

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
(Komm. Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. habil. U. Lützen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**PROSPEKTIVE STUDIE ZUR VALIDIERUNG EINES COMPUTERGESTÜTZTEN
AUSWERTEPROGRAMMS BEI DER DIAGNOSTIK DES
SCHILDWÄCHTERLYMPHKNOTENS MITTELS FUSIONIERTER SPECT/CT
BILDGEBUNG BEIM PROSTATAKARZINOM**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
CHARLOTTE LOH
aus Karlsruhe

Kiel, 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Maaz Zuhayra (Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare
Bild Diagnostik und -therapie)

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Gohlke (Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie)

Tag der mündlichen Prüfung: 08.06.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.02.2018

gez.: Prof. Dr. med. Markus Bleich
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Sentinellymphknoten	2
1.2 Computergestützte Auswertung	2
1.3 Zielsetzung	3
2 Material und Methoden	4
2.1 Patienten	4
2.2 Datenerhebung	4
2.3 Radiotracer und Applikation	4
2.4 Anatomie und Lymphabfluss der Prostata	5
2.5 Akquisition und Fusion der Bilddaten	7
2.6 Computergestütztes Auswerteprogramm InterView™ Fusion (Firma Mediso)	9
2.7 Lymphknotenerkennung	10
2.8 SPECT-Segmentierung	10
2.9 CT-Segmentierung	14
2.10 Klassifizierung	16
2.11 Auswertung	18
2.11.1 Patientenbefunde	18
2.11.2 Software Befunde	19
2.12 Statistische Analyse	19
3 Ergebnisse	21
3.1 Häufigkeiten und diagnostische Gütekriterien	21
3.2 Kreuztabelle	25
3.3 Statistische Analyse mittels Wilcoxon-Test	25
3.3.1 CAD Befund im Vergleich zu CAD korrigiert	26
3.3.2 CAD korrigiert im Vergleich zu den fachärztlichen Befunden	27
4 Diskussion	29
4.1 Studienlage	29
4.2 Bewertung der Ergebnisse	30
4.3 Methodenkritik	33
4.4 Ausblick	35
5 Zusammenfassung	37
6 Literaturverzeichnis	39
7 Danksagung	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ultraschallgestützte Punktion der Prostata und Tracerapplikation	5
Abbildung 2: Histologische Gliederung der Prostata (nach McNeal).....	6
Abbildung 3: Lymphabfluss der Prostata	6
Abbildung 4: Kombinierte SPECT/CT-Bilddaten ca. 1,5 h nach Tracerapplikation	9
Abbildung 5: Koronarschnitt der Injektionsstelle und eines wahren Lymphknotens bei SLN-Markierung vor und nach Anwendung der cubic thin plate interpolation.....	11
Abbildung 6: Schritte der SPECT Hot Spot-Detektion und Segmentierung an einem 2D-Beispiel	13
Abbildung 7: Dreidimensionale Ansicht im Koronarschnitt eines kombinierten SPECT-CT-Datensatzes: oben - vor SPECT-Segmentierung, unten - nach SPECT-Segmentierung..	14
Abbildung 8: Transversales CT-Schnittbild des Beckens: vor und nach CT-Segmentierung .	15
Abbildung 9: Beispielhafter Ausschnitt aus der InterView™ Fusion-Oberfläche mit einem CT des Abdomens und zwei Hot Spots in transversaler Ebene	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Lymphknotenstationen im kleinen Becken	7
Tabelle 2: Segmentierung der Gewebearten anhand ihrer Dichtewerte in Houndsfield-Einheiten (HE).....	15
Tabelle 3: Hot Spot Kenngrößen für SPECT und CT	17
Tabelle 4: SLN-Lokalisation nach fachärztlichem Befund.....	22
Tabelle 5: Absolute Anzahl der diagnostizierten Hot Spots mittels CAD.	24
Tabelle 6: Absolute Anzahl der diagnostizierten Hot Spots mittels CAD nach Korrektur.....	25
Tabelle 7: Kreuztabelle der absoluten Häufigkeiten	25
Tabelle 8: Deskriptive Statistik CAD korrigiert im Vergleich zu CAD Befunde.....	26
Tabelle 9: Deskriptive Statistik CAD korrigiert im Vergleich zu den fachärztlichen Befunden	27

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Differenz 1 - Anzahl der gefundenen Lymphknoten der korrigierten Software abzüglich der Anzahl der gefundenen Lymphknoten der fachärztlichen Befunde.....	23
Diagramm 2: Differenz 2 - Anzahl der gefundenen Lymphknoten der korrigierten Software abzüglich der Anzahl der gefundenen Lymphknoten der unkorrigierten Software.	24
Diagramm 3: Boxplot zum Vergleich der Mediane von CAD Befunde und CAD korrigiert..	27

