



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG

MED

MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
Bereich Nuklearmedizin

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Anwendungen des Bone Scan Index jenseits des Standards

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

vorgelegt von

Jan Wüstemann

aus Neubrandenburg

Magdeburg 2021

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	11
Abbildungsverzeichnis	12
1 Einführung	13
1.1 Einleitung	13
1.1.1 Ziele dieser Arbeit	13
1.1.2 Aufbau dieser Arbeit	14
1.2 Planare Skelettszintigraphie	15
1.2.1 Indikation	15
1.2.1.1 Maligne Erkrankungen	15
1.2.1.2 Nichtmaligne Erkrankungen	15
1.2.2 Tracer	16
1.2.3 Ablauf einer Skelettszintigraphie	16
1.2.4 Kontraindikationen	17
1.2.5 Detektion von Knochenmetastasen	17
1.2.5.1 Planare Szintigraphie	17
1.2.5.2 Zusätzliche SPECT oder SPECT/CT	18
1.3 Physikalische und technische Aspekte	18
1.3.1 Physikalische Eigenschaften des Radionuklids Tc-99m	18
1.3.2 Szintillationsdetektor	19
1.3.3 Halbleiterdetektor	20
1.4 Bone Scan Index	22
1.4.1 Motivation	22
1.4.2 Einführung des Bone Scan Index	22
1.4.3 Automatischer Bone Scan Index	22

1.4.4	Übersicht über publizierte Daten zum Bone Scan Index	23
1.4.4.1	Studien zum Prostatakrebs	23
1.4.4.2	Studien zu anderen Krebsarten und Diagnosen	26
1.4.5	Weitere Ansätze zur Quantifizierung von Skelettszintigraphien . . .	27
1.5	Formulierung der Hypothesen	27
1.5.1	Untersuchung 1: Einfluss der Tumorentität	28
1.5.2	Untersuchung 2: Vergleich der Detektionstechnologien	28
2	Material und Methoden	30
2.1	Aufnahmeprotokoll	30
2.1.1	Applizierter Tracer und applizierte Aktivität	30
2.1.2	Verwendete Kamerasysteme	30
2.1.3	Vergleich der Detektoren und Kollimatoren	31
2.2	Bestimmung des Bone Scan Index (BSI)	32
2.2.1	Mathematische Definition des BSI	32
2.2.2	Verwendete Software	32
2.2.3	Automatischer BSI als diagnostischer Test	34
2.2.4	Anzahl der Läsionen als Surrogatparameter	35
2.2.5	Weitere Ausgabeparameter	35
2.2.5.1	Generalisierter BSI	35
2.2.5.2	Count-Statistik	35
2.3	Untersuchung 1: Einfluss der Tumorentität	36
2.3.1	Auflistung aller Skelettszintigraphien	36
2.3.2	Auslesen der Parameter mit der Software	37
2.3.3	Auswahlkriterien für die Selektion der Daten	37
2.3.4	Statistik	40
2.3.4.1	Deskriptive Statistik	41
2.3.4.2	Receiver Operating Characteristic	41
2.3.4.3	Fläche unter der Kurve	43
2.3.4.4	Verwendete Statistiksoftware	43
2.4	Untersuchung 2: Vergleich der Detektionstechnologie	43
2.4.1	Untersuchte Kohorte	44
2.4.2	Vergleichende Analyse	44
2.4.2.1	Vergleich des automatischen BSI	45
2.4.2.2	Vergleich des korrigierten BSI	45
2.4.2.3	Vergleich des generalisierten BSI	46

2.4.3	Statistik	46
2.4.3.1	Vergleich von BSI-Werten	46
2.4.3.2	Vergleich der Count-Statistik	46
3	Ergebnisse	48
3.1	Untersuchung 1: Einfluss der Tumorentität	48
3.1.1	Bone Scan Index zur Unterscheidung einer M0- und M1-Situation	48
3.1.2	Bone Scan Index als diagnostischer Test	49
3.1.3	ROC-Analyse zur Verbesserung der Testgüte	49
3.1.3.1	Vergleich der Surrogatparameter BSI und Hotspots	51
3.1.3.2	Maximierung des Youden-Index	51
3.1.3.3	Minimierung des Abstandes zum Punkt maximaler Sensitivität und Spezifität	53
3.1.4	Einfluss des verwendeten Scanners	54
3.1.5	Einfluss von SPECT(/CT) auf den ärztlichen Befund	55
3.2	Untersuchung 2: Vergleich der Detektionstechnologie	56
3.2.1	Vorhersagbarkeit einer metastasierten Erkrankung	56
3.2.2	Mehrstufige Analyse des BSI und der Anzahl der Hotspots	57
3.2.2.1	Automatischer BSI	57
3.2.2.2	Korrigierter BSI	58
3.2.2.3	Generalisierter BSI	59
3.2.3	Projektionsspezifische Analyse	60
3.2.4	Regionsspezifische Analyse	61
3.2.5	Count-Statistik	62
4	Diskussion	63
4.1	Untersuchung 1: Einfluss der Tumorentität	63
4.2	Untersuchung 2: Vergleich der Detektionstechnologie	68
4.3	Einschränkungen der angewendeten Methodik	71
4.3.1	Fehlender Zugriff auf ANN-Werte	71
4.3.2	Einfluss der Variabilität des Aufnahmeprotokolls in der klinischen Routine	72
4.3.3	Einfluss des verwendeten Radiopharmakons	72
4.4	Ausblick	73
5	Zusammenfassung	75
	Literaturverzeichnis	76

Inhaltsverzeichnis

Publikationen	83
Danksagung	85
Ehrenerklärung	86
Lebenslauf	87

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Wüstemann, Jan

Anwendungen des Bone Scan Index jenseits des Standards. – 2021 –

95 Bl., 12 Abb., 26 Tab.

Kurzreferat

Der Bone Scan Index ist ein Parameter zur Quantifizierung des Volumensanteils der Knochenmetastasierung anhand einer planaren Skelettszintigraphie. In dieser Arbeit wird abweichend der Standardanwendung beim Prostatakrebs zwei Fragestellungen mittels softwarebasierten, automatischen BSI untersucht: Bei einer systematischen, entitätsspezifischen Analyse von 951 Bildgebungen zeigte die BSI-Methode neben Prostatakrebs (SN 92,2 %, SP 68,1 %) vergleichbare Ergebnisse u. a. beim Brustkrebs (SN 86,2 %, SP 75,3%) und HCC (SN 80,0 %, SP 72,7%). Ein dabei niedriger PPV wurde durch Einführung entitätsspezifischer Cutoffs teilweise ausgeglichen. Eine geringere Genauigkeit ergab sich beim Lungenkrebs (SN 62,5 %, SP 70,5%). Bei einem durchweg hohen NPV von über 90 % eignet sich der BSI v. a. zur Ausschlussdiagnostik. Im Weiteren dient die BSI-Methodik der objektiven Quantifizierung bei einer prospektiven Kohorte von 24 Patienten mit je zwei Skelettszintigraphien unterschiedlicher Detektionstechnologie: konventionelle Szintillationskamera vs. neuartige CZT-Halbleiterkamera. Nach Abgleich mit der ärztlichen Beurteilung war in der Kohorte mit Knochenmetastasierung kein signifikanter Unterschied im BSI (0,61 % vs. 0,85 %; $p=0,47$) festzustellen. Im dignitätsunabhängigen BSI zeigte sich median ebenfalls kein Unterschied (3,44 % vs. 4,04 %; $p=0,81$). Projektionsspezifisch ergab sich ein signifikanter Unterschied bei den Hotspots in der posterioren Projektion (27,0 vs. 32,5; $p=0,002$) bzw. regionsspezifisch im Schädel, in der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie in Clavicula und Scapula. Die Daten deuten an, dass sich in-vivo mittels CZT-Detektoren zusätzliche Mehranreicherungen erkennen lassen.

Schlüsselwörter

Bone Scan Index, Skelettszintigraphie, Knochenszintigraphie, Knochenmetastasierung, NaI(Tl)-Szintillator, Cadmium-Zink-Tellurid, CZT-Detektor, generalisierter Bone Scan Index

Abkürzungsverzeichnis

A	anterior
ANN	Artificial Neural Networks
AP	anterior und posterior
AUC	Area under the Curve
CAD	Computer-assistierte Diagnostik
BMI	Body Mass Index
BSI	Bone Scan Index
aBSI	automatischer Bone Scan Index
BWS	Brustwirbelsäule
CAD	computerassistierte Diagnostik
CRC	kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of Unknown Primary
CZT	Cadmium-Zink-Tellurid
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DPD	Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EOD	Extent of Disease
FDG	Fluordesoxyglucose
FPR	False Positive Rate
FWHM	Halbwertsbreite
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HDP	Hydroxydiphosphonat
HS	Hotspots
HWS	Halswirbelsäule
ICRP	International Commission on Radiological Protection
LEHR	Low Energy High Resolution
LWS	Lendenwirbelsäule
mPC	metastatic Prostate Cancer
mCRPC	metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Max	Maximum
Mdn	Medium
Min	Minimum
MDP	Methyldiphosphonat
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NPV	negative prädiktiver Wert
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronemissionstomographie
P	posterior
PPV	positiver prädiktiver Wert
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
RCC	Nierenzellkarzinom
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
SCA	Skeletal Counts Anterior
SCP	Skeletal Counts Posterior
SD	Standardabweichung
SN	Sensitivität
SP	Spezifität
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TCA	Total Counts Anterior
TCP	Total Counts Posterior
TPR	True Positive Rate
UCC	Urothelzellkarzinom
WEUHR	Wide Energy Ultra High Resolution

Tabellenverzeichnis

1.1	Studien zum BSI beim metastasierten Prostatakrebs	25
1.2	Studien zum BSI bei anderen Tumorentitäten und Diagnosen	26
1.3	Definition der einzelnen Stadien des Extent of Disease (EOD)	27
2.1	Physikalische Eigenschaften und Maße der Detektoren und Kollimatoren . .	32
2.2	Anzahl der Skelettszintigraphien und deren Charakteristika	40
2.3	Deskriptive Parameter für den BSI als Test für Knochenmetastasen	41
2.4	Patientenkollektiv mit konsekutiven Bildgebungen	45
3.1	BSI für die M0- und M1-Kohorte	48
3.2	Automatischer BSI als diagnostischer Test (entitätsspezifisch)	49
3.3	Vergleich der AUC bei BSI und Hotspots	51
3.4	Entitätsspezifische Cutoff-Werte bei maximiertem Youden-Index	51
3.5	Entitätsspezifische Cutoff-Werte bei minimiertem Abstand	53
3.6	AUC und BSI-Cutoff bei unterschiedlichen Scannern	55
3.7	AUC der Kohorten +/- tomographische Bildgebung	55
3.8	Planare Kohorte aus prospektiv-randomisierter Vergleichsstudie	57
3.9	Vierfeldertafeln zur diagnostischen Fähigkeit des BSI	57
3.10	Resultate der mehrstufigen Analyse: automatischer BSI	58
3.11	Resultate der mehrstufigen Analyse: korrigierter BSI	58
3.12	Resultate der mehrstufigen Analyse: generalisierter BSI	59
3.13	Projektionsspezifischer Vergleich des generalisierten BSI	60
3.14	Projektionsspezifischer Vergleich der Läsionsgröße	60
3.15	Projektionsspezifischer Vergleich der Läsionszahl	60
3.16	Regionsspezifischer Vergleich des generalisierten BSI	61
3.17	Regionsspezifischer Vergleich der Läsionsgröße	61
3.18	Regionsspezifischer Vergleich der Läsionszahl	62
3.19	Vergleichende Count-Statistik für beide Detektionstechnologien	62

Abbildungsverzeichnis

1.1	Diphosphonat-Tracer	16
1.2	Detektion mittels eines NaI(Tl)-Szintillationskristalls	20
1.3	Detektion mittels eines Cadmium-Zink-Tellurid (CZT)-Halbleiterdetektors .	21
2.1	Screenshot der EXINI Programmoberfläche	33
2.2	Bestimmung des generalisierten BSI in der Software	36
2.3	Schematische Darstellung des Selektionsalgorithmus	39
3.1	Beispiel korrekt identifizierter Knochenmetastasen	50
3.2	Entitätsunabhängige ROC-Kurven	50
3.3	Entitätsspezifische ROC-Kurven	52
3.4	ROC-Kurve mit unterschiedlichen Cutoff-Werten	53
3.5	Vergleich der ROC-Kurven bei unterschiedlichen Scannern	54
3.6	ROC-Kurven für Scans mit zusätzlich tomographischer Bildgebung	56

1

Einführung

1.1 Einleitung

1.1.1 Ziele dieser Arbeit

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht der Bone Scan Index (BSI) - ein Bildparameter bei der planaren Skelettszintigraphie, welcher die prozentuale Knochenmetastasenlast quantifiziert [1, 2]. Ursprünglich wurde der BSI bei der Bildgebung bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakrebs eingeführt. Dabei erwies er sich als robuster Indikator für Prognose und Verlaufskontrolle [2]. Durch Einführung einer (kommerziellen) Softwarelösung [3–5] zur automatisierten Bestimmung fand der BSI auch teilweise Eingang in die klinische Routine. Seitdem gibt es eine Vielzahl an vorrangig retrospektiven Studien zu dessen Validität als Biomarker beim metastasierten Prostatakrebs [6–8]. Um den Titel dieser Arbeit einzuordnen, soll die Anwendung des BSI beim Prostatakrebs daher als Standard definiert werden. Anwendungen des BSI jenseits des Standards beziehen sich daher auf alle Untersuchungen einschließlich der Erweiterung der Methodik, die über die reine Quantifizierung der ossären Metastasenlast beim Prostatakrebs hinausgehen. So beschäftigt sich bisher nur eine geringe Anzahl an Publikationen mit der Anwendung des BSI bei anderen Primärtumorentitäten, vorrangig Brust- und Lungenkrebs [5, 9, 10].

Dieser Lücke soll mit den Daten dieser Arbeit in zwei Untersuchungen begegnet werden:

1. Die Möglichkeit des automatischen BSI als Testverfahren zum Erkennen einer ossär metastasierten Erkrankung soll neben dem Prostatakrebs für andere Entitäten systematisch untersucht und optimiert werden.
2. Unabhängig davon – und somit als weiteres Thema zu verstehen – hat in der diagnostischen Nuklearmedizin ein langsamer Wandel bei Ganzkörperkameras eingesetzt. Ursprünglich für die Herzbildgebung entwickelt [11, 12], sind seit wenigen Jahren auch Ganzkörpersysteme mit modernen Halbleiterdetektoren aus CZT kommerziell verfügbar [13–15], für die eine Vielzahl an Vorteilen gegenüber klassischen NaI(Tl)-Szintillationsdetektoren angenommen wird. Ein einschlägiger klinischer Nutzen lässt sich jedoch an den bisher eher spärlich publizierten Daten noch nicht ableiten. Da-

her wird in einer weiteren Untersuchung die konventionelle BSI-Methodik erweitert und als objektive Größe für den Vergleich zwischen planaren in-vivo Bildgebungen an Szintillations- und CZT-Halbleiterkameras benutzt, um eventuelle Vorteile der CZT-Halbleiterbildung objektiv zu beschreiben.

1.1.2 Aufbau dieser Arbeit

Das erste Kapitel vermittelt einen grundlegenden Abriss über die für das Verständnis dieser Arbeit notwendigen Themenkomplexe: Die Knochenszintigraphie als nuklearmedizinische Untersuchung wird kurz charakterisiert, bevor quantitative und semi-quantitative Ansätze aus der Literatur zur Bildinterpretation beschrieben werden. Der BSI wird vorgestellt und dessen Entwicklung in mehr als zwei Jahrzehnten anhand der erschienenen Veröffentlichungen wiedergegeben. Der Schwerpunkt liegt dabei einerseits auf der softwarebasierten Lösung, den BSI automatisch zu bestimmen, und andererseits auf den Publikationen zur Wertigkeit des BSI als Biomarker beim metastasierten Prostatakrebs. Neben diesen Studien werden aber auch die bisher veröffentlichten Daten zum BSI bei anderen Primärtumoren sowie Ergebnisse aus Simulationen und Phantommessungen zusammengetragen.

Im Weiteren wird auf aktuelle Entwicklungen in der Ganzkörperbildgebung mittels moderner CZT-Halbleiterdetektoren in Hybridsystemen – bestehend aus Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und Computertomographie (CT) – eingegangen. Ausgehend von der aktuellen Studienlage werden Hypothesen formuliert, die anhand von Bildgebungen des Universitätsklinikums Magdeburg untersucht werden sollen.

Die zur Verfügung stehenden Daten (retrospektiv und prospektiv) werden im zweiten Kapitel vorgestellt. Insbesondere erfolgt eine detaillierte Beschreibung der Datenselektion bzw. des Studienprotokolls bei prospektiv erhobenen Datensätzen. Anschließend wird der standardisierte Ablauf einer Knochenszintigraphie dargestellt. Dazu zählt auch das Scanprotokoll, welches an den Scannern angewendet wurde. Danach werden die physikalischen Grundlagen der klassischen Szintillation und Detektion mit CZT-Halbleitern skizziert und verglichen. Die angewendeten statistischen Methoden einschließlich Testverfahren zur Überprüfung signifikanter Zusammenhänge und Unterschiede werden beschrieben. Im Kapitel 3 werden Ergebnisse beider Untersuchungen wiedergegeben. Im Diskussionsteil (Kapitel 4) werden die Daten in die vorhandene Literatur zum BSI eingeordnet und deren klinischer Nutzen eingeschätzt. Außerdem wird ein Überblick zu aktuellen Entwicklungen gegeben.

1.2 Planare Skelettszintigraphie

Die planare Ganzkörperskelettszintigraphie oder -knochenszintigraphie (englisch *whole-body bone scan*) ist ein seit Jahrzehnten etabliertes diagnostisches Verfahren in der Nuklearmedizin, um eine Vielzahl von Pathologien des Skelettsystems zu diagnostizieren. Die Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM) definieren die planare Ganzkörperskelettszintigraphie als anteriore und posteriore Projektion des Achsen- und Extremitätenskeletts [16]. Bei Bedarf und je nach Fragestellung können zudem planare Zielaufnahmen von Regionen angefertigt werden. In dieser Arbeit werden – soweit nicht gesondert hervorgehoben – die Begriffe Skelettszintigraphie, Knochenszintigraphie sowie der englische Terminus *Bone Scan* für die in diesem Abschnitt definierte Ganzkörperbildung synonym benutzt.

1.2.1 Indikation

Die unterschiedlichsten Diagnosen und Symptomkonstellationen können die Indikation zur Durchführung einer Skelettszintigraphie rechtfertigen. Im Folgenden wird auf die wichtigsten benignen und malignen Indikationen eingegangen.

1.2.1.1 Maligne Erkrankungen

Die häufigste Indikation für eine Knochenszintigraphie ist die Fragestellung nach ossären Metastasen bzw. deren Verlaufskontrolle [17–22]. Insbesondere beim Prostata- und Brustkrebs gehört sie in vielen Fällen mit erhöhtem Risiko für Knochenmetastasen zur leitliniengerechten Primärdiagnostik [23, 24].

1.2.1.2 Nichtmaligne Erkrankungen

Rheumatische Erkrankungen Das gesamte Spektrum rheumatischer Erkrankungen kann den Knochenapparat betreffen. Floride Entzündungen im Skelettsystem lassen sich anhand von charakteristischen Mehrspeicherungen in den Gelenken erkennen. Gewöhnlich wird hierfür ein Mehrphasenprotokoll verwendet [16]. Insbesondere stellen die Psoriasis vulgaris und die rheumatoide Arthritis eine häufige Indikation für einen Ganzkörperscan dar, um eine aktive Arthropathie/Arthritis zu bestätigen oder auszuschließen bzw. um die Ausbreitung zu erfassen.

Nichtrheumatische benigne Indikationen Neben Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis, gibt es eine Reihe gutartiger Erkrankungen des Skelettsystems, die eine Indikation rechtfertigen. Dazu zählen nichtrheumatische Arthritiden, allen voran Knochen- oder Gelenkinfektionen (z. B. Osteomyelitis, septische Arthritiden), Knochenstoffwech-

selerkrankungen (z. B. Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie), Traumata und orthopädische Erkrankungen (Periostitis, Spondylolisthesis) sowie pädiatrische Skeletterkrankungen [16].

1.2.2 Tracer

Für die Darstellung der Knochen werden ^{99m}Tc -markierte Diphosphonate verwendet. Die gebräuchlichsten Derivate sind das ^{99m}Tc -Methyldiphosphonat (MDP), ^{99m}Tc -Hydroxydiphosphonat (HDP) und ^{99m}Tc -Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure (DPD) (siehe Abbildung 1.1), wobei am Universitätsklinikum Magdeburg ausschließlich ^{99m}Tc -DPD zum Einsatz kommt. Alle diese Tracer reichern sich an Orten erhöhten Knochenstoffwechsels an. Es gibt weitere, ähnlich funktionelle Moleküle, die sich hinsichtlich pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Eigenschaften nur geringfügig unterscheiden [25–30].

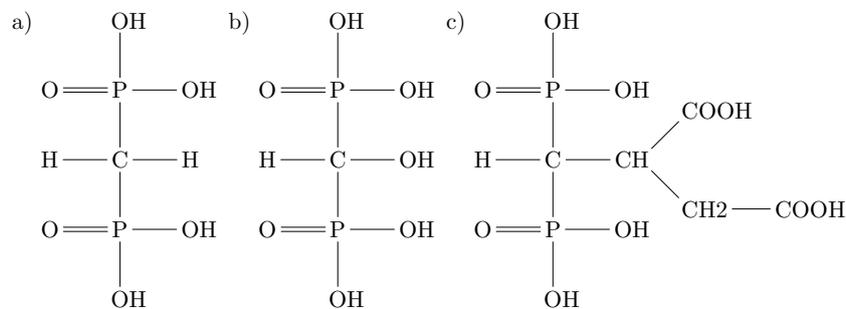


Abbildung 1.1: Zur Darstellung von Knochengewebe und dessen Pathologien stehen mehrere Tracer zur Auswahl: a) MDP, b) HDP, c) DPD

1.2.3 Ablauf einer Skelettszintigraphie

Nach Aufklärung des Patienten durch den Arzt und Ausschluss etwaiger Kontraindikationen erfolgt die Applikation des Radiopharmazeutikums. Bei der Skelettszintigraphie ist das Radiopharmazeutikum als Lösung in einer Spritze aufgezogen und wird über einen intravenösen Zugang verabreicht.

Zwischen Applikation und Bildgebung sollte der Patient mindestens einen Liter Flüssigkeit zu sich nehmen, um die renale Ausscheidung zu fördern und die Strahlenexposition zu minimieren. Direkt vor der Bildgebung wird der Patient zur Blasenentleerung aufgefordert, um mögliche pathologische Mehranreicherungen in Projektion auf die Harnblase sichtbar zu machen. Im Anschluss an die Untersuchung wird in Hinblick auf eine schnelle renale Eliminierung des radioaktiven Tracers eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr über die folgenden 24 Stunden empfohlen.

1.2.4 Kontraindikationen

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) [31] und EANM [16] führen einige Kontraindikationen für eine Skelettszintigraphie an. Schwangerschaft gilt nicht als absolute Kontraindikation, jedoch sollte die Indikation streng bei gründlicher Risiko-Nutzen-Bewertung gestellt werden [31]. Weitere relative Kontraindikationen sind Stillen, kürzlich stattgefundene nuklearmedizinische Untersuchungen, beispielsweise mit Iod-131 (^{131}I), welches eine vergleichsweise lange Halbwertszeit von 8,02 Tagen hat, und enormes Übergewicht.

1.2.5 Detektion von Knochenmetastasen

Die weitaus häufigste Indikationsstellung für eine Knochenszintigraphie ist die Frage nach Knochenmetastasen oder deren Verlaufskontrolle.

1.2.5.1 Planare Szintigraphie

Für die planare Ganzkörperbildgebung zur Detektion von Knochenmetastasen allein, d. h. ohne zusätzliche tomographische Bildgebung (siehe Unterabschnitt 1.2.5.2), lassen sich teils unterschiedliche Zahlen in der Literatur finden. Für die Sensitivität (SN) beim Prostatakrebs geben Even-Sapir et al. einen Wert von 70,0 % an [22]. Dagegen wird in einer Übersichtsarbeit von Yang et al. eine Sensitivität von 86,5 % unabhängig vom Primärtumor angegeben [32]. Ausgehend von diesem Wert ist die Skelettszintigraphie sensitiver für den Nachweis von Knochenmetastasen eine Ganzkörper-CT (SN = 72,9 % [32]) und vergleichbar mit der Magnetresonanztomographie (MRT) (SN = 90,6 % [32]; 89,9 % [33]) und der Positronemissionstomographie (PET) (SN = 89,7 % [32]). Auf der anderen Seite jedoch ist die planare Knochenszintigraphie hinsichtlich der Spezifität (SP 79,9 %) bei der Erkennung von Knochenmetastasen im Vergleich zu anderer bildgebender Diagnostik unterlegen. Die entsprechende Spezifität für die anderen Bildgebungen sind 96,8 % (PET), 95,4 % (MRT) und 94,8 % (CT) [32]. In diesen Arbeiten blieb der histologische Charakter einer Knochenmetastase unberücksichtigt. Es wird zwischen osteoblastischen (knochenaufbauenden) und osteolytischen (knochenabbauenden) Metastasen unterschieden, wobei ein Primärtumor auch prinzipiell Metastasen verschiedener Qualität bilden kann. Außerdem kann eine einzelne Knochenmetastase sowohl osteoblastische als auch -lytische Komponenten aufweisen. Dessen ungeachtet bleibt die planare Skelettszintigraphie eine indizierte Standardbildgebung aufgrund ihrer leichten Verfügbarkeit, geringen Kosten und ihrem Potenzial für die Ganzkörperanwendung [34].

1.2.5.2 Zusätzliche SPECT oder SPECT/CT

Moderne nuklearmedizinische Diagnostik ist undenkbar ohne tomographische Bildgebung von Körperstrukturen. Die SPECT erlaubt eine dreidimensionale Rekonstruktion der detektierten Counts. Mit zusätzlicher SPECT kann die Spezifität bei der Detektion von Knochenmetastasen auf 93 % erhöht werden [21]. Moderne Systeme verfügen zudem über einen integrierten Computertomographen, wobei zu einer SPECT häufig ein low-dose Protokoll bei der CT genutzt wird. Die low-dose CT ermöglicht eine Schwächungskorrektur der detektierten Ereignisse und hat auch diagnostische Bedeutung. Uneindeutige Traceranreicherungen können in der low-dose CT anatomischen Strukturen zugeordnet werden. Daneben lassen sich auch morphologische Veränderungen (Sklerosierung, pathologische Fraktur) identifizieren. Letzteres spielt eine wichtige Rolle, wenn es um die Einordnung der Dignität von Läsionen geht. Mittels SPECT/CT lässt sich sogar eine Sensitivität und Spezifität von jeweils bis zu 100 % bei der Dignitätszuordnung von Mehrspeicherungen erzielen [34].

