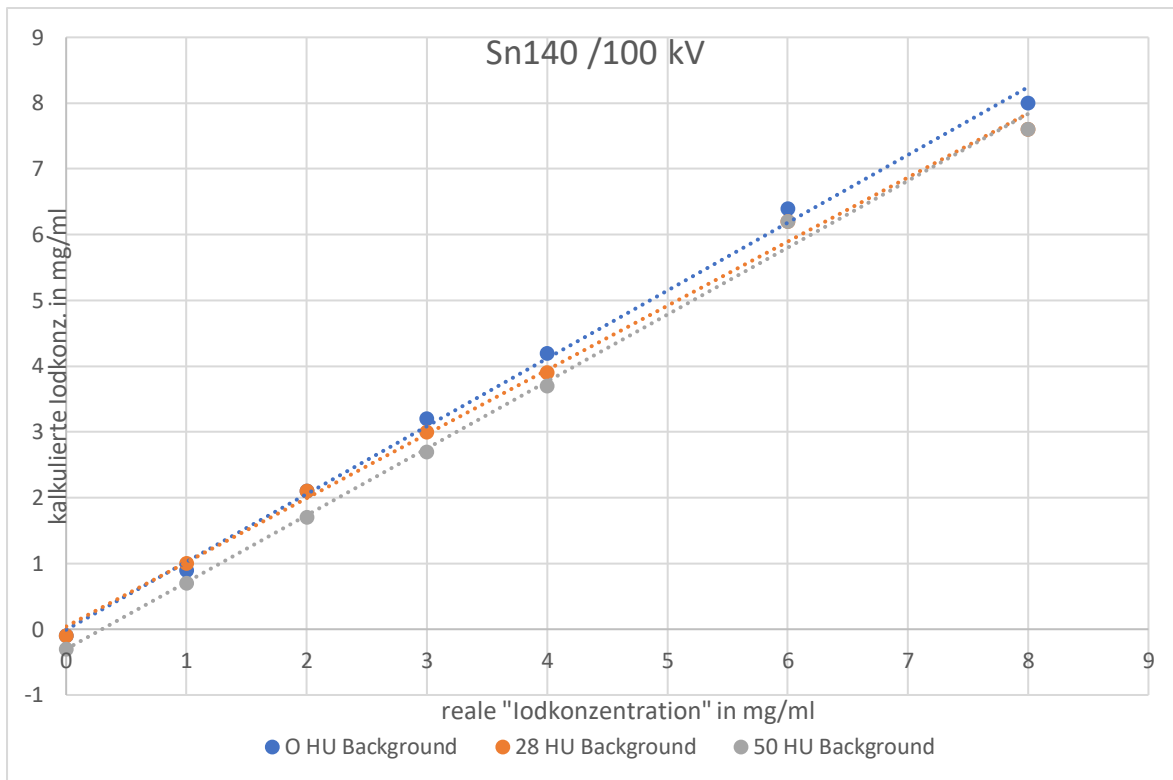


Abbildung 29 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkulierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des Sn140/100kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU)

Präzision der DECT-basierten Bestimmung der Iodkonzentration im Vergleich zur realen Iodkonzentration (Phantom A, **Sn140/100 kVp**):

ICC (0 HU Background)	0,999
ICC (28 HU Background)	0,999
ICC (50HU Background)	0,997

Tabelle 18: Phantom A Sn140/100 kV; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“

## Phantom B:

Analog zu Phantom A zeigte sich auch bei Phantom B eine ausgezeichnete Übereinstimmung der DECT-basierten und tatsächlichen Iodkonzentrationen. Auch bei Phantom B war diese Übereinstimmung unabhängig von den CT-Dichtewerten der Hintergrundlösung.

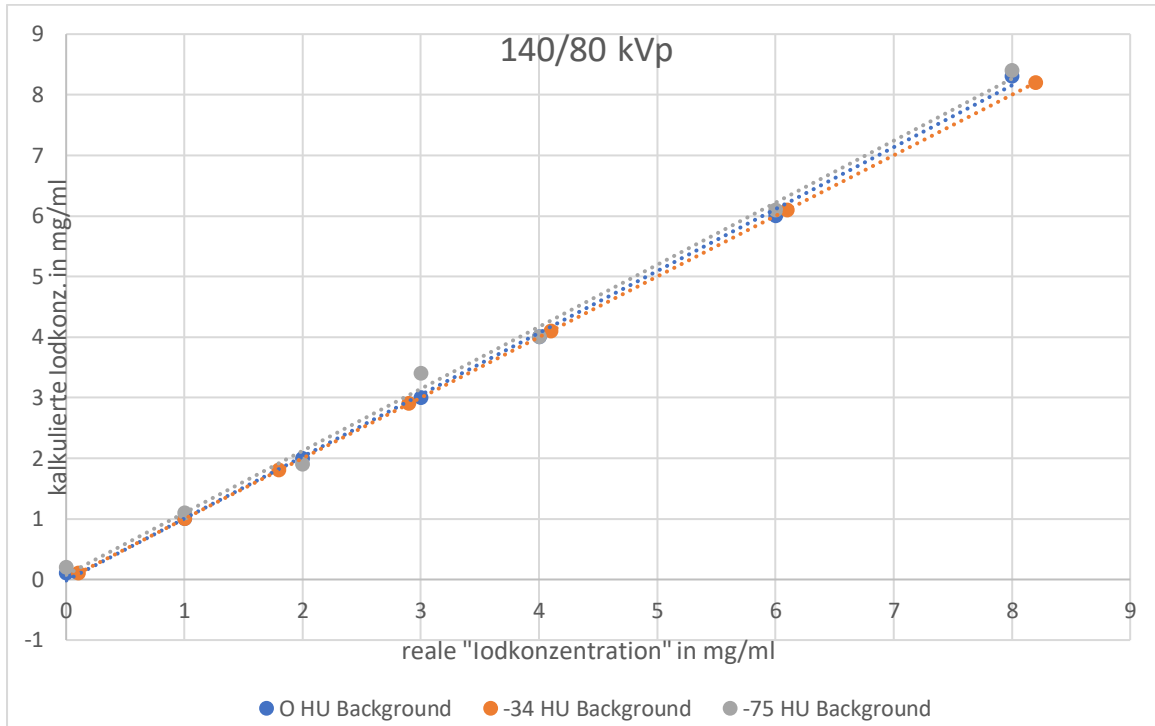


Abbildung 30 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkulierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des 140/80kV-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU)

Präzision der DECT-basierten Bestimmung der Iodkonzentration im Vergleich zur realen Iodkonzentration (Phantom B, **140/80 kVp**):

ICC (0 HU Background)	1,000
ICC (28 HU Background)	0,999
ICC (50HU Background)	0,998

Tabelle 19: Phantom B 140/80 kVp; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“

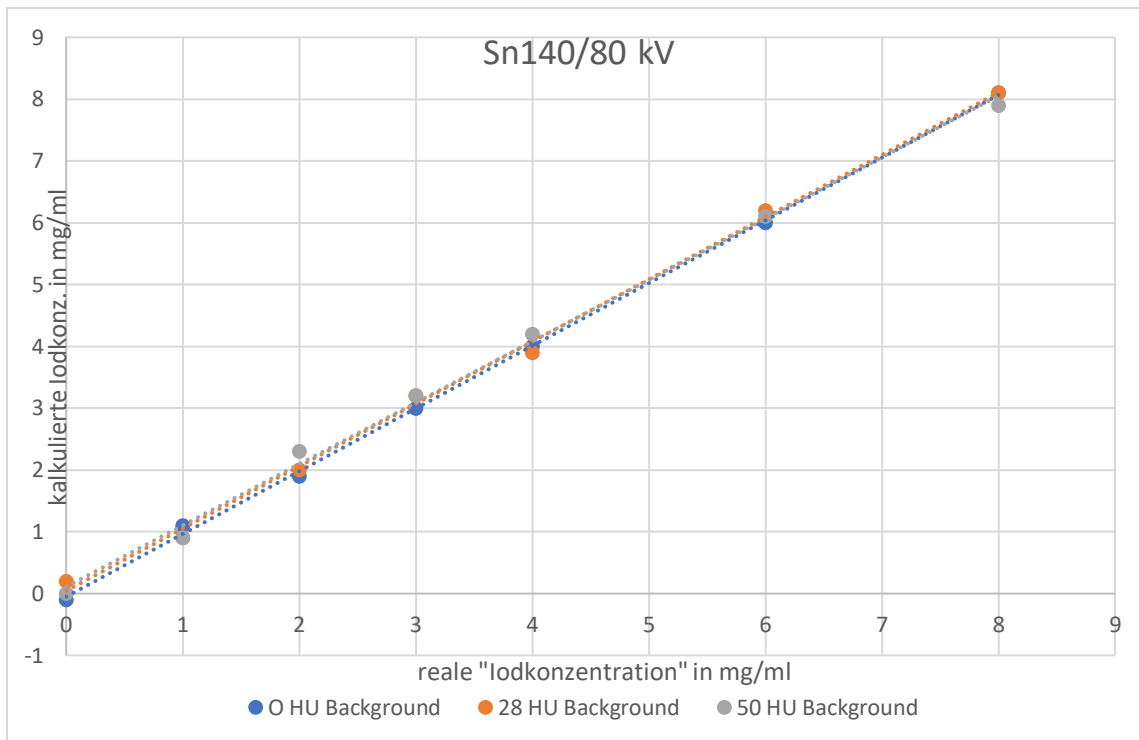


Abbildung 31 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkultierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des Sn140/80kV-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU)

Präzision der DECT-basierten Bestimmung der Iodkonzentration im Vergleich zur realen Iodkonzentration (Phantom B, **Sn140/80 kVp**):

ICC (0 HU Background)	1,000
ICC (28 HU Background)	0,999
ICC (50HU Background)	0,999

Tabelle 20: Phantom B Sn140/80 kV; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“

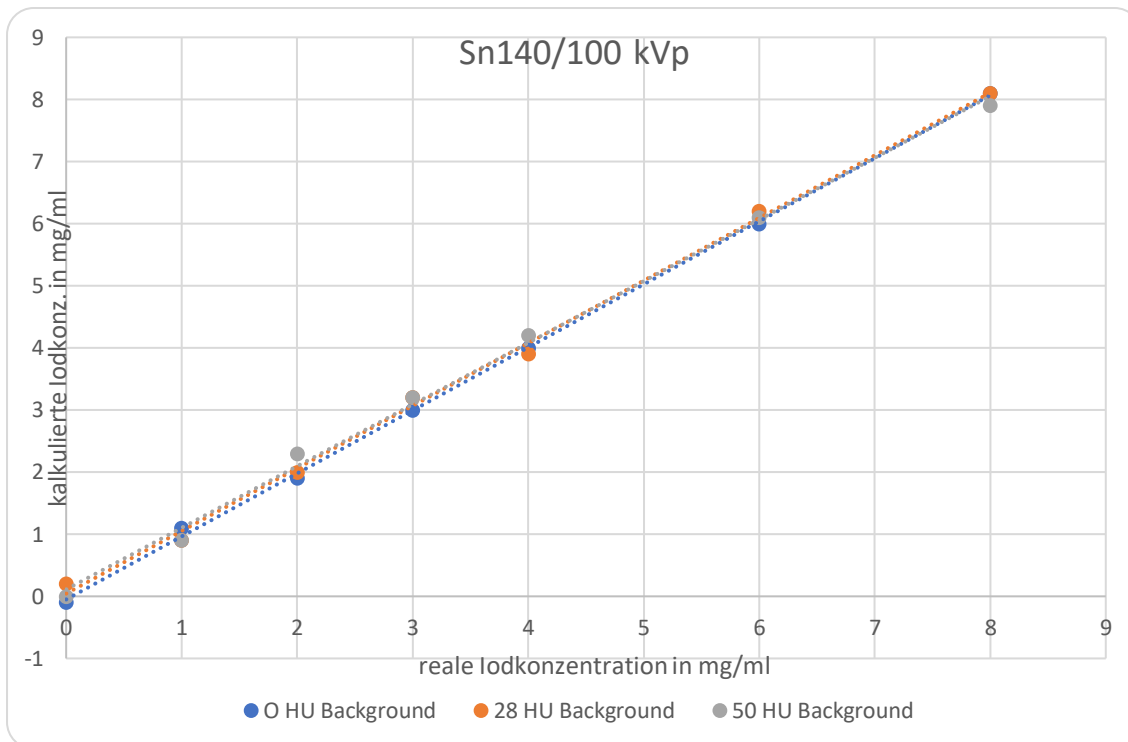


Abbildung 32 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkulierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des Sn140/100 kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU)

Präzision der DECT-basierten Bestimmung der Iodkonzentration im Vergleich zur realen Iodkonzentration (Phantom B, **Sn140/100 kVp**):

ICC (0 HU Background)	1,000
ICC (28 HU Background)	0,999
ICC (50HU Background)	0,999

Tabelle 21: Phantom B Sn140/100 kV; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“

### 3.1.2.4 Präzision der CT-Dichtewerte in virtuell nativen Serien (VNC Serie):

Wie bereits unter 2.3.4.2 ausgeführt, besteht bei Dual-Energy-Datensätzen die Möglichkeit, Iod zu identifizieren und aus dem Datensatz zu subtrahieren. Auf diese Art können sog. virtuell native Bilder (VNC-Serien) erstellt werden. Im Folgenden wurde die Übereinstimmung der CT-Dichtewerte der verschiedenen Hintergründe unserer beiden Phantome mit den tatsächlichen Hintergründen bestimmt. Dafür wurden die Referenzwerte mit 120 kVp in Single Source-Technik bestimmt (Referenz) und mit den VNC-Werten, basierend auf Dual-Energy-Technik, verglichen. Dabei wurden diese aus Dual-Energy Datensätzen, die mit 140/80 kVp, Sn140/80 kVp oder Sn140/100 kVp abgeleitet und verglichen.

### Phantom A:

Unabhängig von den iodabhängigen CT-Dichtewerten zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung der CT-Dichtewerte in VNC-Serien und den tatsächlichen Hintergrund-CT-Dichtewerten bei 120 kVp und zwar für alle untersuchten Spannungskombinationen (140/80 kVp, Sn140/80 kVp, Sn140/100 kVp):

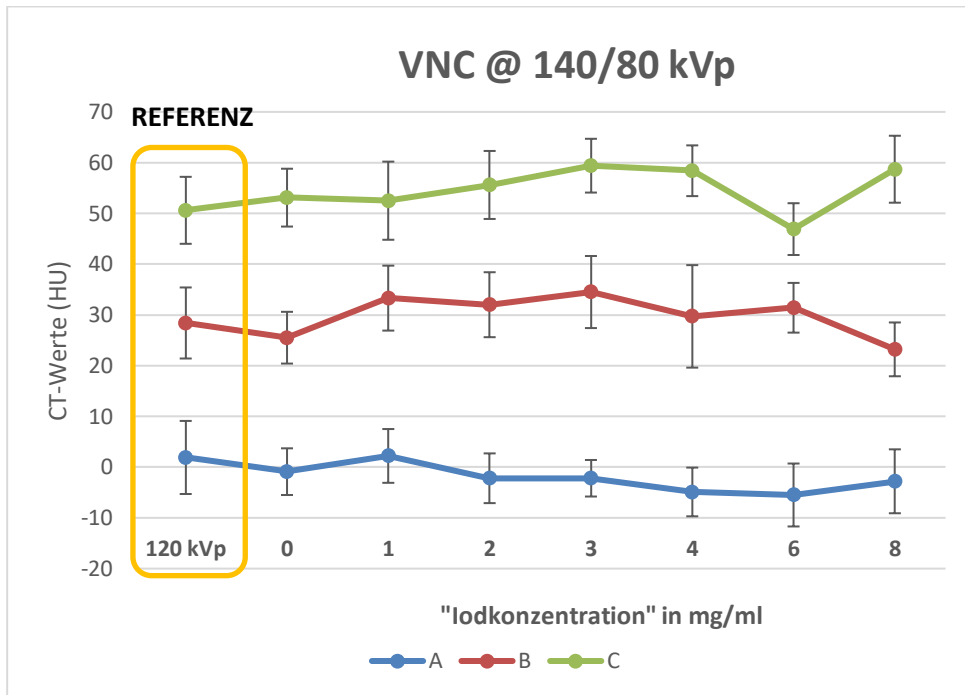


Abbildung 33 Phantom A: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei 140/80 kVp

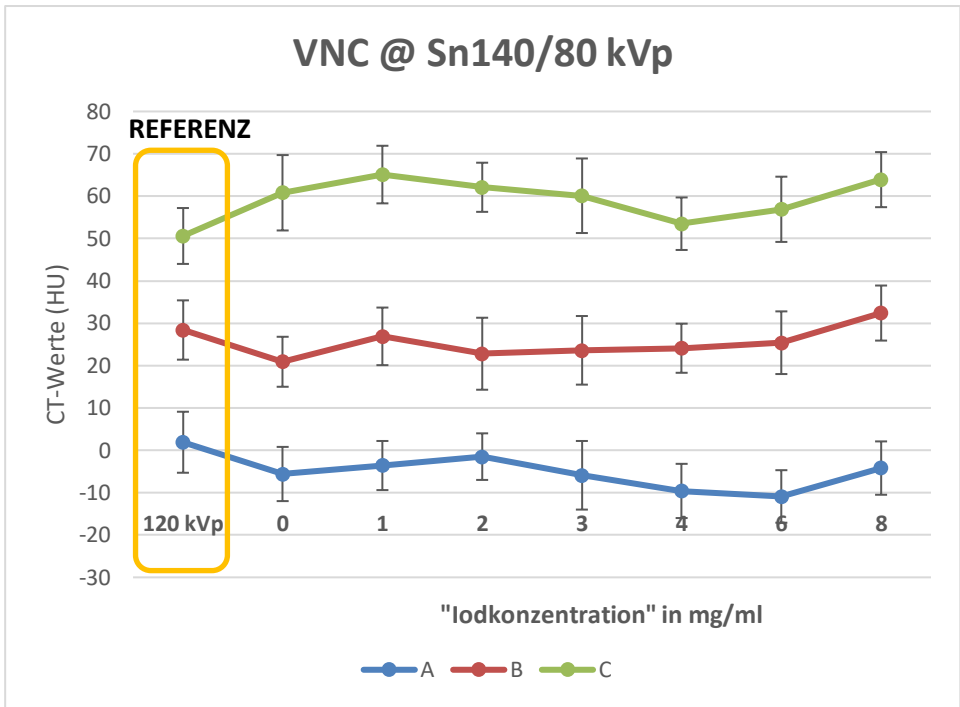


Abbildung 34 Phantom A: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei Sn140/80 kVp

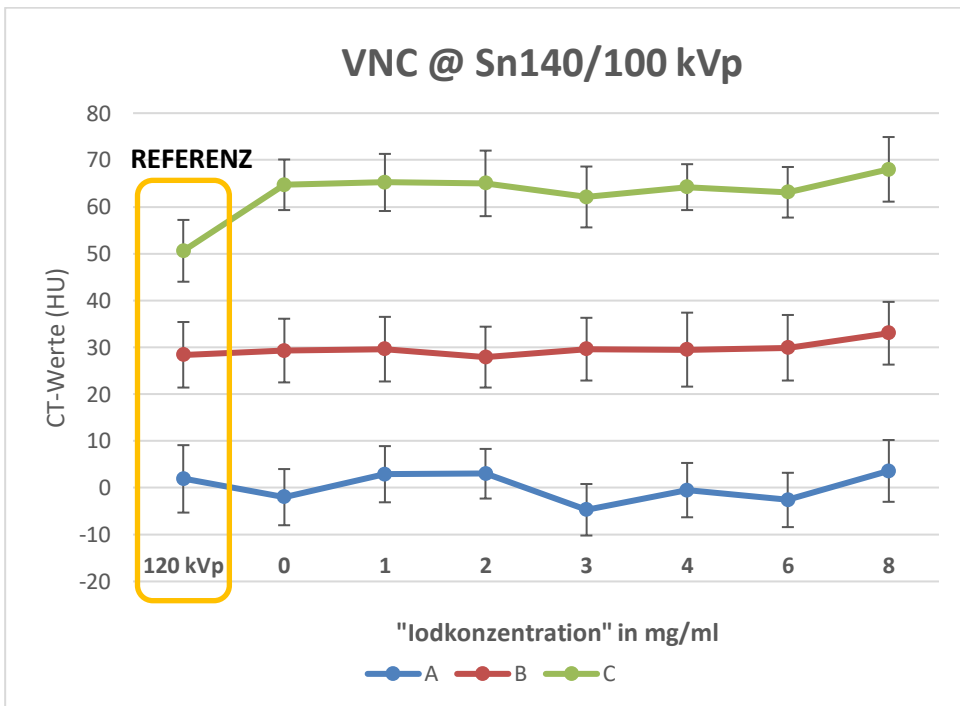


Abbildung 35 Phantom A: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei Sn140/100 kVp

Um die Genauigkeit der erhaltenen VNC-Werte quantifizierbar zu machen, wurden zunächst die Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten auf VNC-Bildern und den entsprechenden CT-Dichtewerten des Referenzscans (120 kVp) ermittelt und dann der Median und die Standardabweichung dieser Differenzen bestimmt. Damit erhält man aus obigen Graphen:

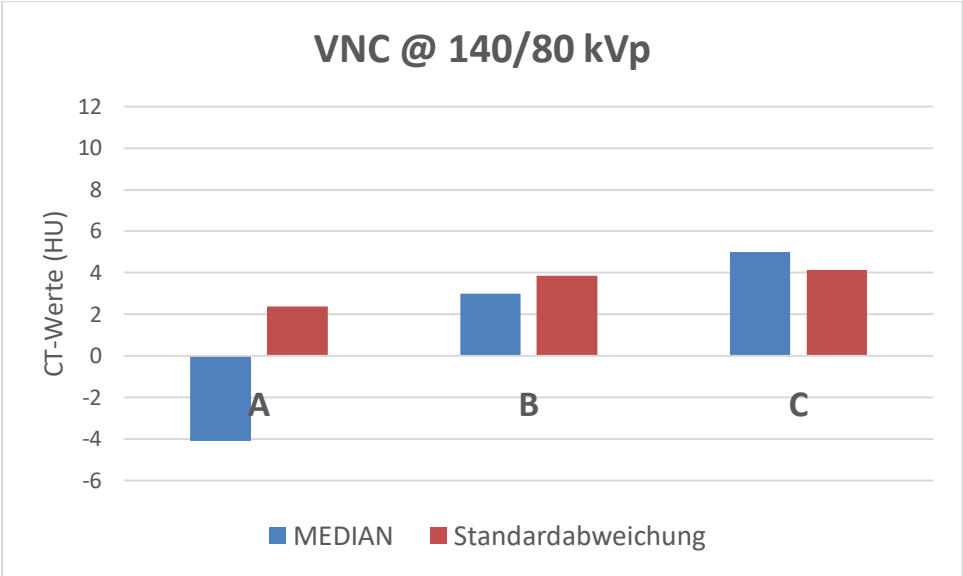


Abbildung 36 Phantom A: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei 140/80 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C.

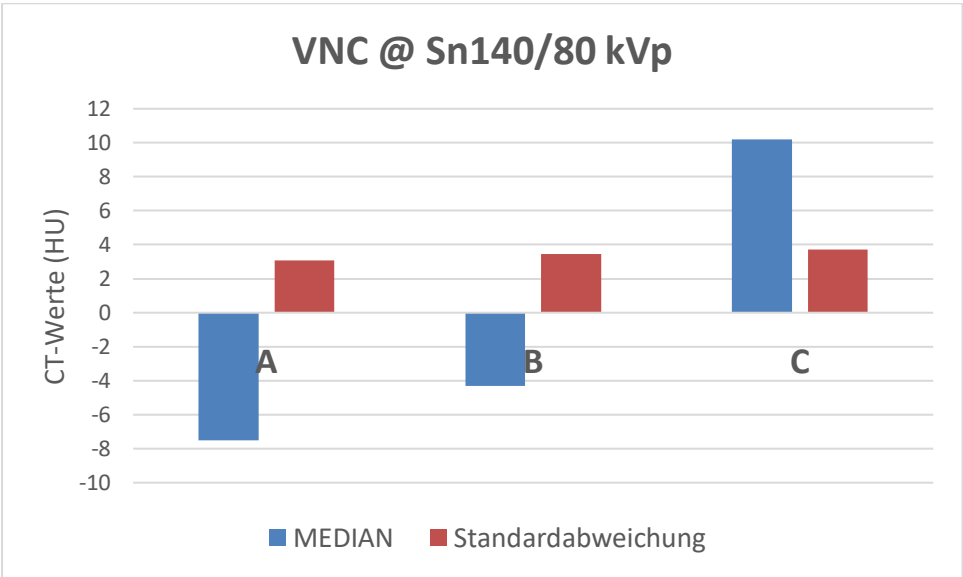


Abbildung 37 Phantom A: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei Sn140/80 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C.