Diagramm 4: Boxplot zum Vergleich der Mediane der fachärztlichen Befunde und CAD

korrigiert.....28

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CAD	Computer-aided diagnosis (Computergestütztes Auswerteprogramm)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
Cts	Counts
d.h.	dass heißt
et al.	und Mitarbeiter
h	Stunde
HE	Houndsfield-Einheit
keV	Kiloelektronenvolt
kV	Kilovolt
LD	low dose
mAs	Milliampersekunde
MBq	Megabecquerel
min	Minute
ml	Milliliter
mSv	Millisievert
NaCl	Natriumchlorid
n	Anzahl
Nil.	Noduli
Nr.	Nummer
sec	Sekunde
SLN	Sentinel lymph node (Sentinellymphknoten)
SLNE	Sentinellymphonodektomie
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computed- Tomographie
°	Grad

1 Einleitung

Das Konzept des Sentinellymphknotens (im Folgenden als SLN bezeichnet) und seine Einbeziehung in das operative Management bei malignen Erkrankungen kann zu den bedeutendsten Errungenschaften der onkologischen Chirurgie in den letzten Jahrzehnten gezählt werden. Sowohl beim Mammakarzinom als auch beim malignen Melanom hat sich die präoperative Darstellung der Wächterlymphknoten mittels radioaktiv markierten Kolloiden als Referenzstandard etabliert (1). Dadurch lässt sich nicht nur die Prognose des Patienten exakter beurteilen, sondern auch die postoperative Komorbidität mit Wundheilungsstörungen, Lymphödemen oder Beckenvenenthrombose deutlich herabsetzen (2).

Im Rahmen der bildgebenden Diagnostik beim SLN-Verfahren hat sich mittlerweile das lymphszintigraphische Verfahren von den planaren Aufnahmen zunächst ohne, später mit sogenanntem direktem oder indirektem Bodycontouring hin zu der Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie (SPECT) als funktionelle Darstellung durchgesetzt.

Die SPECT ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, das als funktionelle Schnittbildgebung von Radionukliden eine überlagerungsfreie räumliche Darstellung in mehreren Ebenen erlaubt. Eine Erweiterung des Verfahrens durch Kombination der SPECT-Aufnahmen mit den morphologischen Bildern der Computertomographie (CT) ergibt einen räumlichen Eindruck des menschlichen Situs. Anhand dieser Bildgebung gelingt die präzise präoperative Identifizierung und Lokalisation der SLNs durch den Nuklearmediziner. Des Weiteren resultieren eine wesentlich bessere Planung des chirurgischen Eingriffs sowie anschließend die intraoperative Lokalisation mittels Sondenmessung, wie in Studien belegt wurde (3).

Die Auswertung der koregistrierten Schichtaufnahmen von SPECT und CT ist hierbei unter anderem von der Erfahrung des befundenen Arztes abhängig. Wegen der Vielzahl der Aufnahmen beider Verfahren ist die Auswertung zusätzlich sehr zeitaufwendig. Um wie bei der Auswertung anderer bildgebender Verfahren unterschiedlicher Organsysteme sichere und schnellere Interpretationen zu erzielen, wurden sogenannte Computer-assisted-diagnosis (CAD) Systeme entwickelt. Ähnliche Systeme wurden bereits erfolgreich beispielsweise bei der Interpretation von Lungenszintigrammen, Elektrokardiogrammen (4), beim Erheben des Nodalstatus beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (5) und Peniskarzinom (6) getestet.

Die immer größere Anzahl an SPECT-CTs, ihr diagnostischer Nutzen in der klinischen Anwendung sowie der Vorteil gegenüber der planaren Bildgebung zeigen die steigende Akzeptanz im praktischen Alltag. Eine einheitliche und verlässliche Interpretation mit Hilfe

einer unterstützenden Computersoftware wird zur Folge haben, dass solche Verfahren in Zukunft weiter an Relevanz gewinnen werden.

1.1 Sentinellymphknoten

Das Konzept des SLN bzw. Wächterlymphknotens basiert auf der Hypothese, dass ein lymphogen metastasierender Tumor zunächst durch den ersten Lymphknoten im regionären Stromgebiet drainiert wird (7). Im Folgenden ergibt sich daraus, dass bei tumorfreien SLN die nachgeschalteten Lymphknoten in derselben Lymphknotengruppe ebenfalls tumorfrei sind.