1.3 Physikalische und technische Aspekte

Dieser Abschnitt widmet sich den physikalischen Grundlagen der diagnostischen Knochenbildgebung mit dem Gamma-Strahler ^{99m}Tc . Die häufigste und somit wichtigste Methode zur Detektion von Gamma-Strahlung in der Nuklearmedizin ist die Szintillation, woher auch der Begriff Szintigraphie rührt. Eine weitere Möglichkeit zur Detektion hochenergetischer Strahlung besteht in der Verwendung von Halbleitern. In der Nuklearmedizin haben sich speziell Herzbildgebungssysteme mit CZT-Halbleiterdetektoren in der klinischen Routine während der letzten zehn Jahre etabliert.

1.3.1 Physikalische Eigenschaften des Radionuklids Tc-99m

Das Technetium-Isotop ^{99m}Tc ist das am häufigsten verwendete Radionuklid in der Nuklearmedizin. Als reiner Gamma-Strahler ist ^{99m}Tc ausschließlich der Diagnostik vorbehalten. Im Gegensatz dazu gehen therapeutische Nuklide immer mit einer Beta- (oder Alpha-)Komponente einher. Im Normalfall wird in einer nuklearmedizinischen Abteilung das benötigte Technetium aus einem entsprechenden Technetium-99m Generator gewonnen. Ein solcher Generator enthält das Molybdän-Isotop ^{99}Mo (Halbwertszeit 65,94 Stunden), das mit einer Wahrscheinlichkeit von 86% zu ^{99m}Tc zerfällt.



In den übrigen 14 % der Zerfälle entsteht direkt der Grundzustand des Kerns ^{99}Tc . Das metastabile Radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ geht durch Emission eines Gammaquants oder durch interne Konversion in den Grundzustand ^{99}Tc über, wobei bei letzterem ein einfach positiv geladenes Ion zurückbleibt. Die Halbwertszeit von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ beträgt 6,02 Stunden.



Der Grundzustand $^{99}_{43}\text{Tc}$ wiederum ist ebenfalls instabil.

1.3.2 Szintillationsdetektor

Die Funktionsweise von Szintillationsdetektoren sei hier kurz zusammengefasst; für eine detailliertere Darstellung sei auf [35] verwiesen. Szintillationsdetektoren eignen sich aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften zum Nachweis hochenergetischer Photonen wie beispielsweise Röntgen- oder Gamma-Strahlung. Sie wandeln ionisierende Strahlung in Licht einer charakteristischen Wellenlänge um, wobei die Anzahl der erzeugten Lichtquanten proportional zur Energie des einfallenden Photons ist. Das eintreffende Photon regt zunächst die Elektronen der Kristallmoleküle auf ein höheres Energieband an. Die Kombination aus angeregtem Elektron und verbleibender Elektronenlücke (ein sogenanntes Loch) wird auch als Exziton¹ bezeichnet. Die Exzitonen können durch den Kristall wandern und rekombinieren, wobei sie ihre Energie in Form von Photonen emittieren. Diese treffen wiederum auf eine Photokathode und erzeugen dort Elektronen über den äußeren lichtelektrischen Effekt. In einem nachgeschalteten Photomultiplier wird der Photostrom über eine Kaskade von Dynoden exponentiell vervielfacht. Der messbare Strom am Ende dieses Prozesses ist wiederum proportional zur Energie des einfallenden hochenergetischen Photons. Da die Umwandlung vom ursprünglichen Photon in einen messbaren Strom über den Zwischenschritt der Lichterzeugung verläuft, spricht man auch von indirekter Konversion. Das Prinzip ist in Abbildung 1.2 illustriert. Die Ortszuordnung erfolgt mittels Gewichtung der Ströme, die durch ein Ereignis in den involvierten Photomultipliern ausgelöst werden.

Eine Vielzahl an organischen und anorganischen Materialien besitzen Szintillationseigenschaften. In der Nuklearmedizin wird hauptsächlich NaI als Basismaterial verwendet, welches mit Thallium (Ordnungszahl 81) dotiert ist. Das Thallium liegt in Ionenform (Tl^+) vor und ersetzt punktuell Iod-Ionen.

¹Im eigentlichen Sinne versteht man unter einem Exziton ein sogenanntes Quasiteilchen, welches sich aus einem Elektron und einem Loch im Elektronenband zusammensetzt. Ein Quasiteilchen ist eine Anregung im Festkörper, dem physikalische Eigenschaften von Teilchen zugeordnet werden können.

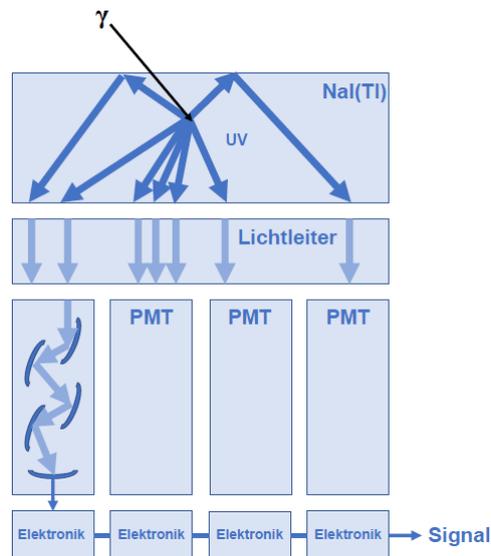


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der Detektion mittels eines NaI(Tl)-Szintillationskristalls (in Anlehnung an [36]), UV - emittierte Photonen mit einer Wellenlänge im ultravioletten Bereich, PMT - Photomultiplier

1.3.3 Halbleiterdetektor

Cadmium-Zink-Tellurid (CZT oder CdZnTe) ist eine Halbleiterlegierung aus den zwei Metallverbindungen Cadmium-Tellurid und Zink-Tellurid, welche in den letzten zwei Dekaden auch in der Nuklearmedizin Anwendung findet [37–39]. Seine Dichte beträgt ungefähr $5,78 \text{ g/cm}^3$. Im Gegensatz zu konventionellen Halbleitermaterialien wie beispielsweise Silizium (Si) oder Germanium (Ge), bietet CZT die Möglichkeit bei Raumtemperatur zu arbeiten [35]. Bereits dünne Schichten des CZT-Materials zeigen eine sehr hohe Sensitivität in der Detektion hochenergetischer Gammaquanten, vornehmlich aufgrund der hohen Ordnungszahl von Cadmium und Tellur. In der Nuklearmedizin wurden CZT-Halbleiterdetektoren zunächst in Kameras bei der Herzbelastung eingeführt.

Bei einem Halbleiterdetektor erzeugt das einfallende hochenergetische Photon Elektron-Loch-Paare. Die Ladungen wandern durch eine von außen angelegte Spannung direkt zur Kathode bzw. Anode. Das gemessene Signal wird über einen zum Detektorelement gehörenden Schaltkreis verarbeitet, bevor es zur Auswertungs elektronik weitergeleitet wird (vgl. Abbildung 1.3).

Die CZT-basierten Detektoren versprechen eine Vielzahl an Vorteilen bei der planaren Bildgebung und SPECT gegenüber konventionellen Szintillationssystemen [37, 40, 41]:

1. höheres Energieauflösungsvermögen,
2. weniger Hintergrundrauschen,
3. stärkerer Kontrast,

4. höhere Sensitivität.

Dadurch erwartet man für die klinische Anwendung wiederum mehrere Vorteile:

1. Der stärkere Kontrast könnte dazu beitragen mehr Pathologien bzw. Pathologien einfacher zu erkennen.
2. Bei mehr Counts im Gesichtsfeld des Detektors könnte die Aufnahmegeschwindigkeit beschleunigt und somit die Dauer der Bildgebung reduziert werden.
3. Alternativ zum vorigen Punkt ermöglicht eine höhere Ausbeute ebenfalls, die zu applizierende Aktivität zu reduzieren, wobei die Bildqualität im Vergleich zu konventionellen Systemen mindestens gleich bleiben sollte.

Der Nutzen der genannten Vorteile dürfte zudem von der gestellten Indikation und dem individuellen Patienten abhängen. Bei Kindern sollte gemäß Strahlenschutz eine Reduzierung der Aktivität im Vordergrund stehen, während bei älteren Patienten eine kürzere Aufnahmezeit eine erhebliche Verbesserung zur gegenwärtigen Bildgebungsprozedur darstellt. Jedoch müssen diese Vorteile auch in der klinischen Praxis nachgewiesen werden. Die Evidenz ist aufgrund der Neuheit solcher Ganzkörpersysteme in der SPECT-Bildgebung noch ausstehend. Das erste kommerzielle Ganzkörpersystem für die klinische Routine ist die Discovery NM/CT 670 CZT von General Electrics, dessen Markteinführung im Jahr 2016 war.

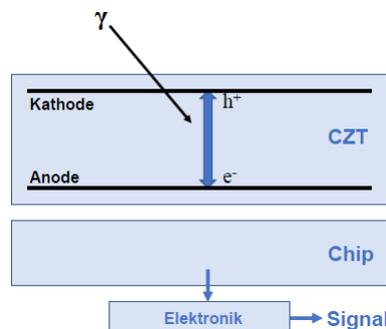


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung der Detektion mittels eines CZT-Halbleiterdetektors (in Anlehnung an [36])

Bei der Myokardperfusionsszintigraphie sind Kamerasysteme mit CZT-Halbleiterdetektor-technologie seit über einem Jahrzehnt im klinischen Einsatz [11, 12]. Der direkte Vergleich zwischen Myocard CZT SPECT und Bildgebung mit konventionellen Anger-Kameras zeigt eine höhere Bildqualität und eine schnellere Aufnahmezeit bei der Myokardperfusionsszintigraphie [42] und Koronarangiographie [43]. Außerdem ist bei diesen Untersuchungen eine Aktivitätsreduktion ohne Verlust an klinischer Information möglich.

Bei Ganzkörpersystemen mit CZT-Halbleiterdetektoren mangelt es noch an publizierten Daten zur Skelettszintigraphie², um die prinzipiellen Vorteile von CZT-Detektoren in der klinischen Anwendung zu demonstrieren.

1.4 Bone Scan Index

Der fundamentale Parameter in dieser Dissertation ist der BSI. Er ermöglicht die Definition nach eine Quantifizierung der Metastasenlast (Anteil von Knochenmetastasen am Skelett) anhand der planaren Ganzkörperskelettszintigraphie.

1.4.1 Motivation

Die Beurteilung von planaren Skelettszintigraphien ist zu einem gewissen Grade subjektiv und mit einer signifikanten Interobservervariabilität verbunden [44]. Deshalb ist ein möglichst objektiver, reproduzierbarer Parameter gefordert, der diese Effekte minimiert [4]. Ein solcher bildeigener Parameter könnte der Prognoseabschätzung, der Verlaufskontrolle bzw. auch im Besonderen der Kontrolle des Therapieansprechens dienen.

1.4.2 Einführung des Bone Scan Index

Der BSI wurde vor mehr als zwei Jahrzehnten eingeführt. Im Jahr 1997 entwickelte die Medizinphysik-Arbeitsgruppe am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, Vereinigte Staaten) den BSI, um den Tumoranteil des Skeletts bei Prostatakrebs auf Basis planarer Szintigraphieaufnahmen zu quantifizieren [1, 2, 6]. Damals erfolgte die Segmentierung der anterioren und posterioren Scan-Projektion bereits semiautomatisch. Der BSI wurde dann durch einen ärztlichen Reader manuell bestimmt. Allerdings zeigten sich Einschränkungen bei ausgesprochen hoher Tumorlast im Sinne eines sogenannten Superscans. Eine Reliabilität zwischen den Readern war bei besonders ausgeprägter Metastasierung nicht mehr gewährleistet [2].

1.4.3 Automatischer Bone Scan Index

Die entwickelte Methodik erfüllt die in Abschnitt 1.4.1 aufgestellten Kriterien. Dennoch bedarf es eines unbegründbaren Zeitaufwandes, den BSI manuell zu bestimmen. Obwohl schon bei der Einführung des BSI sein prognostischer Wert hervorgehoben wurde, ist eine

²Streng genommen darf bei der Bildgebung mit CZT-Detektoren nicht von Szintigraphie gesprochen werden, da das Detektionsverfahren nicht auf dem physikalischen Prinzip der Szintillation beruht. Im englischen Sprachgebrauch scheint dieser Hinweis überflüssig, weil hier regulär der Terminus *Bone Scan* statt *Bone Scintigraphy* benutzt wird.

manuelle Bestimmung durch den Arzt im Rahmen der klinischen Routine nicht zu rechtfertigen. Segmentierung des Skeletts in Knochengruppen, Identifizierung pathologischer Mehranreicherung und deren Dignitätsbestimmung sind insgesamt sehr zeitaufwändige Zwischenschritte, wobei eine zeitsparende, (semi)automatische Segmentierung die Einführung des BSI überhaupt erst ermöglichte [1].

Der Zeitaufwand wurde erst mit Einführung einer automatisierten Bestimmung des BSI deutlich reduziert. Dadurch war es binnen Bruchteilen von Sekunden möglich, den BSI-Wert zu einer planaren Knochenszintigraphie ausgeben zu lassen. Die Voraussetzung dafür wurde Ende der 2000er in Schweden entwickelt [3–5]. 2011 erschien dann ein kommerzielles Produkt, welches in einer neueren Version auch für die BSI-Bestimmungen in dieser Arbeit benutzt wird [8, 45]. Die japanische Firma Fujifilm kaufte kurze Zeit später den zugrundeliegenden Algorithmus und entwickelte eine entsprechende Software für den japanischen Markt basierend auf einer neuen Trainingsdatenbank [46].

1.4.4 Übersicht über publizierte Daten zum Bone Scan Index

Seit 1998 haben mehrere Gruppen den BSI in unterschiedlichen Konstellationen untersucht. Nachdem entsprechende Software (siehe Abschnitt 1.4.3) kommerziell verfügbar war, konnten größere Datensätze ausgewertet und der BSI als Biomarker etabliert werden. Die meisten Publikationen konzentrierten sich auf verschiedene Aspekte beim metastasierten Prostatakrebs.

1.4.4.1 Studien zum Prostatakrebs

Prostatakrebs kann per continuitatem, lymphogen oder hämatogen metastasieren. Meist finden sich die ersten Tochtergeschwülste eines Prostatakarzinoms im Skelett, wobei die lumbalen Wirbelkörper und die Beckenknochen bevorzugte Zielstrukturen sind. Eine anatomische Begründung für dieses Muster fand bereits Batson 1940 in der engen Verbindung zwischen dem Venengeflecht der Prostata und den lumbalen Wirbelkörpern durchziehenden Venen [47]. Eine Autopsiestudie an über 1589 Patienten mit Prostatakrebs ergab bei 35 % eine bereits hämatogen stattgefundene Streuung [48]. Davon hatten 90 % wiederum Knochenmetastasen sowie 46 % Lungen- und 25 % Lebermetastasen. Zielstrukturen der ossären Metastasierung sind typischerweise das Stamm- und das proximale Achsenskelett. Aus der Wahrscheinlichkeit einerseits hämatogen zu streuen und andererseits aus der Bevorzugung des Skeletts gegenüber viszerale Strukturen übernimmt die Skelettszintigraphie eine zentrale Rolle bei der primären Ausbreitungsdiagnostik und der Verlaufskontrolle des Prostatakrebses. Durch die gezielten und vielfältigen Behandlungsmöglichkeiten bei einer metastasierten Erkrankung ist auch ein langjähriges Überleben der Patienten möglich.

Die Verlaufskontrolle der ossären Metastasen erfolgt gewöhnlich durch Ganzkörperszintigraphien.

Nicht verwunderlich ist es daher, dass der BSI vornehmlich als Bildparameter für den Prostatakrebs geschaffen wurde. In der Originalarbeit von Imbracio et al. wurde die Methodik explizit an einer Population von Patienten mit androgenunabhängigem Prostatakrebs eingeführt [2]. Damals konnte neben einer geringen Intra- und Interobservervariabilität auch ein Zusammenhang zur Dynamik des prostataspezifischen Antigens (PSA-Wert) nachgewiesen werden.

Ausgehend von den ersten Publikationen gab es eine Lücke von etwa zehn Jahren bis die schwedische Arbeitsgruppe um Sadik et al. begann, entsprechende softwarebasierte Lösungen zur vollständig automatisierten Bestimmung des BSI zu validieren [3, 4].

Sensitivität und Spezifität Der automatische BSI eignet sich zur Identifikation von neuen Knochenläsionen bei bereits metastasiertem Prostatakrebs (Sensitivität 93 % und Spezifität 87 %), wenn zwei Skelettszintigraphien im Verlauf vorliegen [51].

Mit 82 % Sensitivität und 83 % Spezifität detektierte das japanische Tool BONENAVI Knochenmetastasen in einer Untersuchung an 226 Patienten richtig, wovon 124 Patienten zum Zeitpunkt der Bildgebung nachgewiesenermaßen Knochenmetastasen hatten [63]. Der Malignitätsnachweis erfolgte dabei über mindestens zwei Modalitäten (Szintigraphie, CT, Follow-up, Biopsie). Jedoch gab es keine Unterschiede hinsichtlich der in der CT festgestellten Morphologie der Metastasen.

Reproduzierbarkeit Eine wesentliche Stärke des BSI stellt seine Objektivität dar. Durch die automatische Dignitätsbestimmung entfällt die Interobservervariabilität vollständig. Außerdem gibt es mehrere Arbeiten, von denen sich Kriterien für die Bildgebung ableiten lassen, um eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Anand et al. untersuchten die Reproduzierbarkeit des BSI anhand von 35 Patienten, die eine Skelettszintigraphie drei Stunden nach Injektion erhielten und direkt im Anschluss eine weitere [60]. Dabei ergab sich eine mittlere Abweichung der BSI-Werte von 0,05 %, wobei innerhalb eines Konfidenzintervalls von 95 % der maximale Unterschied (Schwellwert) bei 0,30 % lag. Auch auf einer größeren Zeitskala – jedoch kürzer angesetzt als eine therapeutische Verlaufsbeobachtung – ist der BSI reproduzierbar. So zeigte sich bei wiederholten Ganzkörperszintigraphien innerhalb einer Woche im Rahmen einer prospektiven Studie mit 20 Patienten, dass die mittlere Abweichung für BSI-Werte ≤ 10 % lediglich 0,10 % betrug [69].

Tabelle 1.1: Studien zum BSI beim metastasierten Prostatakrebs

CAD - computerassistierte Diagnostik, mPC - metastatic Prostate Cancer (*metastatic prostate cancer*), mCRPC – metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (*metastatic castration-resistant prostate cancer*), mHSPC – metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (*hormone-sensitive prostate cancer*)

Jahr	Autor	Software	Pat.	Kohorte
1999	Sabbatini et al. [6]	manuell	191	mCRPC
2009	Sadik et al. [5]	CAD	59	PC
2012	Dennis et al. [7]	manuell	88	mCRPC
	Mitsui et al. [49]	BONENAVI	42	mCRPC
2013	Wakabayashi et al. [50]	BONENAVI	52 (158)	PC
	Kaboteh et al. [51]	EXINI	1013	PC
2014	Armstrong et al. [52]	EXINI	85	mCRPC
	Kalderstam et al. [53]	EXINI	1013	PC
2015	Koizumi et al. [54]	BONENAVI 1 und 2	29	mPC
	Koizumi et al. [55]	BONENAVI 2.0.5/2.1.7	29	mPC
	Petersen et al. [56]	EXINI	614	PC
2016	Reza et al. [57]	EXINI	104	mCRPC
	Reza et al. [58]	EXINI	47	mCRPC
	Poulsen et al. [59]	EXINI	88	mHSPC
	Anand et al. [60]	EXINI	35	mPC
	Miyoshi et al. [61]	BONENAVI 2	60	mHSPC
2017	Isoda et al. [10]	BONENAVI 2.1.6	32	mPC
	Miyoshi et al. [62]	BONENAVI 2	85	mCRPC
	Koizumi et al. [63]	BONENAVI 2.1.7	226	mPC
	Haupt et al. [64]	EXINI	49	mPC
	Petersen et al. [65]	EXINI	342	PC
2018	Nakajima et al. [66]	BONENAVI	237	mCRPC
	Uemura et al. [67]	BONENAVI	48	mCRPC
	Armstrong et al. [68]	EXINI	721	mCRPC
	Reza et al. [69]	EXINI	20	PC

Prognostischer Wert und Indikator für Therapieansprechen Bei einer Therapie mit Abirateronacetat (Zytiga®) zeigte sich in einer retrospektiven Analyse bei Patienten mit Kastrationsresistenz, dass ein BSI $\leq 0,30\%$ mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist [57]. In einer Meta-Analyse untersuchten Li et al. 14 Studien zum prognostischen Wert

des BSI [70]. Dabei wurde bestätigt, dass ein hoher BSI oder ein BSI-Anstieg mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ist. Uemura et al. zeigten darüber hinaus, dass sich der BSI auch als Responseparameter bei einer Chemotherapie mit Cabazitaxel eignet [67].

1.4.4.2 Studien zu anderen Krebsarten und Diagnosen

Jeder solide bösartige Tumor besitzt die Fähigkeit ins Knochenmark oder in knöcherne Strukturen abzusiedeln. Allerdings sind die Veröffentlichungen zum BSI überschaubar, die sich mit der klinischen Anwendung jenseits des ossär metastasierten Prostatakrebses beschäftigen (siehe Tabelle 1.2). Vorzugsweise handelt es sich um Studien, die den BSI bei metastasiertem Brust- und Lungenkrebs untersuchen. Dazu zählt eine Untersuchung von Iwase et al. zur Vorhersage eines skelettbezogenen Ereignisses bei metastasiertem Brustkrebs [71]. Mit der japanischen Software BONENAVI wurde nachgewiesen, dass die richtige Entscheidung von der zugrundeliegenden Krebsentität abhängt. Je nach morphologischem Charakter lassen sich beispielsweise rein osteoblastische Metastasen besser einordnen als Metastasen mit osteolytischer oder mittelosteoblastischer Erscheinung [10]. Ito et al. brachten den BSI beim ossär metastasierten Lungenkrebs mit der Lebensqualität in Korrelation [9]. Darüber hinaus untersuchten Nagano et al. den BSI bei Skelettszintigraphien von sieben Patienten mit Morbus Paget [72]. Der Morbus Paget ist eine nichtmaligne Erkrankung des Knochensystems, die sich in einem pathologischen Knochenstoffwechsel manifestiert. Es zeigte sich, dass unter Bisphosphonat-Therapie der BSI rückläufig war. Diese Arbeiten deuten daraufhin, dass der BSI auch als Biomarker jenseits des Prostatakrebses fungieren kann.

Tabelle 1.2: Studien zum BSI bei anderen Tumorentitäten und Diagnosen

CAD - Computer-assistierte Diagnostik, NSCLC - Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliger Lungenkrebs)

Jahr	Autor	Software	Pat.	Kohorte
2009	Sadik et al. [5]	CAD (EXINI)	59	Brust-, Lungenkrebs
2014	Tokuda et al. [73]	BONENAVI 1	406	Prostata-, Brustkrebs, andere
	Iwase et al. [71]	BONENAVI	45	Brustkrebs
2015	Koizumi et al. [54]	BONENAVI 2	40	Lungenkrebs
			45	Brustkrebs
			28	andere
2016	Nagano et al. [72]	BONENAVI 2.0	7	Morbus Paget
	Ito et al. [9]	BONENAVI 2.0.5	111	NSCLC
2017	Isoda et al. [10]	BONENAVI 2.1.6	18	Brust-, Lungenkrebs

1.4.5 Weitere Ansätze zur Quantifizierung von Skelettszintigraphien

Neben dem BSI gab es in den letzten Jahrzehnten mehrere Ansätze, bei Skelettszintigraphien einen (Semi-)Quantifizierungsparameter für Prognose und/oder Verlaufskontrolle bösartiger Erkrankungen zu definieren. Eine Übersicht dieser Methoden beim Prostatakrebs lieferten Zafeirakis et al. [74]. Erwähnenswert dabei ist, dass diese Ansätze trotz ihrer teilweise einfachen Bestimmung keinen dauerhaften Eingang in die klinische Routine gefunden haben. Die geläufigste Ansatz stammt von Soloway et al. Die Arbeitsgruppe entwickelte 1988 eine vierstufige Skala – Extent of Disease (EOD), Ausmaß der Erkrankung [18], wobei die Klassifizierung in eines der vier Stadien maßgeblich durch die Anzahl der unabhängigen Läsionen bestimmt wird (siehe Tabelle 1.3). Diese Einteilung machte Sinn, da sie nachgewiesenermaßen die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit prognostizierte. Für EOD Stadium I lag diese bei 94 % sowie für Stadium II, III und IV bei 74 %, 68 % und 40 %.

Tabelle 1.3: Definition der einzelnen Stadien des EOD [18]

*Läsionen im Wirbelkörper sollten nicht mehr als 50 % der Fläche des Wirbelkörpers einnehmen, andernfalls wird die Läsion doppelt gezählt

EOD	Beschreibung
0	normal oder nur benigne Pathologien
I	Anzahl der Läsionen* kleiner als 6
II	Anzahl der Läsionen* zwischen 6 und 20
III	Anzahl der Läsionen* größer als 20, aber kein Superscan
IV	Superscan oder Metastasierung bedeckt mehr als 75 % der Rippen, Wirbelkörper und des Beckens

1.5 Formulierung der Hypothesen

Ausgehend von dem bisherigen theoretischen Abriss des aktuellen Wissensstandes werden nun die zu untersuchenden Hypothesen aufgestellt.

Vorweg sei erwähnt, dass sich in den folgenden Studien auf Knochenszintigraphien beschränkt wird, deren Indikation auf eine maligne Grunderkrankung zurückzuführen ist. Im engeren Sinne schließen wir alle Bildgebungen im betrachteten Zeitraum ein, bei denen bereits eine Diagnose einer Krebserkrankung gestellt wurde oder der Verdacht besteht, dass eine Krebserkrankung vorliegt.

1.5.1 Untersuchung 1: Einfluss der Tumorentität

Zunächst deckten bisherige Publikationen zum BSI vorrangig die Evidenz bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs ab. Es gab Ansätze, den BSI auf Brustkrebs und Lungenkrebs als Primärtumor zu erweitern, wobei sich hier Unterschiede in Sensitivität und Spezifität beim Erkennen von Knochenmetastasen zeigten [10, 73].