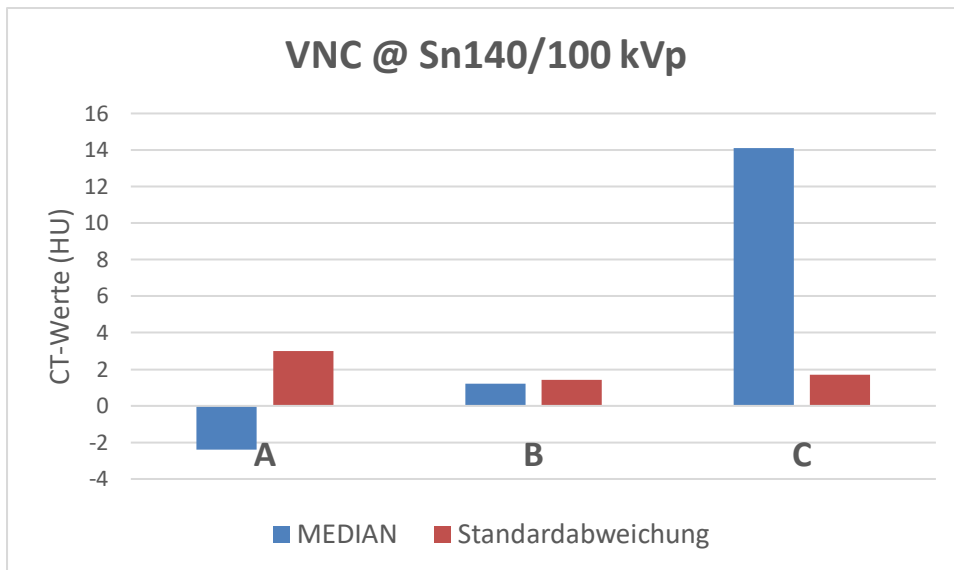


Abbildung 38 Phantom A: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei SN140/100 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C.

Dieser Median entspricht einem systematischen Fehler der VNC-Werte gegenüber dem Referenzwert gemessen bei 120 kVp, während diese Standardabweichung die Präzision angibt, mit der diese Werte bestimmt werden können. Bei Phantom A bewegen sich diese Mediane, also die „systematischen Fehler“ zwischen -7,5 HU und +14,1 HU.

Vergleicht man die obigen Standardabweichungen, so fällt auf, dass diese für 140/80 kVp am größten sind, bei Sn140/80 kVp im mittleren Bereich liegen und bei Sn140/100 kVp am geringsten ausgeprägt sind. Diese Unterschiede sind überwiegend signifikant (Levene's Test for equality of variance):

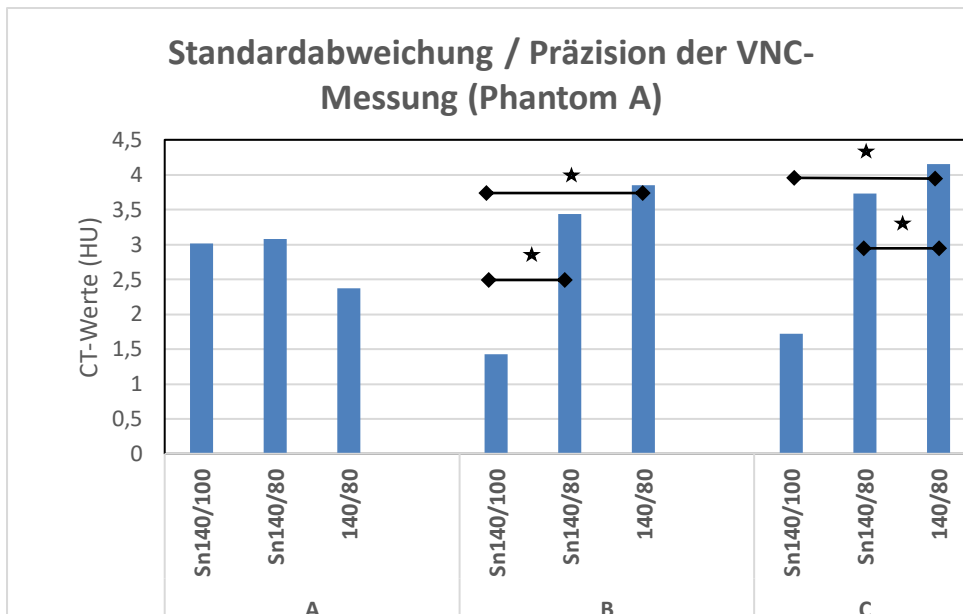


Abbildung 39 Phantom A: Standardabweichungen der jeweiligen Messreihen A, B und C aus den Differenzen der CT-Dichtewerte der VNC-Rekonstruktion und den Referenzwerten bei 120 kVp. Die Präzision zwischen gekennzeichneten Messreihen sind statisch signifikant ( $p < 0,5$ )

### Phantom B:

Analog zu Phantom A zeigte sich für negative Hintergrund-CT-Dichtewerte eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den auf CT-Dichtewerten in VNC-Serien und den Hintergrund-CT-Dichtewerten, die mit 120 kVp in Single-Source-Technik bestimmt wurden; auch dies gilt für alle Spannungspaare:

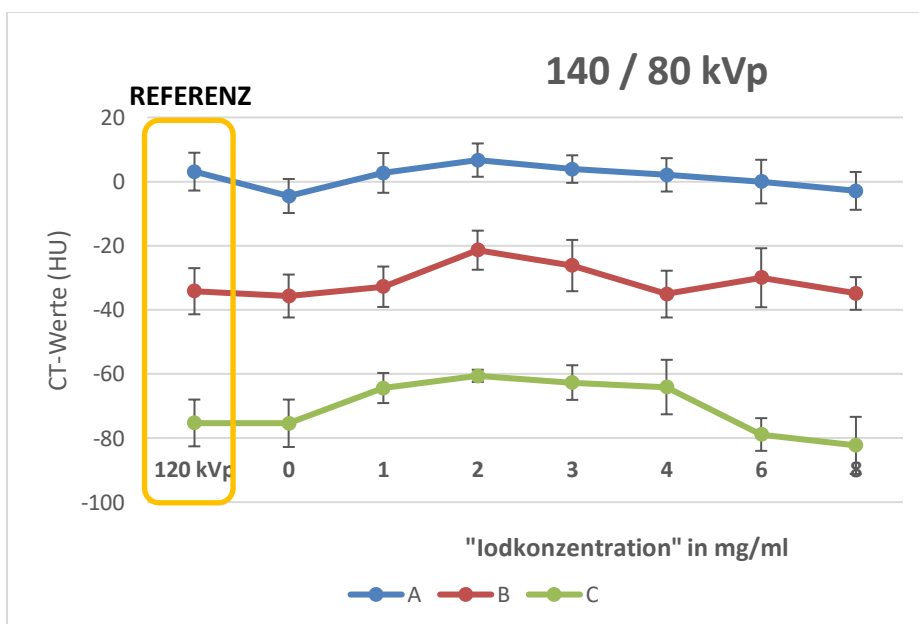


Abbildung 40 Phantom B: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei 140/80 kVp

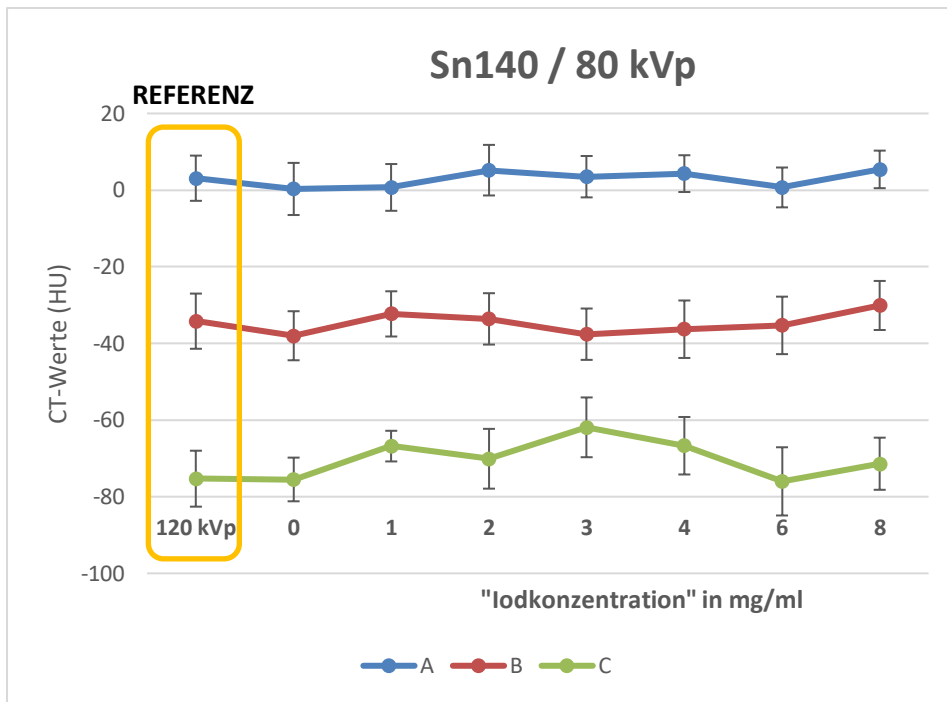


Abbildung 41 Phantom B: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei Sn140/80 kVp

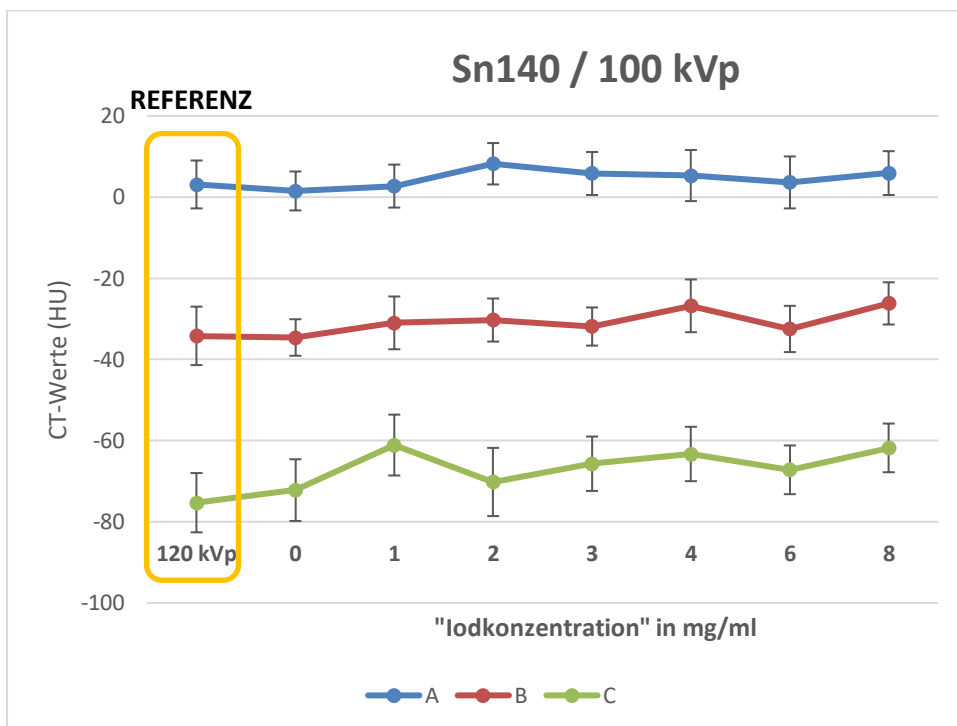


Abbildung 42 Phantom B: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei Sn140/100 kVp

Analog zum Vorgehen bei Phantom A haben wir auch hier die Differenzen zu den jeweiligen Referenzwerten bei 120 kVp bestimmt und den Median und die Standardabweichung dieser Differenzen als Maß der Genauigkeit und Präzision verwendet:

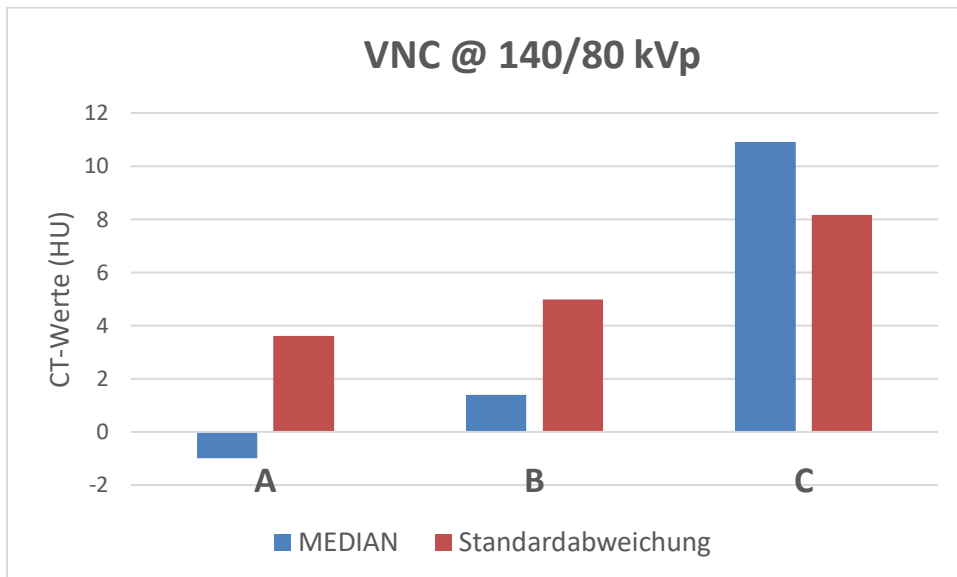


Abbildung 43 Phantom B: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei 140/80 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C.

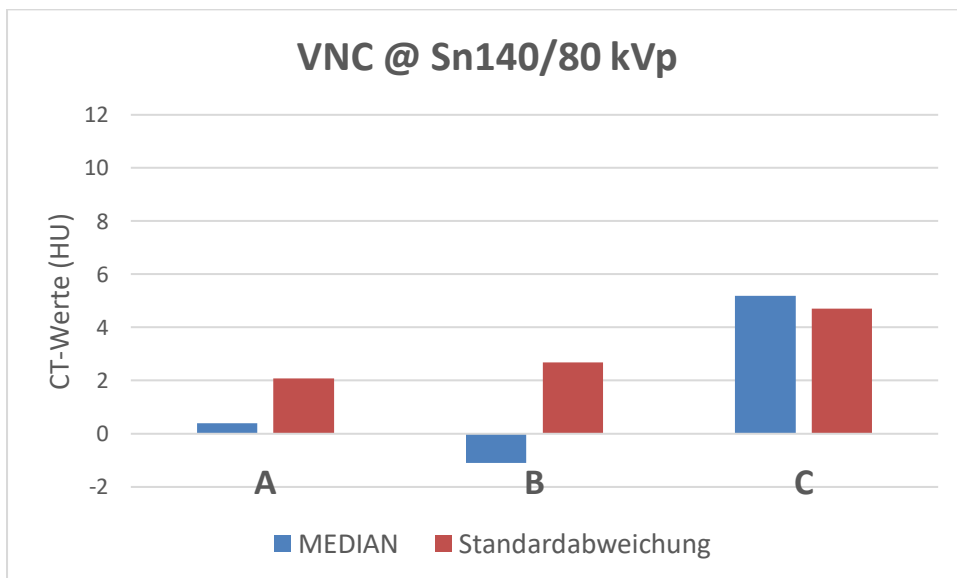


Abbildung 44 Phantom B: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei Sn140/80 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C.

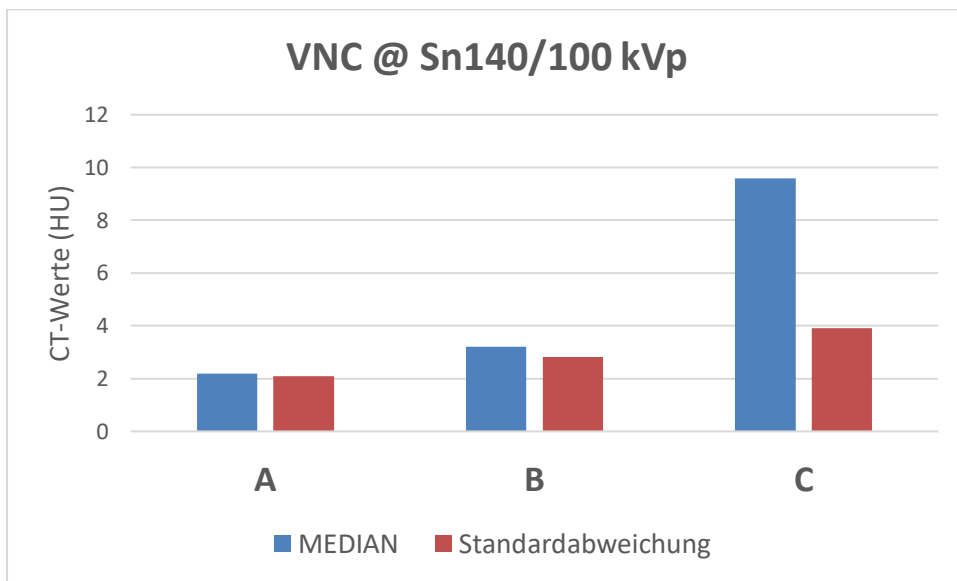


Abbildung 45 Phantom B: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei SN140/100 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C.

Bei Phantom B liegen diese Mediane zwischen -1,1 HU und 10,9 HU. Analog zum Phantom A fällt auch hier auf, dass durch die Verwendung eines Zinnfilters die Präzision der Messungen steigt.

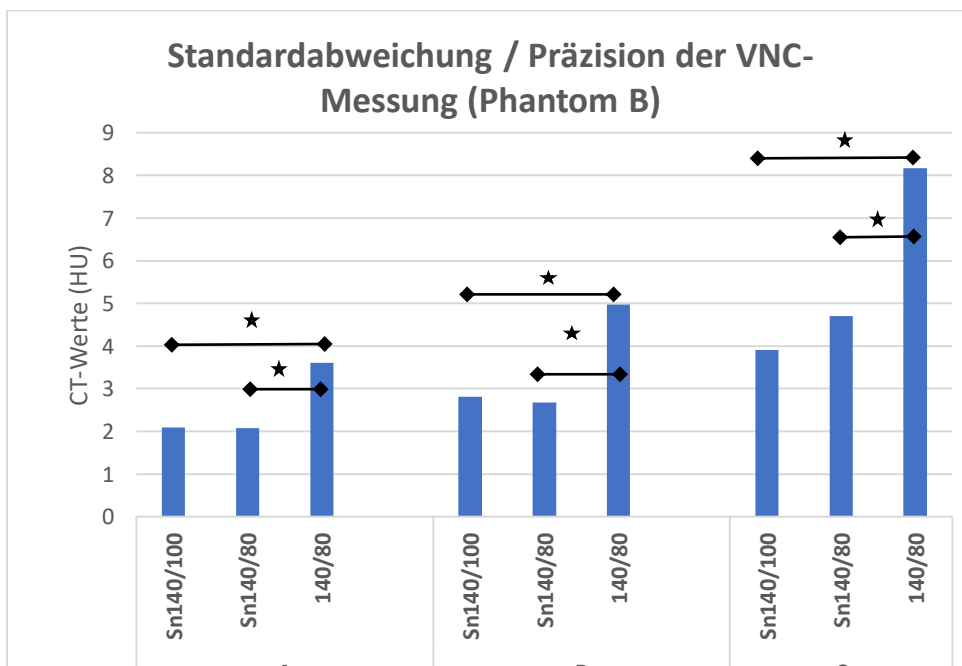


Abbildung 46 Phantom B: Standardabweichungen der jeweiligen Messreihen A, B und C aus den Differenzen der CT-Dichtewerte der VNC-Rekonstruktion und den Referenzwerten bei 120 kVp. Die Präzision zwischen gekennzeichneten Messreihen sind statistisch signifikant ( $p < 0,5$ )

### 3.1.2.5 Vergleich der „Iodkonzentrationen“ der Datensätze mit Zinnfilter und der Datensätze ohne Zinnfilter

Hier wurden die DECT-basiert bestimmten „Iodkonzentrationen“ mit den realen „Iodkonzentrationen“ der Datensätze verglichen, und zwar mit Verwendung eines Zinnfilters und denen ohne Verwendung des Filters. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zu sehen.

Datensatz <sup>1</sup>	Mittelwert (Ref.-DECT) (N=42)	Standardabweichung (N=42)
140/80 kV	-0,0905 HU	2,18474 HU
Sn140/80 kV	-0,0548 HU	0,19406 HU
Sn140/100 kV	0,0190 HU	0,20029 HU

Tabelle 22: Vergleich der „Iodkonzentration“ der Datensätze mit und ohne Zinnfilter

<sup>1</sup>Phantom A und B summiert

Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
140/80 - Sn140/80	-0,03571	2,33163	0,3597	-0,76230	0,69087	0,099	41	0,921

Tabelle 23: Zweistichproben T-Test; Vergleich der „Iodkonzentration“ der 140/80 kV- und Sn140/80 kV-Daten

## Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
140/80 Sn140/100	-0,10952	2,29175	0,35362	-0,82368	0,60463	-0,31041	41	0,758

*Tabelle 24: Tabelle 31: Zweistichproben T-Test; Vergleich der „Iodkonzentration“ der 140/80 kV- und Sn140/100 kV-Daten*

Die mittlere Differenz aus den Referenzwerten und der der Dual-Energy Serie ohne Zinnfilter ergab den Wert  $-0,09 \pm 2,2$  HU. Für die Sn140/80 kVp Serie erhielt man entsprechend den Wert  $-0,05 \pm 0,19$  HU. Dem Referenzwert am nächsten kam der Sn140/100 kVp Datensatz mit einer mittleren Differenz von  $0,02 \text{ HU} \pm 0,20$  HU. Insgesamt ist festzustellen, dass die kalkulierten „Iodkonzentrationen“ der Datensätze, die mit einem Zinnfilter generiert wurden, näher an den realen Werten liegen. Allerdings konnte im Zweistichproben T-Test für abhängige Paare kein signifikanter Unterschied bestimmt werden ( $p > 0,05$ ).

## 3.2 Klinisch-radiologischer Teil: Dual-Energy-Akquisitionstechnik bei CT-Staging-Untersuchungen von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom

### 3.2.1 Vereinheitlichungsfunktionen für die Beschreibung der „Iodaufnahme“ sämtlicher Lebermetastasen

In unsere Auswertung wurden Patienten mit hepatischen Foci bei kolorektalem Karzinom herangezogen, die mindestens zwei Staging-Untersuchungen in Dual-Energy-Technik erhalten hatten. Es ist offensichtlich, dass dies zum Einschluss von Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien und in der Regel multifokalen Lebermetastasen führen muss: bei Patienten mit solitären oder wenigen Metastasen wird normalerweise die kurative Resektion angestrebt, so dass der Patient in der Folgeuntersuchung als sekundär metastasenfrei gescannt wird und damit nicht mehr die Einschlusskriterien erfüllt.

Mit Hilfe des Software-Prototypes „examine“ der Firma Siemens Healthineers AG ist die dreidimensionale Segmentierung und Nachbearbeitung der Dual-Energy Daten unproblematisch möglich. Damit können in einem Schritt der Iodgehalt und das Volumen sämtlicher hepatischer Metastasen bestimmt werden. Eine Normalisierung ist über die „Iodkonzentration“ der Pfortader möglich. Anhand der Messung der normalisierten „Iodaufnahme“ jeder einzelnen Läsion in den nachfolgenden Untersuchungen könnte die Entwicklung der „Iodaufnahme“ für jede Metastase untersucht werden.