Vorraussetzung für die Anwendung des SLN-Managements ist der klinische Ausschluss von Metastasen im Sinne einer N0- und M0-Situation nach der TNM-Klassifikation mittels körperlicher Untersuchung, bildgebender Diagnostik sowie entsprechender Laborbefunde.

Die Sentinellymphnodebiopsie (SLNB) gewann erst kürzlich durch die Erfolge beim Mammakarzinom und malignen Melanom an Bedeutung. Als Standard der Lymphknotendiagnostik beim Prostatakarzinom galt bisher die Entfernung der iliakalen und der in der Fossa obturatoria gelegenen Lymphknoten (2). Der Referenzstandard würde jedoch aufgrund der Komplexität des Lymphabflusses der Prostata eine Erweiterung auf die pararektalen, perivesikalen und präsakralen Lymphknoten umfassen (8). Durch eine präzise Identifizierung der SLN beim Prostatakarzinom ließe sich somit die postoperative Morbidität nach SLNB deutlich herabsetzen (9).

1.2 Computergestützte Auswertung

Computergestützte Auswertungssysteme in der Bildgebung verfolgen die Absicht, die befundenen Ärzte bei der Interpretation von nuklearmedizinischen und radiologischen Aufnahmen zu unterstützen und sie auf mögliche Fehlerquellen hinzuweisen. Sie können als Hilfestellung hinzugezogen werden, sind aber zum derzeitigen Entwicklungsstand meist nicht in der Lage, eine selbstständige korrekte Interpretation zu gewährleisten. Sadik et al. zeigten beispielsweise in einer schwedischen Studie eine deutliche Steigerung der Sensitivität mittels CAD bei der Beurteilung von Knochenszintigrammen unabhängig vom Erfahrungsgrad der teilnehmenden Ärzte (10). Diese Ergebnisse verdeutlichen den Nutzen in der klinischen Routine sowie in der Ausbildung im Sinne von Trainingsprogrammen.

1.3 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Bewertung des computergestützten Auswertesystems InterView™ Fusion, das in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern der Firma Mediso, Ungarn, und der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel, entwickelt wurde. In dieser Studie wurde das Programm auf die Auswertung der nuklearmedizinischen Darstellung der Wächterlymphknoten bei Prostatakarzinompatienten angewendet. Es dient zur präinterventionellen, computerassistierten Interpretation und Beurteilung von lymphszintigraphischen SPECT/CT-Aufnahmen.

Hierbei soll untersucht werden, inwieweit das zu überprüfende Programm in der Lage ist mittels der SPECT/CT-Bildgebung den Lymphabfluss zu interpretieren. Die Sensitivität und Spezifität des Programms wurden berechnet und der Einfluss auf die Befundung durch die Ärzte bewertet und verglichen. Die Durchführung und Ergebnisse dieser Studie sollen die klinische Relevanz und Wertigkeit des Programms bei der SLN-Diagnostik beim Prostatakarzinom mittels SPECT/CT-Bildgebung darstellen. Die Ergebnisse sollen zusätzlich vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur diskutiert und bewertet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In die Studie wurden die Daten von 72 Patienten mit stanzbioptisch und histologisch gesichertem Prostatakarzinom sowie klinischem Ausschluss von Fernmetastasen eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 66,6 Jahre. Der jüngste Patient war 52, der älteste 76 Jahre alt. Die Patienten wurden nach der nuklearmedizinischen Intervention in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor Prof. Dr. Jünemann) operiert.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in der Zeit von Mai 2008 bis Februar 2010. In die Datenauswertung eingeschlossen wurden neben den schriftlichen Befunden die SPECT/CT-Bilddaten der Beckenregion sowie die Ergebnisse der computergestützten Auswertung mittels der InterViewTM Fusion-Software der Firma Mediso, Ungarn. Zusätzlich wurden die individuellen Patientendaten, Operationsberichte und histologischen Befunde eingeschlossen.

2.3 Radiotracer und Applikation

Die Radiotracerapplikation erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patienten mittels transrektaler und intraprostatischer, ultraschallgestützter Injektion. Als Radiotracer wurde Tc-99m markiertes Nanocoll[®] (GE Healthcare, Braunschweig/Deutschland) verwendet. Das verwendete Radionuklid ist ein Gammastrahler mit einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden und einer Energie von 141 keV. Es wird an ein Nanocolloid aus humanem Serumalbumin gekoppelt. Die Teilchengröße des applizierten Nanocolloids liegt zu 95 Prozent unter 80 nm und eignet sich daher nach interstitieller Injektion zur Darstellung der lymphatischen Abflusswege. Über die Teilchengröße wird gewährleistet, dass der verwendete Radiotracer vorwiegend über die lymphatischen Abflusswege abtransportiert wird und die nachgeschalteten Lymphknoten dargestellt werden können.