1. Bisher ist nur teilweise geklärt, ob die vorliegende Software entitätsunabhängig gleiche oder ähnliche Leistung im Erkennen einer metastasierten Erkrankung liefert. Der Einfluss der Entität soll daher eingehend untersucht werden.
2. Das verwendete Kameramodel hat einen Einfluss auf das automatische Erkennen einer metastasierten Erkrankung.
3. Weiterhin wird postuliert, dass die diagnostische Genauigkeit der Software verbessert werden kann, indem (entitätsspezifische) Cutoff-Werte für den BSI eingeführt werden.
4. Eine weitere Hypothese ist, dass der BSI und die Anzahl der unabhängig voneinander identifizierten malignen Läsionen Surrogatparameter sind.

Die Hypothesen sollen ebenfalls – sofern die Fallzahl sinnvoll erscheint – an entitätsspezifischen Untergruppen untersucht werden.

1.5.2 Untersuchung 2: Vergleich der Detektionstechnologien

Die Frage ist, inwieweit sich die behaupteten Vorteile bei einer Bildgebung mit CZT-Kameras auf den BSI auswirken. Gemäß seiner Definition charakterisiert der BSI die Tumorlast im Skelett und nicht die Güte der Bildgebung. Ein höherer BSI würde nicht zwangsläufig für eine qualitativ bessere Bildgebung sprechen.

Da die Methodik der automatischen BSI-Bestimmung mehrstufig ist, sollen die formulierten Hypothesen den entsprechenden automatisierten Arbeitsschritten³ folgen. Basierend auf der Betrachtung der einzelnen Schritte soll dann in der Diskussion bewertet werden, ob sich durch die BSI-Methodik die erwähnten Vorteile beweisen lassen. Dennoch werden die Hypothesen so formuliert, dass im Vorfeld ein Unterschied zwischen den Detektionstechnologien vermutet wird:

1. Der automatische BSI ist abhängig von der Detektionstechnologie.
2. Die Anzahl der Läsionen (Hotspots) ist als Surrogatparameter des BSI ebenfalls abhängig von der verwendeten Detektionstechnologie.

³Soviel sei an dieser Stelle dem Methodikteil vorweggenommen: Bei der automatischen Bestimmung des BSI werden nach Segmentierung zunächst alle pathologisch anmutenden Traceranreicherungen markiert. Erst in einem weiteren Schritt unterscheidet ein Algorithmus zwischen maligner und benigner Dignität der Mehrspeicherung.

3. Der (manuell) korrigierte BSI, der alle malignen Läsionen umfasst, ist abhängig von der Detektionstechnologie.
4. Die Anzahl der (manuell) korrigierten malignen Läsionen ist abhängig von der Detektionstechnologie.
5. Der (manuell) korrigierte BSI, der alle Läsionen unabhängig ihrer Dignität einschließt, ist abhängig von der Detektionstechnologie.
6. Die Anzahl der (manuell) korrigierten Läsionen - unabhängig ihrer Dignität - ist abhängig von der Detektionstechnologie.

Analog zu den Hypothesen aus dem vorigen Abschnitt gilt, dass diese Hypothesen auch in entitätsspezifischen Untergruppen ausreichender Fallzahl getestet werden.

2

Material und Methoden

Dieses Kapitel widmet sich den Methoden, die zur Klärung der aufgestellten Hypothesen Anwendung finden. Zuerst werden die SPECT- bzw. SPECT/CT-Ganzkörpersysteme charakterisiert, an denen die Bildgebungen stattfanden. Zusätzlich erfolgt eine Beschreibung der Patientenvorbereitung und des Aufnahmeprotokolls mit den Standardeinstellungen. Es schließt sich eine Charakterisierung der beiden Datensätze an, die für die im Abschnitt 1.5 formulierten Hypothesen herangezogen werden. Des Weiteren werden in diesem Kapitel die Erstellung der Datenbank der Knochenszintigraphien und das weitere Vorgehen bei der Selektion der Datensätze detailliert beschrieben.

2.1 Aufnahmeprotokoll

2.1.1 Applizierter Tracer und applizierte Aktivität

In der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg wurden Skelettszintigraphien im betrachteten Zeitraum ausnahmslos mit dem Tracer ^{99m}Tc -2,3-dicarboxypropan-1,1-diphosphonat durchgeführt. (^{99m}Tc -DPD, TECEOS®, IBA Molecular, CIS bio GmbH, Berlin, Deutschland, vgl. Abbildung 1.1). Dieser wird dem Patienten nach vorheriger Aufklärung und schriftlichem Einverständnis intravenös verabreicht. Die applizierte Aktivität für eine maligne Indikation betrug gewöhnlich 650 – 700 MBq in Übereinstimmung mit den in den Leitlinien [16, 31] empfohlenen Referenzwerten¹. Die tatsächlich applizierte Aktivität in der betrachteten Kohorte lag bei 639 ± 84 MBq (siehe Tabelle 2.2). Die eigentliche Bildgebung findet gewöhnlich 2,5 bis 4 Stunden nach Applikation statt, wobei im Einzelfall auch bis zu sechs Stunden nach Applikation eine Aufnahme gemacht wurde.

2.1.2 Verwendete Kamerasysteme

Die Ganzkörperszintigraphien wurden an vier verschiedenen Geräten durchgeführt:

¹Es gibt mehrere Faktoren, bei denen dieser Wert korrigiert werden sollte. Beispielsweise kann bei hohem Körpergewicht die diagnostische Aktivität mit 11–13 MBq/kg im Einklang mit den diagnostischen Referenzwerten angepasst werden. Bei Kindern und Jugendlichen oder bei eingeschränkter Gesamtkonstitution wird im Gegenzug die Aktivität entsprechend reduziert.

- (1+2) zwei baugleiche Zweikopfgammakameras, beide SPECT-fähig (E.CAM, Siemens Medical Solutions Inc., Illinois, USA), davon eine bis 2016 in Betrieb,
- (3) eine dual-head SPECT/CT mit konventionellen Natriumiodid-basierten Szintillationsdetektoren (Discovery NM/CT 670, General Electric, Haifa, Israel) und
- (4) eine dual-head SPECT/CT mit CZT-Halbleiterdetektoren (Discovery NM/CT 670 CZT, General Electric, Haifa, Israel).

Die Bildgebungsmatrix für den Ganzkörper beträgt 1024×256 Pixel bei einer Pixelgröße von $2,20 \times 2,20$ mm (1+2), $2,21 \times 2,21$ mm (3) sowie $2,46 \times 2,46$ mm (4). Gewöhnlich wird ein Tischvorschub von 16 cm/min eingestellt, so dass ein vollständiger Scan etwa 15 Minuten dauert. Falls bereits im Vorfeld zu erwarten ist, dass die Zählrate niedriger sein wird – beispielsweise nach paravasaler Tracerapplikation – wird die Vorschubgeschwindigkeit reduziert. Bei der Ganzkörperbildgebung wird ein automatisches Körperkonturierungssystem eingesetzt, um den Abstand zwischen Detektor und Patienten während des Scanvorgangs zu minimieren.

Bei einigen Fragestellungen – z. B. florid-entzündlicher Prozess bei Gelenkprothesen oder rheumatische Erkrankungen – ist die Anflutung des Tracers sowie deren initiale Anreicherung im Weichteil für die Diagnosestellung von Bedeutung. Bei der Aufnahme einer solchen Perfusionsphase liegt der Patient bereits auf dem Scannertisch, wenn der Tracer injiziert wird. Die Bildgebung erfolgt dann wenige Sekunden bzw. wenige Minuten nach Injektion. Da der BSI bei Bildgebungen in der Knochenphase (auch Mineralisationsphase bzw. Spätphase) bestimmt wird, werden im Folgenden alle Aussagen auf diese Untersuchungsform bezogen.

2.1.3 Vergleich der Detektoren und Kollimatoren

Die SPECT/CT-fähigen Geräte (3) und (4) sind bis auf die Detektoren baugleich. Die Bildgebung beruht jedoch auf unterschiedlicher Detektion und Kollimation. Beim Scanner (3) wird ein LEHR-Kollimator benutzt, der hexagonale Löcher mit einem Durchmesser von 1,5 mm und einer Lochlänge von 35 mm hat. Scanner (4) verfügt dagegen über einen WEUHR-Kollimator. WEUHR steht für *Wide Energy Ultra High Resolution* und ist eine herstellereigene Bezeichnung. Der Kollimator hat hierbei quadratische Löcher mit einer Kantenlänge von 2,26 mm und einer Lochlänge von 50 mm. Zudem erlaubt der Kollimator die direkte Zuordnung eines Loches zu einem Pixel auf einem Detektorelement.

Die Durchlässigkeit ist für die verwendeten Kollimatoren unterschiedlich. Der LEHR-Kollimator für den Szintillationskristall hat eine Sensitivität von 74 cps/MBq im Abstand von 10 cm, während der WEUHR-Kollimator mit 54 cps/MBq eine deutlich eingeschränk-

Eigenschaft	GE NM/CT 670	GE NM/CT 670 CZT
Detektormaterial	NaI(Tl)	CZT
Detektionsmechanismus	indirekte Konversion	direkte Konversion
Energieauflösung	9,8 %	6,3 %
Sensitivität (^{99m}Tc)	74 cps/MBq	54 cps/MBq
Auflösung (FWHM)	7,7 mm	7,2 mm
Gesichtsfeld	540 × 400 mm	510 × 390 mm
Detektorhöhe	5/8 "	0,5 cm
Pixelmatrix	1024 × 248	1024 × 248
Pixelgröße	2,21 × 2,21 mm	2,46 × 2,46 mm
Kollimator	LEHR	WEUHR
Lochform	hexagonal	quadratisch
Lochlänge	35 mm	50 mm
Tischvorschub	16 cm/min	16 cm/min

Tabelle 2.1: Physikalische Eigenschaften und Maße der Detektoren und Kollimatoren [75, 76] FWHM - Full Width at Half Maximum (Halbwertsbreite), LEHR - Low Energy High Resolution, WEUHR - Wide Energy Ultra High Resolution

tere Sensitivität aufweist. Weitere physikalische Eigenschaften und Maße sind für beide Kamerasysteme in Tabelle 2.1 gegenübergestellt.

2.2 Bestimmung des BSI

2.2.1 Mathematische Definition des BSI

Sei A_i die projizierte Fläche des Skeletts und sei Met_i die Teilfläche, die durch die maligne Läsion bedeckt wird, dann repräsentiert der Met_i/A_i das projizierte metastatische Verhältnis. Jeder dieser Terme wird mit einem Massenfaktor W_i gewichtet, der die Knochenmasse der Struktur hinter der Fläche berücksichtigt [1, 2]. Diese Wichtungsfaktoren entstammen der International Commission on Radiological Protection (ICRP) Publikation Nr. 23 [77]. Der BSI entspricht dann genau der Summe über alle Massen gewichteten Flächenverhältnisse maligner Läsionen Met_i zur Fläche der Knochengruppe i gemäß

$$\text{BSI} = \sum_{i=1}^n \frac{Met_i}{A_i} \cdot W_i. \quad (2.1)$$

2.2.2 Verwendete Software

Der eigentliche BSI wurde automatisch mit Hilfe einer Software (EXINI bone, Version 2.1.2, Exini Diagnostics AB, Lund, Sweden) [3–5, 8, 78] bestimmt. Die automatische Be-

stimmung des BSI erfolgt in mehreren unabhängigen Schritten [4]:

1. Das zugrunde liegende Programm segmentiert automatisch die Vor- und Rückansicht (anterior/posterior) der planaren Ganzkörperbildgebung in zusammenhängenden Knochengruppen. Dazu gehören einerseits unpaarige Knochen bzw. Knochengruppen wie
 - a) Schädel,
 - b) Sternum (nur in anteriorer Projektion),
 - c) Halswirbelsäule,
 - d) Brustwirbelsäule,
 - e) Lendenwirbelsäule und
 - f) Becken.

Andererseits werden paarige Knochen bzw. Skelettstrukturen getrennt nach linker und rechter Seite betrachtet (Abb. 2.1), nämlich

- a) Schlüsselbein,
- b) Schulterblatt,
- c) Rippen,
- d) proximale Oberarmknochen und
- e) proximale Oberschenkelknochen.

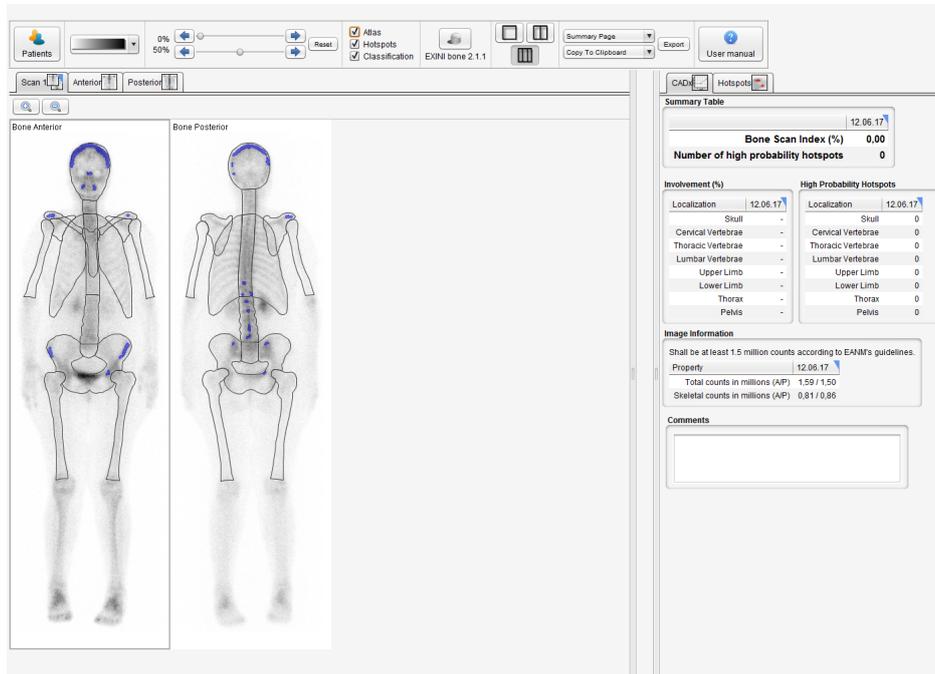


Abbildung 2.1: Screenshot der EXINI Programmoberfläche

Die Blase wird automatisch erkannt und Counts innerhalb der zugehörigen Region of Interest (ROI) werden bei der weiteren Analyse nicht weiter betrachtet. Damit wird vermieden, dass die Blase fälschlicherweise als suspekter Mehrspeicherung erkannt wird und somit einen falsch-positiven Beitrag zum BSI leistet.

2. Anschließend erkennt ein Algorithmus sogenannte Hotspots, an denen ein definierter regionsspezifischer Grenzwert an Counts in mindestens 13 zusammenhängenden Pixeln überschritten wird. Physiologische Mehranreicherung in Projektion auf die Nieren und Blase werden automatisch registriert und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.
3. Die erkannten Läsionen werden gemäß ihrer projizierten Fläche in Vorder- und Rückansicht quantifiziert.
4. Danach kommt das integrierte künstliche neuronale Netzwerk zur Dignitätsbeurteilung zum Tragen. Für jeden als abnormal betrachteten Hotspot werden Wahrscheinlichkeiten (sogenannte ANN-Werte für *Artificial Neural Network*) für dessen Dignität (gutartig vs. bösartig) bestimmt. Ab einem ANN-Wert $\geq 0,5$ wird der Hotspot als maligne klassifiziert, andernfalls ($\text{ANN} < 0,5$) als benigne.
5. Die Flächen aller als maligne eingestuften Hotspots werden für die jeweilige Knochengruppe addiert. Die Wichtung erfolgt gemäß BSI-Definition mit Referenzwerten der Knochenmassen der jeweiligen Skelettregion aus der Publikation [77].
6. Der ermittelte BSI und die Anzahl der Läsionen erscheinen auf der Programmoberfläche, wobei die einzelnen Schritte - Segmentierung, detektierte Hotspots, deren Klassifizierung, deren Fläche und jeweiliger Beitrag zum BSI - detailliert vom Benutzer nachvollzogen werden können.

2.2.3 Automatischer BSI als diagnostischer Test

Der softwarebasierte BSI wird in der Literatur auch als automatischer Bone Scan Index (automated Bone Scan Index [aBSI]) bezeichnet. Da sämtliche Veröffentlichungen der vergangenen Jahre hierauf zurückgreifen, soll im Folgenden die Bezeichnungen BSI und aBSI synonym verwendet werden.

Mit dieser Definition ist der BSI somit nicht nur als ein bestimmbarer Parameter anzusehen, sondern gleichzeitig auch als diagnostischer Test zu verstehen. Ein $\text{BSI} > 0\%$ spräche dann für eine metastasierte Erkrankung im Sinne einer ossären Filialisierung. Ein $\text{BSI} = 0$ wäre demgegenüber identisch für eine unauffällige Bildgebung.

2.2.4 Anzahl der Läsionen als Surrogatparameter

Neben dem BSI werden auch die Anzahl der unabhängigen als maligne eingestuften Läsionen unter der Bezeichnung Hotspots² ausgegeben. Allein aus der Definition besteht eine direkte Korrelation zwischen BSI und Hotspots (HS). Die Anzahl der Läsionen ist somit definitionsgemäß ein Surrogatparameter für den BSI.

2.2.5 Weitere Ausgabeparameter

Außer dem BSI und der Anzahl der Läsionen werden weitere verhältnisskalierte Größen ausgegeben bzw. sich aus diesen ableiten lassen.

2.2.5.1 Generalisierter BSI

Die Programmoberfläche erlaubt manuelle Korrekturen, falls die Dignität einer individuellen Läsion als offensichtlich falsch klassifiziert wurde. Diese Funktion ermöglicht es umgekehrt auch, die BSI-Werte der als benigne eingestuften Läsionen anzeigen zu lassen. Dazu wählt man die betreffende benigne Läsion aus und setzt deren Status virtuell auf maligne. Das Programm zeigt so deren Beitrag dieser Läsion zum BSI an. Sofern man alle vom Algorithmus detektierten Läsionen gleich welcher Dignität auf maligne setzt, erhält man eine neue Größe, die im Folgenden als generalisierter BSI bezeichnet werden soll. Dieser generalisierte BSI umfasst jetzt den relativen Skelettbefall aller durch den Algorithmus detektierten mutmaßlich pathologischen Mehrspeicherungen.

Mit Unterstützung dieser Größe soll untersucht werden, ob sich in Bildgebungen an der CZT-Kamera mehr unabhängige Pathologien bzw. ein anderer relativer Skelettbefall nachweisen lassen.

2.2.5.2 Count-Statistik

Das Programm gibt die Anzahl der Gesamtcounts in der anterioren und posterioren Projektion aus, welche mit Total Counts Anterior (TCA) bzw. mit Total Counts Posterior (TCP) bezeichnet werden. Im segmentierten Bereich des Skeletts, welches das Stammskelett und das proximale Achsenskelett umfasst, wird die Anzahl der Counts als Skeletal Counts Anterior (SCA) und Skeletal Counts Posterior (SCP) ausgegeben.

Aus den absoluten Größen der Zählstatistik lassen sich weitere Verhältnisse ableiten, deren Relevanz sowohl im Aufbau der Datenbank als auch in der Vergleichsstudie zum Tragen kommt:

²Der Terminus *Hotspot* ist zumindest keine allgemeingültige Bezeichnung für die in einer Skelettszintigraphie diagnostizierbaren Metastasen und taucht auch so außerhalb von Veröffentlichungen zum BSI nicht auf.

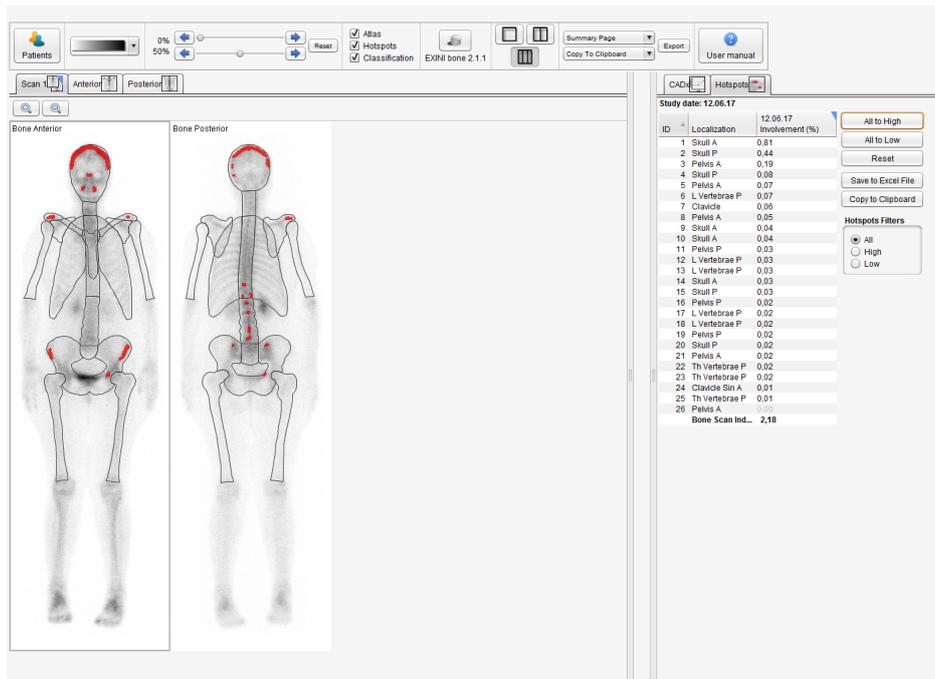


Abbildung 2.2: Bestimmung des generalisierten BSI in der Software

1. den durchschnittlichen Beitrag einer Läsion zum BSI

$$BSI_{\text{hotspot}} = \frac{BSI}{\text{Anzahl der Läsionen}}, \quad (2.2)$$

2. den Anteil der skeletalen Counts an der Anzahl der im Sichtfeld gesamten Counts für anteriore und posteriore Projektion und deren geometrische Mittelwerte

$$\frac{SCA}{TCA}, \quad \frac{SCP}{TCP}, \quad \text{und} \quad \frac{\sqrt{SCA \cdot SCP}}{\sqrt{TCA \cdot TCP}}. \quad (2.3)$$

2.3 Untersuchung 1: Einfluss der Tumorentität

Die in dieser Dissertation betrachteten Studienpopulationen stammen ausschließlich aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Magdeburg.

2.3.1 Auflistung aller Skelettzintigraphien

Durch die lückenlose Archivierung der Bilddaten im Picture Archiving and Communication System (PACS)³ des Universitätsklinikums konnten sämtliche Skelettzintigraphien erfasst werden, die an den Scannern (1+2) und (3) in der Einrichtung zwischen Januar 2009 und Dezember 2017 durchgeführt wurden. Dabei wurde im PACS nach dem Eintrag

³Das Akronym PACS steht für *Picture Archiving and Communication System* und bezeichnet die fortlaufende Bilddatenbank aller an der Klinik entstehenden Bildgebungen, die dauerhaft gespeichert werden.

„GK DPD“ (Ganzkörper-DPD) unter der Kategorie Modalität gesucht und alle Datensätze in eine Tabelle übernommen. Untersuchungen, die an der GE NM/CT 670 CZT erfolgten, wurden von vornherein nicht berücksichtigt. Auf diese Weise konnten 4678 planare Bildgebungen ermittelt werden. Neben dem Alter des Patienten wurden auch das Geschlecht und die Aktivität dokumentiert. Die Aussage in der ärztlichen Beurteilungen, ob Knochenmetastasen sichtbar waren oder nicht, wurde entsprechend mit M0/M1⁴ kodiert. Bei uneindeutiger Dignität wurde gemäß formulierter Tendenz des Arztes zugeordnet. Im Zweifelsfall wurden die Szintigraphien als M1 gewertet. Entsprechende Formulierungen, die eher für Malignität sprachen, waren beispielsweise:

- „am ehesten malignomassoziiertes Genese“
- „hochgradiger Verdacht auf eine ossäre Metastase“

Beispielhafte Formulierungen, aus denen eine Tendenz für Benignität hervorging, waren dagegen:

- „ossäre Metastasierung nachgeordnet/nachrangig“
- „kein sicherer Hinweis auf eine ossäre Metastasierung“
- „am ehesten degenerativ/reaktiv bedingte Knochenstoffwechselsteigerungen“

Anhand der im PACS vorhandenen weiteren Bildserien am Untersuchungstag bzw. des Arztbriefs wurde erfasst, wann eine zusätzliche SPECT oder SPECT/CT angefertigt wurde. Die planaren Ganzkörperbildgebungen wurden ins EXINI gesendet.

2.3.2 Auslesen der Parameter mit der Software

In der EXINI-Software konnten fast alle Bildgebungen problemlos gelesen werden. Per Mausklick lassen sich die Ausgabeparameter und die Segmentierung des Scans anzeigen. Der BSI, die Anzahl der Läsionen (Hotspots) und die Count-Statistik (TCA, TCP, SCA und SCP) wurden in den Datensatz übernommen.

2.3.3 Auswahlkriterien für die Selektion der Daten

Um eine möglichst hohe Qualität der auszuwertenden Daten zu garantieren, musste ein Datensatz bestehend aus der Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose und den durch die Software ausgegebenen Parametern (BSI, Hotspots usw.) mehrere Kriterien erfüllen (vgl. Abbildung 2.3):

⁴Die Kodierung M0/M1 erfolgt gemäß TNM-Klassifikation für maligne Tumore, wobei sich hierbei M0/M1 nur auf ossäre Fernmetastasen beziehen. Es kann im Einzelfall bei einer als M0 klassifizierten Skelettszintigraphie durchaus vorkommen, dass viszerale Fernmetastasen bestehen.

- Als erstes wurden alle Bildgebungen aussortiert, bei denen eine nicht-maligne Indikation vorlag. Dazu zählen neben rheumatischen Fragestellungen unter anderem auch Indikationen wie Frakturkonsolidierung, Lockerung von Knie- oder Hüftteilendoprothesen. Im Pool verblieben 3635 Datensätze mit maligner Indikation, ganz gleich ob eine histologische Sicherung erfolgt war oder ob bislang lediglich der Verdacht auf eine bösartige Erkrankung bestand.
- Anschließend wurden alle Scans verworfen, die als Verlaufskontrolle deklariert waren, sofern die vorhergehende Bildgebung am Universitätsklinikum Magdeburg stattfand. Falls es eine auswärtige Voruntersuchung gab, wurde der Datensatz nur dann verworfen, wenn diese Voruntersuchung auch vorlag. Aus den nunmehr 2740 Datensätzen wiesen 24 Bildgebung einen unvollständigen Ganzkörperscan auf, welcher sich jeweils nicht für eine softwarebasierte Auswertung eignete. Die unvollständigen Aufnahmen entstanden überwiegend durch vorzeitigen Untersuchungsabbruch, beispielsweise wenn eine durchgehend ruhige Lagerung des Patienten nicht möglich war.
- Eine wichtige Anforderung für die automatische Bestimmung des BSI ist eine angemessene Count-Statistik. In einer Arbeit von Anand et al. [60] wurde anhand von simulierten Daten gezeigt, dass der BSI bei Gesamtcounts pro Projektion kleiner als 1 Million signifikant größer wird und somit ein verfälschtes Ergebnis liefern kann. Basierend auf diesem Fakt wurden sämtliche Szintigraphien verworfen, die im geometrischen Mittel aus vorderer und hinterer Projektion unterhalb einer Million detektierten Ereignissen lagen. Alle anderen erfüllten die Bedingung

$$\sqrt{\text{TCA} \cdot \text{TCP}} \geq 1 \cdot 10^6. \quad (2.4)$$

Dadurch verblieben 1983 Datensätze, die mit EXINI untersucht wurden.