Nachteile dieses Ansatzes:

- Die gesamte „Iodaufnahme“ des Metastasengewebes ist nur schwer zu erfassen, da für jeden Datensatz  $n$  Messwerte der normalisierten „Iodaufnahme“ ( $n$ = Anzahl der Metastasen) für jeden Zeitpunkt existieren.
- Die Veränderungen der gesamten „Iodaufnahme“ zwischen zwei Zeitpunkten ist schwierig zu beschreiben, wenn bei einigen Metastasen die „Iodaufnahme“ zu- und bei einigen Metastasen abnimmt.
- Weitere Probleme entstehen, wenn einzelne Läsionen in Folgeuntersuchungen konfluieren oder neue Metastasen entstehen.

Um dies zu lösen, wurden die einzelnen Messwerte eines Datensatzes über eine Vereinheitlichungsfunktion  $g$  zu einem deskriptiven Parameter zusammengefasst, der die „Iodkonzentration“ des gesamten metastatischen Gewebes zu einem bestimmten Zeitpunkt beschreibt. Dafür wurde die „**standardized normalized iodine uptake**“ (**SNIU**) eingeführt, die die normalisierte „Iodaufnahme“ aller Metastasen beschreibt. Wird nur eine Teilmenge der



Metastasen für die Berechnung verwendet, dann entsteht eine Abschätzung des realen **SNIU**. Diese wird als „**estimated standardized normalized iodine uptake**“ (**eSNIU**) bezeichnet.

Im Folgenden wurden verschiedene Vereinheitlichungsfunktionen **g** überprüft, die für die Ableitung der **SNIU** in Betracht kommen:

Im Folgenden seien:

n	Gesamtzahl der abgrenzbaren hepatischen Metastasen,
M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> , allg. M <sub>i</sub>	Bezeichnung bestimmter Lebermetastasen, i ∈ {1,...,n},
NIU(M <sub>i</sub> )	normalisierter „Iodaufnahme“ der Metastase i,
Vol(M <sub>i</sub> )	(3D) Volumen der Metastase i

➤ Funktion 1: Arithmetischer Mittelwert

$$SNIU_1 = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n NIU (M_i)$$

➤ Funktion 2: Geometrischer Mittelwert

$$SNIU_2 = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n NIU (M_i)}$$

Für den geometrischen Mittelwert ist es wichtig, dass negative Zahlen für die einzelnen Werte vermieden werden, da ansonsten die Wurzel nicht reell definiert ist. Da negative „Iodkonzentrationen“ jedoch in jedem Fall unplausibel sind, haben wir die vereinzelt beobachteten geringfügig negativen NIU-Einzelwerte auf 0.01 gesetzt.

➤ Funktion 3: Median

$$SNIU_3 = \text{Median der Menge } \{NIU(M_i)\} \text{ für } i = 1 \dots n$$

- Funktion 4: Volumen-gewichteter Mittelwert:

$$SNIU_4 = \frac{1}{\sum_{i=1}^n Vol_i} \times \sum_{i=1}^n (Vol(M_i) \times NIU(M_i))$$

- Funktion 5: Parametrisierter Mittelwert

Mit dem parametrisierten Mittelwert wird eine Vereinheitlichungsfunktion  $SNIU_5$  eingeführt. Um der eingeschränkten Reproduzierbarkeit des Volumen-gewichteten Mittelwerts Rechnung zu tragen, vor allem wenn man  $eSNIU_4$  schätzen will, definieren wir ein arithmetisches Mittel, bei welchem die Läsionen nach einem festen Schema gewichtet werden. Dabei soll die normalisierte „Iodaufnahme“ der größten Metastase fünffach, die der zweitgrößten Metastase dreifach und die von jeder weiteren Metastase einfach gewertet werden.

Zur formalen Berechnung des parametrisierten Mittelwerts werden die Metastasen folglich der Größe nach geordnet (nach dem Parameter  $Vol(M_i)$ ), so dass gelte:

$$Vol(M_i) \leq Vol(M_{i+1}) \quad \text{für alle } i \in \{1; \dots; n-1\}$$

Der parametrisierte Mittelwert berechnet sich dann für  $n \geq 3$  über

$$SNIU_5 = \frac{1}{6 + n} \left( 5 \times NIU(M_1) + 3 \times NIU(M_2) + \sum_{i=3}^n NIU(M_i) \right)$$

### 3.2.2 Reproduzierbarkeit der Vereinheitlichungsfunktionen

In einem ersten Schritt sollte zunächst analysiert werden, ob die verschiedenen Vereinheitlichungsfunktionen die SNIU reproduzierbar darlegen. Dafür wurden zufällig 208 Datensätze ausgewählt, die bis zu fünf Lebermetastasen aufwiesen. Anschließend wurden sämtliche Datensätze von zwei unabhängigen Untersuchern mit der Software eXamine segmentiert. Die auf diese Weise berechneten normalisierten „Iodaufnahmen“ und Volumina der jeweiligen Metastasen wurden danach in eine Microsoft Excel Tabelle übertragen und die  $SNIU_1$ - $SNIU_5$  für jeden Datensatz berechnet. Für die Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Vereinheitlichungsfunktionen wurde der Konkordanz-Korrelationskoeffizient bestimmt, da dieses statistische Maß die Stärke der Übereinstimmung zweier Messmethoden quantifiziert (Gressner, 2013).

Die Berechnung des CCC erfolgte mit der Software SPSS. Da diese über keine spezielle Funktion zur direkten Ausgabe des CCC verfügt, wurden die Ergebnisse der beiden Untersucher zunächst in eine Syntax Datei mit der Software SPSS macro übertragen. Anschließend wurde mithilfe dieser Syntax Datei die CCC via SPSS ausgegeben.

Die folgende Tabelle zeigt die CCC für die SNIU<sub>1</sub>-SNIU<sub>5</sub>. Für alle fünf Vereinheitlichungsfunktionen zeigen sich hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit ausgezeichnete Werte. Somit kann von einer ausgezeichneten Übereinstimmung der beiden Observer ausgegangen werden.

<b>Funktion</b>	<b>CCC</b>	<b>95% CI</b>
SNIU1	0,9758	[0,9685; 0,9814]
SNIU2	0,9642	[0,9533; 0,9726]
SNIU3	0,9576	[0,9448; 0,9675]
SNIU4	0,9696	[0,9602; 0,9767]
SNIU5	0,9688	[0,9592; 0,9761]

*Tabelle 25: CCC für die SNIU1-SNIU5*

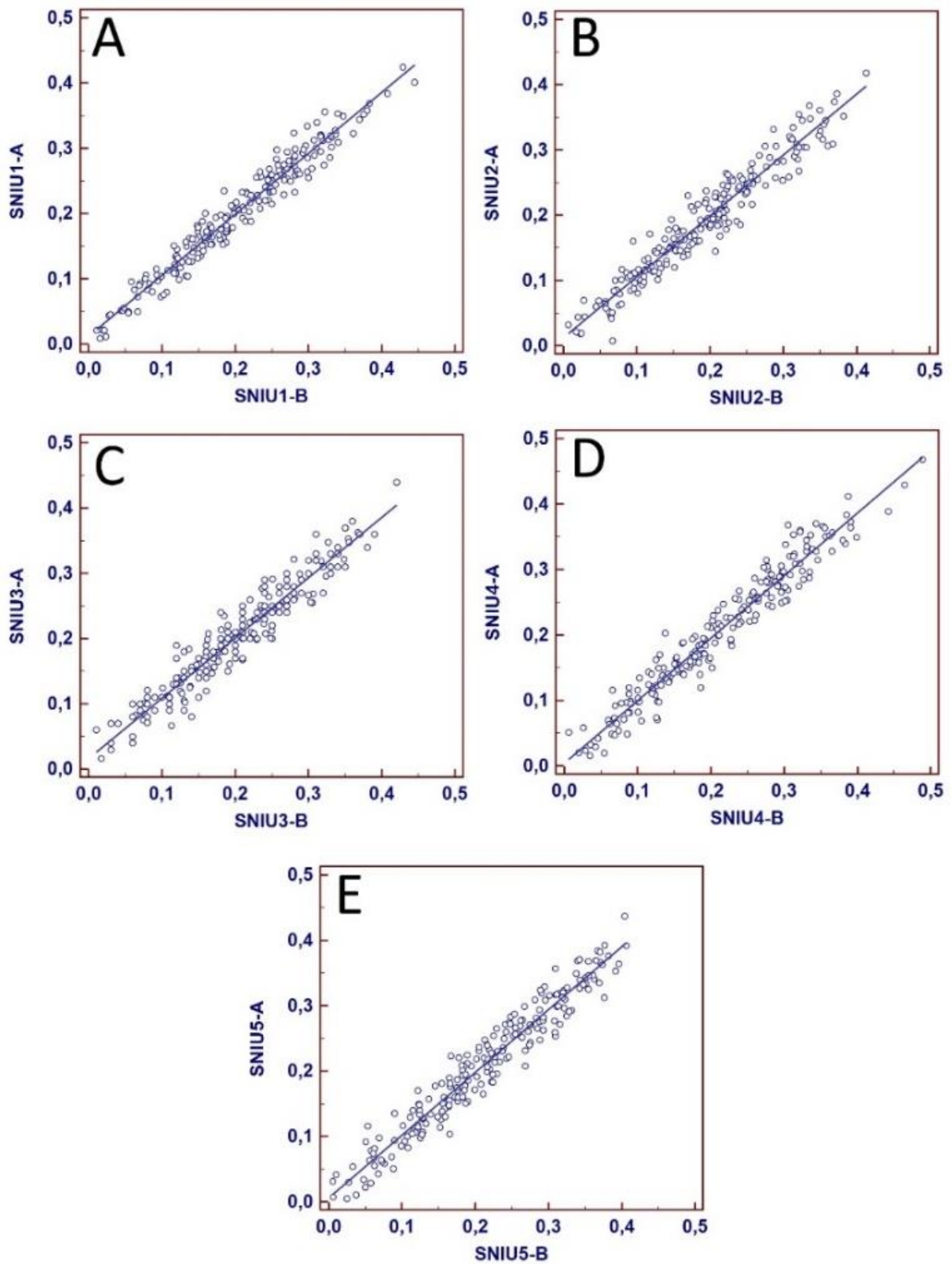


Abbildung 47 Scatter-Plots und lineare Regression der Funktionen SNIU1-SNIU5 bei unabhängigen Beobachtungen der beiden Observer (Beobachter A und B)

### **3.2.3 Die „Iodaufnahme“ im zeitlichen Verlauf unter Chemotherapie**

Abschließend sollte geklärt werden, ob eine Chemotherapie die normalisierte „Iodaufnahme“ der kolorektalen Lebermetastasen beeinflusst, also einen Einfluss auf die Perfusion hat. Bei den folgenden Untersuchungen hatten die beiden Observer keine Information auf das Ansprechen der Patienten nach den gängigen RECIST-Kriterien. Sämtliche Datensätze wurden abermals mit der Software eXamine ausgewertet. Dabei wurden alle Metastasen dreidimensional segmentiert und die NIU sowie das Volumen bestimmt. Anschließend wurden zufällig 5 Läsionen ausgewählt und auf die Funktionen eSNIU<sub>1</sub>-eSNIU<sub>4</sub> angewandt, eSNIU<sub>5</sub> wurde wegen dem Mangel an Präzision für diese Berechnung nicht mehr verwendet.

#### **3.2.3.1 Veränderung der „Iodaufnahme“ der Lebermetastasen (eSNIU) nach Beginn einer Chemotherapie**

Als erstes wurde der Frage nachgegangen, ob eine Veränderung der „Iodaufnahme“ der hepatischen Filiae nach Beginn einer Chemotherapie beobachtet werden kann. Für diese Analyse wurden 142 Datensätze von 71 Patienten untersucht. Dazu wurden die CT-Daten zum Zeitpunkt vor Beginn einer Chemotherapie oder nach Abschluss eines Chemotherapiezyklus, gemeinsam mit den CT-Daten nach Beginn einer Chemotherapie ausgewertet. Für diese Untersuchung wurden 142 Staging-Zeitpunkte von 71 Patienten ausgewertet, bei welchen jeweils bis zu 5 Metastasen dreidimensional segmentiert wurden. Anschließend wurden die jeweiligen SNIU und Volumina dokumentiert und nach Anwendung der Funktionen eSNIU<sub>1-4</sub> die abgeschätzten standardisierten normalisierten „Iodaufnahmen“ bestimmt. Folgendermaßen wurde der eSNIU<sub>1-4</sub> von jedem Patienten vor und nach Beginn einer Chemotherapie bestimmt. Der mittlere zeitliche Abstand zwischen den beiden Staging-Untersuchungen beträgt  $105 \pm 15$  Tage. Für die statistische Auswertung wurde ein Zweistichproben T-Test für abhängige Paare verwendet.

Der folgenden Tabelle sind die jeweiligen abgeschätzten standardisierten normalisierten „Iodaufnahmen“ vor Beginn einer Chemotherapie und Abschluss des Zyklus zu entnehmen. Für jeden eSNIU ergaben sich kleine, aber statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten.

	Vor Chemotherapie (n = 71)	Nach Chemotherapie (n = 71)	p
eSNIU1	0.218 ± 0.081	0.178 ± 0.1	0.002
eSNIU2	0.214 ± 0.087	0.172 ± 0.11	0.003
eSNIU3	0.219 ± 0.08	0.183 ± 0.102	0.002
eSNIU4	0.225 ± 0.105	0.171 ± 0.104	0.0003

Tabelle 26 Mittelwert und Standardabweichung der abgeschätzten standardisierten normalisierten „Iodtaufnahme“ vor Chemotherapie und nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie

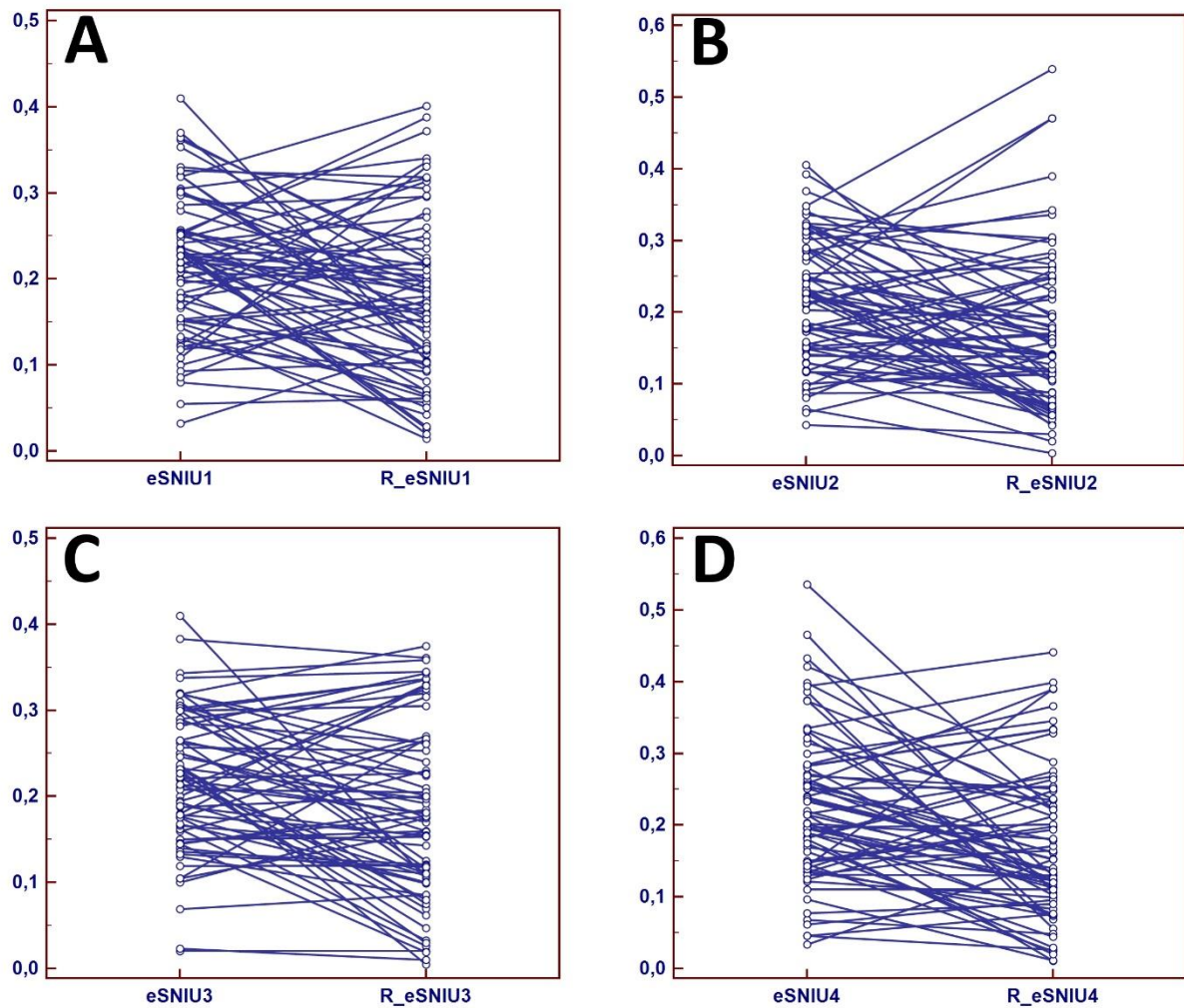


Abbildung 48 paarweiser Vergleich der eSNIU vor Beginn der Chemotherapie (eSNIU1 – 4) sowie danach (R\_eSNIU1-4) für jeden der 71 Patienten

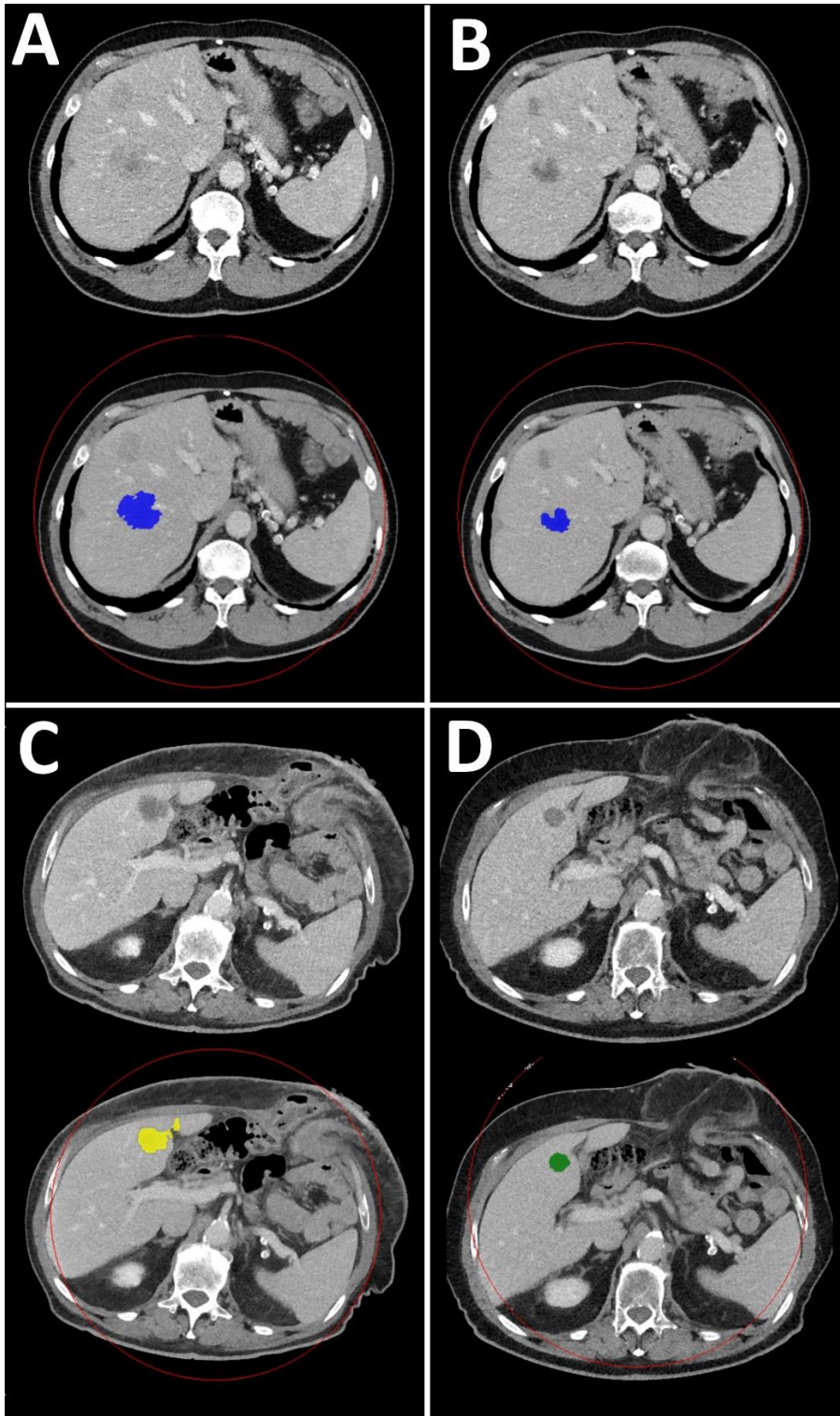


Abbildung 49 Bildbeispiele zweier Patienten mit Rückgang der abgeschätzten standardisierten normalisierten „Iodaufnahme“ (eSNIU) unter Chemotherapie

A: Patient 1 vor Chemotherapie, B: Patient 1 nach dem 1. Zyklus Chemotherapie; C: Patient 2 vor Chemotherapie, D: Patient 2 nach dem 1. Zyklus Chemotherapie

### 3.2.3.2 Vergleich der „Iodaufnahme“ der Lebermetastasen (eSNIU) zum Zeitpunkt des Tumorprogresses mit Zeitpunkten beim Vorliegen einer „Stable-Disease“ oder einer „Partial Response“

Als nächstes wurde der Frage nachgegangen, ob sich die „Iodaufnahme“ von Metastasen, die sich progressiv verhalten, von denen unterscheiden, die sich in einer „Stable-Disease“ oder in einem „Partial Response“ befinden. Hierfür wurden 271 Staging-Zeitpunkte von 85 Patienten ausgewertet. Es konnten 72 Zeitpunkte mit einem Tumorprogress nach RECIST 1.1-Kriterien bestimmt werden. Bei 22 Patienten gingen mehr als ein Datensatz in die Auswertung mit ein, da für diese mehrere Progresszeitpunkte identifiziert werden konnten. Diese wurden mit den 199 Staging-Zeitpunkten verglichen, bei welchen eine „Stable-Disease“ oder ein „Partial Response“ vorlag. Die Bestimmung der jeweiligen eSNIU erfolgte wie in 4.2 beschrieben. Für die statistische Auswertung wurde ein Zweistichproben T-Tests für unabhängige Paare verwendet.

Hier ergaben sich hochsignifikante Unterschiede für alle vier getesteten eSNIU-Funktionen.