Aufgrund der günstigen physikalischen und chemischen Eigenschaften des Tc-99m hinsichtlich Halbwertszeit, Energie, Zerfallsrate und Bindungseigenschaften stellt dieses Nuklid ein weitestgehend jederzeit verfügbares, kostengünstiges Diagnostikum dar. Die

Strahlenbelastung für den Patienten beträgt bei einer applizierten Gesamtaktivität von 150 MBq ca. 1 mSv (11).

Am Vortag der geplanten Operation erfolgte unter sterilen Bedingungen die intraprostatiche Positionierung der Injektionsnadel mittels sonographisch gestützter, transrektaler Punktion beider Prostatalappen durch einen Facharzt für Urologie. Anschließend applizierte der Nuklearmediziner den Radiotracer. Dabei wurden zur homogenen Verteilung in der Prostata durch sukzessives Zurückziehen der Injektionskanüle drei Depots des Radiotracers je Prostatalappen gesetzt. Für beide Prostatalappen wurde zur Darstellung eine Gesamtaktivität von 150 MBq Tc-99m Nanocolloid in insgesamt einem Milliliter (ml) physiologischer 0,9 prozentiger NaCl-Lösung appliziert. Nach Applikation des Radiotracers wurde die Kanüle mit jeweils ca. 0,5 ml physiologischer 0,9 prozentiger NaCl-Lösung durchgespült. Daraus ergab sich eine resultierende Gesamtflüssigkeit von ca. einem ml je Prostatalappen. Eine lokale Anästhesie war bei der Applikation nicht notwendig.

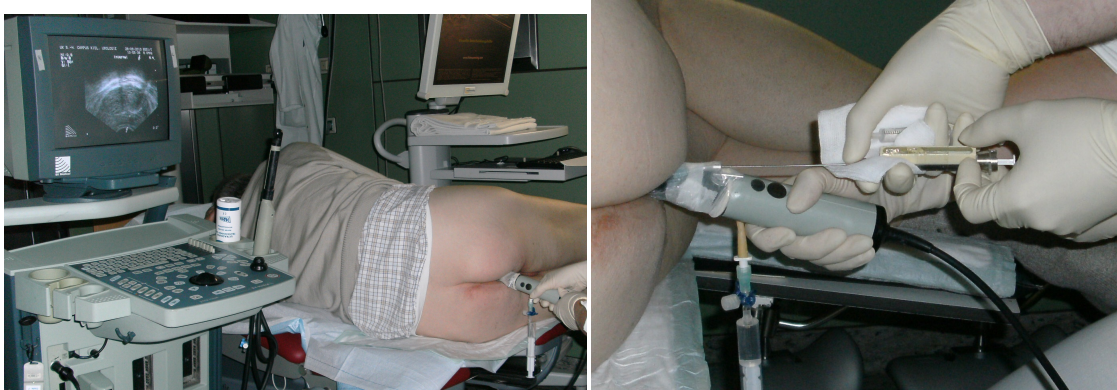


Abbildung 1: Linke Seite - Ultraschallgestützte Punktion der Prostata. Rechte Seite - Ultraschallgestützte Tracerapplikation (Quelle: Klinik für Nuklearmedizin und Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel)

2.4 Anatomie und Lymphabfluss der Prostata

Entsprechend der Entstehung unterschiedlicher Krankheitsprozesse, wird die Prostata klinisch-histologisch nach McNeal in 3 Hauptzonen eingeteilt (12):

- periurethrale Zone (unmittelbar um die Harnröhre, ca. 5% der Prostatamasse)
- zentrale Zone (Innenzone, ca. 25% der Prostatamasse)
- periphere Zone (Außenzone, ca. 70% der Prostatamasse)