- Bei Auftreten von Nuklidspeicherungen unklarer Dignität kann der Arzt die Indikation für eine zusätzliche SPECT- oder SPECT/CT-Untersuchung stellen. In diesen Fällen stünde dem Arzt eine ergänzende tomographische Information bei der Klassifizierung des Befundes zur Verfügung. Die Software dagegen kann nicht auf diese Information zurückgreifen, sondern bewertet allein die planare Aufnahme. In den Datensätzen mit zusätzlicher SPECT oder SPECT/CT würde dadurch die Wissensgrundlage des ärztlichen Befundes gegenüber dem Algorithmus verzerrt werden. Um einen solchen Bias zu vermeiden, wurden vor der weiteren Analyse alle Scans mit anschließender tomographischer Bildgebung zunächst nicht berücksichtigt.
- Die restlichen, *rein* planaren Bildserien wurden jetzt gemäß Primärdiagnose kategorisiert (siehe Tabelle 2.2). Im Falle mehrerer maligner Grunderkrankungen gab

die aktuellere Diagnose den entscheidenden Punkt für die Einordnung, sofern nicht eindeutig histologisch eine Metastase zu einem anderen Primärtumor zugeordnet werden konnte.

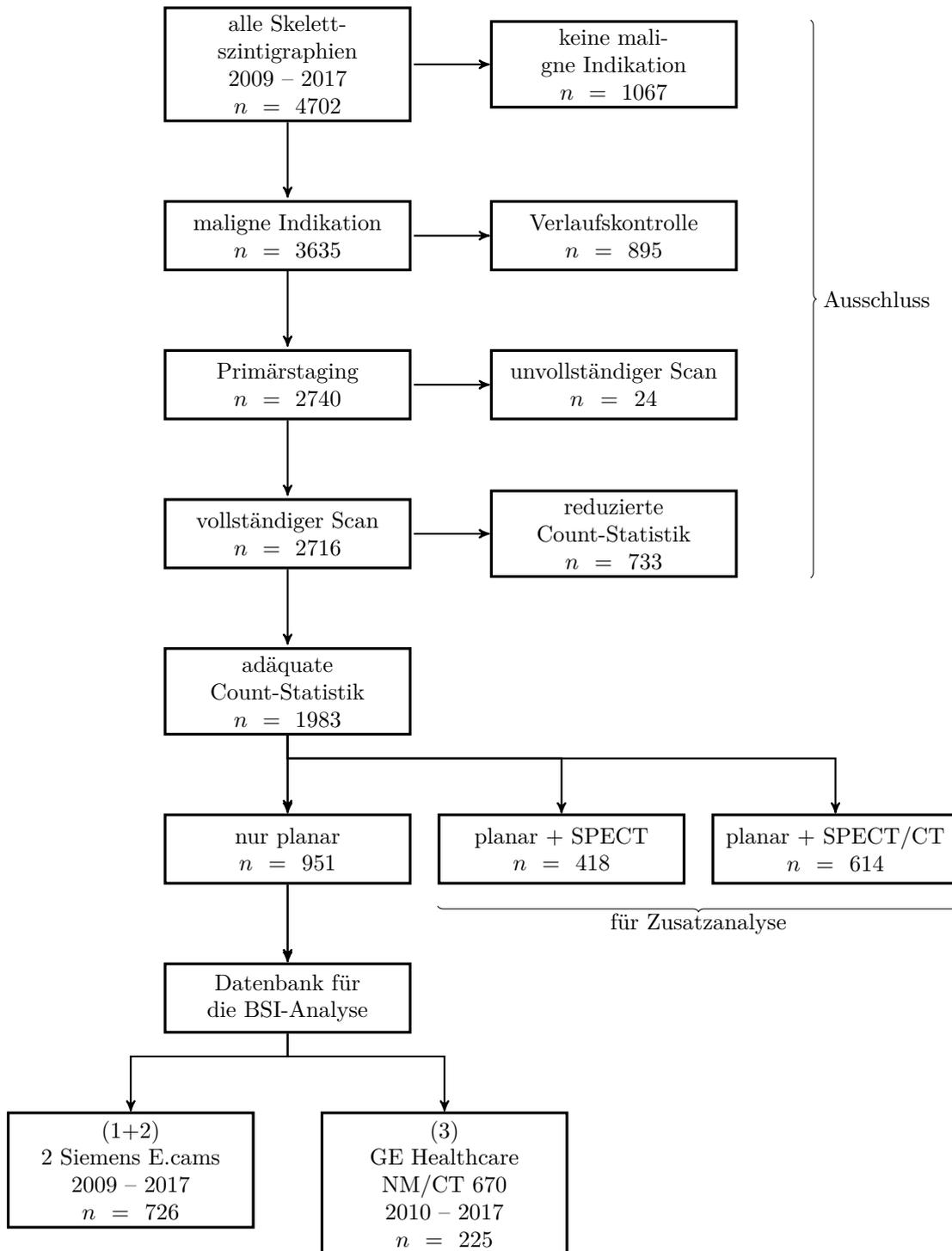


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung des Selektionsalgorithmus

Alle Datensätze mit zusätzlicher SPECT oder SPECT/CT wurden wiederum analog ausgewertet, um einen eventuellen Bias beim Befund M0 oder M1 nachzuweisen. Der vollständige Selektionsalgorithmus ist in Abbildung 2.3 skizziert. Es konnte ein Datensatz aufgebaut werden, der nahezu alle relevanten Krebsarten abdeckt, wobei für alle Entitäten mit $N \geq 10$ eine Untergruppe erstellt wurde. Die häufigsten Primärtumore waren Brustkrebs ($N = 406$), Prostatakrebs ($N = 149$) und Lungenkrebs ($N = 105$) (für weitere Krebsarten siehe Tabelle 2.2).

Entität	Bildgebungen			Alter [Jahre]	A [MBq]
	alle	m	w		
Brust	406	12	394	$59,5 \pm 13,6$	638 ± 74
Prostata	149	149	0	$69,9 \pm 7,7$	667 ± 60
Lunge	105	72	33	$66,4 \pm 10,5$	647 ± 77
HCC	54	47	7	$67,3 \pm 6,6$	659 ± 59
RCC	37	24	13	$64,0 \pm 10,5$	659 ± 65
UCC	26	24	2	$72,3 \pm 10,6$	650 ± 73
CRC	16	13	3	$63,1 \pm 12,7$	624 ± 94
Melanom	15	11	4	$65,4 \pm 9,5$	686 ± 61
Sarkom	14	8	6	$42,9 \pm 22,1$	561 ± 135
sonstige	129	73	56	$62,1 \pm 13,8$	625 ± 90
Gesamt	951	433	518	$63,1 \pm 13,0$	643 ± 77

Tabelle 2.2: Anzahl der Skelettszintigraphien und deren Charakteristika hinsichtlich der Primärtumorentität sortiert nach Häufigkeit in der Datenbank m - männlich, w - weiblich, A - Aktivität, CRC - Colorectal Cancer (kolorektales Karzinom), HCC - Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom), RCC - Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom), UCC - Urothelial Cell Carcinoma (Urothelzellkarzinom)

Die heterogene Gruppe *sonstige* umfasst Krebsarten mit kleinen Fallzahlen, beispielsweise Staging im Rahmen eines Cancer of Unknown Primary (CUP)-Syndroms, sonstige gynäkologische Tumore, Lymphome, aber auch klinische und laborchemische Symptomkonstellationen, die eine bösartige Erkrankung vermuten lassen, wie beispielsweise eine Hyperkalziämie. Der Vollständigkeit halber werden diese Entitäten zusammengefasst in einer Untergruppe bei den Ergebnissen mit aufgeführt.

Die Indikationen waren entweder Primärstaging, Staging oder Verlaufskontrolle, in jedem Fall aber die Frage nach Knochenmetastasen. D. h. der befundende Arzt gab sein Urteil darüber ab, ob Knochenmetastasen vorhanden waren oder nicht.

2.3.4 Statistik

Der Test auf Normalverteilung erfolgt mittels Shapiro-Wilk-Test [79]. Bei bestätigter Normalverteilung wird der t-Test [80] angewendet, um signifikante Unterschiede der Mittelwerte zweier Verteilungen unterschiedlicher Größe zu finden. Bei nicht parametrischen

Größen wird andernfalls auf den Wilcoxon-Rangsummentest⁵ zurückgegriffen [81]. Als Signifikanzniveau wird bei allen Betrachtungen $p = 0.05$ angesetzt.

2.3.4.1 Deskriptive Statistik

Um die Güte eines diagnostischen Testverfahrens zu bewerten, sind dessen deskriptive Parameter Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die klinische Routine von großem Interesse. Die Testgröße BSI soll in der vorliegenden Untersuchung die Zielgröße Knochenmetastasen nachweisen oder ausschließen (siehe Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3: Deskriptive Parameter für den BSI als Test für Knochenmetastasen

M1 - Knochenmetastasen, M0 - keine Knochenmetastasen, SN - Sensitivität, SP - Spezifität, PPV - positiver prädiktiver Wert, NPV - negative prädiktiver Wert

	M1	M0		
BSI \geq Cutoff [%]	A	B	$\frac{A}{A+B}$	PPV
BSI $<$ Cutoff [%]	C	D	$\frac{D}{C+D}$	NPV
	$\frac{A}{A+C}$	$\frac{D}{B+D}$		
	SN	SP		

Die Sensitivität gibt hierbei den Anteil wieder, bei dem das vorhandene Merkmal durch den Test detektiert wird. Die Spezifität dagegen charakterisiert den Anteil der richtig Negativen an den Gesamtnegativen. Neben Sensitivität und Spezifität werden bei der Bewertung des BSI als diagnostischer Parameter immer auch der positiv prädiktive Wert und der negativ prädiktive Wert mitangegeben. Das geschieht aus der Motivation heraus, die klinische Routine zu berücksichtigen. Das klinische Interesse kann zum Beispiel auf den Ausschluss von Knochenmetastasen zielen. In diesen Fällen wäre ein möglichst hoher negativer prädiktiver Wert (NPV) von Vorteil. Dieser Punkt wird im Kapitel 4 ausführlich aufgegriffen.

2.3.4.2 Receiver Operating Characteristic

Es soll die Frage beantwortet werden, ob der automatische BSI als Parameter zur Unterscheidung zwischen dem Vorhandensein von Knochenmetastasen oder deren Abwesenheit herangezogen werden kann. Im Unterabschnitt 2.2.3 wurde die BSI-Methodik über seine eigentliche Quantifizierungsfunktion als diagnostischer Test interpretiert. Gemäß Definition korrespondiert ein BSI gleich Null mit einer tatsächlichen M0-Situation in der planaren Bildgebung. Andererseits soll ein BSI größer Null als Nachweis für Knochenmetastasen gelten. In der klinischen Anwendung trifft dieser Sachverhalt jedoch nicht zwingend zu. Der

⁵Alternative Bezeichnungen für diesen Test lauten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test oder U-Test.

Vergleichsstandard ist der Befund des Arztes. So kann der BSI durch einzelne als falsch positiv identifizierte Läsionen > 0 sein, obwohl der Arzt in seiner Beurteilung keinen Anhalt für Knochenmetastasen sieht. Genau genommen kann auch die Bewertung der Software richtig und der Vergleichsstand – also die ärztliche Beurteilung – falsch sein.

Bei ordinal-kontinuierlich skalierbarem BSI und dichotomer Verteilung der möglichen Vorhersage – Knochenmetastasen ja/nein – liegt ein Trennwertproblem vor, das durch eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse optimiert werden kann. Sollte der BSI unterhalb dieses Trennwertes liegen und größer 0 sein, liegt laut Testergebnis dennoch keine ossäre Metastasierung vor. Von daher empfiehlt es sich zu untersuchen, ob ein Cutoff-Wert größer Null eine bessere Übereinstimmung mit dem ärztlichen Urteil hat. Es bleibt an dieser Stelle zu postulieren, dass dieser Trennwert von einer Vielzahl an Variablen abhängen wird. Naheliegend ist als erstes eine Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Tumorart, von der die möglichen Knochenmetastasen abstammen. Es muss berücksichtigt werden, dass die Biologie zwischen den einzelnen Tumorarten stark variiert. Prostatakrebs erzeugt vorrangig osteoblastische Metastasen, während beispielsweise Lungen- und Nierenkrebs vorzugsweise osteoklastische Metastasen ausbilden. Allein dadurch rechtfertigt sich eine entitätsspezifische Herangehensweise bei der Suche nach geeigneten Trennwerten. Aber auch der verwendete Scanner bzw. das verwendete Scanprotokoll könnte Einfluss darauf haben.

Die Trennwerte (oder Cutoff-Werte) für den von der Software bestimmten BSI werden mit Hilfe einer ROC-Analyse berechnet [82]. Zusätzlich werden Nebenbedingungen aufgestellt, welchen der gesuchte Cutoff-Wert genügen muss. Alle ROC-Berechnungen in dieser Arbeit beschränken sich auf zwei Nebenbedingungen:

1. Zum einen soll der sogenannte Youden-Index J (auch als *Youden's index* oder *Youden's J statistic* bezeichnet) maximiert werden [83].

$$J = \text{SN} + \text{Spezifität (SP)} - 1 \quad (2.5)$$

Gemäß Definition wird bei diesem Verfahren die Summe aus Sensitivität und Spezifität optimiert.

2. Zum anderen soll der Abstand des gesuchten Punktes auf der ROC-Kurve zum Punkt auf der linken oberen Ecke minimiert werden. Dieser würde einem optimalen Testverfahren entsprechen, d. h. einer Spezifität und einer Sensitivität von jeweils 100 %. Die zu minimierende Nebenbedingung entspricht dann

$$(1 - \text{TPR})^2 + \text{FPR}^2, \quad (2.6)$$

wobei TPR die Rate der richtig Positiven (*True Positive Rate [TPR]*) und FPR die Rate der falsch Positiven (*False Positive Rate [FPR]*) ist.

2.3.4.3 Fläche unter der Kurve

Die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve (AUC)) entspricht dem Flächenintegral über die gesamte ROC-Kurve.

$$\text{AUC} = \int_0^1 d(\text{FPR}) \text{ROC}(\text{FPR}) \quad (2.7)$$

Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve (AUC-Wert) ist ein Maß für die mögliche Trennschärfe des Testes. Prinzipiell kann diese Fläche Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei 1 einem perfekten Test zur Unterscheidung zwischen einer dichotomen Eigenschaft entspräche. Die AUC quantifiziert die Güte eines Verfahrens bei einem geeigneten Trennwert eine abhängige Größe zu unterscheiden [84]. In diesem Fall soll auf Basis der Daten für den kontinuierlichen Parameter BSI ein Cutoff-Wert abgeschätzt werden, so dass ein BSI oberhalb dieses Wertes für eine stattgefundene ossäre Metastasierung spricht. Demgegenüber spräche ein darunter ausfallender BSI-Wert, obwohl dieser nicht zwangsläufig Null sein muss, für die Abwesenheit von Knochenmetastasen. Darüber hinaus kann man mit Hilfe der AUC auch zwei oder mehrere ROC-Kurven miteinander vergleichen. Dies geschieht mit einem von DeLong et al. entwickelten Test [85].

2.3.4.4 Verwendete Statistiksoftware

Die Skriptsprache R wurde für sämtliche statistische Analysen verwendet [86]. Parameter der deskriptiven Statistik werden – falls nicht anders erwähnt – als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Für die Ermittlung und visuelle Darstellung der ROC-Kurve wurden die beiden R-Pakete ROCR [87] und pROC [88] eingebunden. Die grafische Darstellung und die Bestimmung der Cutoff-Werte für den BSI und die Anzahl der Läsionen erfolgte mit ROCR. Das Paket pROC wurde für die Berechnung der AUC und bei der Prüfung mittels DeLong-Test benutzt.

2.4 Untersuchung 2: Vergleich der Detektionstechnologie

Die nuklearmedizinische Bereich des Universitätsklinikums Magdeburg verfügt über zwei soweit baugleiche Scanner, die sich einzig in den verwendeten Detektoren unterscheiden. Um der Frage nachzugehen, ob sich mit Hilfe des BSI Unterschiede bei den Detektionstechnologien objektiv quantifizieren lassen, werden prospektiv erhobene Daten einer

Zweitauswertung unterzogen.

2.4.1 Untersuchte Kohorte

In einer prospektiv randomisierten Studie (Arbeitstitel: *Compare Bone*, Ethikvotum: 181/16 vom 19.12.2016) bekamen 48 Patienten mit maligner Indikation zwei direkt aufeinanderfolgende Bildgebungen in der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Magdeburg. Das Studiendesign forderte, dass die Hälfte (24 Patienten) planare Ganzkörperbildgebung an beiden Kamerasystemen erhielt ohne dass der Arzt gezwungen war, im Falle einer Indikation auf eine zusätzliche SPECT/CT verzichten zu müssen. Die verbleibenden 24 Patienten bekamen an beiden Kamerasystemen jeweils eine tomographische Bildgebung (SPECT), mindestens jedoch eine planare Ganzkörperaufnahme in anteriorer und posteriorer Projektion. Die 24 Patienten wurden bezüglich der Reihenfolge, an welchem Gerät die erste Bildgebung erstellt wurde, randomisiert. Außerdem hatten die Hälfte der 24 Patienten einen Body Mass Index (BMI) kleiner als 25 kg/m^2 und die andere Hälfte entsprechend einen BMI größer als 25 kg/m^2 . In der hier unberücksichtigten Kohorte der SPECT-Patienten wurde die Rekrutierung bezüglich des BMI entsprechend ausgeglichen gefordert. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Januar 2017 und August 2018. Die erhobenen paraklinischen Daten der betrachteten Patienten sind in Tabelle 2.4 aufgeführt. Eingeschlossen wurden zwölf Patientinnen mit Brustkrebs, fünf Patienten mit Prostatakrebs, vier Patienten mit Lungenkrebs und jeweils ein Patienten mit Nieren-, Magen- und Schilddrüsenkrebs.

2.4.2 Vergleichende Analyse

Zugrunde liegt die Frage, ob die verwendete Detektionstechnologie einen Einfluss auf den BSI hat. Die bisherige Betrachtung des BSI als automatisch berechneter Biomarker reicht in diesem Fall nicht mehr aus. Ein unterschiedlicher automatischer BSI muss nicht zwangsläufig darauf hindeuten, dass eine der beiden Technologien mehr maligne Pathologien darstellt als die andere bzw. ob falsch positive Bewertungen häufiger auftreten. Im Vorfeld war nicht bekannt, ob der automatische BSI überhaupt geeignet ist, die Morphologien der Läsionen bei Scanner (4) richtig zu interpretieren. Daher erfolgte der Vergleich beider Bildgebungen mehrstufig. Zunächst wurden die unverändert ausgegebenen Parameter – automatischer BSI und Anzahl der malignen Läsionen – gegenübergestellt. Zudem wurde die Count-Statistik der beiden Geräte bezüglich ihrer Verteilung untersucht und auf signifikante Unterscheidung hin getestet. In einem weiteren Schritt wurden die automatischen BSI-Werte manuell korrigiert, wenn offensichtlich einer Läsion die falsche Dignität zuge-

Tabelle 2.4: Patientenkollektiv mit konsekutiven Bildgebungen

Nr. - Nummer, m - männlich, w - weiblich, BMI - Body Mass Index, A - Aktivität, NaI/CZT - 1. Bildgebung am NM/CT 670, 2. Bildgebung am NM/CT 670 CZT, CZT/NaI - 1. Bildgebung am NM/CT 670 CZT, 2. Bildgebung am NM/CT 670

Nr.	Geschlecht m/w	Alter [Jahre]	Entität	BMI [kg/m ²]	A [MBq]	Reihenfolge
1	w	73,0	Brust	25,4	498	NaI/CZT
2	w	37,1	Brust	24,8	697	CZT/NaI
3	w	81,0	Brust	24,8	618	NaI/CZT
4	w	67,6	Brust	28,5	702	CZT/NaI
5	w	60,8	Lunge	28,6	653	NaI/CZT
6	m	75,6	Prostata	29,0	701	NaI/CZT
7	w	39,5	Brust	32,2	697	CZT/NaI
8	m	60,8	Prostata	20,8	668	NaI/CZT
9	w	60,3	Brust	24,2	671	NaI/CZT
10	m	56,3	Lunge	23,7	690	NaI/CZT
11	m	39,6	Niere	20,2	652	CZT/NaI
12	m	70,9	Prostata	32,2	700	NaI/CZT
13	w	50,8	Brust	21,6	570	NaI/CZT
14	m	65,0	Prostata	23,7	803	NaI/CZT
15	w	66,2	Schilddrüse	28,0	648	CZT/NaI
16	m	70,6	Prostata	42,8	803	NaI/CZT
17	w	60,8	Brust	35,8	640	CZT/NaI
18	w	78,6	Lunge	26,2	647	NaI/CZT
19	w	64,7	Brust	28,5	667	CZT/NaI
20	w	54,0	Brust	21,6	588	CZT/NaI
21	m	73,5	Magen	23,3	686	CZT/NaI
22	w	52,0	Brust	23,0	699	CZT/NaI
23	w	46,0	Lunge	21,6	629	CZT/NaI
24	w	57,4	Brust	24,7	687	CZT/NaI

ordnet wurde. Ein Vergleich erfolgte innerhalb der Untergruppe, in der laut ärztlichem Befund Knochenmetastasen nachgewiesen werden konnten. In einem letzten Schritt wird der generalisierte BSI eingeführt, welcher definitionsgemäß alle als pathologisch erkannten Traceranreicherungen unabhängig ihrer Dignität zusammenfasst.

2.4.2.1 Vergleich des automatischen BSI

Die von der Software bestimmten BSI-Werte und die Anzahl der als maligne klassifizierten Läsionen werden wie von der Software ausgegeben verglichen. Ein BSI gleich Null wird als M0 kategorisiert, ein BSI größer als Null entsprechend als M1. Zur Vollständigkeit werden Vierfeldertafeln angegeben.

2.4.2.2 Vergleich des korrigierten BSI

Die manuelle Korrektur der läsionsspezifischen Dignität erfolgte entsprechend dem ärztlichen Befund. Dabei wurden alle beschriebenen suspekten Läsionen als maligne belassen

bzw. manuell als maligne klassifiziert, sofern eine Diskrepanz vorlag. Im Gegensatz dazu wurden beschriebene degenerative oder andere als nicht-suspekt eingeschätzte Mehrspeicherungen, die die Software zunächst als maligne klassifizierte, auf benigne gesetzt. Gemäß ärztlichem Befund bestätigte sich bei sieben Patienten eine ossär metastasierte Erkrankung. Die sieben zugehörigen Bildgebungspaare wurden hinsichtlich korrigiertem BSI und korrigierter Anzahl an suspekten Läsionen verglichen.

2.4.2.3 Vergleich des generalisierten BSI

Der in Abschnitt 2.2.5.1 definierte generalisierte BSI einschließlich zugehöriger Läsionszahl wurde für die planaren Bildgebungen aller 24 Patienten bestimmt. Eine vergleichende Gegenüberstellung erfolgte analog zu den zwei vorhergehenden Unterabschnitten. Für jede als vornehmlich suspekt oder zumindest abnormal eingeschätzte Läsion wird deren anatomische Lage nach Knochenregion, (vgl. Abschnitt 2.2.2) als auch deren Projektion ausgegeben. Letztere Eigenschaft bezieht sich darauf, ob eine erkannte Traceranreicherung nur in der anterioren, in der posterioren oder in beiden Projektionen vorkommt. Die Software ist dabei in der Lage, korrelierende Läsionen in anteriorer und posteriorer Projektion selbstständig zu identifizieren. Zusätzlich soll daher der projektions- und regionspezifische Beitrag zum generalisierten BSI für beide Detektionstechnologien untersucht werden.

2.4.3 Statistik

Analog zum Abschnitt 2.3.4 wird bei sämtlichen statistischen Analysen und graphischen Darstellungen die Skriptsprache R benutzt [86].

2.4.3.1 Vergleich von BSI-Werten

Der BSI ist eine ordinale Größe mit Verhältnisskalenniveau. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests. Jedoch folgt der BSI – soviel sei hier vorweggenommen – keiner Normalverteilung. Diese Aussage gilt ohne Beschränkung der Allgemeinheit auch für die nach der ärztlichen Beurteilung (M0 vs. M1) sortierten und entitätsspezifischen Untergruppen. Daher werden die Verteilungen der BSI-Werte beim intraindividuellen Vergleich der Detektionstechnologie (NaI(Tl)-Szintillator vs. CZT-Halbleiter) mittels gepaartem Wilcoxon-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

2.4.3.2 Vergleich der Count-Statistik

Die Counts werden auf der EXINI-Programmoberfläche mit einer Genauigkeit von zwei Kommastellen pro eine Million Counts angezeigt, d.h. die letzte Nachkommastelle entspricht genau einem Skalenunterschied von 10000 Counts. Neben den Gesamtcounts in

der anterioren und posterioren Projektion (TCA und TCP) erscheinen auch die Counts in den untersuchten Abschnitten des Skeletts (SCA und SCP). Damit ist es möglich, sich die Verhältnisse SCA/TCA und SCP/TCP gezielt anzuschauen. Dadurch lassen sich Rückschlüsse auf die Detektionsrate im Skelett im Vergleich zum Hintergrund ziehen. Voraussetzung wäre hierbei natürlich, dass die Counts in den distalen Extremitäten in den Größen SCA und SCP auftauchen, was jedoch nicht der Fall ist. Ob die betrachteten Größen einer Normalverteilung folgen, wird mit dem Shapiro-Wilk-Test [79] untersucht. Bei vorliegender Normalverteilung wird der t-Test zum Vergleich der Kohorten benutzt [80].

3

Ergebnisse

3.1 Untersuchung 1: Einfluss der Tumorentität

Nach dem in Abschnitt 2.3.3 beschriebenen Auswahlprozess verblieben 951 Datensätze, wobei auf einen Patienten gemäß Selektionskriterien genau eine Bildgebung kam. Häufigste Indikation ($n = 406$, entspricht 42,7% bezogen auf die selektierten 951 Datensätze) war dabei Primärstaging oder Verlaufskontrolle bei Brustkrebs.