	<b>PD (n=72)</b>	<b>PR/SD (n=199)</b>	<b>p</b>
<b>eSNIU1</b>	0.252 ± 0.086	0.202 ± 0.097	< 0.0001
<b>eSNIU2</b>	0.244 ± 0.081	0.168 ± 0.101	< 0.0001
<b>eSNIU3</b>	0.260 ± 0.085	0.192 ± 0.101	< 0.0001
<b>eSNIU4</b>	0.247 ± 0.086	0.188 ± 0.095	< 0.0001

Tabelle 27: Mittelwerte und Standardabweichungen der abgeschätzten standardisierten normalisierten „Iodaufnahme“ bei Patienten mit Progressive Disease (PD) im Vergleich mit Partial Response (PR) oder Stable Disease (SD)



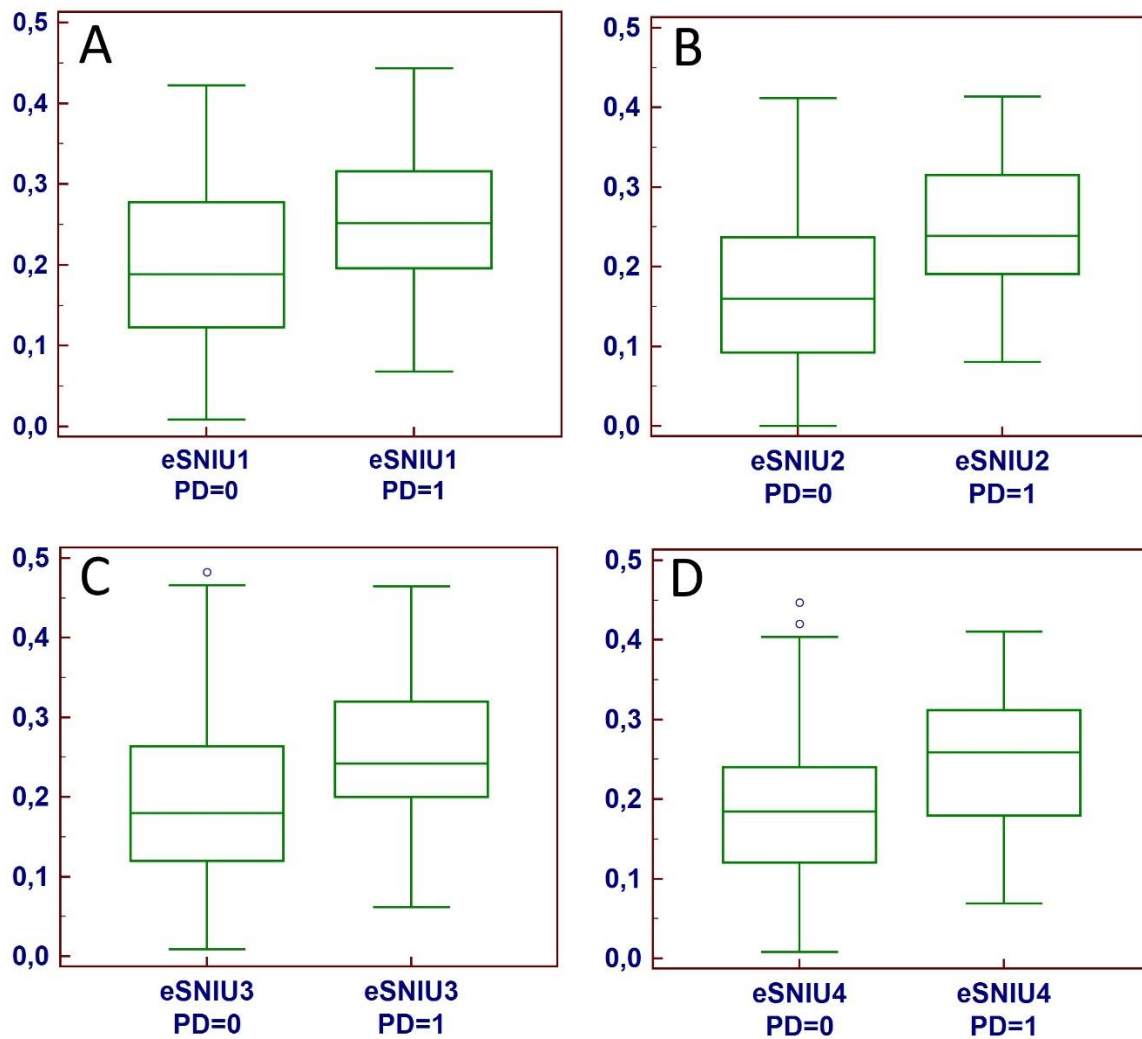


Abbildung 50 graphische Darstellung der Ergebnisse aller vier Funktionen

Vergleich der verschiedenen eSNIU-Werte zu Zeitpunkten mit Partial Response oder Stable Disease (zusammengefasst als PD = 0; n = 199) oder mit Progressive Disease (PD=1; n = 72).

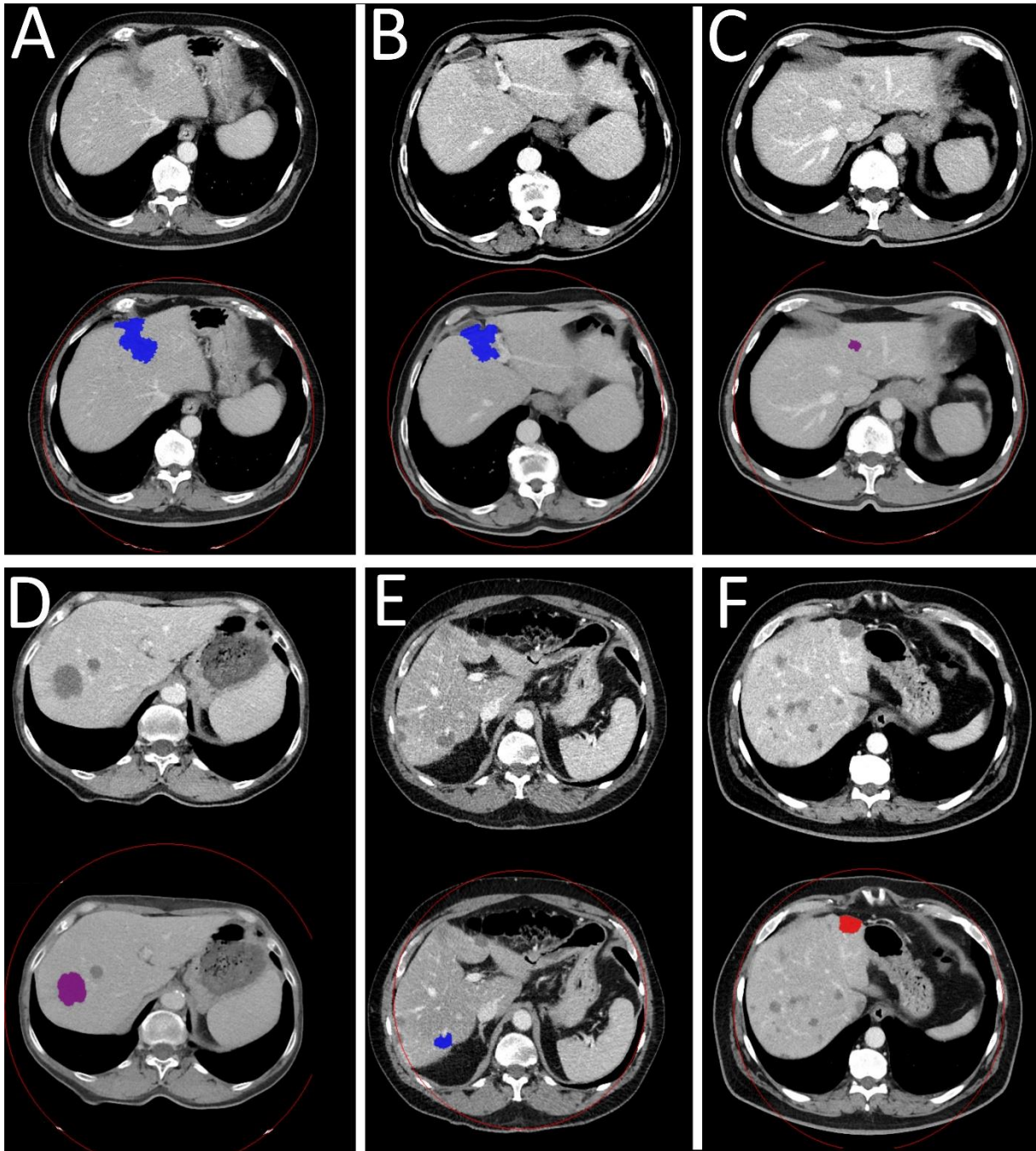


Abbildung 51 Bild-Beispiele von Patienten im Progress und Gegenüberstellung dieser Patienten mit „Stable-Disease“ oder „Partial Response“ zum Untersuchungszeitpunkt

Abb. 51 Vergleich dreier Patienten mit „Progressive Disease“ zum Untersuchungszeitpunkt (A, B, C) mit drei Patienten mit „Stable Disease“ zum Untersuchungszeitpunkt (D, E, F) – Low-kVp-Datensatz (jeweils obere Reihe) sowie Beispiel des eXamine-Segmentierungsergebnisses (jeweils untere Reihe); in den low-kVp-Datensätzen ist die niedrigere „Iodaufnahme“ ersichtlich.

**3.2.3.3 Veränderung der „Iodtaufnahme“ von Lebermetastasen (eSNIU) bevor ein Tumorprogress nach herkömmlichen RECIST 1.1- Kriterien eintritt.**

Als letzter Schritt der Auswertung sollte analysiert werden, ob sich die „Iodtaufnahme“ von Lebermetastasen verändert, bevor es zu einem Tumorprogress kommt. Hierfür wurden 22 Patienten untersucht, von welchen es mehrere Staginguntersuchungen gab, sodass es mehrere Zeitpunkte mit einer „Stable-Disease“ vor Eintritt eines Tumorprogress gab. Die jeweiligen eSNIU wurden wiederum analog bestimmt. Anschließend wurden die abgeschätzten standardisierten nomalisierten „Iodtaufnahmen“ des vorletzten und letzten Zeitpunkts vor Eintritt eines Tumorprogresses verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels eines Zweistichproben-T-Tests für abhängige Paare. Insgesamt konnte zwischen den beiden Stichproben zwar ein Unterschied festgestellt werden, allerdings erreichte dieser keine statistische Signifikanz ( $p > 0,05$ ).

	<b>2 Stagings vor PD (n = 22)</b>	<b>letztes Staging vor PD (n = 22)</b>	<b>p</b>
<b>eSNIU1</b>	0.204 ± 0.08	0.242 ± 0.152	0.13
<b>eSNIU2</b>	0.191 ± 0.08	0.225 ± 0.152	0.19
<b>eSNIU3</b>	0.193 ± 0.08	0.245 ± 0.18	0.13
<b>eSNIU4</b>	0.195 ± 0.08	0.223 ± 0.12	0.13

*Tabelle 28: Mittelwert und Standardabweichungen der eSNIU-Werte der vorletzten und letzten Staging-Untersuchung mit dem Ergebnis „Stable Disease“ vor Feststellung eines Progresses im Sinne einer „Progressive Disease“ (PD)*

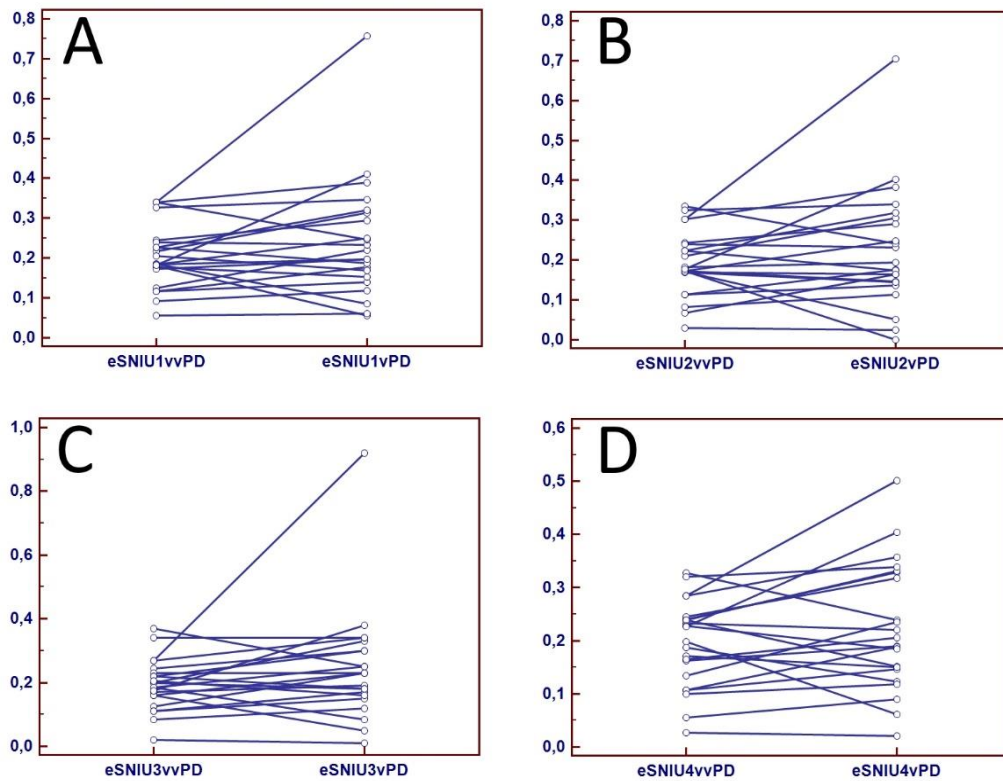


Abbildung 52 direkter Paarvergleich der einzelnen errechneten SNIU – Werten für jeden der 22 Patienten

Paarweiser Vergleich der eSNIU-Werte der vorletzten (eSNIU1vvPD, eSNIU2vvPD, eSNIU3vvPD, eSNIU4vvPD) und letzten Staging-Untersuchung (eSNIU1vPD, eSNIU2vPD, eSNIU3vPD, eSNIU4v PD) mit dem Ergebnis „Stable Disease“ vor Feststellung eines Progresses im Sinne einer „Progressive Disease“ (PD)

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einsatz der Dual-Energy-Akquisitionstechnik (DECT) für CT-Staging-Untersuchungen bei hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom untersucht.

In einem **ersten, experimentellen Projektteil** erfolgte die Evaluierung des Konzepts mit Hilfe eines selbst konstruierten Phantoms. Dieses enthielt Testkörper mit definierten Verdünnungen iodhaltigen Kontrastmittels

- in **Wasser** (neutrale Hintergrundlösung),
- in **Saccharose-Lösungen** unterschiedlicher Konzentration (Hintergrundlösung mit positiven CT-Dichtewerten) bzw.
- in **Methanol-Lösungen** unterschiedlicher Verdünnung (Hintergrundlösung mit negativen CT-Dichtewerten).

Mit diesem Phantom konnte untersucht werden, wie präzise die DECT-basierte Bestimmung der absoluten „Iodkonzentration“ ist und mit welcher Genauigkeit die CT-Dichtewerte der Hintergrundlösung in Gegenwart von iodhaltigem Kontrastmittel bestimmt werden können. Zudem war hier der mögliche Einfluss verschiedener Röhrenspannungskombinationen bzw. der zusätzlichen Verwendung eines Zinnfilters zur Aufhärtung der höherenergetischen Röntgenstrahlung auf die Genauigkeit der Bestimmungen evaluierbar.

Insgesamt ergaben sich dabei hohe Übereinstimmungen zwischen den mittels DECT bestimmten und realen „Iodkonzentrationen“. Auch die mittels DECT bestimmten CT-Werte der Hintergrundlösung (VNC) stimmten in hohem Maße mit den echten CT-Werten der Hintergrundlösungen überein. Dies ließ sich für alle untersuchten Röhrenspannungskombinationen nachweisen (80/140 kVp, 100/Sn140 kVp, 80/Sn140 kVp).

Zuletzt wurde untersucht, ob die Datensätze mit Zinnfilter durch eine optimierte spektrale Separation genauere Ergebnisse aufweisen als Datensätze ohne Zinnfilter. Bzgl. der Genauigkeit der Bestimmung der CT-Dichtewerte der Hintergrundlösung (VNC-Werte) konnten hier eine signifikant höhere Präzision der Messungen durch Verwendung eines Zinnfilters an der höherenergetischen Röhre gezeigt werden. Bzgl. der Bestimmung der „Iodkonzentration“ führte die Verwendung eines Zinnfilters ebenfalls zu tendenziell präziseren Ergebnissen, jedoch war dieser Vorteil nicht statistisch signifikant.

In dem anschließenden **klinisch-radiologischen Projektteil** untersuchten wir die „Iodaufnahme“ von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom unter Standard-Chemotherapie bei insgesamt 85 Patienten und 271 Staging-Zeitpunkten und konnten zeigen:

- dass die „Iodaufnahme“ der Lebermetastasen nach Beginn einer Chemotherapie signifikant sinkt
- dass zum Zeitpunkt eines Progresses nach RECIST 1.1 (PD) die „Iodaufnahme“ signifikant ansteigt
- und dass sich tendenziell bereits vor Eintritt des Progresses ein Anstieg in der „Iodaufnahme“ der hepatischen Filiae nachweisen lässt – hier wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

## 4.2 Diskussion der Methoden

Für die Datenakquisition wurde der Computertomograph „SOMATOM Definition Flash“ der Firma Siemens Healthineers AG verwendet. Dabei handelt es sich um ein Dual-Source-CT mit zwei orthogonal montierten Röntgenröhren-Detektor-Anordnungen, die für den Dual-Energy Akquisitionsmodus mit unterschiedlicher Röhrenspannung betrieben werden.

Bezüglich der Dosis geht eine Dual-Energy Akquisition nicht mit höherer Exposition als eine Single-Energy Akquisition einher beim Scannen identischer Körperregionen und gleichem beabsichtigtem Signal-zu-Rauschen Verhältnis (Johnson, 2011): Dies zeigte beispielsweise C. H. McCollough in einer Studie zur Dosis-Performance eines 64 Zeilen Dual-Source CT Scanners. Die simultane Verwendung zweier Röntgenröhren zog hier keine Erhöhung der Dosis nach sich. Denn durch die Anwendung technischer Mechanismen (tube current modulation, fast tube current transitions und beam shaping filter) konnten annähernd gleiche Dosen erzielt werden (58.9 mGy für das 64 Zeilen CT und 61.2 mGy für das Dual-Source Dual Energy CT) (Henzler et al., 2012; Krauss et al., 2011).

Bei der Herstellung der Testkörper für die Phantome (**experimenteller Teil**) wurden die verwendeten Substanzen mittels Laborwaage eingewogen bzw. mittels Labor-Pipette titriert, so dass systematische Fehler in den Verdünnungsreihen als sehr gering eingeschätzt werden können. Die Auswertung der Phantomdaten wurde verblindet durchgeführt bzgl. der zugrunde liegenden Röhrenspannungspaare sowie bzgl. der Verwendung eines Zinnfilters, so dass hier Observer-Bias weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Bei der Bestimmung der CT-Dichtewerte im Phantom war festzustellen, dass diese an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen Testkörper Unterschiede von maximal bis zu 9 HU und im Schnitt von 6,8 HU aufwiesen, so dass wir von einer homogenen Mischung der Testlösungen innerhalb der Testkörper ausgehen können.

Auch bei der Bestimmung der DECT-basierten „Iodkonzentrationen“ betragen die Unterschiede an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen Testkörper maximal 0,5 mg/ml und durchschnittlich 0,3 mg/ml. Auch dies spricht für die homogene Komposition der Testkörper im Phantom.

Bei dem **klinisch-radiologischen Teil** dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung. Die Studienpopulation umfasst mit 85 Patienten und 271 Staging-Zeitpunkten einen ausreichenden Umfang, um valide Ergebnisse zu erhalten. Nur bei dem letzten Teilprojekt, der Frage, ob die „Iodaufnahme“ im Metastasengewebe ansteigt, bevor sich nach RECIST ein Progress zeigen lässt, war möglicherweise die Fallzahl (n = 22) limitierend; die statistische Tendenz hin zu höherer „Iodaufnahme“ bereits beim letzten als onkologisch stabil eingeschätzten Zeitpunkt wurde hier nicht signifikant.

Die automatische Segmentierung der klinischen Dual-Energy Daten mit dem Software-Prototyp „eXamine“ (Siemens Healthineers) gelang beinahe fehlerfrei, sodass eine manuelle Nachbearbeitung kaum nötig war. Eine Ausnahme stellten sehr kleine Metastasen dar (< 1 cm<sup>3</sup>). Hier gab es in wenigen Fällen eine ungenügende Trennschärfe zwischen Metastasenrand und hepatischem Gewebe, so dass angrenzendes gesundes Lebergewebe zunächst in die VOI (Volume of Interest) mit einbezogen wurde. In diesen Fällen ergaben sich bei der Messung zunächst falsch hohe Werte für die „Iodaufnahme“. Diese falschen Messwerte konnten aber leicht identifiziert und manuell korrigiert werden.

Für die Messung der Läsionen wurden CT-Datensätze in portalvenöser Phase verwendet, da hier das gesunde Leberparenchym maximales Enhancement zeigt, während hypovaskularisierte Filiae hypodens erscheinen. Dementsprechend sind kolorektale Metastasen in der portalvenösen Phase besonders augenscheinlich (Fink, 2011). So wurden in einer Studie von Soyer u. A. hypovaskuläre Lebermetastasen mit einer Sensitivität von 91,5% erkannt (Soyer et al., 2004). Obwohl die verabreichte Kontrastmittelmenge an das Gewicht des Patienten angepasst wurde, war der „Iodgehalt“ in der Pfortader und somit auch dessen Konzentration im Leberparenchym differierend. Daher musste die „Iodaufnahme“ jeder Metastase bzgl. der „Iodkonzentration“ in der Pfortader normalisiert werden. Es wurde darauf geachtet, die VOI in der Vena portae möglichst groß zu wählen, um etwaige Konzentrationsgradienten auszugleichen und möglichst repräsentative Messwerte zu erhalten.

## 4.3 Diskussion der Ergebnisse

### 4.3.1 Experimenteller Teil: Quantifizierung der absoluten Iodkonzentrationen in einem kontrastverstärkten Hintergrund mit Hilfe der Dual-Energy Technik

Im experimentellen Teil dieser Arbeit sollte untersucht werden, mit welcher Genauigkeit „Iodkonzentrationen“ mittels DECT bestimmt werden können. Dafür wurde ein Phantom mit Testkörpern mit definierten Kontrastmittelkonzentrationen konstruiert. Dabei interessierte uns insbesondere, mit welcher Genauigkeit die „Iodkonzentration“ nicht nur in Verdünnungsreihen mit Wasser, sondern auch in durch organische Materialien Röntgendichte-angehobenen Lösungen exakt bestimmt werden kann. Da der Dichtetabelle von Saccharose (in wässriger Lösung) zu entnehmen war, dass diese in den gemessenen Bereichen bei konstanter Temperatur in etwa linear ansteigt und die theoretische Dichte mit der Röntgendichte korreliert, wurde diese Lösung als ein „positiver“ kontrastverstärkter Hintergrund gewählt (M. Mathlouthi, 1994; Ondracek, 1994).

Für den Hintergrund mit negativen CT-Dichtewerten wurde ein Gemisch aus Methanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) in Wasser verwendet, da es eine geringere spezifische Dichte und Röntgendichte als Wasser aufweist und sich in weiten Konzentrationsbereichen mit Wasser mischen lässt (Mortimer, 2007).

In einem einleitenden Experiment konnten wir eine sehr hohe Korrelation (Saccharoselösung:  $R=0,98$ ; Wasser-Methanol-Gemisch:  $R=0,99$ ) zwischen der Röntgendichte und den Konzentrationen unserer Lösungen ermitteln. Dies ermöglichte es, iodfreie Hintergrundlösungen mit unterschiedlichsten Röntgendichten zu erzeugen, sowohl im positiven als auch im negativen Hounsfield-Unit Bereich.

Da die Röntgendichte linear abhängig vom Iodgehalt ist (Wang et al., 2012), korrelierten wir in einem ersten Auswertungsschritt die gemessenen CT-Werte mit den „Iodkonzentrationen“ für alle Spannungskombinationen. Erwartungsgemäß zeigt sich dabei, dass die Abschwächung nicht nur von der „Iodkonzentration“, sondern auch von der angelegten Röhrenspannung abhängig ist. So war zu erkennen, dass die Kontrastverstärkung bei 80 kVp größer als bei 100 kVp war, welche wiederum größer als bei 140 kVp Röhrenspannung war. Diese Beobachtung steht im Einklang mit bereits früher durchgeführten Studien (Razak et al., 2013; Szucs-Farkas et al., 2008). Ursächlich dafür ist, dass bei niedrigeren Photonenergien der photoelektrische Effekt stärker zu Tragen kommt. Wie bereits in 2.3.1 beschrieben, ist vor allem dieser für die Iod-bedingte Abschwächung verantwortlich. Daher resultieren bei niedrigeren Spannungen deutlich höhere HU-Werte (Saber et al., 2015).