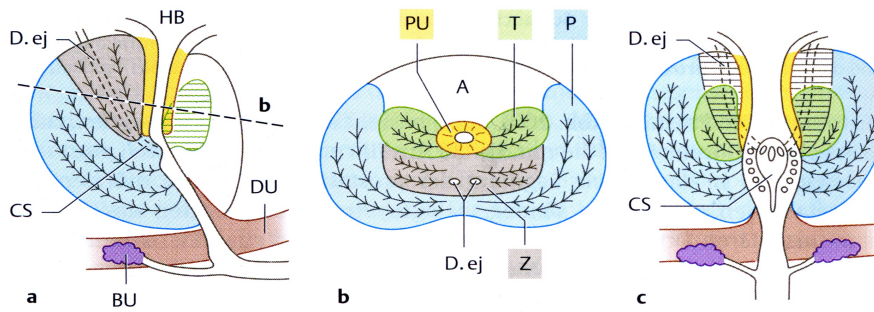


Abbildung 2: Histologische Gliederung der Prostata (nach McNeal): Periphere (P), zentrale (Z), Transitions- (T), Periurethral- (PU), und anteriore drüsenfreie (A) Zone. Ductus ejaculatorius (D.ej), Harnblase (HB), Colliculus seminalis (CS), Bulbourethraldrüse (BU), Diaphragma urogenitale (DU). a - Sagittalschnitt, b – Transversalschnitt, c – Frontalschnitt. (Quelle: Taschenbuch Histologie, Lüllmann-Rauch, 2003 Georg Thieme Verlag, Stuttgart)

Die Tracerapplikation erfolgte dabei in die periphere Zone, da diese den häufigsten Entstehungsort des Prostatakarzinoms darstellt.

Der Lymphabfluss der Prostata erweist sich aufgrund ihrer zentralen Lage sowie der komplexen anatomischen Verhältnisse im kleinen Becken und der lymphatischen Abflussmöglichkeiten als vielfältig. In der anatomischen Literatur wird beispielweise folgender Abflussweg der Prostata beschrieben (13):

- Noduli iliaci externi → Noduli iliaci interni → Noduli sacrales → Noduli lumbales

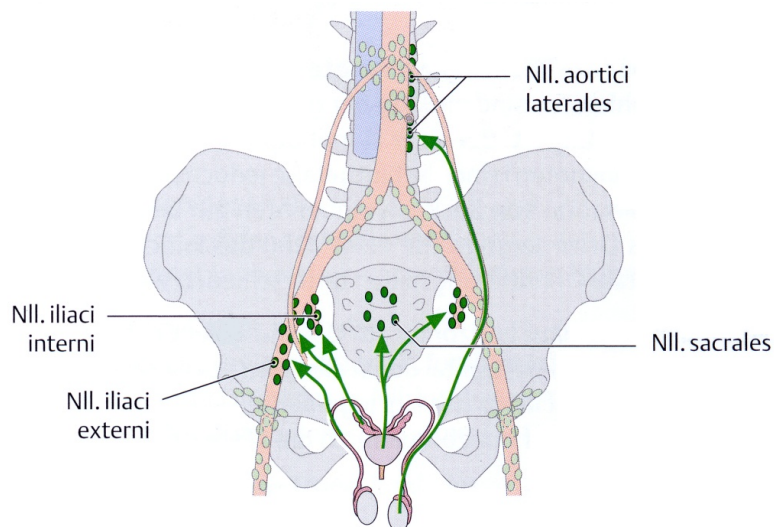


Abbildung 3: Lymphabfluss der Prostata: entlang der Nll. iliaci externi zu den Nll. iliaci interni, über die Nll. sacrales in die Nll. lumbales (Quelle: Prometheus, Lernatlas Anatomie, Hals und Innere Organe, 2005 Georg Thieme Verlag, Stuttgart)

In dieser Arbeit wurden die dargestellten Lymphknoten, wie in Tabelle 1 dargestellt, anhand ihrer anatomischen Lage entlang der großen blutführenden Leitstrukturen im kleinen Becken unterschieden.

L1	entlang der A. iliaca interna links
L2	entlang der A. iliaca interna rechts
L3	entlang der A. iliaca externa links
L4	entlang der A. iliaca externa rechts
L5	entlang der A. iliaca communis links
L6	entlang der A. iliaca communis rechts
L7	im Bereich der Fossa obturatoria links
L8	im Bereich der Fossa obturatoria rechts
L9	paraaortal, paracaval
L10	im Bereich der Iliakalbifurkation links
L11	im Bereich der Iliakalbifurkation rechts
L12	präsakral
L13	periprostatisch, paravesical

Tabelle 1: Einteilung der Lymphknotenstationen im kleinen Becken

2.5 Akquisition und Fusion der Bilddaten

Die Single-Photon-Emissions-Computed-Tomographie (SPECT) erfolgte an einem Hybridgerät Symbia T, einem SPECT/CT-Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Nach Applikation einer Gesamtaktivität von 150 MBq in die Prostata wurde nach ca. 1 – 1,5 Stunden die funktionelle Bildgebung der Tracerverteilung in der Beckenregion mittels Gammakamera angefertigt. Beide Detektorköpfe des Scanners befinden sich bei der Bildakquisition in 180° Winkelkonfiguration. Dabei werden im continuous mode insgesamt 180 Winkelschritte mit 12 sec pro Winkelschritt unter der Verwendung einer 128 x 128 Matrix erfasst.