3.1.1 Bone Scan Index zur Unterscheidung einer M0- und M1-Situation

Legt man die ärztlichen Beurteilung zugrunde, überstieg die Prävalenz für eine ossär metastasierte Erkrankung nur beim Prostatakrebs 50% (vgl. Tabelle 3.1). Bei allen anderen Entitäten war die Zahl der Patienten ohne Knochenmetastasen teils erheblich höher als die Zahl der Patienten mit Knochenmetastasen. Besonders deutlich war das Verhältnis beim Brustkrebs, wo in 85,7% der Fälle laut ärztlicher Beurteilung keine Knochenmetastasen vorlagen.

Tabelle 3.1: BSI für die M0- und M1-Kohorte

Entität	M0-Kohorte		M1-Kohorte		Wilcoxon-Test p-Wert
	Anzahl	BSI	Anzahl	BSI	
Brust	348	0,0 (0,0–12,24)	58	3,57 (0,0–25,18)	< 0,0001
Prostata	72	0,0 (0,0–3,48)	77	3,68 (0,0–42,35)	< 0,0001
Lunge	89	0,0 (0,0–5,56)	16	0,08 (0,0–17,37)	0,0151
HCC	44	0,0 (0,0–5,67)	10	0,71 (0,0–6,04)	0,0002
RCC	25	0,0 (0,0–6,17)	12	0,83 (0,0–19,25)	0,0013
UCC	17	0,0 (0,0–3,93)	9	2,04 (0,0–13,90)	0,0117
CRC	10	0,0 (0,0–0,20)	6	0,86 (0,10–7,60)	0,0013
Melanom	10	0,0 (0,0–0,36)	5	0,15 (0,0–11,90)	0,1257
Sarkom	11	0,12 (0,0–12,17)	3	1,66 (0,27–28,68)	0,1113
sonstige	107	0,0 (0,0–13,15)	22	2,53 (0,0–10,16)	< 0,0001
Gesamt	733	0,0 (0,0–13,15)	218	2,34 (0,0–42,35)	< 0,0001

Der BSI ist für die meisten Entitäten in der M1-Kohorte signifikant höher als in der zugehörigen M0-Kohorte. Lediglich beim Melanom und bei Sarkomen trat kein signifikanter

Unterschied in den BSI-Werten zwischen M0- und M1-Kohorte auf.

3.1.2 Bone Scan Index als diagnostischer Test

Der automatische BSI kann als diagnostischer Test für das Vorliegen einer metastasierten Erkrankung betrachtet werden. Wenn ein $BSI > 0$ definitionsgemäß eine metastasierte Erkrankung vorhersagt, liegt die Sensitivität beim Prostatakrebs bei 92,2%. Bis auf Lungenkrebs ($SN = 62,5\%$) und Melanom ($SN = 60\%$) lag die Sensitivität durchweg bei $\geq 80\%$ (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Automatischer BSI als diagnostischer Test (entitätsspezifisch)

BSI > 0 als Kriterium für ossäre Metastasen. SN - Sensitivität, SP - Spezifität, PPV - positiver prädiktiver Wert, NPV - negativer prädiktiver Wert

Entität	Bone Scan Index			
	SN [%]	SP [%]	PPV [%]	NPV [%]
Brust	86,2	75,3	36,8	97,0
Prostata	92,2	68,1	75,5	89,1
Lunge	62,5	68,5	26,3	91,0
HCC	80,0	72,7	40,0	94,1
RCC	83,3	64,0	52,6	88,9
UCC	88,9	58,8	53,3	90,9
CRC	100,0	70,0	66,7	100,0
Melanom	60,0	80,0	60,0	80,0
Sarkom	100,0	42,9	33,3	100,0
sonstige	86,4	58,9	30,2	95,5
Gesamt	86,2	70,0	46,1	94,5

Die höchste Spezifität zeigte das Melanom mit 80% und der Brustkrebs mit 75,3%. Der positive prädiktive Wert zeigte eine große Spannweite. So war der PPV beim Prostatakrebs mit 75,5% deutlich höher als beispielsweise beim Brustkrebs ($PPV = 36,8\%$). Einzig allein der negative prädiktive Wert war in allen Untergruppen $\geq 80\%$, meistens jedoch sogar $\geq 90\%$. Als Beispiel zeigt die Abbildung 3.1 einen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, bei dem unter anderem eine Metastase im fünften Lendenwirbelkörper korrekt erkannt wurde. Dadurch ist der $BSI > 0$ und folglich hat der BSI als diagnostischer Test einen metastasierten Zustand bestätigt.

3.1.3 ROC-Analyse zur Verbesserung der Testgüte

Anhand der Ergebnisse fällt auf, dass einzelne oder mehrere Läsionen in Scans fälschlicherweise als maligne eingestuft wurden. Die Software detektiert in diesen Fällen eine nicht mit dem ärztlichen Befund übereinstimmende Knochenbeteiligung. Neben der entitätsunabhängigen ROC-Kurve die gesamte Kohorte (Abbildung 3.2).

3 Ergebnisse

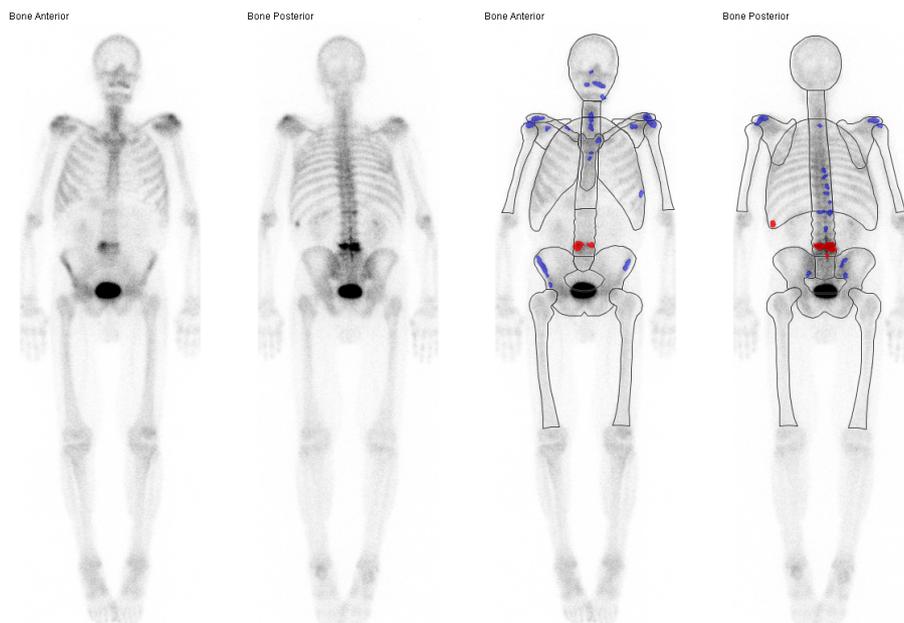


Abbildung 3.1: Beispiel korrekt identifizierter Knochenmetastasen
Skelettszintigraphie eines Patienten mit ossär metastasiertem kolorektalem Karzinom. Die Software identifiziert richtigerweise die malignen Läsionen im 5. Lendenwirbelkörper und in der 11. Rippe links.

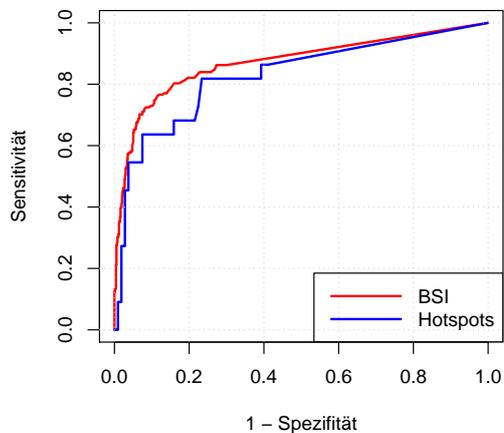


Abbildung 3.2: Entitätsunabhängige ROC-Kurven für alle 951 Datensätze

wurden entitätsspezifische ROC-Kurven jeweils sowohl für den BSI als auch für die Anzahl der Läsionen bestimmt (Abbildung 3.3). AUC-Werte $\geq 0,9$ gab es für beide Parameter – BSI und Anzahl der Läsionen – beim Prostatakrebs und beim kolorektalem Karzinom. Gemessen an den AUC-Werten war die Trennschärfe des BSI und der Läsionszahl beim Lungenkrebs am niedrigsten. Eine vollständige Übersicht über die AUC-Werte findet sich

in der Tabelle 3.3 im nächsten Unterabschnitt.

3.1.3.1 Vergleich der Surrogatparameter BSI und Hotspots

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob die Anzahl der Läsionen ein Surrogatparameter zum BSI darstellt, wurden die jeweiligen entitätsspezifischen ROC-Kurven für BSI und Hotspots untersucht. Tabelle 3.3 stellt die entsprechenden AUC-Werte gegenüber, wobei der deLong-Test dabei keinen signifikanten Unterschied zeigt.

Tabelle 3.3: Vergleich der AUC bei BSI und Hotspots

Entität	BSI	Hotspots	deLong-Test
	AUC	AUC	p-Wert
Brust	0,890	0,894	0,233
Prostata	0,937	0,933	0,920
Lunge	0,665	0,653	0,415
HCC	0,834	0,832	0,888
RCC	0,813	0,818	0,848
UCC	0,797	0,791	0,821
CRC	0,983	0,975	0,626
Melanom	0,720	0,760	0,405
Sarkom	0,818	0,788	0,406
sonstige	0,828	0,831	0,873
Gesamt	0,871	0,873	0,461

3.1.3.2 Maximierung des Youden-Index

Die Ergebnisse für die betrachteten Primärtumore sind in Tabelle 3.4 aufgeführt.

Tabelle 3.4: Entitätsspezifische Cutoff-Werte bei maximiertem Youden-Index

Entität	Bone Scan Index					Hotspots				
	Cutoff [%]	SN [%]	SP [%]	PPV [%]	NPV [%]	Cutoff #	SN [%]	SP [%]	PPV [%]	NPV [%]
Brust	0,18	82,8	87,4	52,2	96,8	2	81,0	89,9	57,3	96,6
Prostata	0,27	87,0	98,6	98,5	87,7	5	84,4	97,2	97,0	85,4
Lunge	0,06	62,5	70,5	27,8	91,3	1	62,5	68,5	26,3	91,0
HCC	0,13	80,0	84,1	53,3	94,9	3	70,0	93,2	70,0	93,2
RCC	0,30	75,0	84,0	69,2	87,5	2	75,0	84,0	69,2	87,5
UCC	0,39	88,9	76,5	66,7	92,9	2	88,9	70,6	61,5	92,3
CRC	0,10	100,0	90,0	85,7	100,0	3	83,3	100,0	100,0	90,9
Melanom	0,15	60,0	80,0	60,0	80,0	2	60,0	100,0	100,0	83,3
Sarkom	0,27	100,0	63,6	42,9	100,0	9	66,7	81,8	50,0	90,0
sonstige	0,19	81,8	76,6	41,9	95,4	3	68,2	87,9	53,6	93,1
Gesamt	0,27	76,2	88,5	66,4	92,6	2	78,4	86,2	62,9	93,1

Die Youden-Methode erzielt beim Lungenkrebs die niedrigsten Cutoff-Werte (BSI 0,06 % und 1 Hotspot). Auffallend hohe Cutoff-Werte ergeben sich dagegen für Sarkome (BSI

3 Ergebnisse

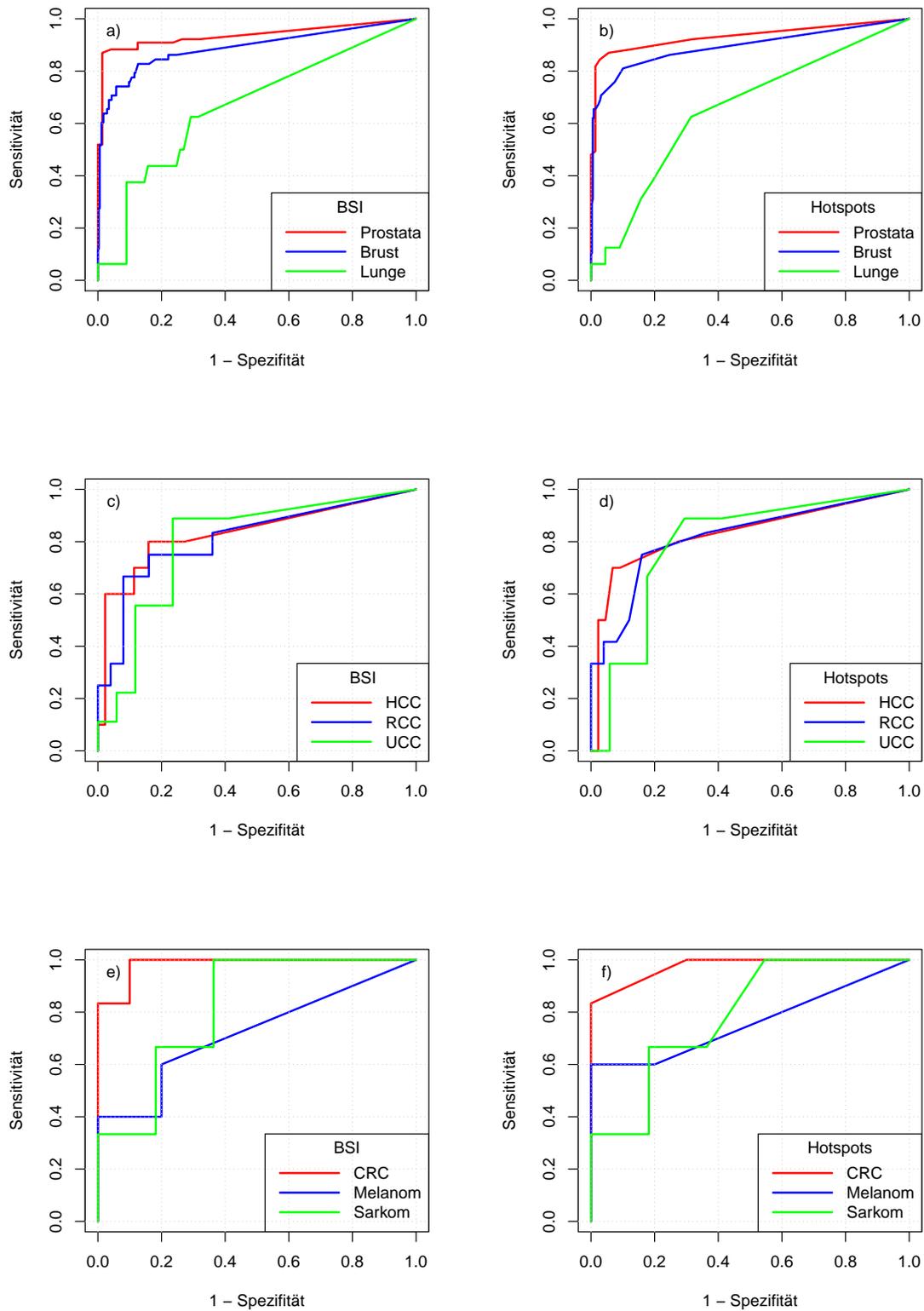


Abbildung 3.3: Entitätsspezifische ROC-Kurven für alle betrachteten Untergruppen: a), b) Prostatakrebs, Brustkrebs, Lungenkrebs, c), d) hepatozelluläres Karzinom (HCC), Nierenzellkarzinom (RCC), Urothelzellkarzinom (UCC) sowie e), f) kolorektales Karzinom (CRC), Melanom, Sarkom

1,66 % und 9 Hotspots).

3.1.3.3 Minimierung des Abstandes zum Punkt maximaler Sensitivität und Spezifität

Die Minimierung des Abstandes zum Punkt optimaler Sensitivität und Spezifität, der genau der linken oberen Ecke im ROC-Diagramm entspricht, ist ein weiterer Ansatz, einen optimalen BSI-Trennwert zu ermitteln. In der Tabelle 3.5 sind die entitätsspezifischen Cutoff-Werte bei Anwendung dieser Optimierungsmethode aufgeführt.

Tabelle 3.5: Entitätsspezifische Cutoff-Werte bei minimiertem Abstand

Entität	Bone Scan Index					Hotspots				
	Cutoff [%]	SN [%]	SP [%]	PPV [%]	NPV [%]	Cutoff #	SN [%]	SP [%]	PPV [%]	NPV [%]
Brust	0,18	82,8	87,4	52,2	96,8	2	81,0	89,9	57,3	96,6
Prostata	0,26	88,3	95,8	95,8	88,5	3	87,0	94,4	94,4	87,2
Lunge	0,06	62,5	70,5	27,8	91,2	1	62,5	68,2	26,3	90,9
HCC	0,13	80,0	84,1	53,3	94,9	3	70,0	93,2	70,0	93,2
RCC	0,30	75,0	84,0	69,2	87,5	2	75,0	84,0	69,2	87,5
UCC	0,39	88,9	76,5	66,7	92,9	2	88,9	70,6	61,5	92,3
CRC	0,10	100,0	90,0	85,7	100,0	3	83,3	100,0	100,0	90,9
Melanom	0,15	60,0	80,0	60,0	80,0	2	60,0	100,0	100,0	83,3
Sarkom	1,66	100,0	71,4	50,0	100,0	9	100,0	71,4	50,0	100,0
sonstige	0,19	80,3	76,6	41,9	95,4	3	68,2	87,9	53,6	93,1
Gesamt	0,18	80,3	84,0	59,9	93,5	2	78,4	86,2	62,9	93,1

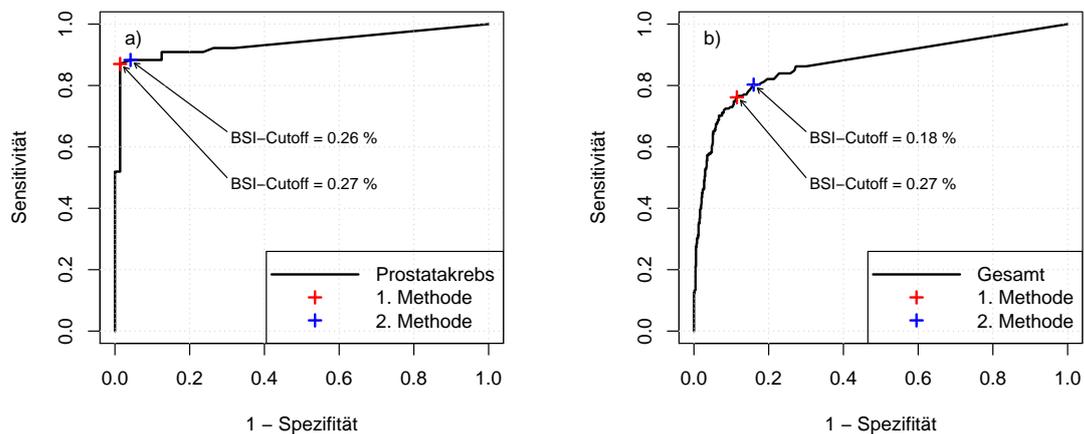


Abbildung 3.4: ROC-Kurve mit unterschiedlichen Cutoff-Werten

a) Prostatakrebs, b) gesamte Kohorte. Der rote Punkt beschreibt den optimalen Punkt auf der Kurve, der durch Maximierung des Youden-Index (1. Methode) ermittelt wurde. Der blaue Punkt markiert den kürzesten Abstand zur linken oberen Ecke (2. Methode).

Die Cutoff-Werte stimmen weitgehend mit der vorhergehenden Methode überein (Brustkrebs, Lungenkrebs usw.); lediglich beim Prostatakrebs gibt es eine geringfügige Abweichung. Allerdings ergibt sich in Zusammenschau aller Krebsarten (Gesamt) ein deutlich niedriger BSI-Cutoff (0,18 %, vorher 0,27 %). Aus diesem Grund wurden beide Punkte auf der ROC-Kurve beim Prostatakrebs und der ROC-Kurve aller Datensätze zusammen in Abbildung 3.4 eingezeichnet.

Ähnlich fallen die Ergebnisse zur Cutoff-Bestimmung bei den Hotspots aus. Durch Minimierung des Abstandes zur linken oberen Ecke ergibt sich nur beim Prostatakrebs ein unterschiedlicher Wert (5 Läsionen, statt 3 Läsion bei Anwendung des Youden-Index). Bei allen anderen Entitäten und bei der Betrachtung aller Datensätze zusammen sind die bestimmten Cutoff-Werte für die Hotspots identisch.

3.1.4 Einfluss des verwendeten Scanners

Für die beiden größten Untergruppen – Prostata- und Brustkrebs – werden für die unterschiedlichen Scanner die ROC-Kurven bestimmt (Abbildung 3.5). Ziel ist es, einen eventuellen Einfluss des verwendeten Scanners auf den Trennwert zu finden.

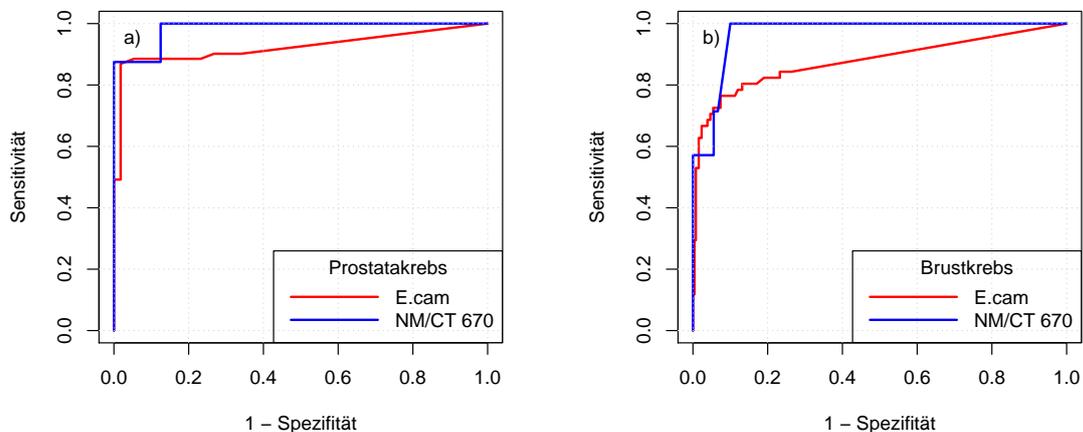


Abbildung 3.5: Vergleich der ROC-Kurven bei unterschiedlichen Scannern (2 E.cams und GE NM/CT 670): a) Prostatakrebs, b) Brustkrebs

Sowohl beim Prostata- als auch beim Brustkrebs zeigte sich ein signifikanter Effekt des Kameramodells auf die AUC und den ermittelten BSI-Cutoff (siehe Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: AUC und BSI-Cutoff bei unterschiedlichen Scannern

Entität	E.Cam			NM/CT 670			deLong-Test p-Wert
	Anzahl	AUC	BSI-Cutoff [%]	Anzahl	AUC	BSI-Cutoff [%]	
Brust	309	0,877	0,48	97	0,968	0,18	0,016
Prostata	117	0,923	0,27	32	0,984	0,13	0,048
Gesamt	726	0,853	0,48	225	0,940	0,13	0,002

3.1.5 Einfluss von SPECT(/CT) auf den ärztlichen Befund

Bisher in der Auswertung unberücksichtigt blieben alle Skelettszintigraphien, bei denen zusätzlich eine SPECT bzw. eine SPECT/CT lief. Als charakteristische Vergleichsgrößen wurden die ROC-Kurve und die zugehörige AUC (Tabelle 3.7) der generierten ROC-Kurve betrachtet.

Tabelle 3.7: AUC der Kohorten +/- tomographische Bildgebung

Entität	planar		tomographisch		deLong-Test p-Wert
	Anzahl	AUC	Anzahl	AUC	
Brust	406	0,890	297	0,739	< 0,001
Prostata	149	0,937	164	0,814	0,002
Lunge	105	0,665	120	0,678	0,883
HCC	54	0,834	46	0,619	0,086
RCC	37	0,813	46	0,734	0,460
UCC	26	0,797	43	0,808	0,928
CRC	16	0,983	21	0,982	0,963
Melanom	15	0,720	21	0,731	0,954
Sarkom	14	0,818	23	0,558	0,177
sonstige	129	0,828	251	0,640	0,003
Gesamt	951	0,871	1032	0,712	< 0,001

Beim Prostata- und Brustkrebs als häufigste Entitäten wurden für die Konstellationen nur planar vs. planar+SPECT(/CT) ROC-Kurven erstellt (Abbildung 3.6).

Beim Brustkrebs, Prostatakrebs, HCC, RCC, CRC und bei Sarkomen ist die AUC für die rein planare Kohorte am größten. Bei den anderen untersuchten Entitäten finden sich zwar höhere AUC-Werte für die tomographische Kohorte, allerdings ohne signifikanten Unterschied zur planaren Untergruppe bei Anwendung des deLong-Tests.

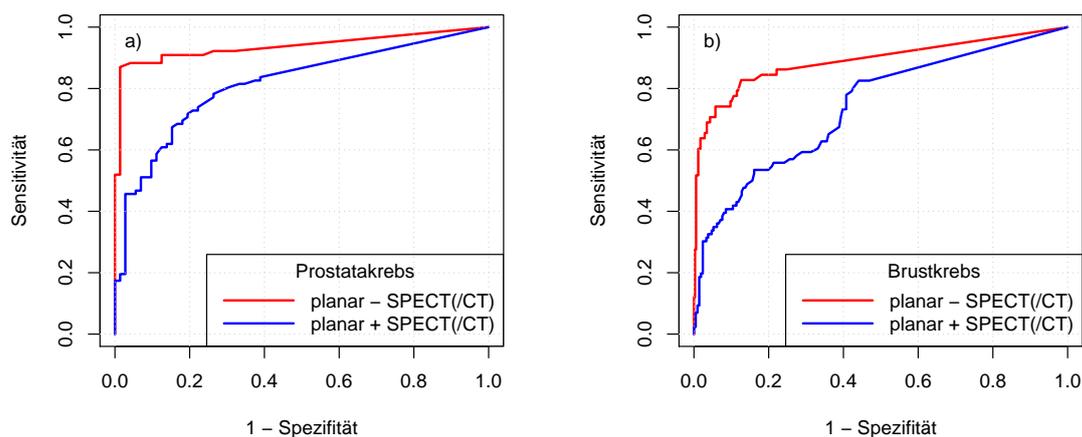


Abbildung 3.6: ROC-Kurven für Scans mit zusätzlich tomographischer Bildgebung a) Prostatakrebs, b) Brustkrebs, planar-SPECT(/CT) - nur planare Szintigraphie, planar+SPECT(/CT) - planare Szintigraphie mit zusätzlich tomographischer Bildgebung

3.2 Untersuchung 2: Vergleich der Detektionstechnologie

3.2.1 Vorhersagbarkeit einer metastasierten Erkrankung

24 Patienten erhielten zwei planare Bildgebungen sowohl an der GE NM/CT 670 als auch am Modell GE NM/CT 670 CZT, die unmittelbar nacheinander durchgeführt wurden. Die zugehörigen BSI-Werte und die ärztliche Beurteilung, ob Knochenmetastasen vorliegen, sind in Tabelle 3.8 aufgeführt.