Die aus der Dual-Energy Information abgeleitete „Iodkonzentration“ in den Phantomtestkörpern wies für alle Röhrenspannungskombinationen außerordentlich hohe Übereinstimmung mit den realen „Iodkonzentrationen“ auf (ICC = 0,997-1,000). Dies war unabhängig von den CT-Dichtewerten der Hintergrundlösung. Insgesamt wurde die mittels DECT bestimmte „Iodkonzentration“ mit einer durchschnittlichen Abweichung von 0,32 mg/ml geringfügig überschätzt. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Phantomstudien publiziert, allerdings wurden bei diesen weder unterschiedliche Spannungskombinationen getestet noch Kontrastmittelverstärkte Hintergründe verwendet (Chandarana et al., 2011; Li et al., 2013).

Zudem untersuchten wir die Übereinstimmung der CT-Dichtewerte gemessen auf den virtuellen Nativ-Serien (VNC) mit der Dichte der Hintergrundlösungen ohne Zugabe von Kontrastmittel. Hier ließ sich sowohl für positive als auch für negative CT-Dichtewerte der Hintergrundlösung eine gute Übereinstimmung (Accuracy) der CT-Dichtewerte feststellen mit Abweichungen von dem Referenzstandard bei 120 kVp im Bereich zwischen -7,5 HU und 14,1 HU.

Im klinischen Alltag verspricht die Anwendung dieser Methode, dass man eine initiale „native“ CT-Akquisition nicht durchführen muss, sondern diese aus einer Kontrastmittel-enthaltenden, beispielsweise venösen Untersuchungsphase rekonstruieren kann. Insgesamt resultiert daraus eine Reduktion der Untersuchungszeit und der effektiven Dosis (Graser et al., 2009). Dieses Prinzip wurde in verschiedenen Phantomstudien ausgearbeitet (Brown et al., 2009; Fischer et al., 2011) und in einigen klinischen Studien überprüft: Beispiele sind die Differenzierung von eingebluteten Nierenzysten und einem Nierenzellkarzinom (Graser et al., 2010) oder die Bildgebung von Aortenstents für die Unterscheidung von extraluminärer Kalzifikation und extraluminärer Kontrastmittelanreicherung bei einem Endoleak (Sommer et al., 2010; Stolzmann et al., 2008) oder die Quantifizierung von Koronarkalk basierend auf einer koronaren CT-Angiographie in Dual-Energy Akquisitionstechnik (Schwarz et al., 2012). Meyer et al. beschrieben insbesondere bei der dual source dual energy Anordnung eine Dosisreduktion von 64 % durch die Rekonstruktion einer VNC-Serie (Meyer et al. 2019).

Beim Dual-Energy CT SOMATOM Definition Flash der Siemens Healthineers AG besteht die Möglichkeit, einer der Röntgenröhren („B-Tube“) beim Betrieb mit 140 kVp einen Zinnfilter nachzuschalten, gekennzeichnet durch die Abkürzung Sn140kVp. Dieser absorbiert bevorzugt die niederenergetischen Anteile der emittierten Röntgenstrahlung, so dass das Spektrum aufgehärtet wird und sich der Unterschied zum Röntgenspektrum der niederenergetischen Röhre, also die sog. „spektrale Separation“, erhöht (Krauss et al., 2011). Das mittlere Energiespektrum der Röntgenstrahlung nach Passage dieses Filter (Sn140kVp) liegt bei 89

keV. Im Vergleich dazu beträgt die mittlere Energie des normalen 140kVp-Spektrums 69 keV.

Dadurch verringern sich die Artefakte durch die weichen Röntgenstrahlen und die Bildqualität wird im Allgemeinen verbessert (Müller et al. 2019, Kaufmann et al., 2013; Primak et al., 2010). Außerdem optimiert der Filter die Dosiseffizienz und reduziert die auf den Patienten wirkende Dosis insgesamt (Krauss et al. 2015; Leschka et al., 2010).

Auch andere Autoren konnten bereits zeigen, dass durch Verbesserung der spektralen Separation mithilfe eines Zinnfilters die diagnostische Genauigkeit von Dual-Energy Bildgebung steigt. So wiesen beispielsweise Leschka et al. und Karlo et al. nach, dass durch den Einsatz eines Zinnfilters die Sensitivität und Spezifität in der Diskriminierung renaler Läsionen erhöht werden (Karlo et al, 2011; Leschka et al., 2010). In einer weiteren Studie konnten Stolzmann et al. nachweisen, dass durch Einsatz eines Zinnfilters bei der Dual-Energy Akquisition die diagnostische Genauigkeit bei der Differenzierung zwischen harnsäurehaltigen und nicht-harnsäurehaltigen Urinsteinen auf 100% angehoben werden kann (Stolzmann et al., 2010).

Mit unserem Phantom untersuchten wir speziell, ob absolute „Iodkonzentrationen“ und CT-Dichtewerte der VNC-Bilder durch den Einsatz eines solchen Filters mit einer höheren diagnostischen Präzision quantifiziert werden können.

Insgesamt war festzustellen, dass sich durch die Anwendung eines Zinnfilters vor allem die Präzision der VNC-Messungen deutlich verbessern lässt: die bei verschiedenen Iodkonzentrationen bestimmten VNC-Dichtewerte weisen eine signifikant geringere Streuung auf (gemessen an der Standardabweichung), wenn ein Zinnfilter eingesetzt wird, v.a. beim Spannungspaar Sn140/100 kVp.

Obwohl in dem Phantomexperiment die mittels DECT bestimmten „Iodkonzentrationen“ eine sehr hohe Übereinstimmung mit den realen „Iodkonzentrationen“ aufwiesen, ist auch hier zu erkennen, dass in der 140/80 kVp Serie (also ohne Zinnfilter) die Abweichungen stärker sind als in den Datensätzen mit Zinnfilter. Diese Unterschiede erreichten jedoch nicht das Niveau statistischer Signifikanz.

Diese Resultate bestätigen die Vorteile einer verbesserten spektralen Separation durch selektive Aufhärtung des 140 kVp Spektrums insbesondere bzgl. abgeleiteter quantitativer Parameter.

Obwohl die Präzision aufgrund der größten Separation der beiden Spektren beim Sn140/80 kVp-Datensatz am besten sein sollte, ist – sowohl bei der Analyse der CT-Dichtewerte der VNC-Serie als auch bei der Bestimmung der „Iodkonzentration“ – der Sn140/100 kVp

Datensatz überlegen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass das Bildrauschen bei der Röhrenspannungskombination Sn140/100 kVp niedriger ist (Müller et al., Jepperson et al. 2015; Stolzmann et al., 2010).

Sämtliche Messungen an den Phantomen wiesen hervorragende Interobserver-Reliabilität (ICC = 1,000) auf.

#### **4.3.2 Dual-Energy Akquisitionstechnik bei CT-Staging-Untersuchungen von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom**

##### **4.3.2.1 Vereinheitlichungsfunktionen zur Bestimmung der „standardisierten normalisierten Iodaufnahme“.**

Bei den meisten unserer Patienten lag bei den jeweiligen Staging-Untersuchungen eine multifokale Lebermetastasierung vor. Um eine Vergleichbarkeit mit den Folgeuntersuchungen zu generieren, führten wir zum einen den deskriptiven Parameter der standardisierten normalisierten Iodaufnahme (SNIU) und zum anderen verschiedene Vereinheitlichungsfunktionen ein.

So galt es zu klären, ob für die Bestimmung eines vereinheitlichenden Parameters alle Metastasen ausgewertet werden müssen, oder ob durch die Untersuchung einer Teilmenge der Metastasen der deskriptive Parameter abgeschätzt werden kann bzw. mit welchem Fehler diese Abschätzung behaftet wäre. Eine solche Berechnung von wenigen Metastasen hat eine Analogie zu der Beurteilung des Ansprechens nach den gegenwärtig etablierten Klassifikationen (RECIST 1.1). Während in der ursprünglichen RECIST-Beschreibung (RECIST 1.0) maximal 5 sog. „Target-Läsionen“ pro Organ berücksichtigt wurden, sieht die neue Version RECIST 1.1 Version lediglich die Untersuchung von 2 „Target-Läsionen“ pro Organ vor. Im wissenschaftlichen Rahmen erscheint eine Bestimmung der Iodaufnahme sämtlicher Lebermetastasen zwar möglich, in der täglich klinisch-radiologischen Anwendung würde sich dies jedoch zeitlich kaum umsetzen lassen.

Im Folgenden werden Vor- und Nachteile der jeweiligen Vereinheitlichungsfunktionen beleuchtet. Hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit liefern alle fünf Funktionen ausgezeichnete Werte (CCC = 0,9576-0,9758).

Der arithmetische Mittelwert ist das bekannteste Lagemaß der deskriptiven Statistik und wurde vor allem wegen seiner Einfachheit und der Vollständigkeit in die Überlegungen mit einbezogen. Seine Bedeutung wird allerdings häufig überschätzt, denn der Mittelwert wird vor allem von Ausreißern stark beeinflusst, was letztendlich ein verzerrtes Bild der SNIU wiedergeben kann (Weiß, 2005). Dieser Effekt kann sich vor allem negativ auswirken, wenn

nur eine Teilmenge der Metastasen verwendet wird, um den eSNIU für das gesamte Metastasengewebe einer Leber zu bestimmen. So zeigte sich auch eine niedrige Genauigkeit in der Abschätzung des SNIU<sub>1</sub> durch eSNIU<sub>1</sub> (siehe 4.2). Bei der Berechnung des arithmetischen Mittels werden alle Werte gleich behandelt (Cleff, 2015). Eine Läsion mit einem Volumen von bspw. 5 ml erfährt somit die gleiche Gewichtung wie eine Läsion mit bspw. 20 ml. Dies erscheint ein noch größerer Nachteil für die Auswertung der Messergebnisse in dieser Studie zu sein als die Anfälligkeit für Ausreißer.

Das geometrische Mittel eignet sich vor allem zur Beschreibung von Wachstumserscheinungen. Das geometrische Mittel wird wie das arithmetische Mittel aufgrund des Rechenvorgangs von jedem Einzelwert beeinflusst und ist daher ebenfalls sensibel für Ausreißer, reagiert im Gegensatz dazu jedoch weniger stark darauf (Kütting, 2011). Ungeachtet davon zeigte sich die Genauigkeit der Abschätzung des eSNIU<sub>2</sub> sehr präzise. Allerdings erhält auch hier das Volumen keine Gewichtung und kleinere Metastasen können in der Gesamtheit überbewertet werden.

Der Median teilt eine Rangwertreihe in zwei Hälften, dabei liegen 50% der Werte über und 50% der Werte unter dem Median. Daher wird er durch eine Änderung des größten oder kleinsten Beobachtungswerts im Allgemeinen nicht beeinflusst und verhält sich demzufolge robust gegen Ausreißer. Allerdings wird durch diese Berechnung den Metastasen kein Volumen zugeteilt, sodass die eSNIU<sub>3</sub> nur ungenau geschätzt wurde.

Liegen mehrere Läsionen oder gar eine multifokale Metastasierung in einer Leber vor, ist deren „Iodenaufnahme“ hinsichtlich ihres Volumens unterschiedlich zu bewerten. Deshalb sollten für die einzelnen Objekte bewertende „Gewichte“ verwendet werden (Sachs, 2006). Daher wurde mithilfe eines Volumen-gewichteten Mittelwerts der SNIU<sub>4</sub> bestimmt. Als eine Erweiterung des arithmetischen Mittels bleibt allerdings die Anfälligkeit bezüglich Ausreißer bestehen. Die geringe Robustheit kann durch einen Ausreißer einer großen Metastase sogar noch verstärkt werden. Allerdings erwies sich die Abschätzung von eSNIU<sub>4</sub> durch eine Gewichtung der Läsion als sehr präzise.

Ein weiterer Nachteil des gewichteten Mittelwerts besteht darin, dass der deskriptive Parameter nicht nur von der normalisierten „Iodenaufnahme“, sondern auch vom Volumen abhängig ist. Als Folge könnte die Reproduzierbarkeit minimiert werden, obwohl wir in der Studie für SNIU<sub>4</sub> zwischen den Observern einen Concordance Correlation Coefficient von 0,97 erhielten und sich somit eine ausgezeichnete Übereinstimmung ergab. Um das Problem der verminderten Reproduzierbarkeit zu umgehen, wurde der parametrisierte Mittelwert SNIU<sub>5</sub> eingeführt, bei welchen die normalisierte „Iodenaufnahme“ der Metastasen nach einem festen Schema gewichtet wird. Die der größten Läsion wurde fünffach, die der zweitgrößten dreifach

und alle weiteren wurden einfach gewertet. Allerdings ergeben sich durch ein solch starres Schema deutliche Nachteile. So nimmt mit zunehmender Anzahl der Elemente die relative Gewichtung der größeren Metastasen ab. Während bei einer Teilmenge von 3 Metastasen die größte Metastase eine Gewichtung von  $5/9 = 55.6\%$  aufweist, reduziert sich diese bei 14 Metastasen auf  $5/20 = 25\%$ . Daher ergeben sich bei Datensätzen mit vielen Läsionen für den  $eSNIU_5$  im Vergleich von  $SNIU_5$  mit dem Median von  $eSNIU_5$  meist niedrigere (größte Metastase hohe „Iodenaufnahme“) oder höherer Ergebnisse (größte Metastase niedrige „Iodenaufnahme“). Dies könnte evtl. durch eine Anpassung der Gewichtung an die Anzahl der Elemente umgangen werden. Aber für diesen zusätzlichen aufwändigen Schritt müssten jedoch eindeutige andere Vorteile ersichtlich sein.

Bis auf  $eSNIU_5$  erzeugen alle anderen Funktionen regelhaft Ergebnisse, deren Median bei den Anwendungen auf Teilmengen beinahe identisch mit dem tatsächlichen  $SNIU$ -Wert waren. Allerdings spiegelt wohl der volumengewichtete Mittelwert den realen Bedingungen einer hepatischen Metastasierung am besten wider. Zudem ist er mit einer hohen Präzision ausgestattet, wenn gleich er Ausreißer behaftet ist, eine größere Spannweite und Interquartilenabstand aufweist als die Funktionen  $eSNIU_1$ - $eSNIU_2$ .

Das schmalste Spektrum erzielt das geometrische Mittel. Eine Anwendung auf eine Teilmenge der Läsion kann mithilfe dieses deskriptiven Parameters am präzisesten abgeschätzt werden. Allerdings wird hierbei, wie bereits erwähnt, das Volumen außer Acht gelassen, sodass  $SNIU_2$  nicht exakt mit der realen standardisierten „Iodenaufnahme“ übereinstimmt.

Insgesamt erscheinen  $eSNIU_2$  und  $eSNIU_4$  als Vereinheitlichungsfunktion zur Abschätzung der  $SNIU$  durch Teilmengenberechnung von Metastasen aus Präzisionsgründen am geeignetsten. Der parametrisierte Mittelwert wurde wegen seiner mangelnden Präzision für die weitere Auswertung nicht mehr in Betracht gezogen.

#### **4.3.2.2 Diskussion der „Iodenaufnahme“ im zeitlichen Verlauf unter Chemotherapie**

Man weiß schon länger, dass die Kontrastmittelanreicherung in pulmonalen Rundherden ein Indikator für die Malignität und Vaskularisierung ist (Swensen et al., 1996). Später wurde dies auch für andere Tumorentitäten gezeigt, bspw. beim Urothel- oder Nierenzellkarzinom oder auch bei Schilddrüsenkarzinomen (Chen et al., 2010; Xie et al., 2005; Gao et al., 2016).

Speziell für das kolorektale Karzinom wiesen Goh et al. nach, dass die Messung des Blutvolumens und das „Permeability Surface-Area Product“ die Tumorangiogenese widerspiegeln (Goh et al., 2008). Diese Daten beruhten jedoch auf CT-

Perfusionsuntersuchungen von Metastasen, die – anders als Dual-Energy-Akquisitionen – bisher nur im Rahmen klinischer Studien angefertigt werden können.

Zhang et al. untersuchten, ob für diese Fragestellungen anstelle einer mehrphasigen Perfusions-Untersuchung auch eine Untersuchung in Dual-Energy Akquisitionstechnik geeignet ist. In einer Tierstudie konnte an hepatozellulären Karzinomen gezeigt werden, dass das Enhancement der Lebertumore auf einer quantitativen „Iodine-Map“ mit der Durchlässigkeit der Kapillargefäße, dem hepatischen Blutfluss und dem hepatischen Blutvolumen korrelieren (Zhang et al., 2012). Allerdings wurde in dieser Studie jeweils eine arterielle Phase (das HCC zeigt v.a. hier eine Kontrastmittelanreicherung) in Dual-Energy Technik akquiriert und ausgewertet.

In unserer Studie verwendeten wir die für Staging-Untersuchungen übliche portalvenöse Phase.

Analog zeigten Stiller et al., dass die Messdaten einer DECT basierenden iodine map in einer linearen Korrelation zu den Daten eines Perfusions-CT stehen, es wurde allerdings ein organspezifisches Vorgehen gefordert (Stiller et al., 2015). Das ist in unserer Studie absolut erfüllt, da wir ausschließlich hepatische Metastasen untersucht haben. Diese Korrelation wurde im weiteren Verlauf auch in anderen Tumorentitäten, wie zum Beispiel bei Bronchialkarzinomen oder dem HCC, bestätigt (Gordic et al., 2016; Chen et al., 2017).

In Bezug auf die Beurteilung des therapeutischen Ansprechens weiß man bereits, dass die Dual-Energy CT das lokale Ansprechen auf eine Radiofrequenzablation bei Tumoren der Leber, Lunge und Niere adäquat darstellen kann (Vandenbroucke et al., 2015; Lee et al., 2014).

Genauso konnte man eine Abnahme von Blutfluss und Blutvolumen nach einer Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge oder einem Pankreaskarzinom (Fraiole et al., 2011, Hamdy et al., 2019) sowie bei kolorektalen Karzinomen zeigen (Bellomi et al., 2007; Sahani et al., 2005). Bei den Perfusionsstudien für das kolorektale Karzinom ließ sich eine Reduktion von Blutfluss und Blutvolumen gerade bei Patienten mit Therapieansprechen feststellen.

Mit dem Dual-Energy CT besteht nun die Möglichkeit, die „Iodaufnahme“ einer Läsion zu quantifizieren und somit ebenfalls einen quantitativen Parameter der Gewebedurchblutung zu erhalten. Daher gingen wir im Weiteren der Frage nach, inwiefern sich die „Iodaufnahme“ (SNIU) von Lebermetasen des kolorektalen Karzinoms unter Chemotherapie verändert. Dabei konnten wir feststellen, dass sich die SNIU nach Beginn der Chemotherapie signifikant reduziert. Dies erscheint insofern ein wichtiger Informationsgewinn zu sein, da eine

Veränderung der Tumorgöße alleine wohl kein optimaler Parameter ist, um einen Response zu beschreiben; wegen des durch die Therapie entstehenden Gewebeödems innerhalb der Läsion kann es zur Fehlinterpretation durch den befundenden Radiologen kommen (Mainenti et al., 2015). Dies spiegelt sich in der berichteten Abschwächung des Iod-Enhancement von Metastasen nach Chemotherapie bei anderen Dual-Energy Studien wider (Apfaltrer et al., 2012; Baxa et al. 2014). Allerdings betrachteten diese, ob ein Unterschied im Kontrastmittel-Enhancement zwischen Responder und Non-Responder vorliegt, während in dieser Studie untersucht wurde, ob man generell mit der Dual-Energy-Technik eine Abnahme in der „Iodaufnahme“ von Metastasen darstellen kann, nachdem eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Ein reduziertes Iod-Enhancement fanden Apfaltrer und Baxa lediglich bei Patienten, die auf eine Therapie im weiteren Verlauf ansprachen (Apfaltrer et al., 2012).

Daher überprüften wir im nächsten Schritt, ob es einen generellen Unterschied in der SNIU von Patienten gibt, die sich trotz Therapie in einem Tumorprogress befinden zu Patienten mit einem Regress oder mit stabilem Befund. Hier ergaben sich hochsignifikante Unterschiede: Die SNIU der Metastasen von Patienten, die sich trotz Chemotherapie in einem Progress befinden, übersteigt die SNIU der anderen Patienten. Dieses Ergebnis ist analog zu früheren Studien, die in progredienten Tumoren im Perfusions-CT einen erhöhten Blutfluss und ein erhöhtes Blutvolumen fanden, verglichen mit Patienten, die auf eine Therapie ansprachen (Bellomi et al., 2007). Mittlerweile gibt es einige vergleichbare Dual-Energy Studien, die ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Kontrastmittelaufnahme zwischen progredienten und größenbeständigen bzw. regredienten Tumoren fanden. Beispiele sind Studien zu gastrosintesimalen Strumatumoren, Pankreaskarzinomen, Magenkarzinomen und dem Adenokarzinom der Lunge (Apfaltrer et al., 2012; Gao et al., 2018; Noda et al. 2018; Hong et al., 2018).

In einem letzten Schritt wurde untersucht, wie sich die „Iodaufnahme“ verändert, bevor es zum Tumorprogress nach den herkömmlichen RECIST-Kriterien kommt. Dabei wurden Patienten betrachtet, bei denen mehrere Zeitpunkte mit „Stable Disease“ abgebildet sind, bevor es zum Eintritt eines Progresses kommt. Auch hier konnten wir eine Zunahme der SNIU zwischen dem vorletzten und letzten Zeitpunkt vor Eintritt eines Progresses finden. Allerdings erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz. Ein Grund dafür könnte sein, dass nur 22 Patienten mit entsprechenden Stagingzeitpunkten für die Auswertung herangezogen werden konnten. Eine Re-Evaluation mit größerer Fallzahl erscheint daher notwendig, um Informationen über die prädiktive Aussagekraft der SNIU von kolorektalen Metastasen zu gewinnen. Dies erscheint besonders vor dem Hintergrund wichtig, dass bereits Ren u. A. zeigten, dass bei einem Therapieansprechen Perfusionsveränderung in einer Metastase bereits vor Eintritt von Größenänderungen der Läsion messbar sind (Ren et al., 2012).

Allerdings wurde in dieser Studie das antiangiinös wirkende Bevacizumab für die Chemotherapie verwendet. In der vorliegenden Studie wurde nicht unterschieden, ob antiangiogenetische Medikamente Bestandteil der Chemotherapie waren oder nicht. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie von Morgan u. A an Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen. Diese bestimmten mit Hilfe eines dynamischen kontrastmittelverstärkten MRI's die mikrovaskuläre Dichte und die vaskuläre Permeabilität. Auch hier zeigten die Chemotherapie-Responder eine Reduktion der Tumorperfusion innerhalb der ersten Tage nach Therapiebeginn. Somit verdeutlichte auch diese Studie, dass die Tumorperfusion möglicherweise ein präziserer Marker für das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie ist als das Tumolvolumen (Morgan et al., 2003). Daher wurden in der Literatur bereits einige andere Kriterien vorgeschlagen, eine Therapie zu bewerten, anstelle der in der klinischen Routine verwendeten RECIST 1.1- Kriterien. So fand Choi für metastasierte gastrointestinale Stromatumore (GIST) heraus, dass das FDG PET ein sehr spezifischer und sensitiver Indikator für einen Tumorresponse ist. Choi konnte feststellen, dass 2 Monate nach einer Therapie die verminderte KM-Anreicherung der Läsionen im kontrastmittelverstärkten CT eine hohe Korrelation mit dem verminderten Metabolismus im FDG PET aufwies. Somit proklamieren die sog. „Choi-Kriterien“, dass für die Bewertung des therapeutischen Ansprechens nicht nur die Tumorgröße (Abnahme > 10 %) alleine, sondern auch die CT-Dichtewerte nach KM-Gabe (Abnahme > 15%) verwendet werden soll (Choi, et al., 2007; Choi et al. 2004). Eine Überlegenheit der Choi-Kriterien gegenüber den RECIST Kriterien, vor allem bei der Unterscheidung zwischen stabilem und progredientem Krankheitsverlauf, konnte für gastrointestinale Stromatumore bewiesen werden (Choi, 2008; Meyer et al., 2013; Zeile et al., 2009). Die „Choi-Kriterien“ wurden bereits in Studien für viele weitere Tumorentitäten angewendet. So konnte auch bei Radioembolisationen von kolorektalen Lebermetastasen mit <sup>90</sup>Yttrium eine höhere Korrelation zwischen der Veränderung der CT-Dichtewerte im kontrastmittelverstärkten CT und der metabolischen Aktivität im FDG-PET bei Respondern erzielt werden als bei den Veränderungen im Diameter oder Volumen der Läsionen (Skougaard et al., 2014). Auch in einer weiteren Studie zeigte sich eine geringe Übereinstimmung des morphologischen Ansprechens nach den RECIST-Kriterien in der Computertomographie und des metabolischen Ansprechens im FDG-PET (Skougaard et al., 2014). Da Zhang und Stiller bereits zeigen konnten, dass eine Korrelation zwischen den Messdaten einer durch DECT generierten Iodine Map und den aus multiphasischen CT-Datensätzen gewonnenen Perfusionsparametern besteht (Stiller et al. 2015; Zhang et al., 2012) und auch die Choi-Kriterien eine hohe Korrelation mit der Attenuation eines Dual-Energy CT aufweisen, könnte das DECT in Zukunft beim Tumorstaging wichtige zusätzliche Informationen liefern. Dabei erscheinen Iodine Maps ein robusterer Parameter als die CT-



Dichtewerte zu sein, da sie nicht von möglichen Einblutungen in die Läsion beeinflusst werden (De Cecco et al., 2012).