Nach Rekonstruktion der aufgezeichneten Projektionen wird eine dreidimensionale Darstellung der Tracerverteilung in transversaler, koronarer sowie sagittaler Ebene akquiriert. Die Rekonstruktion erfolgt mithilfe des 3D-Flash-Algorithmus von Siemens, der mit 8 Iterationen, 4 Subsets und einer Gaussfilterung mit 8 mm arbeitet.

Nach Fertigstellung der SPECT-Aufnahmen erfolgte an oben genanntem SPECT/CT-Scanner in direktem Anschluss die native Low-Dose (LD)-Spiralcomputertomographie der Beckenregion ohne Lageveränderung des Patienten. Die koregistrierten CT-Aufnahmen dienen einerseits der besseren anatomischen Zuordnung der Lymphknoten entlang der Leitstrukturen im kleinen Becken und andererseits der Schwächungskorrektur (14). Bei der Durchführung wurde das vorab eingestellte CareDose4D-Untersuchungsprotokoll angewendet (130kV, Referenz-mAs 17, Schichtdicke 5 mm, Kollimation 2 x 4,0 mm, Vorschub 1,5). Daraus resultiert eine zusätzliche Strahlenbelastung von ca. 1-2 mSv für den Patienten (15). Als Einheiten der Voxelwerte wurden standardisiert Counts (Cts) für die SPECT und Hounsfield (HU) für die CT angewendet. Auf die Rekonstruktion der koronaren und sagittalen Ebene aus den transversalen computertomographischen Schichtaufnahmen folgte die automatische 3D-SPECT/CT-Bildfusion mithilfe des Siemens e.soft Imagine Fusion® Programms. Sowohl die Bilddaten der SPECT als auch der CT wurden im DICOM-Format akquiriert und gespeichert.