Nimmt man den $BSI > 0$ für das Erkennen einer ossär metastasierten Erkrankung, liegt die Sensitivität für die GE NM/CT 670 bei 70 % und für die GE NM/CT 670 CZT bei 100 %. Die zugehörige Spezifität beträgt 82 % für die GE NM/CT 670 bzw. 53 % für die GE NM/CT 670 CZT (vgl. Tabelle 3.9).

Tabelle 3.8: Planare Kohorte aus prospektiv-randomisierter Vergleichsstudie
M0 - ohne Knochenmetastasen, M1 - Knochenmetastasen

Nr.	Entität	BSI _{NaI} [%]	BSI _{CZT} [%]	HS _{NaI}	HS _{CZT}	Ärztliche Beurteilung
1	Brust	0,0	0,54	0	9	M0
2	Brust	0,0	0,0	0	0	M0
3	Brust	0,0	0,11	0	1	M0
4	Brust	0,0	0,0	0	0	M0
5	Lunge	0,0	0,0	0	0	M0
6	Prostata	0,0	0,0	0	0	M0
7	Brust	0,19	1,05	1	6	M0
8	Prostata	0,0	0,03	0	1	M0
9	Brust	0,0	0,0	0	0	M0
10	Lunge	0,0	0,16	0	3	M1
11	Niere	0,34	0,65	1	3	M1
12	Prostata	0,0	0,73	0	7	M1
13	Brust	0,0	1,36	0	13	M0
14	Prostata	0,0	0,06	0	2	M0
15	Schilddrüse	1,64	5,00	9	37	M1
16	Prostata	0,0	0,0	0	0	M0
17	Brust	6,55	4,94	49	39	M1
18	Lunge	0,16	12,07	1	82	M0
19	Brust	0,69	0,49	5	2	M0
20	Brust	0,0	0,0	0	0	M0
21	Magen	0,09	0,05	1	1	M1
22	Brust	0,0	0,0	0	0	M0
23	Lunge	0,0	0,0	0	0	M0
24	Brust	12,12	11,45	56	89	M1

Tabelle 3.9: Vierfeldertafeln zur diagnostischen Fähigkeit des BSI
a) NaI(Tl)-Szintillator, b) CZT-Halbleiter, M1 - Knochenmetastasen, M0 - ohne Knochenmetastasen

a) NaI(Tl)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>M1</th> <th>M0</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSI > 0</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>BSI = 0</td> <td>2</td> <td>14</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td></td> <td>7</td> <td>17</td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table>		M1	M0		BSI > 0	5	3	8	BSI = 0	2	14	16		7	17	24	b) CZT	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>M1</th> <th>M0</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSI > 0</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>BSI = 0</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>7</td> <td>17</td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table>		M1	M0		BSI > 0	7	8	15	BSI = 0	0	9	9		7	17	24
	M1	M0																																	
BSI > 0	5	3	8																																
BSI = 0	2	14	16																																
	7	17	24																																
	M1	M0																																	
BSI > 0	7	8	15																																
BSI = 0	0	9	9																																
	7	17	24																																

3.2.2 Mehrstufige Analyse des BSI und der Anzahl der Hotspots

3.2.2.1 Automatischer BSI

Die Werte des (unkorrigierten) automatischen BSI (Tabelle 3.10) entsprechen der Ausgabe des Programms ohne manuelle Korrekturen.

Tabelle 3.10: Resultate der mehrstufigen Analyse: automatischer BSI

Mdn - Medium, Min - Minimum, Max - Maximum, MW - Mittelwert

Entität		NaI(Tl)-Szintillator	CZT-Halbleiter	Wilcoxon-Test
automatischer BSI [%]				
	#	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
alle	24	0,0 (0,0-12,12); 0,91	0,10 (0,0-12,07); 1,61	0,0901
Prostata	6	0,0 (0,0-0,0); 0,0	0,03 (0,0-0,73); 0,16	0,1814
Brust	12	0,0 (0,0-12,12); 1,63	0,26 (0,0-11,45); 1,65	0,9326
sonstige	6	0,09 (0,0-1,64); 0,32	0,16 (0,0-12,07); 2,57	0,1003
automatische Hotspots				
	#	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
alle	24	0,0 (0-56); 5,1	1,5 (0-89); 12,3	0,0218
Prostata	6	0,0 (0-0); 0,0	1,0 (0-7); 2,0	0,1814
Brust	12	0,0 (0-56); 9,2	1,5 (0-89); 13,2	0,2846
sonstige	6	1,0 (0-9); 1,7	3,0 (0-82); 18,0	0,1003

3.2.2.2 Korrigierter BSI

Nach manueller Korrektur der Dignität der einzelnen Läsionen hatten sieben Patienten einen BSI > 0 im Sinne von gefundenen Skelettmetastasen. Bei allen anderen Patienten wurde gemäß ärztlichem Befund der BSI und die Anzahl der Läsionen auf Null korrigiert. Diese Untergruppe ist gemessen an den Primärtumoren sehr heterogen. Darunter befinden sich zwei Patienten mit Brustkrebs und jeweils ein Patient mit Prostata-, Lungen-, Magen-, Nieren- und Schilddrüsenkrebs, so dass eine weitere Einteilung nicht vernünftig erschien. Beim intraindividuellen Vergleich gab es sowohl beim BSI als auch bei der Anzahl der nicht zusammenhängenden malignen Mehrspeicherungen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Detektionstechnologien (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11: Resultate der mehrstufigen Analyse: korrigierter BSI

Mdn - Medium, Min - Minimum, Max - Maximum, MW - Mittelwert, M1 - Knochenmetastasen, # - Anzahl

Entität		NaI(Tl)-Szintillator	CZT-Halbleiter	Wilcoxon-Test
korrigierter BSI [%]				
	#	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
M1	7	0,61 (0,05-12,12); 3,16	0,85 (0,03-11,45); 3,0	0,4688
korrigierte Hotspots				
	#	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
M1	7	11,0 (1-56); 21,1	9,0 (1-89); 26,4	0,2807

3.2.2.3 Generalisierter BSI

In der M0-Kohorte (N = 17), d. h. Skelettszintigraphie mit nur benignen Mehranreicherungen, zeigten sich bei der CZT-Bildgebung signifikant mehr generalisierte Hotspots (vgl. Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: Resultate der mehrstufigen Analyse: generalisierter BSI
Mdn - Medium, Min - Minimum, Max - Maximum, MW - Mittelwert, M0 - keine Knochenmetastasen, M1 - Knochenmetastasen, # - Anzahl

Entität		NaI(Tl)-Szintillator	CZT-Halbleiter	Wilcoxon-Test
		generalisierter BSI [%]		
	#	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
alle	24	3,44 (0,51-16,11); 4,79	4,04 (1,33-14,73); 4,87	0,8115
Prostata	6	1,04 (0,51-3,02); 1,63	2,95 (2,22-4,78); 3,49	0,0625
Brust	12	5,01 (0,96-16,11); 6,31	4,49 (2,86-11,74); 5,15	0,2334
sonstige	6	4,39 (1,18-11,59); 4,45	3,83 (1,33-14,73); 5,37	0,8125
M0	17	3,02 (0,51-16,11); 4,26	4,17 (2,78-14,73); 4,81	0,3060
M1	7	4,83 (1,04-14,20); 6,08	3,88 (1,33-11,74); 5,03	0,3750
		generalisierte Hotspots		
	#	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
alle	24	59,5 (10-126); 58,1	62,5 (31-105); 68,8	0,0674
Prostata	6	34,0 (17-66); 37,0	61,0 (56-101); 73,8	0,0625
Brust	12	67,5 (10-126); 68,7	63,5 (42-95); 68,0	1,0000
sonstige	6	57,0 (26-95); 55,0	63,0 (31-105); 66,4	0,6721
M0	17	57,0 (10-126); 56,1	63,0 (42-105); 70,6	0,0418
M1	7	70,0 (26-103); 63,0	62,0 (31-95); 64,3	0,7995

Bei allen übrigen Untergruppen lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Jedoch zeigt sich zumindest beim Prostatakrebs eine Tendenz, dass sowohl der BSI als auch die Läsionszahl beim CZT-Scanner größer ist.

3.2.3 Projektionsspezifische Analyse

Der generalisierte BSI zeigte in der projektionsspezifischen Analyse keine signifikanten Einfluss der Detektionstechnologie (Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Projektionsspezifischer Vergleich des generalisierten BSI

A - anterior, P - posterior, AP - sowohl anterior als auch posterior, Mdn - Medium, Min - Minimum, Max - Maximum

Projektion	NaI(Tl)-Szintillator	CZT-Halbleiter	Wilcoxon-Test
	generalisierter BSI [%]		
	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
A	1,28 (0,28-10,38); 2,39	1,62 (0,58-9,26); 2,15	0,301
P	1,56 (0,06-3,92); 1,55	1,81 (0,70-3,81); 1,91	0,136
AP	0,61 (0,0-5,04); 0,85	0,06 (0,0-4,16); 0,81	0,470

Gleiches gilt für die projektionsspezifische Analyse der Hotspotgröße (Tabelle 3.14), wobei sich in der anterioren Projektion eine leichte Tendenz abzeichnet, dass hier die Hotspots kleiner bei planaren Aufnahmen der CZT-Kamera sind.

Tabelle 3.14: Projektionsspezifischer Vergleich der Läsionsgröße

A - anterior, P - posterior, AP - sowohl anterior als auch posterior, Mdn - Medium, Min - Minimum, Max - Maximum, MW - Mittelwert

Projektion	NaI(Tl)-Szintillator	CZT-Halbleiter	Wilcoxon-Test
	generalisierter BSI _{hotspot} [%]		
	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
A	0,038 (0,0-2,607); 0,087	0,034 (0,0-1,326); 0,074	0,056
P	0,025 (0,006-1,446); 0,061	0,026 (0,006-1,295); 0,057	0,921
AP	0,083 (0,0-0,633); 0,137	0,073 (0,0-0,747); 0,115	0,139

In der posterioren Projektion zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der detektierten Läsionszahl (Tabelle 3.15), wobei die CZT-Kamera dabei quantitativ mehr Läsionen detektiert.

Tabelle 3.15: Projektionsspezifischer Vergleich der Läsionszahl

A - anterior, P - posterior, AP - sowohl anterior als auch posterior, Mdn - Medium, Min - Minimum, Max - Maximum, MW - Mittelwert

Projektion	NaI(Tl)-Szintillator	CZT-Halbleiter	Wilcoxon-Test
	generalisierte Hotspots		
	Mdn (Min-Max); M	Mdn (Min-Max); M	p-Wert
A	23,5 (6-69); 27,3	27,0 (15-61); 29,1	0,539
P	27,0 (4-52); 25,4	32,5 (16-49); 33,6	0,002
AP	5,0 (1-18); 6,2	7,0 (1-18); 7,0	0,133

3.2.4 Regionsspezifische Analyse

Die regionsspezifischen Werte des generalisierten BSI (Tabelle 3.16) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verwendeten Detektionstechnologien. Den größten Beitrag zum generalisierten BSI leisteten jeweils Traceranreicherungen in Schädel und Becken.

Tabelle 3.16: Regionsspezifischer Vergleich des generalisierten BSI
HWS - Halswirbelsäule, BWS - Brustwirbelsäule, LWS - Lendenwirbelsäule,
Mdn - Medium, Min - Minimum, Max - Maximum, MW - Mittelwert

Region	NaI(Tl)-Szintillator	CZT-Halbleiter	Wilcoxon-Test
	generalisierter BSI [%]	generalisierter BSI [%]	
	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
Schädel	0,550 (0,0-3,922); 1,218	1,103 (0,0-3,835); 1,334	0,452
HWS	0,066 (0,0-0,457); 0,090	0,092 (0,0-0,328); 0,108	0,290
BWS	0,147 (0,0-1,036); 0,249	0,226 (0,092-0,865); 0,306	0,110
LWS	0,374 (0,0-1,054); 0,425	0,394 (0,218-0,967); 0,50	0,317
Os sacrum	0,016 (0,0-0,338); 0,039	0,04 (0,0-0,324); 0,048	0,250
Becken	1,280 (0,0-3,11); 1,227	1,326 (0,251-2,931); 1,315	0,680
Clavicula	0,064 (0,0-0,248); 0,084	0,105 (0,0-0,285); 0,113	0,151
Sternum	0,072 (0,0-0,299); 0,10	0,090 (0,005-0,304); 0,111	0,613
Scapula	0,070 (0,0-0,196); 0,083	0,085 (0,049-0,215); 0,095	0,187
Rippen	0,104 (0,0-0,597); 0,159	0,180 (0,0-0,754); 0,227	0,236
Humerus	0,145 (0,0-1,404); 0,266	0,150 (0,0-1,348); 0,210	0,709
Femur	0,034 (0,0-6,063); 0,840	0,070 (0,0-4,834); 0,505	0,983

Vergleicht man die individuellen Läsionsgrößen miteinander, ergeben sich ebenfalls keine signifikanten regionsspezifischen Unterschiede (Tabelle 3.17).

Tabelle 3.17: Regionsspezifischer Vergleich der Läsionsgröße
HWS - Halswirbelsäule, BWS - Brustwirbelsäule, LWS - Lendenwirbelsäule,
Mdn - Medium, Min - Minimum, Max - Maximum, MW - Mittelwert

Region	NaI(Tl)-Szintillator	CZT-Halbleiter	Wilcoxon-Test
	generalisierter BSI _{hotspot} [%]	generalisierter BSI _{hotspot} [%]	
	Mdn (Min-Max); MW	Mdn (Min-Max); MW	p-Wert
Schädel	0,047 (0,013-1,531); 0,149	0,044 (0,013-1,326); 0,130	0,410
HWS	0,061 (0,017-0,355); 0,080	0,051 (0,016-0,255); 0,084	0,821
BWS	0,015 (0,006-0,236); 0,026	0,016 (0,006-0,168); 0,024	0,841
LWS	0,047 (0,016-0,343); 0,066	0,042 (0,014-0,312); 0,057	0,123
Os sacrum	0,014 (0,007-0,285); 0,032	0,025 (0,007-0,260); 0,039	0,135
Becken	0,073 (0,0-0,633); 0,133	0,070 (0,0-0,747); 0,127	0,637
Clavicula	0,070 (0,015-0,160); 0,070	0,060 (0,011-0,161); 0,060	0,161
Sternum	0,014 (0,004-0,108); 0,023	0,014 (0,004-0,128); 0,025	0,643
Scapula	0,031 (0,008-0,116); 0,033	0,029 (0,007-0,094); 0,030	0,559
Rippen	0,020 (0,006-0,113); 0,025	0,019 (0,006-0,117); 0,025	0,751
Humerus	0,054 (0,021-0,534); 0,103	0,056 (0,020-0,444); 0,093	0,797
Femur	0,067 (0,026-2,607); 0,145	0,074 (0,025-0,800); 0,121	0,950

Die regionsspezifische Läsionszahl sind in Tabelle 3.18 aufgeführt. Einen signifikanten Un-

terschied bei der regionspezifischen Läsionszahl zeigte sich im Schädel, in der Brustwirbelsäule (BWS), in der Lendenwirbelsäule (LWS), in der Clavicula und Scapula. Außerdem war die Läsionszahl sowohl im Humerus als auch im Femur bei Szintillationsdetektoren höher als bei der Halbleiterkamera, jedoch nicht signifikant.

Tabelle 3.18: Regionspezifischer Vergleich der Läsionszahl
HWS - Halswirbelsäule, BWS - Brustwirbelsäule, LWS - Lendenwirbelsäule,
Mdn - Medium, Min - Minimum, Max - Maximum, MW - Mittelwert

Region	NaI(Tl)-Szintillator Mdn (Min-Max); MW	CZT-Halbleiter Mdn (Min-Max); MW	Wilcoxon-Test p-Wert
Schädel	8,0 (0-22); 8,2	10,0 (0-20); 10,3	0,045
HWS	1,0 (0-5); 1,1	1,0 (0-4); 1,3	0,570
BWS	9,5 (0-21); 9,4	12,5 (4-21); 12,6	0,006
LWS	7,0 (0-13); 6,5	8,5 (5-14); 8,8	0,009
Os sacrum	1,0 (0-4); 1,2	1,0 (0-4); 1,2	1,000
Becken	10,0 (1-14); 9,3	11,0 (3-16); 10,3	0,162
Clavicula	1,0 (0-2); 1,2	2,0 (0-5); 1,9	0,022
Sternum	4,5 (0-10); 4,3	5,0 (1-9); 4,5	0,706
Scapula	2,0 (0-6); 2,5	3,0 (2-6); 3,2	0,028
Rippen	5,0 (0-29); 6,5	7,0 (0-28) 9,3	0,139
Humerus	2,0 (0-12); 2,6	2,0 (0-6); 2,3	0,839
Femur	1,0 (0-27); 5,8	2,0 (0-18); 4,2	0,353

3.2.5 Count-Statistik

Die Count-Statistik ist in Tabelle 3.19 gegenübergestellt.

Tabelle 3.19: Vergleichende Count-Statistik für beide Detektionstechnologien
TCA - Total Counts Anterior, TCP - Total Counts Posterior, SCA - Skeletal Counts
Anterior, SCP - Skeletal Counts Posterior, MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung

Größe	NaI(Tl)-Szintillator MW \pm SD	CZT-Halbleiter MW \pm SD	Quotient CZT/NaI(Tl)	t-Test p-Wert
TCA $[10^6]$	1,19 \pm 0,30	0,92 \pm 0,23	0,77	0,0011
TCP $[10^6]$	1,18 \pm 0,28	0,84 \pm 0,20	0,71	< 0,0001
SCA $[10^6]$	0,66 \pm 0,16	0,51 \pm 0,12	0,77	0,0007
SCP $[10^6]$	0,72 \pm 0,17	0,52 \pm 0,12	0,72	< 0,0001
SCA/TCA	0,552 \pm 0,046	0,553 \pm 0,044	\approx 1,0	0,9834
SCP/TCP	0,618 \pm 0,044	0,618 \pm 0,039	\approx 1,0	0,9544

Weiterhin anzumerken ist, dass alle absoluten Count-Parameter (TCA, TCP, SCA und SCP) normalverteilt sind.

4

Diskussion

In dieser Arbeit galt es, den BSI auf neue Fragestellungen außerhalb des Standards zu erweitern. Den Standard ist hierbei definiert als die Anwendung des BSI als Quantifizierungsmaß und Biomarker beim Staging und bei der Verlaufskontrolle des ossär metastasierten Prostatakrebs (vgl. Tabelle 1.1).

In einer ersten Untersuchung wurden planare Skelettszintigraphie entitätsbasiert mithilfe des automatisierten BSI ausgewertet. Anschließend erfolgte eine ROC-Analyse zur Optimierung der Methodik.

Die zweite Untersuchung in dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Anwendung des BSI und daraus abgeleiteter Größen bei der Interpretation von planaren Skelettszintigraphien an Ganzkörpersystemen mit unterschiedlicher Detektionstechnologie. Dazu wurde ein Datensatz mit intraindividuellen Bildgebungen genutzt, der im Rahmen einer prospektiven Vergleichsstudie entstand.

4.1 Untersuchung 1: Einfluss der Tumorentität

Die BSI-Methodik wurde in einem großen Patientenkollektiv mit verschiedenen Primärtumorentitäten mit der Fragestellung betrachtet, eine ossäre Metastasierung richtig vorherzusagen bzw. auszuschließen. Dabei diente die dokumentierte ärztliche Beurteilung als Goldstandard. Die Kenntnis über das Vorhandensein von Knochenmetastasen bzw. deren Ausschluss ist von enormer Bedeutung für das weitere Procedere, ändert sich doch bei den meisten bösartigen Erkrankungen das Therapieregime, beispielsweise durch Initiierung oder Umstellung einer systemischen Therapie (z. B. Chemotherapie, zusätzlich Bisphosphonate bei Knochenmetastasen, usw.) oder die zusätzliche Durchführung einer Strahlentherapie einzelner (symptomatischer) Knochenmetastasen.

Entitätsspezifische Analyse und Optimierung mittels Cutoff-Werten Gemäß seiner Definition quantifiziert der BSI den Anteil der Tumormasse am Skelett. Ein $BSI > 0$ würde demnach für eine metastasierte Erkrankung sprechen, ein $BSI = 0$ dagegen für einen unauffälligen Scan. Wenn man diese Definition als diagnostisches Testverfahren anführt,

erreicht die Methodik in der untersuchten Prostatakrebs-Kohorte eine Sensitivität und Spezifität von 92,2 % und 68,1 %, welche etwa mit den Werten in der Literatur [4, 56, 65] übereinstimmt. Darüber hinaus wird eine metastasierte Erkrankung mit einer Sensitivität von $> 80\%$ bei den meisten anderen Tumorentitäten erkannt. Lediglich beim Lungenkrebs und Melanom liegt die Sensitivität mit 62,5 % bzw. 60,0 % deutlich zurück. Nahezu alle Entitäten zeigen durchweg einen hohen NPV im Bereich von 90 % und höher.

Demgegenüber steht eine vergleichsweise geringe Spezifität von $\leq 80\%$ für alle Entitäten. Noch deutlicher fällt der Unterschied im positiver prädiktiver Wert (PPV) aus: Beim Prostatakrebs als Standardanwendung beträgt dieser 75,5 %; alle anderen untersuchten Entitäten zeigen ein teils deutlich niedrigeren PPV. Beim Brustkrebs als größte entitätsspezifische Kohorte beträgt der PPV lediglich 36,8 %. Die augenscheinliche Erklärung dafür ist ein häufig positiver BSI durch falsch-positive Klassifizierung von einzelnen Mehranreicherungen. So werden einzelne, jedoch für den Arzt eindeutig benigne Traceranreicherungen als maligne klassifiziert. Dazu zählen unter anderem physiologisch erhöhter Knochenstoffwechsel im Rahmen des Wachstums, Rippenserienfrakturen, Entzündungen oder sogar degenerative Veränderungen an typischen Gelenken. Bestenfalls sollte der Algorithmus letztere vorher aussortieren. Der automatische BSI als diagnostisches Verfahren würde dabei immer ein falsch-positives Ergebnis liefern.

Dieser Sachverhalt unterstreicht die Notwendigkeit zur Einführung eines Cutoff-Wertes für den automatischen BSI bei der Verwendung als Testverfahren. Daneben ist ein weiterer Ansatz erwähnenswert: Der BSI lässt sich – unabhängig von seiner ursprünglichen Definition – als verhältnisskalierte Größe verstehen, die bei einem Patienten gemessen werden kann und sich im Verlauf einer Erkrankung verändert. Die Messvorschrift entspräche dabei zunächst der Durchführung einer planaren Ganzkörperszintigraphie, welcher anschließend mittels Software ein BSI-Wert zugewiesen wird. Neben der eigentlichen Bedeutung die Tumorlast im Knochen zu quantifizieren, ließe sich der BSI dann als Biomarker interpretieren analog zu laborchemischen Parametern. Ein marginaler BSI > 0 müsse demnach nicht zwangsläufig mit einer metastasierten Erkrankung gleichgesetzt werden. Um dennoch zwischen einer metastasierten und einer nicht metastasierten Erkrankung zu unterscheiden, wurden entitätsspezifische BSI-Cutoff-Werte berechnet.

Zur Bestimmung dieser Cutoff-Werte wurden zwei Methoden angewandt, die nahezu die gleichen Ergebnisse lieferten. Daher beschränkt sich die folgende Diskussion auf die Optimierung mit Hilfe des Youden-Index. Die Maximierung des Youden-Index führt dazu, dass die Summe aus Sensitivität und Spezifität möglichst groß wird.

Ein niedriger BSI-Cutoff-Wert bedeutet, dass der Algorithmus nur wenige Mehrspeicherungen irrtümlich als maligne klassifizierte. Auf der anderen Seite drückt ein hoher BSI-Cutoff

eine entsprechend hohe Anzahl an falsch-positiv klassifizierten Mehrspeicherungen aus. Die Cutoff-Werte variieren für die einzelnen Krebsarten zum Teil erheblich (vgl. Tabelle 3.4). Der relativ hohe Cutoff-Wert bei Sarkomen ist Ausdruck einer solchen Fehlinterpretation. Diese Untergruppe beinhaltet teils Jugendliche und junge Erwachsene (mittleres Alter $42,9 \pm 22,1$ Jahre bzw. $N(\text{Alter} \leq 21 \text{ Jahre}) = 9$), bei denen teilweise aktive Wachstumsfugen fälschlicherweise als Metastasen klassifiziert werden.

Ein ähnliches Vorgehen zur Verbesserung des Testverfahrens beschreiben Petersen et al. in ihrer Publikation [65], in der die Autoren die deskriptiven Parameter für $\text{BSI} = 0$ und $\text{BSI} = 1\%$ als Cutoff-Werte zur Unterscheidung einer M0/M1-Situation ermittelten. Eingeschlossen wurden dabei 342 Patienten mit Prostatakrebs. Bei einem $\text{BSI} = 0$ als Cutoff-Wert – also der eigentlichen Definition entsprechend – lag die Sensitivität bei 96,0%. Demgegenüber steht eine sehr geringe Spezifität von nur 37,7%. Bei einem BSI -Cutoff von 1% war wiederum die Spezifität mit 98,6% fast optimal, nunmehr jedoch auf Kosten einer eher niedrigen, klinisch nicht praktikablen Sensitivität von 58,0%. In dieser Arbeit wurde dagegen nach der Youden-Methode ein BSI -Cutoff von 0,27% beim Prostatakrebs berechnet, welcher eine deutlich ausgeglichene Verteilung zwischen Sensitivität und Spezifität erzielt und deshalb für die klinische Anwendung geeigneter erscheint. Auch nach diesem Optimierungsschritt verbleibt der NPV für alle Entitäten auf hohem Niveau. Bei Anwendung in der klinischen Routine ließen sich somit alle Skelettszintigraphien mit $\text{BSI} < \text{BSI-Cutoff}$ mit hoher Wahrscheinlichkeit richtig als M0-Status klassifizieren.

Die BSI -Methodik mit ihrem integrierten Algorithmus zur Dignitätsbestimmung wurde bereits vielfach bei Patienten mit Prostatakrebs untersucht. In einer ersten Validierungsstudie wurde das neuronale Netzwerk an 59 Scans von Prostata- und Brustkrebspatienten getestet [4]. Dabei zeigte sich eine Sensitivität von 90% (19/21) und eine Spezifität von 89% (34/38) für die korrekte Identifizierung einer M1-Situation im Sinne einer metastasierten Erkrankung. Der Vergleichsstandard war ebenfalls der ärztliche Befund, wobei auch hier klinische Information und eventuell vorausgehende Bildgebungen einsehbar waren.