In der Summe beschreiben all diese Forschungsergebnisse, dass das Dual-Energy CT das Potential hat, das Ansprechen eines metastasierten Tumors auf eine Therapie genauso zu beschreiben wie mehrphasige Perfusions-CT-Untersuchungen. Hierdurch könnte es dazu beitragen, früher als bisher Informationen über die Effektivität einer Therapie zu erhalten, so dass diese ggf. unmittelbar modifiziert werden könnte. Außerdem vermag das DECT durch die Bereitstellung von Iodine Maps die in der klinischen Routine verwendeten RECIST-Kriterien zu optimieren und damit das nicht-invasive Therapiemonitoring zu verbessern.

#### **4.4 Klinische Relevanz und Ausblick auf zukünftige Technologien**

Das kolorektale Karzinom stellt in den westlichen Ländern die dritthäufigste maligne Tumorerkrankung dar. Daher erscheint eine Optimierung des nicht-invasiven Therapiemonitorings von immenser Bedeutung. Ein wichtiger Aspekt dabei ist, dass in den meisten Fällen die Metastasen bei fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom primär nicht-resektabel bewertet werden. Hier besteht die Möglichkeit bei Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie eine sekundäre Resektabilität und somit einen potenziell kurativen Therapieansatz zu erreichen. In seltenen Fällen gelingt es sogar mit Hilfe einer neoadjuvanten Radiochemotherapie eine vollständige Remission zu erreichen und es kann auf jegliche Operation verzichtet werden. Das Dual-Energy CT könnte eine Option dazu sein, mit Hilfe der Erstellung von Iodine Maps, eine Therapieresponse in Kombination mit RECIST-Kriterien präziser zu erkennen.

In einem einleitenden Experiment haben wir anhand einer Phantomstudie die hohe Genauigkeit des Dual-Source Dual-Energy CT's bei der Quantifizierung absoluter „Iodkonzentrationen“ und „VNC-Images“ untermauert. Diese Ergebnisse waren auch in einem kontrastverstärkten Hintergrund valide. Insbesondere konnten diese Messungen durch den Einsatz eines Zinnfilters an der Röntgenröhre mit höherer Spannung noch verbessert werden. Dieses Experiment ist eine essenzielle Grundlagenarbeit für alle klinischen Dual-Energy Applikationen und validiert die Studie zur Dual-Energy Akquisitionstechnik bei CT-Staging Untersuchungen von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom. In einer vorausgehenden Studie von Stiller et al. konnte gezeigt werden, dass quantitative Perfusionsparameter, die aus der Perfusions-CT abgeleitet sind, mit den mittels DECT-bestimmten „Iodkonzentrationen“ korrelieren und so eine alternative (dosisärmere) Möglichkeit besteht, die Blutversorgung des Metastasengewebes zu quantifizieren (Stiller et al., 2015).

Analog fanden wir ebenfalls eine höhere standardisierte „Iodaufnahme“ bei Stagingzeitpunkten, zu denen ein Tumorprogress vorlag, als an anderen Zeitpunkten. Somit könnte die Dual-Energy Technik zukünftig wichtige Informationen über den Erfolg einer Chemotherapie zum Vorschein bringen. Eine verlässliche Aussage über einen Outcome einer individuellen Chemotherapie erscheint bis dato noch nicht möglich, da trotz hochsignifikanter Ergebnisse beim Vergleich der SNIU von Progress-Zeitpunkten und anderen Zeitpunkten, einige Ausreißer zu einer Fehlinterpretation führen könnten. Aktuell sind die SNIU eher als ein mögliches Werkzeug zu sehen, die bisherigen bildgebenden Bewertungskriterien für ein Therapieansprechen kolorektaler Lebermetastasen zu ergänzen. Vor allem, da es in der Literatur außer zu den GIST noch keine vergleichbaren Studien gibt.

Der Nachweis, ob man vor Eintritt eines Progresses nach den allgemeinen RECIST-Kriterien bereits eine Erhöhung der SNIU erkennen kann, ist uns auf signifikantes Niveau noch nicht gelungen, obwohl es die Ergebnisse durchaus vermuten lassen. Daher erscheint es notwendig, dieser Frage in weiteren Studien mit einer höheren Patientenzahl nachzugehen. Auch ein Vergleich der „Iodaufnahme“ der Lebermetastasen mit weiteren funktionellen Bildgebungen, wie bspw. einem FDG-PET oder einem dynamischen kontrastmittelverstärkten MRI's, erscheint ergänzend notwendig. Abschließend lässt sich sagen, dass iodine maps und SNIU und v.a. deren Veränderung im Verlauf das Potential besitzen, Vitalitäts-relevante Aussagen über Lebermetasen zu machen und somit auch in der klinischen Routine die bisherigen Bewertungskriterien der Bildgebung ergänzen können.

Besondere Aktualität erhält diese Arbeit dadurch, dass die Computertomographie im Jahr 2021 vor der Einführung einer neuen Detektortechnologie steht (Leng et al., 2019). Anders als die bisher verbauten Detektoren, die über Szintillationskeramiken Röntgenstrahlung zunächst in sichtbares Licht umwandeln, werden zukünftige Detektoren die von Röntgenstrahlung induzierte Ladungsverschiebungen in Halbleitermaterialien (Cadmium-Tellurid) ausnutzen, um ein elektrisches Signal zu erzeugen (Ren et al., 2018). Neben einer nochmals verbesserten örtlichen Auflösung und höheren Dosis-effizienz können diese sog. „Photon-Counting-Detektoren“ bei jeder Akquisition verschiedene Energie-Anteile des Röntgenspektrums separat registrieren und erlauben somit eine Dual-Energy- bzw. Multi-Energy-Rekonstruktion aus jedem angefertigten Datensatz.

Die zu erwartende, breite Verfügbarkeit spektraler CT-Daten (Dual- bzw. Multi-Energy), die sich nach der Einführung der neuen Detektorgeneration ergibt, wird weitere klinische Anwendungen der in dieser Arbeit beschriebenen Verfahren möglich machen.

## 5 Zusammenfassung

Kolorektale Karzinome stellen nach dem Bronchial- und Mammakarzinom weltweit das dritthäufigste Karzinom dar und nehmen geschlechterübergreifend den zweiten Rang in der Mortalitätsskala ein. Nicht nur für die Prognoseabschätzung und Auswahl der initialen Therapie, sondern auch im gesamten weiteren Krankheitsverlauf kommt bildgebenden Verfahren entscheidende Bedeutung zu. Die Dual-Energy Akquisitionstechnik in der Computertomographie ermöglicht die Quantifizierung des absoluten Iodgehalts in metastatischem Gewebe, wodurch bei kontrastmittelverstärkten Untersuchungen ein direkter Rückschluss auf die Durchblutungssituation möglich ist. Diese Tatsache begründet den potenziellen diagnostischen Mehrwert der Dual-Energy-Aufnahmetechnik bei onkologischen Staging-Untersuchungen.

In der hier vorgelegten Arbeit wird in einem **experimentell-radiologischen Teil** anhand einer Phantomstudie die Präzision des Dual-Source Dual-Energy CT's bei der Quantifizierung von „Iodkonzentrationen“ und der Iod-unabhängigen Hintergrund-Röntgendichte („Virtual Non-Contrast-Images“) untersucht (Kapitel 4.1). Anschließend wird in einem **klinisch-radiologischen Teil** der Einsatz der Dual-Energy Akquisitionstechnik bei CT-Staging-Untersuchungen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom evaluiert (Kapitel 4.2).

Für die Datenerhebung wurde das Dual-Energy CT SOMATOM Definition Flash der Siemens Healthineers AG verwendet. Dabei handelt es sich um ein Dual-Source-CT, das mit zwei Röntgenröhren und zwei zugehörigen Detektoren ausgestattet ist. Die beiden Akquisitionssysteme sind orthogonal in der Gantry montiert. Werden beide Röntgenröhren mit unterschiedlicher Spannung betrieben, ist Dual-Energy Bildgebung möglich.

Die für den **experimentell-radiologischen Teil** entwickelten Phantome bestanden aus je 21 Testkörpern, in denen iodhaltige Kontrastmittel in definierter Konzentration entweder in Wasser, in Saccharoselösung unterschiedlicher Konzentration oder in einem Methanol-Wasser-Gemisch unterschiedlichen Mischungsverhältnisses gelöst wurden.

Insgesamt ergaben sich dabei exzellente Übereinstimmungen zwischen den im Labor titrierten und den mittels DECT bestimmten „Iodkonzentrationen“ (ICC=1,000 - 0,997), sowie zwischen den realen Hintergrunddichten und den CT-Dichtewerten im virtuellen nativen Bild (ICC=0,995 - 0,961). Dies galt für alle gemessenen Röhrenspannungskombinationen (80/140 kV, 100/Sn140 kV, 80/Sn140 kV).

Als letztes wurde untersucht, ob die Datensätze durch die Verwendung des Zinnfilters an der höherenergetischen Röhre genauere Ergebnisse erzeugen als Datensätze ohne Zinnfilter. Beim Vergleich von Röntgendichten konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der

diagnostischen Genauigkeit zugunsten der Datensätze mit Zinnfilter ermittelt werden ( $p < 0,05$ ). Auch bei der Gegenüberstellung der „Iodkonzentrationen“ wurde eine Differenz beobachtet. Allerdings war diese nicht signifikant. Die Messdaten des Phantoms wiesen alle eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit (ICC (Phantom A) = 0,999; ICC (Phantom B) = 0,994) auf.

Im **klinisch-radiologischen Teil** wurde der potenzielle Mehrwert der Dual-Energy Akquisitionstechnik bei CT-Staging-Untersuchungen bei Patienten mit kolorektalen Lebermetassen evaluiert. Dies wurde als retrospektive Untersuchung durchgeführt ausgehend von einer Kohorte von 484 Dual-Energy CT-Untersuchungen (85 Patienten).

Zur Untersuchung der Datensätze wurde der dezidierte Software-Prototyp „eXamine“ (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland) verwendet, der semi-automatisch eine dreidimensionale Segmentierung von Leberläsionen in Dual-Energy-Datensätzen erlaubt und die „Iodkonzentration“ sowie die Iod-unabhängige Komponente der CT-Dichtewerte („Virtual Non-Contrast“) berechnet.

Bei den meisten Patienten lag in den jeweiligen Staging-CT's eine multifokale Lebermetastasierung vor. Um eine Vergleichbarkeit mit den Folgeuntersuchungen zu ermöglichen, wurde zum einen der deskriptive Parameter der „standardisierten normalisierten Iodaufnahme“ (SNIU) eingeführt und zum anderen verschiedene Vereinheitlichungsfunktionen. Hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit liefern alle fünf Funktionen ausgezeichnete Werte (CCC = 0,96 - 0,98). Wird dieser Parameter durch die Auswertung einer Teilmenge aller Metastasen abgeschätzt, wurde dieser als „abgeschätzte standardisierte normalisierte Iodaufnahme“ (eSNIU) benannt. Bis auf eSNIU5 (parametrisierter Mittelwert) erzeugten alle anderen Funktionen regelhaft Ergebnisse, deren Median bei den Anwendungen auf Teilmengen beinahe identisch mit dem tatsächlichen SNIU-Wert waren. Insgesamt erscheinen eSNIU2 (geometrische Mittel) und eSNIU4 (volumengewichteter Mittelwert) als Vereinheitlichungsfunktion zur Abschätzung der SNIU durch Teilmengenberechnung von Metastasen aus Präzisionsgründen am geeignetsten.

Als nächster Schritt wurde überprüft, ob sich die „Iodaufnahme“ von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms unter Chemotherapie im zeitlichen Verlauf verändert. Dazu wurden die Datensätze von 71 Patienten zu 142 Staging-Zeitpunkten segmentiert - jeweils vor und nach Beginn einer Chemotherapie. Die Auswertung ergab eine signifikante Reduktion der „Iodaufnahme“ der Läsionen nach Beginn einer Chemotherapie ( $p < 0,05$ ). Dies ist ein wichtiger Informationsgewinn, der über die Vermessung der Läsionsgröße hinausgeht.

In einem zweiten Schritt verglichen wir die „Iodaufnahme“ der Lebermetastasen zum Zeitpunkt des Tumorprogresses unter Therapie mit anderen Zeitpunkten unter der Therapie. Hierfür untersuchten wir 271 Staging-Zeitpunkte von 102 Patienten, worunter sich 72 Zeitpunkte mit

einem Tumorprogress befanden. Auch hier registrierten wir einen signifikanten Anstieg der „Iodaaufnahme“ zum Zeitpunkt des Tumorprogresses ( $p < 0,01$ ). Die SNIU der Metastasen von Patienten, die sich trotz Chemotherapie in einem Progress befinden, übersteigt die SNIU der anderen Patienten. Dieses Ergebnis ist analog zu früheren Studien, die in progressiven Tumoren im Perfusions-CT einen erhöhten Blutfluss und ein erhöhtes Blutvolumen fanden, verglichen mit Patienten, die auf eine Therapie ansprachen (Bellomi et al., 2007; Fraioli et al., 2011). Zum Schluss wurde geprüft, ob sich die „Iodaaufnahme“ ändert, bevor ein Progress eintritt. Insgesamt wurden 22 Patienten ausgewertet, bei welchen über mehrere Staging-Zeitpunkte „Stable Disease“ vorlag, bis ein Progress eintrat. Hier stellten wir die „Iodaaufnahmen“ des letzten mit dem vorletzten Staging-Zeitpunkt, ehe es zu einem Tumorprogress kam, gegenüber. Auch hier konnten Unterschiede zwischen den Stichproben beobachtet werden. Allerdings erreichten diese keine statistische Signifikanz.

In der Zusammenschau zeigen die vorgelegten Ergebnisse, dass das Dual-Energy CT großes Potenzial hat, die Beurteilung des Ansprechens von Metastasen auf eine systemische Therapie zu verbessern, indem es die „Iodaaufnahme“ präzise quantifizierbar macht und einen einfach quantifizierbaren Parameter der Gewebepfusion bereitstellt. Damit könnte die Dual-Energy CT wichtige Informationen über die Effektivität einer Chemotherapie beitragen und letztlich die bisher weitgehend auf räumlich-dimensionalen Parametern beruhende Einschätzung des Ansprechens auf systemische Chemotherapie optimieren.

Gerade vor dem Hintergrund der bevorstehenden Markt-Einführung von Photon-Counting-Detektoren und der dann breiten Verfügbarkeit spektraler CT-Daten sind diese Ergebnisse von besonderer Relevanz.

## 6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1(A) Weltweite Inzidenz verschiedener Karzinome 2018, absteigend sortiert (B) Weltweite Krankheits-spezifische Mortalität verschiedener Karzinome 2018, absteigend sortiert .....	7
Abbildung 2: axiale Rekonstruktion einer Leber mit kolorektalen Metastasen: A arterielle Phase; B portalvenöse Phase .....	13
Abbildung 3 Röntgenspektren in Abhängigkeit der angelegten Spannung bzw. unter Verwendung eines Zinnfilters .....	17
Abbildung 4 Abschwächung eines Röntgenstrahls für Wasser, Weichteilgewebe, Knochen und Iod in Relation von seiner Energie .....	19
Abbildung 5 Rapid kVp Switching; alternierende Röhrenspannung zwischen einem hohen und einem niedrigen Wert; aus (Johnson, 2012) .....	20
Abbildung 6 Dual-Layer-Detektor; zwei aufeinanderliegende Schichten von Szintillationskristallen mit jeweils unterschiedlichen Sensivitäten für verschiedene Photonenenergien; aus (Johnson, 2012) .....	21
Abbildung 7 DSCT System ist mit zwei Röntgenröhren und zwei zugehörigen Detektoren; aus (Johnson, 2012) .....	22
Abbildung 8 Aufbau des Phantoms.....	29
Abbildung 9 schematische Darstellung von Phantom A.....	29
Abbildung 10 schematische Darstellung von Phantom B.....	30
Abbildung 11 repräsentative Bildrekonstruktionen des Phantoms.....	33
Abbildung 12 Anwendungsbeispiel des eXamine-Prototypen .....	38
Abbildung 13 CT-Dichte einer wässrigen Saccharose-Lösung in HU.....	41
Abbildung 14 CT-Dichte Wasser-Methanol-Emulsion in HU .....	43
Abbildung 15 koronare Rekonstruktion des Phantoms A bei unterschiedlichen Röntgenspannungen: A: single energy 120 kVp; B: volume rendering technique; C: single energy 140 kVp ohne Zinnfilter; D: single energy 80 kVp ohne Zinnfilter; E: dual source dual energy 140/80 kVp .....	44
Abbildung 16 koronare Rekonstruktion des Phantoms A bei unterschiedlichen Röntgenspannungen: A: single energy 140 kVp mit Zinnfilter; B: single energy 80 kVp ohne Zinnfilter; C: dual source dual energy 140/80 kVp mit Zinnfilter. In Reihe 2 und 3 wurden die zweiten Gefäße von links miteinander vertauscht.....	45
Abbildung 17 koronare Rekonstruktion des Phantoms A; A: Erstellung einer iodine map; B:Erstellung einer virtual non contrast - Serie; Overlay aus iodine map und virtual non contrast	

– Darstellung; In Reihe 2 und 3 wurden die zweiten Gefäße von links miteinander vertauscht. .....	45
Abbildung 18 koronare Rekonstruktion des Phantoms A; A: Erstellung einer iodine map; B:Erstellung einer virtual non contrast - Serie; Overlay aus iodine map und virtual non contrast – Darstellung; In Reihe 2 und 3 wurden die zweiten Gefäße von links miteinander vertauscht. .....	47
Abbildung 19 koronare Rekonstruktion des Phantoms B bei unterschiedlichen Röntgenspannungen: A: single energy 140 kVp mit Zinnfilter; B: single energy 80 kVp ohne Zinnfilter; C: dual source dual energy 140/80 kVp mit Zinnfilter .....	47
Abbildung 20 koronare Rekonstruktion des Phantoms B; A: Erstellung einer iodine map; B:Erstellung einer virtual non contrast - Serie; Overlay aus iodine map und virtual non contrast – Darstellung .....	48
Abbildung 21 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des 140/80kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU) .....	50
Abbildung 22 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/80kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU) .....	51
Abbildung 23 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/100kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU) .....	52
Abbildung 24 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des 140/80kV-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU).....	53
Abbildung 25 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/80kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU).....	54
Abbildung 26 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/100kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU).....	55
Abbildung 27 lineare Regression zwischen der „Iodkonzentration“ und den CT-Werten für verschiedene Hintergründe des Sn140/100kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU).....	56
Abbildung 28 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkulierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des Sn140/80kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU) .....	57

Abbildung 29 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkulierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des Sn140/100kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: 28 HU, Reihe C: 50 HU) .....	58
Abbildung 30 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkulierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des 140/80kV-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU).....	59
Abbildung 31 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkulierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des Sn140/80kV-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU).....	60
Abbildung 32 lineare Regression zwischen den mit Dual-Energy Technik kalkulierten „Iodkonzentration“ und den realen „Iodkonzentrationen“ für verschiedene Hintergründe des Sn140/100 kVp-Datensatzes (Reihe A: 0 HU, Reihe B: -34 HU, Reihe C: -75 HU).....	61
Abbildung 33 Phantom A: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei 140/80 kVp .....	62
Abbildung 34 Phantom A: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei Sn140/80 kVp.....	63
Abbildung 35 Phantom A: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei Sn140/100 kVp.....	63
Abbildung 36 Phantom A: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei 140/80 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C. ....	64
Abbildung 37 Phantom A: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei Sn140/80 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C. ....	64
Abbildung 38 Phantom A: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei SN140/100 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C. ....	65
Abbildung 39 Phantom A: Standardabweichungen der jeweiligen Messreihen A, B und C aus den Differenzen der CT-Dichtewerte der VNC-Rekonstruktion und den Referenzwerten bei 120 kVp. Die Präzision zwischen gekennzeichneten Messreihen sind statisch signifikant ( $p < 0,5$ ) .....	66
Abbildung 40 Phantom B: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei 140/80 kVp .....	66
Abbildung 41 Phantom B: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei Sn140/80 kVp.....	67



Abbildung 42 Phantom B: CT-Werte mit Standardabweichung der VNC-Rekonstruktion bei Sn140/100 kVp.....	67
Abbildung 43 Phantom B: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei 140/80 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C. ....	68
Abbildung 44 Phantom B: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei Sn140/80 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C. ....	68
Abbildung 45 Phantom B: Mediane (blau) aus den Differenzen zwischen den CT-Dichtewerten der VNC-Rekonstruktionen bei SN140/100 kVp und dem Referenzwerten, also der CT-Dichtewerte bei 120 kVp, sowie deren Standardabweichungen (rot) für die Messreihen A, B und C. ....	69
Abbildung 46 Phantom B: Standardabweichungen der jeweiligen Messreihen A, B und C aus den Differenzen der CT-Dichtewerte der VNC-Rekonstruktion und den Referenzwerten bei 120 kVp. Die Präzision zwischen gekennzeichneten Messreihen sind statisch signifikant ( $p < 0,5$ ) .....	69
Abbildung 47 Scatter-Plots und lineare Regression der Funktionen SNIU1-SNIU5 bei unabhängigen Beobachtungen der beiden Observer (Beobachter A und B).....	76
Abbildung 48 paarweiser Vergleich der eSNIU vor Beginn der Chemotherapie (eSNIU1 – 4) sowie danach (R_eSNIU1-4) für jeden der 71 Patienten .....	78
Abbildung 49 Bildbeispiele zweier Patienten mit Rückgang der abgeschätzten standardisierten normalisierten „Iodaufnahme“ (eSNIU) unter Chemotherapie .....	79
Abbildung 50 graphische Darstellung der Ergebnisse aller vier Funktionen .....	81
Abbildung 51 Bild-Beispiele von Patienten im Progress und Gegenüberstellung dieser Patienten mit „Stable-Disease“ oder „Partial Response“ zum Untersuchungszeitpunkt .....	82
Abbildung 52 direkter Paarvergleich der einzelnen errechneten SNIU – Werten für jeden der 22 Patienten .....	84

## **Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1: Staginguntersuchungen bei kolorektalem Karzinom, nach (Schmiegel et al., 2017) .....	10
Tabelle 2: Patientenzahlen .....	35
Tabelle 3: Scanprotokoll, CTDI = CT Dose Index, DLP = Dose-Length-Product .....	36
Tabelle 4: Technische Daten, SOMATOM Definition Flash.....	37
Tabelle 5: Röntgendichte Methanol in Vol% .....	42
Tabelle 6: Intraklassen-Korrelation der Messwerte von Phantom A: CT-Werte (HU) .....	46
Tabelle 7: Intraklassen-Korrelation der Messwerte von Phantom A; „Iodkonzentration“ .....	46
<i>Tabelle 8: ICC Phantom B; CT-Werte (HU) .....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 9: ICC Phantom B; Iodkonzentration .....</i>	<i>49</i>
Tabelle 10: Phantom A 140/80 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle p's < 0,05 .....	50
Tabelle 11: Phantom A Sn140/80 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle p's < 0,05 .....	51
Tabelle 12: Phantom A Sn140/100 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle p's < 0,05 .....	52
Tabelle 13: Phantom B 140/80 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle p's < 0,05 .....	53
Tabelle 14: Phantom B Sn140/80 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle p's < 0,05 .....	54
Tabelle 15: Phantom B Sn140/100 kV; Korrelation von CT-Werten und „Iodkonzentrationen“, alle p's < 0,05 .....	55
Tabelle 16: Phantom A 140/80 kVp; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“, ICC = Intraclass Correlation Coefficient .....	56
Tabelle 17: Phantom A Sn140/80 kV; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“ .....	57
Tabelle 18: Phantom A Sn140/100 kV; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“ .....	58
Tabelle 19: Phantom B 140/80 kVp; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“ .....	59
Tabelle 20: Phantom B Sn140/80 kV; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“ .....	60
Tabelle 21: Phantom B Sn140/100 kV; kalkulierte „Iodkonzentration“ und reale „Iodkonzentrationen“ .....	61
Tabelle 22: Vergleich der „Iodkonzentration“ der Datensätze mit und ohne Zinnfilter.....	70