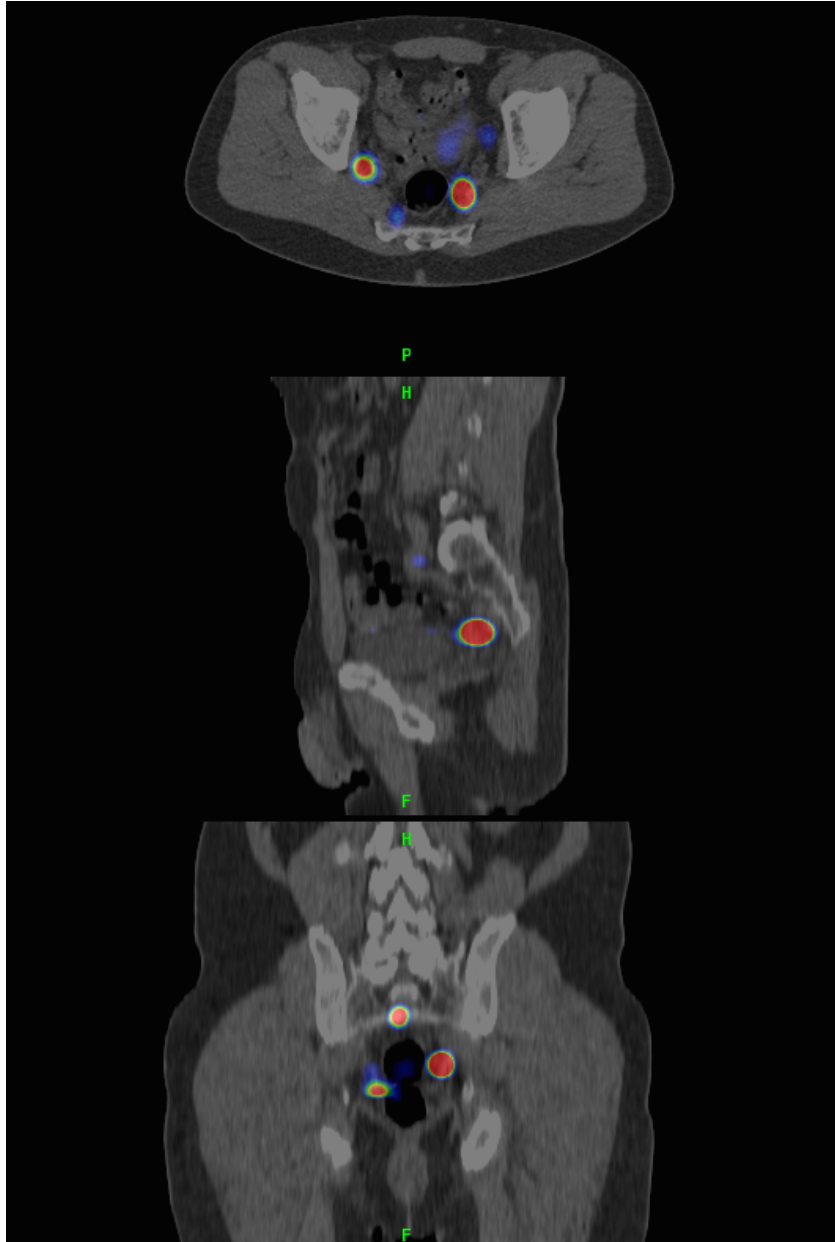


Abbildung 4: Kombinierte SPECT/CT-Bilddaten ca. 1,5 h nach Tracerapplikation. Oben - Transversalschnitt, Mitte - Sagittalschnitt, unten - Koronarschnitt (Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel)

2.6 Computergestütztes Auswerteprogramm InterView™ Fusion (Firma Mediso)

Die InterView™ Fusion-Software ist ein computergestütztes Auswerteprogramm, das seit 2006 in Budapest, Ungarn, bei der Firma Mediso in Entwicklung ist. Die Möglichkeit der Anwendung auf die SLN-Theorie wurde 2009 erstmalig unter Mitwirkung der Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und den Mitarbeitern der Firma Mediso Medical Imaging Systems, Budapest, Ungarn entwickelt.

Um eine Analyse der Patientendaten mit InterViewTM Fusion zu ermöglichen, wurden sowohl die vollständigen CT- als auch SPECT-Datensätze als DICOM-Daten in das Programm eingelesen und zu SPECT/CT-Daten fusioniert. Die Anwendung des SLN-Algorithmus von InterViewTM Fusion beinhaltet im Wesentlichen drei Hauptschritte. Diese sind:

- SPECT-Segmentierung mit Lymphknotenerkennung
- CT-Segmentierung
- Klassifikation der Lymphknoten/Hot Spots

2.7 Lymphknotenerkennung

In diesem ersten Arbeitsschritt werden Daten aus beiden bildgebenden Modalitäten (SPECT und CT) ausgewertet. Das SPECT erfasst Traceranreicherungen über sogenannte counts (Impulse). Die Impulse entsprechen Emissionen radioaktiver Isotope in einem dreidimensionalen Gitter. Ab einer gewissen Impulsrate wertet die Software eine Traceranreicherung als Hot Spot, d.h. als möglichen Lymphknoten. Diese Hot Spots können wahre oder falsche Lymphknoten sein. Andere Anreicherungen können der Injektionsstelle, Lymphbahnen oder Artefakten entsprechen. Um die Hot Spots anatomisch zuzuordnen und eine eindeutige morphologische Aussage treffen zu können, ist die Kombination mit einem nativen low dose CT notwendig.

2.8 SPECT-Segmentierung

SPECT und CT weisen eine unterschiedliche räumliche Auflösung auf. Das Voxelformat der verwendeten CT beträgt 1 x 1 x 5 mm, das der SPECT 4 x 4 x 4 mm. Daher wurden die Messwerte von SPECT und CT angeglichen und in 1 x 1 x 1 mm uniforme Voxel überführt, sodass der Vergleich beider Modalitäten in einer räumlichen Position möglich war. Mittels der cubic thin plate interpolation wurden hierbei die besten Annäherungswerte erreicht. Wie aus Abbildung 5 deutlich wird, konnte nach Anwendung der Software zusätzlich eine Zunahme des Glättungseffekts erreicht werden (16).