Koizumi et al. benutzten die japanische Version der Software (BONENAVI Version 2), die den gleichen Artificial Neural Networks (ANN)-Algorithmus beinhaltet, und erhielten Sensitivitäten von 86%, 82%, 88% zur Detektion einer M1-Situation bei Prostata-, Brust- bzw. Lungenkrebspatienten [54]. Allerdings zeigten Isoda et al. [10], dass die Resultate für das Erkennen einer individuellen Metastase bei Brust- und Lungenkrebs hinsichtlich Sensitivität und Spezifität schlechter als bei Prostatakrebs sind. Die Gründe für die verhältnismäßig schlechte Sensitivität liegt in der Abhängigkeit der ANN-Werte einzelner Läsionen sowohl vom Wachstumscharakter (osteoblastisch bis osteolytisch) als auch von der Primärtumorart [10]. So waren die läsionsspezifischen ANN-Werte bei Metastasen vom

Brust- und Lungenkrebs (durchschnittlich ANN = 0,909 bzw. ANN = 0,864) signifikant niedriger als beim Prostatakrebs (ANN = 0,980).

In der vorliegenden Analyse wurden die publizierten Ergebnisse [4, 54] für Prostata- (SN = 92 %) und Brustkrebs (SN = 86 %) annähernd reproduziert. Jedoch war die SN beim Lungenkrebs verglichen mit [54] deutlich erniedrigt, was mutmaßlich auf die verwendete Software und in letzter Konsequenz auf die zugrundeliegende Trainingsdatenbank zurückzuführen ist. Die Trainingsdatenbank des BONENAVI Tools enthält Knochenszintigraphien von Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten [89]. Die aktuelle Version der EXINI Software, welche auch in dieser Arbeit verwendet wurde, basiert dagegen auf einer Trainingsdatenbank, welche ausschließlich Skelettszintigraphien von Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs umfasst [78]. Prostatakrebs bildet vorwiegend osteoblastische Metastasen aus. Beim Brust- und vor allem beim Lungenkrebs ist der Anteil osteolytischer Läsionen deutlich größer. Osteolytische Metastasen können in der planaren Skelettszintigraphie verschieden in Erscheinung treten. Prinzipiell reicht das Erscheinungsbild von lokaler Mehrspeicherung bis zu vollständig fehlender Anreicherung. Manchmal demaskieren sie sich sogar durch einen normgerechten Uptake. Daher sind osteolytische Läsionen auch für den befundenden Arzt schwerer zu identifizieren.

Einfluss des Kameramodells Weiterhin war in dieser Untersuchung eine signifikante Abweichung in der Testgüte bei unterschiedlichen Kameramodellen ((1)+(2) und (3)) zu verzeichnen. Exemplarisch wurde das an den Kohorten mit Prostatakrebs und Brustkrebs demonstriert. Beim Vergleich der ROC-Kurven zeigten sich dabei signifikante Unterschiede in der AUC. Bei Bildgebungen an Scanner (3) eignete sich der BSI besser zum Nachweis oder Ausschluss einer im ärztlichen Befund dokumentierten metastasierten Erkrankung, und zwar sowohl für Prostatakrebs als auch Brustkrebs. Eine Möglichkeit für diese Diskrepanz kann in der Pixelgröße (2,40 mm bei (1)+(2) vs. 2,21 mm bei (3)) begründet liegen. Einen weiteren möglichen Erklärungsansatz für die besseren Ergebnisse bei der GE NM/CT 670 liefert ein genauerer Blick auf die Trainingsdatenbank. Sämtliche Scans der für EXINI benutzten Trainingsdatenbank erfolgten an einem älteren Kameramodell der Firma GE (Maxxus, General Electric, Milwaukee, Vereinigte Staaten) mit gleicher Pixelgröße und einem Low Energy High Resolution (LEHR)-Kollimator [78]. Obwohl es sich um ein Modell einer älteren Generation von Gammakameras handelt, kann man davon ausgehen, dass es eine gewisse Kontinuität beim gleichen Hersteller gibt. Für eine abschließende Beurteilung wäre die Analyse weiterer Daten – eventuell auch an Geräten anderer Hersteller – erforderlich.

Automatisch ermittelte Hotspots als äquivalentes Testverfahren Mit der Anzahl der als maligne eingestuften Hotspots (Läsionszahl) wird dem Benutzer ein weiterer Parameter zur Verfügung gestellt, der sich prinzipiell auch als Diskriminierungsparameter zwischen einer M0- und M1-Situation eignet. Das Wesen des BSI als Summe aller Hotspots sorgt per definitionem für eine positive Korrelation zwischen BSI und Hotspots. In der hier durchgeführten Untersuchungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Trennschärfe, so dass die ausgegebenen, automatisch bestimmten Hotspots als äquivalentes Testverfahren zum automatischen BSI verwendet werden kann.

Einfluss der SPECT(/CT) auf die ärztliche Beurteilung als Vergleichsstandard Die Bestimmung des BSI erfolgt ausschließlich auf Grundlage der planaren Ganzkörperskelettszintigraphie (anteriore und posteriore Projektion). Der Algorithmus hat keinerlei Zugriff auf vorhergehende Bildgebungen, Befunde, Laborwerte oder auf eine eventuell zusätzliche SPECT oder SPECT/CT, wodurch für den Arzt eine einfachere Dignitätseinordnung möglich wäre [34]. Ein durch die zusätzlich zugängliche Information vermuteter Bias wurde untersucht, indem ROC-Kurven für die Kohorte mit zusätzlich tomographischer Bildgebung erzeugt wurden. Dabei zeigte sich, dass die BSI-Methodik schlechter bzw. allenfalls gleich richtig eine M1-Situation vorhersagen kann. Im Umkehrschluss lässt sich diese Einschränkung mit der Verzerrung im Standard erklären, der nunmehr auf einer anderen bzw. zusätzlichen Datengrundlage basiert. Dadurch ist zumindestens das Vorgehen bei der Datenselektion gerechtfertigt, Datensätze mit zusätzlicher SPECT(/CT) zu verwerfen. Eine ähnliche Argumentation kann zudem geltend gemacht werden, dass von allen eingeschlossenen Patienten nur die jeweils erste Skelettszintigraphie berücksichtigt wurde. Verbliebene systematische Verzerrungen in der ärztlichen Beurteilung im Vergleich zum automatischen BSI – beispielsweise durch andere vorausgehende Bildgebungen oder andere klinische Informationen – lassen sich nicht vollständig ausschließen.

Zusammenfassung Die verwendete Software zeigt Schwächen bei vielen Tumorentitäten verglichen mit dem Prostatakrebs als Standard. Entitäts- und scannerspezifische Cutoff-Werte können in gewissem Maße die Methodik verbessern. Es wurde allerdings auch gezeigt, dass die Verwendung eines BSI-Cutoff-Wertes nicht zwangsläufig ähnlich stabile Werte für Sensitivität und Spezifität hervorbringen muss. Exemplarisch seien hier Ergebnisse beim Lungenkrebs und Nierenzellkarzinom angeführt. Für diese beiden Krebsarten wäre jedoch das richtige Erkennen einer M1-Situation von herausragendem Interesse, da diese Entitäten im fortgeschrittenen Stadium häufig und maßgeblich prognosebestimmend in das Skelettsystem metastasieren. Als Testverfahren zur Unterscheidung einer M0/M1-Situation überzeugt der automatische BSI durch einen hohen NPV, womit bei einer als

M0 klassifizierte Skelettszintigraphie der Arzt mit hoher Wahrscheinlichkeit zur gleichen Beurteilung kommt.

4.2 Untersuchung 2: Vergleich der Detektionstechnologie

In der zweiten Teiluntersuchung wurde der BSI für unterschiedliche Fragestellungen beim Vergleich zweier Detektionstechnologien verwendet. Es standen prospektive Daten von insgesamt 24 Patienten zur Verfügung, die konsekutiv planare Ganzkörperbildgebungen an zwei baugleichen Scannern mit unterschiedlicher Detektionstechnologie erhielten. Das erste System ist mit konventionellen NaI-Szintillationskristallen ausgestattet, während im zweiten Gerät neuartige CZT-Halbleiterdetektoren zum Einsatz kommen.

Automatischer und korrigierter BSI Als erstes wurde geprüft, ob sich der automatische BSI als diagnostischer Marker für eine metastasierte Erkrankung auf Scans übertragen lässt, die mit CZT-Detektoren erfolgten. Dabei wurde davon ausgegangen, dass ein $BSI > 0$ auf eine metastasierte Erkrankung hinweist. Sieben der 24 untersuchten Patienten hatten laut ärztlichem Befund eine ossär metastasierte Erkrankung. Von diesen sieben Patienten hatten fünf Patienten einen $BSI > 0$ bei der NaI(Tl)-Szintillationskamera (Sensitivität = 70%); bei der CZT-Halbleiterkamera waren es alle sieben. Auf der anderen Seite lagen die Spezifitäten ($BSI = 0$ bei M0-Situation) bei 14/17 beim NaI(Tl)-Gerät gegenüber nur 9/17 beim CZT-Gerät. Bei der CZT-Kamera wurde 15 Patienten ein $BSI > 0$ zugewiesen, obwohl über die Hälfte davon keine ossäre Infiltration hatte. Aus diesen Daten folgt, dass bei Ganzkörperaufnahmen mit der CZT-Kamera fälschlicherweise häufiger Läsionen als maligne eingestuft werden. Im intraindividuellen Vergleich fällt der Median des automatischen BSI für die CZT-Kamera größer aus, jedoch nicht signifikant aber mit erkennbarer Tendenz ($p = 0,09$; Wilcoxon-Test). Stattdessen spiegelt sich dieses Verhalten in der als maligne eingestuften Läsionszahl wider (12,3 vs. 5,1; $p = 0,02$). Unabhängig von der echten Dignität bleibt festzuhalten, dass der Algorithmus signifikant mehr Läsionen als maligne bei der CZT-Kamera klassifiziert sowie tendenziell einen höheren BSI ausgibt. Aufgrund der dadurch bedingten schlechten Spezifität kann eine direkte Anwendung des automatischen BSI auf Ganzkörperskelettszintigraphien der CZT-Kamera als diagnostische Unterstützung nicht empfohlen werden. Vielmehr sind manuelle Korrekturen notwendig, um den BSI als Quantifizierungsmaß der Tumorlast im Knochen zu verwenden. Deshalb wurden die manuell korrigierten BSI-Werte verglichen, wobei sich weder ein signifikanter Unterschied im BSI an sich noch in der Läsionszahl zeigte. D. h. beide Detektionstechnologien stellen in etwa die gleiche Metastasenlast im Knochen dar. Da sich der BSI aus der Fläche der Mehranreicherung ableitet, stimmen demnach auch die Größe

der projizierten malignen Nuklidanreicherungen in etwa überein.

Generalisierter BSI Aus der Motivation heraus, den BSI als objektiven Parameter für den Nachweis möglicher Unterschiede bei der CZT-Detektionstechnologie zu nutzen, wurde der generalisierte BSI als eine Hilfsgröße definiert. Dessen Bestimmung erfolgt analog zum automatischen BSI, jedoch entfällt die Dignitätsklassifikation der vom Algorithmus zunächst detektierten Mehranreicherungen. Der einzige Unterschied besteht darin, dass bei den Traceranreicherungen keine Vorauswahl bezüglich ihrer Dignität getroffen wird, sondern alle erkannten Läsionen eingehen. Damit eignet sich der generalisierte BSI als objektiver Parameter für den Vergleich zwischen den Detektionstechnologien.

Der generalisierte BSI an sich zeigt jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bildgebungen der beiden Detektionstechnologien. Das gilt ebenfalls für alle untersuchten Untergruppen. Somit ist die projizierte Fläche¹, in welchem sich auffällige Mehrspeicherungen finden, für beide Detektionstechnologien gleich.

Hinsichtlich der Zahl unabhängig detektierter Läsionen zeigen sich jedoch Hinweise auf Unterschiede. Die Ganzkörperaufnahmen an der CZT-Kamera stellen im intraindividuellen Vergleich tendenziell mehr Läsionen als an der Szintillationskamera dar. Wenn mehr einzelne Läsionen bei nahezu gleichgroßer projizierter Fläche erkannt werden, spräche das für eine bessere Auflösung beim CZT-Scanner. Erwartbar wäre eine kleinere Läsionsgröße bei CZT-Bildgebung, jedoch zeigt sich hier keine Signifikanz – möglicherweise bedingt durch die kleine Fallzahl.

Der Unterschied bei den generalisierten Hotspots ist allerdings signifikant für die posteriore Projektion und für einzelne Regionen, genau genommen für BWS, LWS, Clavicula und Scapula. Bis auf die Clavicula liegen diese Regionen dorsal und demzufolge näher am posterioren Detektor. Möglicherweise ist dieser Effekt auf die bessere Energieauflösung des CZT-Detektors zurückzuführen. Dadurch kann Streustrahlung effektiver aus dem Spektrum herausgefiltert werden. Diese tritt vor allem – bedingt durch den Scannertisch – unterhalb des Patienten und somit im posterioren Bereich auf.

Soweit bekannt, findet sich in der Literatur bisher nur eine Originalpublikation zur Anwendung des BSI bei CZT-Kamera: Yamane et al. untersuchten mit Hilfe des BSI, in wie weit eine kürzere Aufnahmezeit zu einer Veränderung des BSI-Wertes führt [15]. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Reduktion der Aufnahmezeit auf 25 % bei gleichbleibender Aktivität bzw. eine entsprechende Aktivitätsreduktion auf 25 % bei gleichbleibender Aufnahmezeit möglich ist. Eine signifikante Erhöhung des BSI zeigte sich sogar erst bei einer Reduktion auf 5 % der ursprünglichen Aufnahmezeit. Zu einem ähnli-

¹Gemäß Definition des BSI und generalisierten BSI wäre demzufolge auch das Volumen im Skelett mit auffälliger Mehrspeicherung in etwa gleich.

chen Ergebnis gelangten Gregoire et al. bei der Untersuchung von Knochen-SPECT [14]. Die ursprüngliche Aufnahmezeit von 8 Minuten ließe ohne wesentliche Einschränkungen bei der Qualität auf etwa 2 Minuten 30 Sekunden verkürzen.

Die bisherigen Publikationen zum direkten Vergleich der beiden Detektionstechnologien bei Ganzkörpersystemen sind überschaubar. Die Darstellung des Knochenstoffwechsels der Hand untersuchten Koulikov et al. [13]. Dabei wurde die konventionelle Bildgebung mit einem Aufnahmeprotokoll gleicher Dauer (10 Minuten) und reduzierter Aufnahmezeit (4 Minuten) bei der CZT-Kamera verglichen. Das reduzierte Protokoll zeigte quantitativ keinen signifikanten Unterschied zur konventionellen Aufnahme. Beim Vergleich der 10-Minuten-Bilder waren bei der CZT-Bildgebung deutlich mehr „heiße“ Gelenke darstellbar. Goshen et al. verglichen 36 SPECT-Aufnahmen von 35 Patienten (davon 20 SPECT nach Applikation von ^{99m}Tc -MDP), welche zunächst eine Bildgebung an einer Szintillationskamera (davon 6 an einer GE NM/CT 670, 30 an einer GE Infinia Hawkeye) erhielten und anschließend an einer mit CZT-Halbleiterdetektoren (Valiance X12 prototyp) [90]. Schärfe und Kontrast bewertet durch zwei Reader waren beim CZT-System signifikant besser. Die Gesamtbildqualität wurde ebenfalls besser für die CZT-Kamera bewertet, jedoch nicht signifikant.

Einen überaus interessanten Aspekt demonstrierten zwei Arbeiten anhand des Vergleiches von Myokardperfusionsszintigraphien am CZT-Ganzkörpersystem und an einer dedizierten CZT-Herzkamera [91, 92]. Die aus der jeweiligen SPECT extrahierten quantitativen Größen zeigten keinen signifikanten Unterschied. Unter anderem vor diesem Hintergrund wurde bereits die Frage diskutiert, ob dedizierte Herzkameras überhaupt notwendig seien [93].

Count-Statistik Für die präzise Bestimmung des BSI ist es notwendig, dass sowohl die anteriore als auch die posteriore Projektion eine ausreichende Anzahl an Counts haben müssen. Die Leitlinien empfehlen mindestens 1,5 Millionen detektierte Ereignisse pro Projektion [16, 31]. Daraus leitet sich auch die Empfehlung des Herstellers der BSI-Software ab, der diese Anzahl für eine angemessene automatische Bestimmung des BSI für notwendig erachtet. Im Rahmen der prospektiven Studie *Compare Bone* wurde ein standardisiertes Aufnahmeprotokoll verwendet, welches für beide verwendeten Ganzkörperscanner identisch war. Das Studiendesign forderte, dass jeweils zwölf Patienten die Bildgebung zuerst an der GE NM/CT 670 bzw. an der GE NM/CT 670 CZT erhielten. Die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen wurde randomisiert. Ein Bias durch die Reihenfolge ist damit unwahrscheinlich, jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl nicht sicher ausgeschlossen.

Dennoch zeigten sich beim CZT-Scanner signifikant weniger detektierte Ereignisse (vgl.

Tabelle 3.19). Vergleicht man die Gesamtcounts und Counts im segmentierten Skelettbereich, so findet man in der anterioren Projektion ein Verhältnis von 0,77 und in der posterioren Projektion ein Verhältnis von 0,71 bzw. 0,72. Ein Vergleich der vom Hersteller angegebenen Sensitivitäten der Detektoren für das Nuklid ^{99m}Tc (74 cps/MBq für die GE NM/CT 670 und 54 cps/MBq für die GE NM/CT 670 CZT) erklärt diesen Effekt fast vollständig. Der Quotient der Sensitivitäten beträgt genau

$$\text{SN}_{\text{CZT}}/\text{SN}_{\text{NaI}} = \frac{54 \text{ cps/MBq}}{74 \text{ cps/MBq}} = 0,73. \quad (4.1)$$

Die Abweichungen im anterioren und posterioren Verhältnis lassen sich am ehesten auf die höhere Energieauflösung der CZT-Detektoren zurückführen. Die durch den Patiententisch entstehende Streustrahlung wird dabei zu einem größeren Anteil durch die CZT-Kamera herausgefiltert, während im luftgefüllten, anterioren Bereich zwischen Patient und Kamera viel weniger Streustrahlung entsteht.

Zusammenfassung Der automatische BSI zeigt im Vergleich der Detektionstechnologien eine hohe falsch positive Rate bei der CZT-Bildgebung und ist dadurch nur eingeschränkt klinisch verwertbar. Beim korrigierten BSI ist intraindividuell kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Die Anwendung des hier definierten generalisierten BSI deutet daraufhin, dass sich mit der CZT-Bildgebung mehr unabhängige bzw. zusätzliche Läsionen mutmaßlich im Sinne einer besseren Auflösung darstellen lassen. Allerdings erscheint die zugrundeliegende Fallzahl zu niedrig, um hier eine abschließende Aussage treffen zu können. Die Unterschiede in der Count-Statistik sind anhand der Herstellerangaben weitgehend erklärbar.

4.3 Einschränkungen der angewendeten Methodik

4.3.1 Fehlender Zugriff auf ANN-Werte

Der ANN-Wert entspricht der Wahrscheinlichkeit, die das neuronale Netz für das Zutreffen einer bestimmten Eigenschaft berechnet. Bei der BSI-Methodik ist es gewöhnlich die Eigenschaft, dass eine bestimmte Struktur maligne ist. Bereits in den unterschiedlichen Vorversionen der Softwarepakete EXINI und BONENAVI werden solche ANN-Werte für mehrere Zielstrukturen ausgegeben. In der aktuellen Version von BONENAVI werden läsionsbasierte ANN-Werte angezeigt. Zusätzlich existieren Publikationen, die sich regionspezifischen ANN-Werten widmen. Außerdem beschäftigten sich Tokuda et al. mit dem ANN-Wert, der genau die Wahrscheinlichkeit wiedergibt, dass ein Scan maligne ist (im

Sinne einer metastasierten Erkrankung) [73].

In der EXINI-Software ist diese Grenze der läsionsspezifischen ANN-Werte bei 0,50 (= 50 %) festgelegt. Im Gegensatz zum japanischen BONENAVI werden die ANN-Werte in EXINI leider nicht ausgegeben, obwohl diese intern verarbeitet werden. Ein Großteil der Daten aus Japan beruht auf dedizierter Untersuchung der ANN-Werte für verschiedene Typen von Metastasen oder im Vergleich zwischen Prostata-, Brust- und Lungenkrebs. Dadurch konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass der Algorithmus vorzugsweise bei osteoblastischen Läsionen deutlicher entscheidet. Ohne einen Einblick in die ANN-Werte lässt sich in der Vergleichsstudie Szintillation vs. Halbleiter keine allgemeine Aussage hinsichtlich der läsionsspezifischen Wahrscheinlichkeiten treffen.

4.3.2 Einfluss der Variabilität des Aufnahmeprotokolls in der klinischen Routine

Gemäß Leitlinien zur Skelettszintigraphie sollte die Bildgebung etwa 2,0 bis 4,0 Stunden [16] bzw. etwa 2,0 bis 5,0 Stunden [31] nach Applikation des Tracers erfolgen. Selbst wenn in der klinischen Routine diese Vorgabe nahezu immer eingehalten wird, zeigen Untersuchungen, dass der BSI mit der vergangenen Zeitspanne zwischen Applikation und Beginn der Bildgebung signifikant ansteigt [94, 95]. So ist schon bei Skelettszintigraphien innerhalb des Standardprotokolls – 3 bzw. 4 Stunden post injectionem – ein signifikanter Anstieg zu bemerken [95]. Da alle Bildgebungen der ersten Untersuchung der klinischen Routine entstammen, ist von einer Variabilität bei der Uptakezeit auszugehen. Demzufolge ist eine entsprechende Variabilität auch beim BSI zu postulieren, dessen Einfluss hier unberücksichtigt bleibt. Abhilfe kann ein strikteres Aufnahmeprotokoll schaffen, welches die Uptakezeit enger eingrenzt. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Uptakezeit-abhängigen Korrektur des BSI-Wertes.

4.3.3 Einfluss des verwendeten Radiopharmakons

Zuletzt sei erwähnt, dass sämtliche szintigraphische Untersuchungen, die Eingang in diese Arbeit fanden, mit dem Radiopharmazeutikum ^{99m}Tc -DPD durchgeführt wurden. Im Gegensatz dazu basieren die Datenbanken, auf die beim Training und bei der Validierung des ANN zurückgegriffen wurde, auf 1211 Scans, bei denen der Tracer ^{99m}Tc -MDP appliziert wurde. Auch findet man in der Literatur nur Publikationen zum BSI, bei denen dieser Tracer verwendet wurde. Ein direkter Nachweis, dass beide Radiopharmazeutika gleiche BSI-Werte liefern, bleibt jedoch aus. Eine derartige Studie an Patienten wäre zudem ethisch bedenklich, da dem Patienten innerhalb weniger Tage zwei Untersuchungen

mit Applikation ionisierender Strahlung und ohne individuellen Benefit zugemutet werden müssten. Dennoch gab es in den 1980er mehrere Versuchsreihen, die die Gleichartigkeit hinsichtlich der Anreicherungsmuster in der Bildgebung zeigten. Pauwels et al. fanden heraus, dass das Uptake-Verhältnis von Läsion zu normalem Knochengewebe für MDP höher ist als für DPD [26]. Darüber hinaus gab es keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen MDP, HDP und DPD, insbesondere nicht bei der visuellen Detektion und Lokalisation von Metastasen. Ein weiterer visueller und quantitativer Vergleich von MDP gegenüber HDP/DPD bei jeweils zwölf Patienten mit Prostata- und Brustkrebs ergab keinerlei signifikante Unterschiede [28]. Frühling et al. kamen in einer großangelegten retrospektiven Vergleichsstudie von 790 Patienten ebenfalls zum gleichen Ergebnis [29]. Gestützt auf diese Daten kann man die Validität des BSI bei mit ^{99m}Tc -DPD durchgeführten Knochenszintigraphien annehmen. Ein definitiver Beweis bleibt in letzter Konsequenz jedoch aus.

4.4 Ausblick

Die PET/CT-Untersuchung mit dem Tracer ^{18}F -Fluordesoxyglucose (FDG) ist nachweislich sowohl der konventionellen planaren Skelettszintigraphie als auch der SPECT/CT bei der Fragestellung nach Knochenmetastasen überlegen [22, 96–100]. Zusätzlich gewinnt beim Prostatakrebs die PET/CT mit ^{68}Ga -PSMA²-Liganden zunehmend an Bedeutung für die Primärdiagnostik und für das Staging beim biochemischen Rezidiv [23].

Die in der Fläche bessere Verfügbarkeit einer PET/CT und deren Verankerung in den Leitlinien wird den Einsatz der Skelettszintigraphie beim Primärstaging und bei der Verlaufskontrolle zurückdrängen. Allerdings ist kaum abzusehen, wie lange dieser Prozess dauern wird. Deshalb ist anzunehmen, dass die Skelettszintigraphie weiterhin eine tragende Säule beim Staging und Re-Staging von malignen Erkrankung bleibt. Auch bei entsprechender Überlegenheit der PET/CT fordern die meisten Studienprotokolle innerhalb internationaler multizentrischer Phase-3-Studien eine regelmäßige Verlaufskontrolle bei onkologischen Erkrankungen mittels CT Thorax/Abdomen und Skelettszintigraphie. Gestützt wird dieser Sachverhalt durch die vergleichsweise niedrigen Kosten und ihre schnelle, flächendeckende Verfügbarkeit. Auch der BSI wird insbesondere bei Studien eine Rolle spielen [101]. Die planare Skelettszintigraphie überzeugt zudem durch eine vergleichsweise kurze Aufnahmezeit, bei der sich das ganze Skelettsystem in einer Untersuchung erfassen lässt. Durch entsprechende CZT-basierte Ganzkörpersysteme sind hier weitere Verbesserungen hinsichtlich Aufnahmezeit und Aktivitätsreduktion zu erwarten [14, 15]. Ob sich die

²PSMA - prostataspezifisches Membranantigen

se Kameras mittelfristig außerhalb großer Einrichtungen wie Universitätskliniken in der Breite durchsetzen werden, lässt sich nur schwer beantworten. Trotz eindeutiger Hinweise auf eine bessere Bildqualität und dadurch auch mehr Pathologien zu sehen [13, 90], ist der klinische Nutzen im Vergleich zu den Kosten dabei fraglich.