Tabelle 23: Zweistichproben T-Test;Vergleich der „Iodkonzentration“ der 140/80 kV- und Sn140/80 kV-Daten .....	70
Tabelle 24: Tabelle 31: Zweistichproben T-Test;Vergleich der „Iodkonzentration“ der 140/80 kV- und Sn140/100 kV-Daten .....	71
Tabelle 25: CCC für die SNIU1-SNIU5 .....	75
Tabelle 26 Mittelwert und Standardabweichung der abgeschätzten standardisierten normalisierten „Iodaufnahme“ vor Chemotherapie und nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie .....	78
Tabelle 27: Mittelwerte und Standardabweichungen der abgeschätzten standardisierten normalisierten „Iodaufnahme“ bei Patienten mit Progressive Disease (PD) im Vergleich mit Partial Response (PR) oder Stable Disease (SD) .....	80
Tabelle 28: Mittelwert und Standardabweichungen der eSNIU-Werte der vorletzten und letzten Staging-Untersuchung mit dem Ergebnis „Stable Disease“ vor Feststellung eines Progresses im Sinne einer „Progressive Disease“ (PD) .....	83

## 7 Abkürzungsverzeichnis

3D-VRT	Dreidimensionale Volume Rendering Technique
A.	Arterie
Abb.	Abbildung
B-Bild	zweidimensionales Schnittbild
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CCC	Konkordanz Korrelationskoeffizient
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CNR	contrast-to-noise ratio
CRC	kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
DE-CRC	Dual-Energy kolorektales Karzinom
DECT	Dual-Energy Computertomographie
DEI	Dual-Energy- Index
eSNIU	estimated standardized normalized iodine uptake
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDG PET	Fluordesoxyglukose Positronen-Emissions- Tomographie
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
FOV	field of view
g	Gramm
HCC	Hepatozelluläres Karzinom

HNPCC	hereditäre non-polypöse Kolonkarzinom
HU	Hounsfield unit
ICC	Intraklassenkorellationkoeffizient
keV	Kiloelektronenvolt
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
kVp	Kilovoltage peak
kW	Kilowatt
Lnn.	Lymphonodi
M	Fernmetastasen
mAs	Milliamperesekunde
mGy	Milligray
ml	Milliliter
MLH1	mutL homolog 1
mm	Millimeter
MR, MRI, MRT	Magnetresonanztomographie
MSH2	mutS homolog 2
N	Lymphknoten
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
p	Signifikanzwert
PD	progressive disease
PR	partial response
R	Korrelationskoeffizient

RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
Ref.	Referenzwert
ROI	region of interest
S.	Seite
s.	Sekunde
S3-Leitlinie	Die Leitlinie hat alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen (Logik-, Entscheidungs- und Outcome-Analyse, Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien und regelmäßige Überprüfung).
SD	stable disease
SECT	Single-energy Computertomographie
Sn	Zinn
SNIU	standardized normalized iodine uptake
T	Tumorgröße
TNC	true non contrast
u.A.	und Andere
US	Ultraschall
VNC	Virtual non contrast
VOI	Volume of Interest
Vol%	Volumenprozent
Z	Ordnungszahl

## 8 Literaturverzeichnis

- Agrawal M. D., Pinho D. F., Kulkarni N. M., Hahn P. F., Guimaraes A. R., Sahani D. V. (2014). Oncologic applications of dual-energy CT in the abdomen. *Radiographics*, 34(3), 589-612.
- Amin M. B., Edge S., Greene F., Byrd D. R., Brookland R. K., Washington M. K., Balch C. M. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)*. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer, 93-99.
- Apfaltrer P., Meyer M., Meier C., Henzler T., Barraza J. Jr., Dinter D., Hohenberger P., Schoepf U., Schoenberg S.. (2012). Contrast-enhanced dual-energy CT of gastrointestinal stromal tumors: is iodine-related attenuation a potential indicator of tumor response? *Investigative Radiology*, 47(1), 65–77.
- Arnold M., Sierra M. S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4), 683-691.
- Bartram C. R., Hiddemann W., Huber H. (2010). *Die Onkologie*. 2., aktualisierte Aufl (Springer Verlag Berlin Heidelberg), 894-896.
- Baxa J., Vondráková A., Matoušková T., Růžičková O., Schmidt B., Flohr T., Sedlmair M. (2014). Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response. *European Radiology*, 24(8), 1981–1988.
- Bellomi M., Petralia G., Sonzogni A., Zampino M.G. (2007). CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology*, 244(2), 486–493.
- Bengtsson G., Carlsson G., Hafstrom L., Jonsson P. E. (1981). Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *American Journal of Surgery*, 141(5), 586–589.
- Birth, M. (2010). *Lebermetastasen* (U. Bremen, ed.), 35-39.
- Blake G. M., Fogelman, I. (2007). Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 10(1), 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2006.11.001>.

- Brown, C.L., Hartman, R.P., Dzyubak O.P., Takahashi N. Kawashima A., McCollough C. H., Bruesewitz M.R., Primak A.M., Fletcher J. G. (2009). Dual-energy CT iodine overlay technique for characterization of renal masses as cyst or solid: a phantom feasibility study. *European Radiology*, 19(5), 1289–1295.
- Chandarana H., Megibow A. J., Cohen, B. A., Srinivasan R., Kim D., Leidecker C., Macari, M. (2011). Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with renal masses. *American Journal of Roentgenology*, 196(6), 693–700.
- Chen X., Xu Y., Duan J., Li C., Sun H., Wang W. (2017). Correlation of iodine uptake and perfusion parameters between dual-energy CT imaging and first-pass dual-input perfusion CT in lung cancer. *Medicine*, 96(28).
- Chen Y, Zhang J., Dai J., Feng X., Lu H., Zhou C. (2010). Angiogenesis of renal cell carcinoma: perfusion CT findings. *Abdominal Imaging*, 35(5), 622–628.
- Choie H. (2008). Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *The Oncologist*, 13(2), 4–7.
- Choi H., Charnsangavej C., Faria S. C., Macapinlac H. A., Burgess M. A., Patel, S. R., Chen L. L., Podoloff D. A., Benjamin, R. S. (2007). Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *Journal of Clinical Oncology*, 25(13), 1753–1759.
- Choi, H., Charnsangavej C., Faria, S., Tamm E. P., Benjamin R. S., Johnson M., Macapinlac H. A., Podoloff, D. A. (2004). CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *American Journal of Roentgenology*, 183(6), 1619–1628.
- Cleff, T. (2015). *Deskriptive Statistik und Explorative Datenanalyse* (S. B. Heidelberg, ed.) 37-42.
- De Cecco C. N., Darnell A., Rengo M, Muscogiuri G. Bellini, D. Ayuso C., Laghi A. (2012). Dual-energy CT: oncologic applications. *American Journal of Roentgenology*, 199(5), 98–105.
- Euler A., Obmann M. M., Szucs-Farkas Z., Mileto A., Zaehring C., Falkowski A. L., Schindera, S. T. (2018). Comparison of image quality and radiation dose between split-filter dual-energy images and single-energy images in single-source abdominal CT. *European Radiology*, 28(8), 3405–3412. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5338>



- Fink C. (2011). Liver Imaging. In Springer Berlin Heidelberg (Ed.), *Johnson, Fink, Schönberger, Reiser: Dual Energy CT in clinical practice* (145–156).
- Fischer M. A., Gnannt R., Raptis D., Reiner C. S., Clavien P, Schmidt B., Leschka S., Alkadhi H., Goetti R. (2011). Quantification of liver fat in the presence of iron and iodine: an ex-vivo dual-energy CT study. *Investigative Radiology*, 46(6), 351–358.
- Forghani R., De Man B., Gupta, R. (2017). Dual-energy computed tomography: physical principles, approaches to scanning, usage, and implementation: part 2. *Neuroimaging Clinics*, 27(3), 385-400.
- Fornaro J., Leschka S., Hibbeln D., Butler A., Anderson N., Pache G., Scheffel H., Wildermuth, S., Alkadhi H., Stolzmann P. (2011). Dual-and multi-energy CT: approach to functional imaging. *Insights into Imaging*, 2(2), 149–159.
- Foti G., Faccioli N., Silva R., Oliboni E., Zorzi C., Carbognin, G. (2020). Bone marrow edema around the hip in non-traumatic pain: dual-energy CT vs MRI. *European radiology*, 1-9.
- Fraioli F., Anzidei M., Zaccagna F., Mennini M.L., Serra G., Gori B., Longo F., Catalano C, P. R. (2011). Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy. *Radiology*, 259(2), 574–582.
- Gao S., Zhang Y., Wei W., Li X. T., Li Y. L., Xu M., Zhang, X. P. (2016). Identification of benign and malignant thyroid nodules by in vivo iodine concentration measurement using single-source dual energy CT: a retrospective diagnostic accuracy study. *Medicine*, 95(39).
- Gao X., Zhang Y., Yuan F., Ding B., Ma Q., Yang W., Zhang, H. (2018). Locally advanced gastric cancer: total iodine uptake to predict the response of primary lesion to neoadjuvant chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 144(11), 2207-2218.
- Glazer E. S., Beaty K., Abdalla E. K., Vauthey J. N., Curley S. A., (2010). Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Archives of Surgery*, 145(4), 340-345.
- Goh V., Halligan S., Daley F., Wellsted D. M., Guenther T., Bartram, C. I. (2008). Colorectal tumor vascularity: quantitative assessment with multidetector CT – do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis? *Radiology*, 249(2), 510–517.
- Gordic S., Puipe G. D., Krauss B., Klotz E., Desbiolles L., Lesurtel M., Alkadhi H. (2016). Correlation between dual-energy and perfusion CT in patients with hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 280(1), 78-87.

- Graser A., Becker C. R., Staehler M., Clevert D. A., Macari M. Arndt N., Nikolaou, K., Sommer W., Stief C., Reiser M. F. (2010). Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Investigative Radiology*, 45(7), 399–405.
- Graser A., Johnson T. R.C., Hecht E. M., Becker C. R., Leidecker C., Staehler M., Stief C. G., Hildebrandt H., Godoy M., Finn, M. (2009). Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses: can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images? *Radiology*, 252(2), 433–440.
- Gressner M., Arndt T. (2013). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (Springer Berlin Heidelberg, ed.), 803.
- Grob, D., Smit, E., Oostveen, L.J., Snoeren, M.M., Prokop, M., Schaefer-Prokop, C.M., Sechopoulos, I. and Brink, M., 2019. Image quality of iodine maps for pulmonary embolism: a comparison of subtraction CT and dual-energy CT. *American Journal of Roentgenology*, 212(6), 1253-1259.
- Gruenberger T. (2008). *Therapiemanagement von Lebermetastasen bei Gastrointestinalen Tumoren* (U.-M. Bremen, Ed.) 13-18.
- Guthrie A. J. (2004). Staging and Follow-Up of Colorectal Cancer. In Springer Berlin Heidelberg (Ed.), *A.H. Chapman: Radiology an Imaging of the Colon* (125–133).
- Haggar F. A., Boushey, R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 22(04), 191–197.
- Hamdy A., Ichikawa Y., Toyomasu Y., Nagata M., Nagasawa N., Nomoto Y., Sakuma H. (2019). Perfusion CT to assess response to neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma: initial experience. *Radiology*, 292(3), 628-635.
- Heinemann V., Engel J., Giesen C. (2013). Kolonkarzinom. In W. Zuckerschwerdt Verlag: 2013 (Ed.), *J. Bruns: Manual Gastrointestinale Tumoren* (pp. 164–211).
- Henzler T., Fink C., Schoenberg S., Schöpf. J. (2012). Dual-energy CT: radiation dose aspects. *American Journal of Roentgenology*, 199(5), 16–25.
- Herszenyi L., Barabas L., Miheller P., Tulassay Z. (2015). Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the true impact of the risk. *Digestive Diseases*, 33(1), 52–57. <https://doi.org/10.1159/000368447>

- Heye T., Nelson R. C., Ho L. M., Marin D., Boll D. T. (2012). Dual-energy CT applications in the abdomen. *American Journal of Roentgenology*, 199(5), 64–70.
- Holmes D. (2015). A disease of growth. *Nature*, 521(7551), 2-3. <https://doi.org/10.1038/521S2a>
- Hong S. R., Hur J., Moon Y. W., Han K., Chang S., Kim J. Y., Choi, B. W. (2018). Predictive factors for treatment response using dual-energy computed tomography in patients with advanced lung adenocarcinoma. *European journal of radiology*, 101, 118-123.
- Jegatheeswaran S., Mason J. M., Hancock H. C., Siriwardena A. K. (2013). The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surgery*, 148(4), 385-391.
- Jepperson M. A., Cernigliaro J.G., Ibrahim El-S., Morin R. L., Haley W.E., Thiel D. D. (2015). In vivo comparison of radiation exposure of dual-energy CT versus low-dose CT versus standard CT for imaging urinary calculi. *Journal of Endourology*, 29(2), 141–146.
- Johnson T. R. C., Krauss B., Sedlmair M., Grasruck M., Bruder H., Morhard D., Fink C., Weckbach S., Lenhard M., Schmidt B. (2007). Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *European Radiology*, 17(6), 1510–1517.
- Johnson, T. R. C. (2012). Dual-Energy CT: General Principles. *American Journal of Roentgenology*, 199(5), 3–8.
- Kaatsch P., Spix C., Katalini A., Hentschel S., Luttmann S., Stegmaier C., Waldeyer-Sauerland M., Waldmann A., Caspritz S., Chris M., (2017). Krebs in Deutschland. *Berlin: Robert Koch-Institut Und Die Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland*.
- Karlo C., Lauber A., Götti R. P., Baumüller S., Stolzmann P., Scheffel H., Desbiolles L., Schmidt B., Marincek B., (2011). Dual-energy CT with tin filter technology for the discrimination of renal lesion proxies containing blood, protein, and contrast-agent. An experimental phantom study. *European Radiology*, 21(2), 385–392.
- Kaufmann S., Sauter A., Spira D., Gatidis S., Ketelsen D., Heuschmid M., Claussen C. D., Thomas, C. (2013). Tin-filter enhanced dual-energy-CT: image quality and accuracy of CT numbers in virtual noncontrast imaging. *Academic Radiology*, 20(5), 596–603.
- Kayama R., Fukuda T., Ogiwara S., Momose M., Tokashiki T., Umezawa Y., Asahina A. Fukuda, K., 2020. Quantitative analysis of therapeutic response in psoriatic arthritis of digital joints with Dual-energy CT iodine maps. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.

- Krauss B., Grant K. L., Schmidt B.T., (2015). The importance of spectral separation: an assessment of dual-energy spectral separation for quantitative ability and dose efficiency. *Investigative Radiology*, 50(2), 114–118.
- Krauss B., Schmidt B. (2011). Dual Source CT. In Springer Berlin Heidelberg (Ed.), *Johnson, Fink, Schönberger, Reiser: Dual Energy CT in clinical practice* (11–20)
- Kulinna W. S. (2005). Imaging Features of Hepatic Metastases: CT and MRT. In Springer Berlin Heidelberg (Ed.), *R. Lencioni, D. Cioni, C. Barolozzi: Focal Liver Lesions – Detection, Characterization, Ablation* (275–291).
- Kütting H., Sauer M. J. (2011). *Elementare Stochastik: Mathematische Grundlagen und didaktische Konzepte* (Springer Berlin Heidelberg), 44-45.
- Saber L., Porcu M., Schmidt B., (2015). Dual Energy CT: Basic principles. In Springer Berlin Heidelberg (Ed.), *De Cecco C. N., Laghi A., Schoepf J., Meinel F. G. : Dual Energy CT in Oncology* (1–20).
- Layer G., Kopp A., Müller-Schimpfle M. (2008). Kolorektales Karzinom. In Springer Berlin Heidelberg, *Radiologische Diagnostik in der Onkologie* (61–85).
- Lee S. H., Lee J. M., Kim K. W. , Klotz E., Kim S. H., Lee J. Y., Han J. K., (2011). Dual-energy computed tomography to assess tumor response to hepatic radiofrequency ablation: potential diagnostic value of virtual noncontrast images and iodine maps. *Investigative Radiology*, 46(2), 77–84.
- Lemoine L., Sugarbaker P., Van der Speeten K. (2016). Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World Journal of Gastroenterology*, 22(34), 7692–7707.
- Leng S., Bruesewitz M., Tao S., Rajendran K., Halaweish A. F., Campeau N. G., McCollough C. H. (2019). Photon-counting Detector CT: System Design and Clinical Applications of an Emerging Technology. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 39(3), 729–743.
- Leng S., Shiung M., Ai S., Qu M., Vrtiska T. J., Grant K. L., McCollough, C. H. (2015). Feasibility of discriminating uric acid from non-uric acid renal stones using consecutive spatially registered low-and high-energy scans obtained on a conventional CT scanner. *American Journal of Roentgenology*, 204(1), 92–97.

- Leschka S., Stolzmann P., Baumüller S (2010). Performance of dual-energy CT with tin filter technology for the discrimination of renal cysts and enhancing masses. *Academic Radiology*, 17(4), 526–534.
- Li Y., Shi G., Wang S., Wu R. (2013). Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with VX2 residual tumour in rabbits after radiofrequency ablation. *The British Journal of Radiology*, 86(1029), 20130143.
- Loree J. M., Pereira A. A. L., Lam M., Willauer A. N., Raghav K., Dasari A., Kopetz S. (2018). Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. *Clinical Cancer Research*, 24(5), 1062–1072.
- Lu G. M., Zhao Y.E., Zhang L. J., Schoepf U. J. (2012). Dual-energy CT of the lung. *American Journal of Roentgenology*, 199(5), 40–53.
- Mathlouthi M., Reiser P. (1994). *Sucrose: Properties and Applications* (Springer Science and Business Media, ed.), 201.
- Mattar M. C., Lough D., Pishvaian M. J., Charabaty A. (2011). Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointestinal Cancer Research: GCR*, 4(2), 53–61.
- Messmann, H. (2011). *Gastroenterologie, Klinische* (Georg Thieme Verlag, ed.), 411.
- Meyer M., Hohenberger P., Apfaltrer P., Henzler T., Dinter D. J., Schoenberg S. O., Fink C. (2013). CT-based response assessment of advanced gastrointestinal stromal tumor: dual energy CT provides a more predictive imaging biomarker of clinical benefit than RECIST or Choi criteria. *European Journal of Radiology*, 82(6), 923–928.
- Meyer M., Nelson R. C., Vernuccio F., González F., Farjat A. E., Patel B. N., Marin D. (2019). *Virtual unenhanced images at dual-energy CT: influence on renal lesion characterization*. *Radiology*, 291(2), 381-390.
- Morgan B., Thomas A. L., Dreves J. (2003). Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of PTK787/ZK 222584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, in patients with advanced colorectal cancer and liv. *Journal of Clinical Oncology*, 21(21), 3955–3964.
- Mortimer, C. E., Müller U. (2007). *Chemie: das Basiswissen der Chemie* (G. T. Verlag, ed.) 203-204.

- Müller F. C., Børgesen H., Gosvig K., Rodell A., Booz C., Schmidt B., Boesen M. (2019). *Optimising dual-energy CT scan parameters for virtual non-calcium imaging of the bone marrow: a phantom study. European radiology experimental*, 3(1), 1-8.
- Naruto, N., Itoh, T. and Noguchi, K., 2018. Dual energy computed tomography for the head. *Japanese journal of radiology*, 36(2), 69-80.
- Nielke M. C., Bipat S., Stoker J. (2010). Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*, 257(2), 674-684.
- Noda, Y., Goshima, S., Miyoshi, T., Kawada, H., Kawai, N., Tanahashi, Y., & Matsuo, M. (2018). Assessing chemotherapeutic response in pancreatic ductal adenocarcinoma: histogram analysis of iodine concentration and CT number in single-source dual-energy CT. *American Journal of Roentgenology*, 211(6), 1221-1226.
- Ondracek, G. (1994). *Werkstoffkunde: Leitfaden für Studium und Praxis* (Expert Verlag, ed.) 206.
- Owen J.W., Fowler K.J., Doyle M.B., Saad N.E., Linehan D.C., Chapman W.C (2016). Colorectal liver metastases: disappearing lesions in the era of Eovist hepatobiliary magnetic resonance imaging. *HPB(Oxford)*, 18(3), 296–303
- Park S.Y., Kim C.K., Park. B. K. (2014). Dual-energy CT in assessing therapeutic response to radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *European Journal of Radiology*, 83(2), 73–79.
- Petersen R. K., Hess S. , Alavi A., Hoilund-Carlsen P. F. (2014). Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 4(5), 471.
- Pier P., Mainenti F., Romano L., Pizzuti S., Segreto G., Storto L., Mannelli M., Imbriaco L. (2015). Non-invasive diagnostic imaging of colorectal liver metastases. *World Journal of Radiologie*, 28(7), 157–169.
- Pietrobelli A., Formica C., Wang Z., Heymsfield, S. B. (1996). Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *The American Journal of Physiology*, 271(6 Pt 1), 941-951.

- Primak A. N., Giraldo J. C. R., Eusemann C. D., Schmidt B., Kantor B., Fletcher J. G., McCollough C. H. (2010). Dual-source dual-energy CT with additional tin filtration: dose and image quality evaluation in phantoms and in vivo. *American Journal of Roentgenology*, 195(5), 1164–1175.
- Rajiah P., Parakh A., Kay F., Baruah D., Kambadakone A. R., Leng, S. (2020). Update on Multienergy CT: Physics, Principles, and Applications. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 40(5), 1284–1308.
- Razak H. R. A., Rahmat S. M. S. S., Saad W. M. M. (2013). Effects of different tube potentials and iodine concentrations on image enhancement, contrast-to-noise ratio and noise in micro-CT images: a phantom study. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 3(5), 256–261.
- Ren Y., Fleischmann D., Foygel K., Molvin L., Lutz A., M. Koong A. C., Jeffrey R. B., Tian L., Willmann J. K. (2012). Antiangiogenic and radiation therapy: early effects on in vivo computed tomography perfusion parameters in human colon cancer xenografts in mice. *Investigative Radiology*, 47(1), 25–32.
- Ren L., Zheng B., Liu H. (2018). Tutorial on X-ray photon counting detector characterization. *Journal of X-Ray Science and Technology*, 26(1), 1–28.
- Robert Koch Institut. (2016). RKI - Krebsregisterdaten: Darmkrebs. [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs\\_node.html](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html) (Zugriff am 18.02.16)
- Ruers T. J. M. Wiering B., and van der Sijp J R. M., Roumen R. M., de Jong K. P., Comans E. F., Pruijm, J., Dekker H. M., Krabbe P. F. M., Oyen W. J. (2009). Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with 18F-FDG PET: a randomized study. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(7), 1036-1041.
- Rafaelsen S.R., A. Jakobsen, S3-Leitlinie - Kolorektales Karzinom: Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patientby-patient analysis. *Colorectal Dis*, 2011. 13(4): p. 420-5
- Sachs L., Hedderich J. (2006). *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R* (Springer Berlin Heidelberg) 74-75.
- Sahani D.V., Kalva S.P., Hamberg L.M., Hahn P.F., Willett C.G., Saini S., Mueller P.R., (2005). Assessing Tumor Perfusion and Treatment Response in Rectal Cancer with Multisection CT: Initial Observations. *Radiology*, 234(3), 785–792.