Neben der Quantifizierung von rein planaren Bildern darf man in naher Zukunft weitere Tools zur Quantifizierung in tomographischen (Hybrid)Bildgebungen erwarten. Entsprechende Methoden zur Quantifizierung der Tumormasse im Knochen durch eine PSMA-PET/CT werden bereits entwickelt [102–104].

5

Zusammenfassung

Der Bone Scan Index quantifiziert die Tumormasse im Knochen anhand einer planaren Ganzkörperskelettszintigraphie – vorrangig angewendet bei Patienten mit Prostatakrebs. Eine softwarebasierte Lösung ermöglicht eine automatische Bestimmung des BSI und dessen Anwendung als Testverfahren für das Vorliegen von Knochenmetastasen. Hierzu wurden 951 Skelettszintigraphien von Patienten mit unterschiedlichen Primärtumorentitäten untersucht. Die Einführung entitätsspezifischer BSI-Cutoffs mittels ROC-Analyse soll anschließend das Testverfahren optimieren. Neben Prostatakrebs (SN 92,2%, SP 68,1%, PPV 75,5%, NPV 89,1%) zeigte sich bei anderen Entitäten eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität bei jedoch niedrigem PPV bedingt durch irrtümlich als maligne klassifizierte Läsionen. Durch entitätsspezifische Cutoffs zeigten sich vergleichbare Resultate u. a. beim Brustkrebs, HCC und CRC. Eine geringere Genauigkeit ergab sich beim Lungenkrebs (SN 62,5%, SP 70,5%, PPV 27,8%, NPV 91,3%). Es empfehlen sich daher entitätsbasierte Cutoff-Werte. Hervorzuheben ist, dass der NPV optimierungsunabhängig bei nahezu allen Entitäten bei bzw. über 90% lag. Insofern eignet sich der BSI vor allem zur Ausschlussdiagnostik. Aus dem automatischen BSI lassen sich weitere Bildparameter ableiten, die sich zur objektiven Beurteilung der Bildgebung eignen. Eine zweite Untersuchung vergleicht Skelettszintigraphien von 24 Patienten in Abhängigkeit von der Detekortechnologie (NaI(Tl)-Szintillator vs. CZT-Halbleiter). In dieser Vergleichsanalyse war der automatische BSI aufgrund einer hohen falsch positiv Rate bei der CZT-Bildgebung nicht verwertbar. Nach Korrektur in der M1-Kohorte war im Median kein signifikanter Unterschied im BSI (0,61% vs. 0,85%; $p=0,47$) und in den Hotspots (11,0 vs. 9,0; $p=0,28$) festzustellen. Im medianen generalisierten BSI zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (3,44% vs. 4,04%; $p=0,81$); allerdings stellten sich in der M0-Kohorte in der CZT-Bildgebung signifikant mehr Hotspots (57 vs. 63; $p=0,042$) dar. Eine projektionsspezifische Analyse ergab einen signifikanten Unterschied bei den Hotspots in der posterioren Projektion (27,0 vs. 32,5; $p=0,002$), welcher sich regionsspezifisch im Schädel, in der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie in Clavicula und Scapula manifestiert. Die Daten deuten daraufhin, dass sich in-vivo mittels CZT-Detektoren zusätzliche Mehranreicherungen in planaren Knochenbildgebung erkennen lassen.

Literatur

- [1] Y. E. Erdi, J. L. Humm, M. Imbriaco, H. Yeung und S. M. Larson. Quantitative bone metastases analysis based on image segmentation. *J Nucl Med* 38.9 (1997), S. 1401.
- [2] M. Imbriaco, S. M. Larson, H. W. Yeung, O. R. Mawlawi, Y. Erdi u. a. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index. *Clin Cancer Res* 4.7 (1998), S. 1765–1772.
- [3] M. Sadik, D. Jakobsson, F. Olofsson, M. Ohlsson, M. Suurkula u. a. A new computer-based decision-support system for the interpretation of bone scans. *Nucl Med Commun* 27.5 (2006), S. 417–423.
- [4] M. Sadik, I. Hamadeh, P. Nordblom, M. Suurkula, P. Höglund u. a. Computer-assisted interpretation of planar whole-body bone scans. *J Nucl Med* 49.12 (2008), S. 1958–1965.
- [5] M. Sadik, M. Suurkula, P. Höglund, A. Järund und L. Edenbrandt. Improved classifications of planar whole-body bone scans using a computer-assisted diagnosis system: a multicenter, multiple-reader, multiple-case study. *J Nucl Med* 50.3 (2009), S. 368–375.
- [6] P. Sabbatini, S. Larson, A. Kremer, Z.-F. Zhang, M. Sun u. a. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 17.3 (1999), S. 948–948.
- [7] E. R. Dennis, X. Jia, I. S. Mezheritskiy, R. D. Stephenson, H. Schoder u. a. Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 30.5 (2012), S. 519–524.
- [8] D. Ulmert, R. Kaboteh, J. J. Fox, C. Savage, M. J. Evans u. a. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. *Eur Urol* 62.1 (2012), S. 78–84.
- [9] I. Ito, K. Ito, S. Takahashi, M. Horibe, R. Karita u. a. Association between bone scan index and activities of daily living in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer* 25.6 (2017), S. 1779–1785.
- [10] T. Isoda, S. Baba, Y. Maruoka, Y. Kitamura, K. Tahara u. a. Influence of the different primary cancers and different types of bone metastasis on the lesion-based artificial neural network value calculated by a computer-aided diagnostic system, BONENAVI, on bone scintigraphy images. *Asia Oceania J Nucl Med Biol* 5.1 (2017), S. 49–55.
- [11] T. Sharir, S. Ben-Haim, K. Merzon, V. Prochorov, D. Dickman u. a. High-speed myocardial perfusion imaging: initial clinical comparison with conventional dual detector angler camera imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 1.2 (2008), S. 156–163.
- [12] R. R. Buechel, B. A. Herzog, L. Husmann, I. A. Burger, A. P. Pazhenkottil u. a. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semi-

- conductor detector technique: first clinical validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37.4 (2010), S. 773–778.
- [13] V. Koulikov, H. Lerman, M. Kesler und E. Even-Sapir. ^{99m}Tc -MDP bone scintigraphy of the hand: comparing the use of novel cadmium zinc telluride (CZT) and routine NaI (Tl) detectors. *EJNMMI research* 5.1 (2015), S. 1–5.
- [14] B. Gregoire, G. Pina-Jomir, A. Bani-Sadr, C. Moreau-Triby, M. Janier u. a. Four-minute bone SPECT using large-field cadmium-zinc-telluride camera. *Clin Nucl Med* 43.6 (2018), S. 389–395.
- [15] T. Yamane, A. Kondo, M. Takahashi, Y. Miyazaki, T. Ehara u. a. Ultrafast bone scintigraphy scan for detecting bone metastasis using a CZT whole-body gamma camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46.8 (2019), S. 1672–1677.
- [16] T. Van den Wyngaert, K. Strobel, W. Kampen, T. Kuwert, W. VAN DER Bruggen u. a. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43.9 (2016), S. 1723–1738.
- [17] B. J. McNeil. Value of bone scanning in neoplastic disease. *Semin Nucl Med* 14.4 (1984), S. 277–286.
- [18] M. S. Soloway, S. W. Hardeman, D. Hickey, B. Todd, S. Soloway u. a. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 61.1 (1988), S. 195–202.
- [19] A. Z. Krasnow, R. S. Hellman, M. E. Timins, B. D. Collier, T. Anderson u. a. Diagnostic bone scanning in oncology. *Semin Nucl Med* 27.2 (1997), S. 107–141.
- [20] G. Savelli, L. Maffioli, M. Maccauro, E. De Deckere und E. Bombardieri. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 45.1 (2001), S. 27.
- [21] T. Hamaoka, J. E. Madewell, D. A. Podoloff, G. N. Hortobagyi und N. T. Ueno. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 22.14 (2004), S. 2942–2953.
- [22] E. Even-Sapir, U. Metser, E. Mishani, G. Lievshitz, H. Lerman u. a. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: ^{99m}Tc -MDP Planar bone scintigraphy, single-and multi-field-of-view SPECT, ^{18}F -fluoride PET, and ^{18}F -fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 47.2 (2006), S. 287–297.
- [23] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 01.08.2021).
- [24] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 01.08.2021).
- [25] U. Buell, E. Kleinhans, E. Zorn-Bopp, W. Reuschel, W. Muenzing u. a. A comparison of bone imaging with ^{99m}Tc DPD and ^{99m}Tc MDP: concise communication. *J Nucl Med* 23.3 (1982), S. 214–217.

- [26] E. Pauwels, J. Blom, J. Camps, J. Hermans und A. Rijke. A comparison between the diagnostic efficacy of ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -DPD and ^{99m}Tc -HDP for the detection of bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 8.3 (1983), S. 118–122.
- [27] M. Vorne, S. Vähätalo und T. Lantto. A clinical comparison of ^{99m}Tc -DPD and two ^{99m}Tc -MDP agents. *Eur J Nucl Med* 8.9 (1983), S. 395–397.
- [28] L. Bergqvist, J. Brismar, E. Cederquist, L. Darte, Y. Naversten u. a. Clinical comparison of bone scintigraphy with ^{99m}Tc -DPD, ^{99m}Tc -HDP and ^{99m}Tc -MDP. *Acta Radiol Diagn* 25.3 (1984), S. 217–223.
- [29] J. Frühling, A. Verbist und D. Balikdjian. Which diphosphonate for routine bone scintigraphy (MDP, HDP or DPD)? *Nucl Med Commun* 7.6 (1986), S. 415–426.
- [30] T. Lantto, M. Vorne, R. Mokka und S. Vähätalo. ^{99m}Tc -MDP and ^{99m}Tc -DPD in Pathologic Bone Lesions: A visual and quantitative comparison. *Acta Radiol* 28.5 (1987), S. 631–633.
- [31] R. Bares, W. Brenner und C.-M. Kirsch. Skelettszintigraphie. *Nuklearmedizin* 52.06 (2013), S. 207–211.
- [32] H.-L. Yang, T. Liu, X.-M. Wang, Y. Xu und S.-M. Deng. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ^{18}F FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 21.12 (2011), S. 2604–2617.
- [33] L.-M. Wu, H.-Y. Gu, J. Zheng, X. Xu, L.-H. Lin u. a. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 34.1 (2011), S. 128–135.
- [34] K. Strobel, C. Burger, B. Seifert, D. B. Husarik, J. D. Soyka u. a. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT. *Am J Roentgenol* 188.5 (2007), W467–W474.
- [35] W. Schlegel, C. P. Karger und O. Jäkel. *Medizinische Physik: Grundlagen–Bildgebung–Therapie–Technik*. Springer-Verlag, 2018.
- [36] GE Healthcare. DISCOVERY NM/CT 670 CZT - Bring theory to life with CZT. https://www.ordineingegneripisa.it/obj/files/documenti/2018.2.23.10.46.13_834.pdf (abgerufen am: 01.08.2021).
- [37] C. Scheiber. CdTe and CdZnTe detectors in nuclear medicine. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 448.3 (2000), S. 513–524.
- [38] D. J. Wagenaar. CdTe and CdZnTe Semiconductor Detectors for Nuclear Medicine Imaging. In: *Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT*. Hrsg. von M. N. Wernick und J. N. Aarsvold. Elsevier, 2004. Kap. 15, S. 269–291.
- [39] M. Ljungberg und P. H. Pretorius. SPECT/CT: an update on technological developments and clinical applications. *The British journal of radiology* 91.1081 (2018), S. 20160402.
- [40] D. J. Wagenaar, S. Chowdhury, J. C. Engdahl und D. D. Burckhardt. Planar image quality comparison between a CdZnTe prototype and a standard NaI (TI) gamma camera. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 505.1-2 (2003), S. 586–589.

- [41] M. T. Madsen. Recent advances in SPECT imaging. *J Nucl Med* 48.4 (2007), S. 661–673.
- [42] W. L. Duvall, L. B. Croft, E. S. Ginsberg, A. J. Einstein, K. A. Guma u. a. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol* 18.5 (2011), S. 847–857.
- [43] W. L. Duvall, J. M. Sweeny, L. B. Croft, M. H. Barghash, N. K. Kulkarni u. a. Comparison of high efficiency CZT SPECT MPI to coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 18.4 (2011), S. 595–604.
- [44] M. Sadik, M. Suurkula, P. Höglund, A. Järund und L. Edenbrandt. Quality of planar whole-body bone scan interpretations—a nationwide survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35.8 (2008), S. 1464–1472.
- [45] S. M. Larson. EXINI Quantitative bone scan index: expanded utility for the planar radionuclide bone scan. *J Nucl Med* 57.1 (2016), S. 5–6.
- [46] H. Horikoshi, A. Kikuchi, M. Onoguchi, K. Sjöstrand und L. Edenbrandt. Computer-aided diagnosis system for bone scintigrams from Japanese patients: importance of training database. *Ann Nucl Med* 26.8 (2012), S. 622–626.
- [47] O. V. Batson. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 112.1 (1940), S. 138.
- [48] L. Bubendorf, A. Schöpfer, U. Wagner, G. Sauter, H. Moch u. a. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 31.5 (2000), S. 578–583.
- [49] Y. Mitsui, H. Shiina, Y. Yamamoto, M. Haramoto, N. Arichi u. a. Prediction of survival benefit using an automated bone scan index in patients with castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 110.11b (2012).
- [50] H. Wakabayashi, K. Nakajima, A. Mizokami, M. Namiki, A. Inaki u. a. Bone scintigraphy as a new imaging biomarker: the relationship between bone scan index and bone metabolic markers in prostate cancer patients with bone metastases. *Ann Nucl Med* 27.9 (2013), S. 802.
- [51] R. Kaboteh, P. Gjertsson, H. Leek, M. Lomsky, M. Ohlsson u. a. Progression of bone metastases in patients with prostate cancer—automated detection of new lesions and calculation of bone scan index. *EJNMMI Res* 3.1 (2013), S. 64.
- [52] A. J. Armstrong, R. Kaboteh, M. A. Carducci, J.-E. Damber, W. M. Stadler u. a. Assessment of the bone scan index in a randomized placebo-controlled trial of tasquinimod in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Urol Oncol Semin Ori* 32.8 (2014), S. 1308–1316.
- [53] J. Kalderstam, M. Sadik, L. Edenbrandt und M. Ohlsson. Analysis of regional bone scan index measurements for the survival of patients with prostate cancer. *BMC Med Imaging* 14.1 (2014), S. 24.
- [54] M. Koizumi, K. Wagatsuma, N. Miyaji, T. Murata, K. Miwa u. a. Evaluation of a computer-assisted diagnosis system, BONENAVI version 2, for bone scintigraphy in cancer patients in a routine clinical setting. *Ann Nucl Med* 29.2 (2015), S. 138.
- [55] M. Koizumi, N. Miyaji, T. Murata, K. Motegi, K. Miwa u. a. Evaluation of a revised version of computer-assisted diagnosis system, BONENAVI version 2.1.7, for bone scintigraphy in cancer patients. *Ann Nucl Med* 29.8 (2015), S. 659.

- [56] L. J. Petersen, J. C. Mortensen, H. Bertelsen und H. D. Zacho. Computer-assisted interpretation of planar whole-body bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Nucl Med Commun* 36.7 (2015), S. 679–685.
- [57] M. Reza, M. Ohlsson, R. Kaboteh, A. Anand, I. Franck-Lissbrant u. a. Bone scan index as an imaging biomarker in metastatic castration-resistant prostate Cancer: a multicentre study based on patients treated with Abiraterone acetate (Zytiga) in clinical practice. *Eur Urol Focus* 2.5 (2016), S. 540–546.
- [58] M. Reza, R. Jones, J. Aspegren, C. Massard, L. Mattila u. a. Bone scan index and progression-free survival data for progressive metastatic castration-resistant prostate cancer patients who received ODM-201 in the ARADES multicentre study. *Eur Urol Focus* 2.5 (2016), S. 547–552.
- [59] M. H. Poulsen, J. Rasmussen, L. Edenbrandt, P. F. Høilund-Carlsen, O. Gerke u. a. Bone Scan Index predicts outcome in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BJU Int* 117.5 (2016), S. 748–753.
- [60] A. Anand, M. J. Morris, R. Kaboteh, L. Båth, M. Sadik u. a. Analytic validation of the automated bone scan index as an imaging biomarker to standardize quantitative changes in bone scans of patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 57.1 (2016), S. 41–45.
- [61] Y. Miyoshi, S. Yoneyama, T. Kawahara, Y. Hattori, J.-i. Teranishi u. a. Prognostic value of the bone scan index using a computer-aided diagnosis system for bone scans in hormone-naïve prostate cancer patients with bone metastases. *BMC cancer* 16.1 (2016), S. 1–7.
- [62] Y. Miyoshi, S. Yoneyama, T. Kawahara, Y. Hattori, J.-i. Teranishi u. a. Prediction of time to castration-resistant prostate cancer using bone scan index in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urol Int* (2017).
- [63] M. Koizumi, K. Motegi, M. Koyama, T. Terauchi, T. Yuasa u. a. Diagnostic performance of a computer-assisted diagnosis system for bone scintigraphy of newly developed skeletal metastasis in prostate cancer patients: search for low-sensitivity subgroups. *Ann Nucl Med* 31.7 (2017), S. 521–528.
- [64] F. Haupt, G. Berding, A. Namazian, F. Wilke, A. Böker u. a. Expert system for bone scan interpretation improves progression assessment in bone metastatic prostate cancer. *Adv Ther* 34.4 (2017), S. 986–994.
- [65] L. J. Petersen, J. C. Mortensen, H. Bertelsen und H. D. Zacho. Prospective evaluation of computer-assisted analysis of skeletal lesions for the staging of prostate cancer. *BMC Med Imaging* 17.1 (2017), S. 1–6.
- [66] K. Nakajima, G. Kaneko, S. Takahashi, H. Matsuyama, H. Shiina u. a. Role of bone scan index in the prognosis and effects of therapy on prostate cancer with bone metastasis: study design and rationale for the multicenter Prostatic Cancer Registry of Standard hormonal and chemotherapy using bone scan index (PROSTAT-BSI) study. *Int J Urol* 25.5 (2018), S. 492–499.
- [67] K. Uemura, Y. Miyoshi, T. Kawahara, J. Ryosuke, D. Yamashita u. a. Prognostic value of an automated bone scan index for men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel. *BMC Cancer* 18.1 (2018), S. 501.
- [68] A. J. Armstrong, A. Anand, L. Edenbrandt, E. Bondesson, A. Bjartell u. a. Phase 3 assessment of the automated Bone Scan Index as a prognostic imaging biomarker

- of overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* (2018).
- [69] M. Reza, R. Kaboteh, M. Sadik, A. Bjartell, P. Wollmer u. a. A prospective study to evaluate the intra-individual reproducibility of bone scans for quantitative assessment in patients with metastatic prostate cancer. *BMC Med Imaging* 18.1 (2018), S. 8.
- [70] D. Li, H. Lv, X. Hao, Y. Dong, H. Dai u. a. Prognostic value of bone scan index as an imaging biomarker in metastatic prostate cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 8.48 (2017), S. 84449.
- [71] T. Iwase, N. Yamamoto, H. Ichihara, T. Togawa, T. Nagashima u. a. The relationship between skeletal-related events and bone scan index for the treatment of bone metastasis with breast cancer patients. *Medicine* 93.28 (2014).
- [72] S. Nagano, S. Nakamura, H. Shimada, M. Yokouchi, T. Setoguchi u. a. Computer-assisted quantitative evaluation of bisphosphonate treatment for Paget's disease of bone using the bone scan index. *Exp Ther Med* 12.6 (2016), S. 3830–3836.
- [73] O. Tokuda, Y. Harada, Y. Ohishi, N. Matsunaga und L. Edenbrandt. Investigation of computer-aided diagnosis system for bone scans: a retrospective analysis in 406 patients. *Ann Nucl Med* 28.4 (2014), S. 329–339.
- [74] A. Zafeirakis. Scoring systems of quantitative bone scanning in prostate cancer: historical overview, current status and future perspectives. *Hell J Nucl Med* 17.2 (2014), S. 136–144.
- [75] GE Healthcare. Discovery NM/CT 670 Pro. Data Sheet. <https://hobbydocbox.com/Photography/86411476-Discovery-nm-ct-670-pro.html> (abgerufen am: 01.08.2021).
- [76] GE Healthcare. Discovery NM/CT 670 CZT. A DIGITAL SPECT/CT. Data Sheet. http://promed-sa.com/wp-content/uploads/2020/08/DOC1926734-REV3-Discovery-NMCT-670-CZT-Datasheet_20170620.pdf (abgerufen am: 01.08.2021).
- [77] W. Snyder, M. Cook, E. Nasset, L. Karhausen, C. Howells u. a. International Commission on Radiological Protection. Report of the task group on reference man. ICRP Publication 23 (1975).
- [78] EXINI BONE^{BSI}. User Manual. Version 2.1. 2015.
- [79] S. S. Shapiro und M. B. Wilk. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 52.3/4 (1965), S. 591–611.
- [80] Student. The probable error of a mean. *Biometrika* (1908), S. 1–25.
- [81] F. Wilcoxon. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin* 1.6 (1945), S. 80–83.
- [82] C. E. Metz. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 8.4 (1978), S. 283–298.
- [83] W. J. Youden. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3.1 (1950), S. 32–35.
- [84] J. A. Hanley und B. J. McNeil. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143.1 (1982), S. 29–36.

- [85] E. R. DeLong, D. M. DeLong und D. L. Clarke-Pearson. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* (1988), S. 837–845.
- [86] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2015.
- [87] T. Sing, O. Sander, N. Beerenwinkel und T. Lengauer. ROCR: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics* 21.20 (2005), S. 3940–3941.
- [88] X. Robin, N. Turck, A. Hainard, N. Tiberti, F. Lisacek u. a. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 12 (2011), S. 77.
- [89] K. Nakajima, Y. Nakajima, H. Horikoshi, M. Ueno, H. Wakabayashi u. a. Enhanced diagnostic accuracy for quantitative bone scan using an artificial neural network system: a Japanese multi-center database project. *EJNMMI research* 3.1 (2013), S. 1–9.
- [90] E. Goshen, L. Beilin, E. Stern, T. Kenig, R. Goldkorn u. a. Feasibility study of a novel general purpose CZT-based digital SPECT camera: initial clinical results. *EJNMMI physics* 5.1 (2018), S. 1–12.
- [91] M. Morelle, D. Bellevre, C. Hossein-Foucher, A. Manrique und A. Bailliez. First comparison of performances between the new whole-body cadmium-zinc-telluride SPECT-CT camera and a dedicated cardiac CZT camera for myocardial perfusion imaging: Analysis of phantom and patients. *J Nucl Cardiol* (2019), S. 1–9.
- [92] A. Gimelli, R. Liga, M. Bertasi, A. Kusch und P. Marzullo. Head-to-head comparison of a CZT-based all-purpose SPECT camera and a dedicated CZT cardiac device for myocardial perfusion and functional analysis. *Journal of Nuclear Cardiology* (2019), S. 1–8.
- [93] P. Slomka. Do we need dedicated cardiac SPECT systems? 2019.
- [94] R. Shintawati, A. Achmad, T. Higuchi, H. Shimada, H. Hirasawa u. a. Evaluation of bone scan index change over time on automated calculation in bone scintigraphy. *Annals of nuclear medicine* 29.10 (2015), S. 911–920.
- [95] R. Kaboteh, D. Minarik, M. Reza, M. Sadik und E. Trägårdh. Evaluation of changes in Bone Scan Index at different acquisition time-points in bone scintigraphy. *Clin Physiol Funct Imaging* 38.6 (2018), S. 1015–1020.
- [96] H. Schirrmeister, A. Guhlmann, K. Elsner, J. Kotzerke u. a. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus ^{18}F PET. *J Nucl Med* 40.10 (1999), S. 1623.
- [97] C. Franzius, J. Sciuk, H. E. Daldrup-Link, H. Jürgens und O. Schober. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 27.9 (2000), S. 1305–1311.
- [98] S. K. Cheran, J. E. Herndon und E. F. Patz. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 44.3 (2004), S. 317–325.
- [99] G. S. Meirelles, H. Schoder, G. C. Ravizzini, M. Gonen, J. J. Fox u. a. Prognostic value of baseline ^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

- MDP bone scan in progressing metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* (2010), clincanres–1357.
- [100] N. A. Damle, C. Bal, G. Bandopadhyaya, L. Kumar, P. Kumar u. a. The role of ^{18}F -fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan. *Jpn J Radiol* 31.4 (2013), S. 262–269.
- [101] J. M. Mota, A. J. Armstrong, S. M. Larson, J. J. Fox und M. J. Morris. Measuring the unmeasurable: automated bone scan index as a quantitative endpoint in prostate cancer clinical trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 22.4 (2019), S. 522–530.
- [102] J. Hammes, P. Täger und A. Drzezga. EBONI: A tool for automated quantification of bone metastasis load in PSMA PET/CT. *J Nucl Med* 59.7 (2018), S. 1070–1075.
- [103] S. L. Belal, M. Sadik, R. Kaboteh, O. Enqvist, J. Ulén u. a. Deep learning for segmentation of 49 selected bones in CT scans: first step in automated PET/CT-based 3D quantification of skeletal metastases. *Eur J Radiol* 113 (2019), S. 89–95.
- [104] R. Seifert, K. Herrmann, J. Kleesiek, M. Schäfers, V. Shah u. a. Semiautomatically quantified tumor volume using ^{68}Ga -PSMA-11 PET as a biomarker for survival in patients with advanced prostate cancer. *J Nucl Med* 61.12 (2020), S. 1786–1792.

Publikationen

Originalarbeit

1. J. Wuestemann., S. Hupfeld, D. Kupitz, P. Genseke, S. Schenke, M. Pech, O. S. Grosser. Analysis of Bone Scans in Various Tumor Entities Using a Deep-Learning-Based Artificial Neural Network Algorithm—Evaluation of Diagnostic Performance. *Cancers* 2020, 12(9), 2654.

Konferenzbeiträge

1. J. Wüstemann, S. Hupfeld, P. Genseke, S Ghazzawi, T. Wallbaum, M. C. Kreißl, O. S. Großer. Automatically calculated bone scan index in non-prostatic cancer. 56. *DGN-Jahrestagung* 2018, V8.
2. J. Wuestemann, D. Kupitz, S. Hupfeld, H. Wissel, P. Genseke, M. C. Kreissl, O. S. Grosser. Using the Bone Scan Index on images generated on a general purpose CZT gamma camera: results of a prospective evaluation. *Nuklearmedizin* 2019, 58(2).

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Anwendungen des Bone Scan Index jenseits des Standards

im Universitätsklinikum Magdeburg in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Michael C. Kreißl und Herrn Dr. Oliver S. Großer ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 13.08.2021

Unterschrift

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.