- Schmiegel W., Buchberger B., Follmann M., Graeven U., Heinemann V., Langer T., (2017). S3-Leitlinie - Kolorektales Karzinom. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 55(12), 1344–1498. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121106>
- Schmoll H.-J., Arnold D. (2006). Kolorektales Karzinom. In Schmoll H.-J. Höffken K., Possinger K. (Hrsg.): *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie. Vierte, völlig überarbeitete und erweiterte Auflage*, Springer Berlin Heidelberg (p. S.3787-3937).
- Schwarz F., Nance J. W. J., Ruzsics B., Bastarrika G., Sterzik A., Schoepf, U. J. (2012). Quantification of coronary artery calcium on the basis of dual-energy coronary CT angiography. *Radiology*, 264(3).
- Sedlacek, H.-H. (2013). *Onkologie-die Tumorerkrankungen des Menschen: Entstehung, Abwehr und Behandlungsmöglichkeiten* (Walter de Gruyter, Ed.) 779-796.
- Simonetti G. (1999). Computed Tomography of Liver Metastases. In S. H. Berlin (Ed.), *Bartolozzi C., Lencioni R.: Liver Malignancies-Diagnostic and interventional Radiology* (pp. 185–202).
- Skougaard K., Johannesen H. H., Nielsen D., Schou J. V., Jensen B., Høgdall E. V. S., Hendel, H. W. (2014). CT versus FDG-PET/CT response evaluation in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. *Cancer Medicine*, 3(5), 1294–1301.
- Sommer W. H., Graser A., Becker C. R., Clevert D. A., Reiser M. F., N. Konstantin, Johnson T. R. C. (2010). Image quality of virtual noncontrast images derived from dual-energy CT angiography after endovascular aneurysm repair. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 21(3), 315–321.
- Soyer P., Pocard M., Boudiaf M., Abitbol M., Hamzi L., Panis Y., Valleur P., Rymer R. (2004). Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathologic findings. *Radiology*, 213(2), 413–420.
- Stiller W., Skornitzke S., Fritz F., Klauss M., Hansen J., Pahn G., Grenacher L., K. H. (2015). Correlation of quantitative dual-energy computed tomography iodine maps and abdominal computed tomography perfusion measurements: are single-acquisition dual-energy computed tomography iodine maps more than a reduced-dose surrogate of conventional compute. *Investigative Radiology*, 50(10), 703–708.



- Stolte M., Rüschoff J., Klöppel G. (2013). *Verdauungstrakt und Peritoneum*. Springer, 3. Aufl. (Springer Berlin Heidelberg, Ed.) 612-694.
- Stolzmann P., Götti R. (2011). Dual-Energy-CT. In S. H. Berlin (Ed.), *W. Alkadhi, H., Leschka S., Stolzmann P., Scheffel H.: Wie funktioniert CT: Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie* (166–170).
- Stolzmann P, Leschka S, Scheffel H., Rentsch K., Baumüller S., Desbiolles L., Schmidt B., Marincek B., Alkadhi H. (2010). Characterization of Urinary Stones With Dual-Energy CT: Improved Differentiation Using a Tin Filter. *Investigative Radiology*, 45(1), 1–6.
- Stolzmann P., Frauenfelder T., Pfammatter T., Peter N., Scheffel H., Lachat M., Schmidt B., Marincek B., Alkadhi H., Schertler T. (2008). Endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: detection with dual-energy dual-source CT. *Radiology*, 249(2), 682–691.
- Swensen S. J., Brown L. R., Colby T. V., Weaver A. L., Midthun D. E. (1996). Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. *Radiology*, 201(2), 447–455.
- Szucs-Farkas Z., Verdun F. R., von Allmen G., Mini R. L., Vock P. (2008). Effect of X-ray tube parameters, iodine concentration, and patient size on image quality in pulmonary computed tomography angiography: a chest-phantom-study. *Investigative Radiology*, 43(6), 374–381.
- Teleky B. (2011). *Das metastasierte kolorektale Karzinom* (Uni-Med Bremen, Ed.) 22-37.
- Thorsten R. C. Johnson. (2009). Dual-Energy CT – Technical Background. In *Reiser, Becker, Nikolaou, Glazer: Multislice CT, third revised Edition* (Springer Berlin Heidelberg), 65–74.
- Thorsten R.C. Johnson, Kallender W.A. (2011). Physical Background. In Springer Berlin Heidelberg (Ed.), *Johnson, Fink, Schönberger, Reiser: Dual Energy CT in clinical practice* (3–10).
- Tirumani S. H., Kim K. W., Nishino M., Howard S. A., Krajewski K. M., Jagannathan J. P., Shinagare A. B. (2014). Update on the role of imaging in management of metastatic colorectal cancer. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 34(7), 1908–1928.
- Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., Arnold D. (2014). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 25 Suppl 3, 1-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu260>

- Van de Wiele C., Mae A., Brugman E., D'Asseler Y., De Spiegeleer B., Mees G., Stellamans K. (2012). SIRT of liver metastases: physiological and pathophysiological considerations. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(10), 1646–1655. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2189-6>
- van der Wal G. E., Gouw A. S. H. , Kamps J., Moorlag H. E., Bulthuis M. L. C., Molema G., de Jong K. P. (2012). Angiogenesis in synchronous and metachronous colorectal liver metastases: the liver as a permissive soil. *Annals of Surgery*, 255(1), 86-94.
- Vandenbroucke F., Van Hedent S., Van Gompel G., Buls N., Craggs G., Vandemeulebroucke J., Ros P. R., de Mey J. (2015). Dual-energy CT after radiofrequency ablation of liver, kidney, and lung lesions: a review of features. *Insights Imaging*, 6(3), 363–379.
- Wang L., Liu B., Wu X.W., Wang J., Zhou Y., Wang W.Q., Zhu X.H., Yu Y.Q., Li X.H., Zhang S., (2012). Correlation between CT attenuation value and iodine concentration in vitro: discrepancy between gemstone spectral imaging on single-source dual-energy CT and traditional polychromatic X-ray imaging. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 56(4), 379–383.
- Weiß, C. (2005). *Basiswissen Medizinische Statistik* (S. B. Heidelberg, Ed.) 55-57, 253-255.
- Wenli C., Se Hyung K., June-Goo L. Yoshida H. (2013). Informatics in radiology: dual-energy electronic cleansing for fecal-tagging CT colonography. *Radiographics*, 33(3), 891–912.
- WHO. (2018). GLOBOCAN. estimate cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2018. [Cancer Today \(iarc.fr\)](http://www.iarc.fr)
- Xie Q.,Zhang J., Wu P.-H.,Jiang X. Q. Chen S. L., Wang Q. L. Xu J., Chen G. D., Deng J.H. (2005). Bladder transitional cell carcinoma: correlation of contrast enhancement on computed tomography with histological grade and tumour angiogenesis. *Clinical Radiology*, 60(2), 215–223.
- Yeh B. M., Shepherd J. A, Wang Z. J., Teh H.S. (2009). Dual-Energy and Low-kVp CT in the Abdomen, American Journal of Roentgenology. *American Journal of Roentgenology*, 193(1), 47–54.
- Zeile M., Schuler M., Pu Tun P., Dudeck R. (2009). Überlegenheit der Choi-Kriterien bei der Beurteilung von Patienten mit metastasiertem Gist unter Zweitlinientherapie mit Sunitinib. Eine Gegenüberstellung von Choi-, RECIST-und WHO Kriterien. *Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*, 128(1), 226–228.

Zhang L. J., Wu, S., Wang M. Lu Li, Chen Bo. Jin L., Wang J., Larson A. C., Lu G. M. (2012). Quantitative dual energy CT measurements in rabbit VX2 liver tumors: Comparison to perfusion CT measurements and histopathological findings. *European Journal of Radiology*, 81(8), 1766–1775.

## 9 Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei Prof. Dr. Wieland H. Sommer und PD Dr. Florian Schwarz, sowohl für die Überlassung dieser Fragestellung als auch für die stetige und konstruktive Unterstützung in allen Belangen, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner lieben Ehefrau Marina Haindl, die mir während meiner ganzen Ausbildungszeit geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, Ursula und Otmar Haindl, für die Unterstützung, Motivation und das Verständnis in jeder Lebenslage.

**10 Lebenslauf**

## 11 Anhang

### 11.1 Projektskizze zur Beantragung einer Unbedenklichkeitsbescheinigung durch die Ethikkommission der LMU München

Klinik für Diagnostische und Interventionelle  
Radiologie und Neuroradiologie

KLINIKUM AUGSBURG 

#### **PROJEKTSKIZZE**

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.*

**1. Titel des Forschungsvorhabens:**

„Quantitative Assessment of iodine uptake in hepatic metastases of colorectal cancer based on Dual-Energy CT acquisitions.“

„Quantifizierung der Iodaufnahme in hepatischen Filiae bei kolorektalem Karzinom basierend auf Staging CT-Untersuchungen in Dual-Energy-Technik.“

**2. Antragsteller:**

**Professor Dr. Wieland H. Sommer**

Oberarzt

Klinik und Poliklinik für Radiologie

Klinikum der LMU München

Marchioninistraße 15

81377 München

Tel.: 089 - 4400 - 73620

Fax.: 089 - 4400 - 73820

[Wieland.Sommer@med.uni-muenchen.de](mailto:Wieland.Sommer@med.uni-muenchen.de)

**PD Dr. Florian Schwarz**

Oberarzt

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie

Klinikum Augsburg, akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München

Stenglinstraße 2

86156 Augsburg

Tel.: 0821 - 400 - 2441

Fax.: 0821 - 400 - 3312

[Florian.Schwarz@klinikum-augsburg.de](mailto:Florian.Schwarz@klinikum-augsburg.de)

Mitantragsteller:

**Markus Haindl**

Assistenzarzt an den Kreiskliniken Altötting-Burghausen (Weiterbildung Innere Medizin)

Medizinische Klinik 1 Vinzenz-von-Paul Straße 10 84503 Altötting

**3. Monozentrische oder Multizentrische Studie und Studienzentrum:**

Monozentrische Studie an der LMU München

Verantwortlicher Leiter der klinischen Einrichtung:

Prof. Dr. habil. Jens Ricke Klinik und Poliklinik für

Radiologie Klinikum der Universität München

Marchioninistraße 15 81377 München

**4. Studienbedingte Belastungen:**

keine (rein retrospektive Auswertung im Rahmen der klinischen Routineversorgung bereits angefertigter CT-Datensätze)

**5. Wissenschaftliche Angaben zum Forschungsvorhaben**

**5.1. Fragestellung und Studienziel:**

Ziel dieser Studie ist es, retrospektiv zu untersuchen, ob die in Dual-Energy-CT-Datensätzen quantifizierbare Iodaufnahme in hepatischen Metastasen des kolorektalen Karzinoms bzw. deren Veränderung während einer Chemo-Therapie mit dem morphologischen Ansprechen (also einer Größenzunahme oder -abnahme) korreliert oder prädiktiven Wert für das Ansprechen und den Verlauf aufweist.

### 5.2. Hintergrund:

Mit weit über einer Million jährlichen Neuerkrankungen weltweit ist das kolorektale Karzinom bei Frauen das zweit- und bei Männern das dritthäufigste Malignom (Torre et al. 2015). Obwohl die diversen jeweils national implementierten Screeningprogramme zu einer leichten Verbesserung des Outcomes beigetragen haben (Torre et al. 2015), beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate in westlichen Nationen nur knapp unter 65% und in Entwicklungsländern deutlich unter 50% (Brenner et al. 2014).

Ungefähr 20% der Patienten weisen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lebermetastasen auf (synchrone Metastasierung) und weitere 25 - 35% entwickeln Lebermetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung (metachrone Metastasierung)(Leufkens et al. 2011). Die chirurgische Entfernung des Primarius sowie ggf. sämtlicher Lebermetastasen ist derzeit die einzige kurative Therapieoption.

Sobald die Diagnose des kolorektalen Karzinoms histologisch gesichert ist, muss eine stringente Ausbreitungsdiagnostik (Staging) erfolgen, um die optimale Behandlung jedes einzelnen Patienten sicherzustellen. Fernmetastasen (i.e. M1, meist in der Leber) haben dabei den deutlichsten Einfluss auf die Prognose und sind das notwendige (und hinreichende) Kriterium einer Erkrankung im Stadium IV des AJCC (American Joint Committee on Cancer) Staging Systems.

Nationale Guidelines unterscheiden sich in der Empfehlung für das M-Staging: Während NCCN (national comprehensive cancer network) Guidelines eine Kontrastmittel-unterstützte CT-Untersuchung von Thorax und Abdomen bei allen Patienten anführen, empfehlen die deutschen Guidelines bei Colon-CA zunächst eine sonographische Untersuchung der Leber und Schnittbildgebung nur im Falle von Auffälligkeiten in der Sonographie (Pox et al. 2013). Nur beim Rektum-CA wird die CT-Untersuchung des Abdomens routinemäßig empfohlen.





Eine der jüngeren technischen Entwicklungen der Computertomographie stellt die Dual-Energy Akquisitionstechnik dar. Dabei werden zwei unterschiedliche Datensätze desselben Scan-bereichs angefertigt, wobei sich die jeweils verwendete Röntgenstrahlung durch Wahl einer unterschiedlichen Röhrenspannung im Energiespektrum unterscheidet (z.B. 120/100 kV) (Johnson et al. 2007). Indem beide Datensätze mit jeweils halber Dosis angefertigt werden, kann dies ohne zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten durchgeführt werden. Die differentielle Information über die Absorption bei den unterschiedlichen Energiespektren kann dafür genutzt werden, die Iodverteilung innerhalb des Scanvolumens selektiv darzustellen und zu quantifizieren. Ebenso ist es möglich, den Iodanteil zu subtrahieren und ein sog. „virtuelles Nativbild“ zu erzeugen (Schwarz et al. 2012).

### **5.3. Studiendesign und Auswertungsprinzip:**

Im Rahmen dieses Projekts sollen bis zu 300 Dual-Energy-CT-Datensätze (Scanrange: Thorax und Abdomen) von Patienten mit kolorektalem Karzinom und gesicherter hepatischer Filialisierung retrospektiv ausgewertet werden. Diese sind im Zeitraum 09/2011 - 09/2013 als Untersuchungen zum onkologischen Staging am ehem. Institut für Klinische Radiologie (Direktor: Professor Reiser) im Rahmen der klinischen Routineversorgung dem damals üblichen Untersuchungsprotokoll folgend angefertigt worden.

#### **Das Projekt umfasst deshalb:**

- Die (auch Software-basierte) Erhebung diverser quantitativer und semiquantitativer und Parameter zur morphologischen Charakterisierung der Leber sowie möglicher Herdläsionen der Leber.
- Die (auch Software-basierte) Erhebung diverser quantitativer, semiquantitativer und qualitativer Bildqualitätsparameter zur Beschreibung der subjektiven und objektiven Bildqualität sowie Charakterisierung der Verteilung der CT-Dichtewerte in den jeweiligen Gesamtdatensätzen sowie in beliebigen Teilvolumina der einzelnen Datensätze.



- Die mehrfache sowie die wiederholte Erhebung dieser Parameter durch einen oder mehrere ärztliche Mitarbeiter zur Bestimmung der methodischen Reproduzierbarkeit.

**5.3.1. Einschlusskriterien:**

Retrospektive Auswertung von bereits archivierten, medizinisch indizierten CT-Untersuchungen des Abdomens, die mittels eines üblichen CT-Protokolls in Dual-Energy-Akquisitionstechnik durchgeführt wurde.

**5.3.2. Ausschlusskriterien:**

nicht relevant

**5.3.3. Abbruchkriterien:**

nicht relevant

**5.3.4. Vorgehen, wenn ein Patient aus der Studie ausscheidet/ausscheiden muss:**

nicht relevant

**5.3.5. Fallzahlschätzung und Auswertungsprinzip:**

Es sollen 300 bereits im Rahmen der klinischen Routine angefertigte CT-Datensätze ausgewertet werden.

**5.3.6. Studiendauer:**

Die Studie soll nach Bescheinigung der ethischen Unbedenklichkeit durch die Ethikkommission beginnen. Für die Durchführung einer Studie wird ein Zeitraum von etwa 4 Monaten erwartet.

**6. Diskussion der ethisch-rechtlichen Probleme:**

Ethisch-rechtliche Probleme entstehen nicht, da es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt. Die Patientendaten werden in vollständig und irreversibel anonymisierter Form verwendet. Ein Einschluss Nichteinwilligungsfähiger sowie Minderjähriger ist nicht vorgesehen. Schwerwiegende Ereignisse sind nicht zu erwarten, da es

sich um eine retrospektive Auswertung von bereits erhobenen Daten in anonymisierter Form handelt.

## **7. Datenschutz:**

Wir gehen davon aus, dass die beantragte Studie nur begonnen werden kann, wenn die Ethikkommission die Unbedenklichkeit bescheinigt.

### **7.1. Datenumfang:**

Sowohl aus der Bildgebung als auch aus den klinischen und epidemiologischen Daten werden nur diejenigen Befunde herangezogen, die in der klinischen Routine erhoben wurden. Es werden keine zusätzlichen Daten erhoben.

#### **7.1.1. Bilddaten:**

Insgesamt sollen 300 CT-Datensätze untersucht werden, die bereits im Rahmen der klinischen Routineversorgung bei Patienten mit gesicherter hepatischer Filialisierung bei kolorektalem Karzinom im Zeitraum 09/2011 - 09/2013 angefertigt worden sind. Diese Datensätze schließen zusätzlich sämtliche routinemäßig gespeicherte Daten zur genauen technischen Scandurchführung sowie zur Strahlendosis ein.

#### **7.1.2. Epidemiologische Daten und medizinische Vorgeschichte:**

Für die beantragten 300 CT-Datensätze ist zusätzlich der Miteinbezug bereits erhobener epidemiologischer Daten erforderlich (Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körpergröße) sowie - wo verfügbar - Daten über die medizinische Vorgeschichte und den Verlauf unter Therapie. Dies ermöglicht einerseits eine bessere Beschreibung der Patientenkohorte, andererseits werden dadurch Subgruppenanalysen möglich.

#### **7.1.3. Klinische und Laborchemische Daten:**

Klinische und laborchemische Daten sind für die geplante Studie nur in dem Maße erforderlich, in dem Sie die Indikation für die diagnostische CT-Untersuchung begründen.

## **7.2. Datenanonymisierung und Datenhandling:**

Sämtliche personalisierte Daten werden vor der Auswertung ausnahmslos, vollständig und irreversibel durch einen der Studienärzte anonymisiert. Eine Zuordnung der Patientennamen ist ab diesem Zeitpunkt technisch nicht mehr möglich. Weitere Daten könnten dann nicht mehr in die Auswertung mit einbezogen werden.

Bei den Bilddaten ermöglicht das DICOM-Format eine unkomplizierte irreversible Anonymisierung, entsprechende Anonymisierungsfunktionen sind in den gängigen Softwarelösungen integriert (Syngo-Via, Siemens Healthineers, Siemens AG, Deutschland). Somit können vollständig anonymisierte Datensätze aus dem zentralen Bilddatenarchiv der Klinik exportiert werden.

Ein Studienarzt wird die Bilddaten sowie die relevanten epidemiologischen Daten vor Beginn der Auswertung irreversibel anonymisieren. Sämtliche weitere Auswertungsschritte werden lediglich an anonymisierten Patientendaten durchgeführt, die nicht mehr individuellen Patienten zugeordnet werden können.

Im Verlauf der gesamten Studie werden nur Studienärzte Zugriff auf die anonymisierten Daten haben. Für die statistische Auswertung wird ggf. ein Biostatistiker hinzugezogen, dem dann Zugriff auf einen Teil der anonymisierten Daten gewährt werden müsste. Eine anderweitige Beteiligung von nicht-ärztlichen Mitarbeitern findet zu keinem Zeitpunkt statt.

Alle Daten werden in Form einer verschlüsselten Excel-Tabelle gespeichert. Diese Tabelle wird auf einem zugangsgeschützten Rechner in einem zugangsgeschützten Raum der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU München gespeichert.

Mögliche Ergebnisse sollen in einer einschlägigen internationalen Fachzeitschrift veröffentlicht werden. Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewahrt.

#### **8. Versicherung:**

Entfällt, da keinerlei studienbezogene Eingriffe erfolgen. Es handelt sich um eine rein retrospektive Beobachtungsstudie. Ein studienbedingtes Risiko für die Patienten besteht nicht.

**9. Finanzierung und Honorierung:**

Nicht relevant. Es handelt sich um einen *Investigator Initiated Trial* ohne Sponsor. Es erfolgt keine Honorierung von Probanden.

**10. Aufwandsentschädigung für die Ethikkommission:**

Für die Bescheinigung der ethischen Unbedenklichkeit bitten wir, uns die üblichen Kosten in Rechnung zu stellen. Beide Antragsteller sind an der LMU habilitiert.

**11. Erklärung, dass die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in der derzeit gültigen Fassung berücksichtigt werden:**

Wir erklären, dass die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in der derzeit gültigen Fassung berücksichtigt werden.

Für Rückfragen zu der geplanten Studie stehen wir Ihnen jederzeit telefonisch (0821-400-2441) oder per Email zur Verfügung.

Wir bedanken uns schon jetzt vielmals für Ihre Unterstützung in dieser Sache und verbleiben

Mit freundlichen Grüßen, Ihre

München, 31.10.2017

Ort Datum

Prof. Dr. Wieland H. Sommer

PD Dr. Florian Schwarz

*Wieland.Sommer@med.uni-muenchen.de*

*Florian.Schwarz@klinikum-augsburg.de*

UB-2017-LMU-01

Version 1 - 29.10.17

8 von 9



im Namen aller Antragsteller.

Referenzen:

Brenner, H., Kloor, M. & Pox, C.P., 2014. Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, 383(9927), pp.1490 -1502.

Johnson, T.R.C. et al., 2007. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *European radiology*, 17(6), pp.1510-1517.

Leufkens, A.M. et al., 2011. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: a systematic review. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 46(7-8), pp.887-894.

Pox, C. et al., 2013. [S3-guideline colorectal cancer version 1.0]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 51(8), pp.753-854.

Schwarz, F. et al., 2012. Quantification of coronary artery calcium on the basis of dual-energy coronary CT angiography. *Radiology*, 264(3).

Torre, L.A. et al., 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), pp.87-108.

## 11.2 Positiver Bescheid der Ethikkommission der LMU München über die Unbedenklichkeit der vorliegenden Untersuchung



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Prof. Dr. Wieland Sommer  
Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum der Universität München  
Klinikum Großhadern  
81377 München

Vorsitzender:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Telefon+49 (0)89 440055191  
Telefax+49 (0)89 440055192  
Ethikkommission@  
med.uni-muenchen.de  
[www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de](http://www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de)

Anschrift:  
Pettenkoferstr. 8a  
D-80336 München

12.12.2017 Hb /sc

Projekt Nr: **17-840 UE** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

### Unbedenklichkeitsbescheinigung

Projekt: Quantitative Assessment of Iodine Uptake in hepatic metastases of colorectal cancer based on Dual- Energy CT acquisitions  
Antragsteller: Prof. Dr. Wieland Sommer, Institut für Klinische Radiologie, Klinikum der Universität München, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrter Herr Prof. Sommer,

haben Sie besten Dank für Ihr Schreiben (e-mail) vom 05.12.2017, mit dem Sie um eine Stellungnahme zum o.g. Projekt bitten.

Da Sie Ihre Untersuchungen nur retrospektiv anhand von Datensätzen durchführen, die irreversibel anonymisiert sind, d. h. dass auch den Bearbeitern kein Rückschluss auf die personenbezogenen Daten der Probanden möglich ist, besteht keine Beratungspflicht durch die Ethikkommission.

Für Ihre Untersuchungen wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Vorsitzender der Ethikkommission

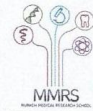
Mitglieder der Kommission:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. C. Belka, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. St. Endres, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczeny, Prof. Dr. A. Gerbes, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. Ch. Heumann, Prof. Dr. V. Klaus, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. A. Nassehi, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. I. Saake, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. A. Spickhoff, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. C. Wendtner, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

## 11.3 Eidesstattliche Versicherung



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



### Eidesstattliche Versicherung

**Haindl Markus**

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel  
**Dual-Energy Akquisitionstechnik bei CT-Staging-Untersuchungen von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Mettenheim den 12.02.2022**

Ort, Datum

**Markus Haindl**

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

März 2020