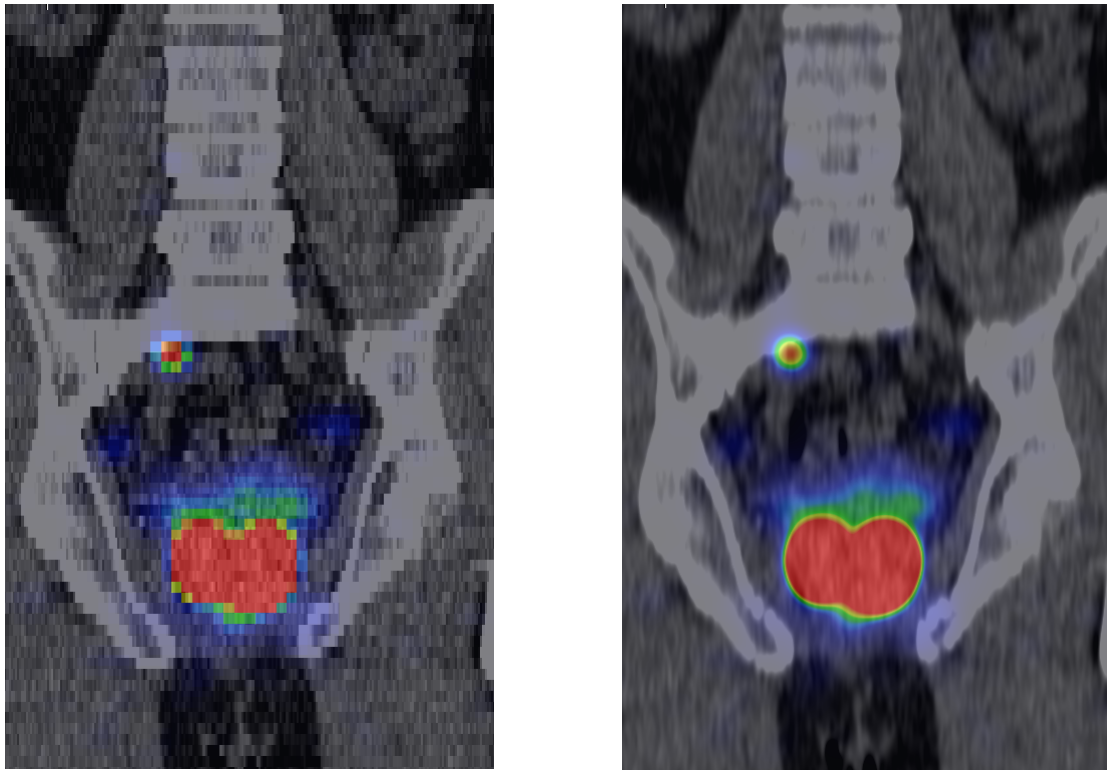


Abbildung 5: Koronarschnitt der Injektionsstelle und eines wahren Lymphknotens bei SLN-Markierung vor und nach Anwendung der cubic thin plate interpolation (Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel)

Durch Rekonstruktionsartefakte sowie Strahlungsüberlagerungen entsteht ein unerwünschtes Hintergrundrauschen. Dieses Rauschen führt zu einer Detektion von vielen kleinen Hot Spots, die mit hoher Wahrscheinlichkeit als mögliche Lymphknoten ausgeschlossen werden können. Um diese Artefakte und das Rauschen auszuschalten, wurde zu Anfang mithilfe einer empirischen Datenerhebung in einer Versuchsreihe ein Schwellenwert zur Erkennung eines Hot Spots als möglichen wahren Lymphknoten ermittelt. Nach Unterschreiten dieses Schwellenwerts wurden diese für die Untersuchung irrelevanten Hot Spots auf diese Weise herausgefiltert und gingen nicht mehr in die Datenerhebung ein.

$$T_{bck} = 0.001 \cdot \max(I_{spect})$$

Als Hintergrundrauschen T_{bck} wurden alle Traceranreicherungen gewertet, die eine Aktivität unter einem Prozent der maximalen Impulsrate $\max(I_{spect})$ aufweisen, wobei die maximale Impulsrate hierbei der Injektionsaktivität entspricht.

Lymphknoten weisen in ihrem Kern die höchste Traceraktivität auf. Es wurde eine $3 \times 3 \times 3$ Voxelmaske erstellt, um die Positionen mit der maximalen Traceraktivität zu detektieren, die

als Ausgangspunkte für die SPECT-Segmentierung dienen. Daraufhin wurde ein sogenannter rekursiver Region-Growing Algorithmus angewendet. Dabei werden die Voxel jedes zuvor festgelegten Ausgangspunktes mit seinen 26 direkten Nachbarvoxeln verglichen. Waren die Nachbarwerte identisch oder geringer, wurde diese Position als Kerngebiet angenommen und auf der Liste der potentiellen Lymphknoten gespeichert. Jeder Kernregion wurde somit ein eindeutiger Wert zugeordnet. Kam es zu Überschneidungspunkten von Voxeln, die bereits einem segmentierten Kerngebiet zugehören, wurden diese Voxel entsprechend registriert und am Ende des Algorithmus gelöscht. Nach Beendigung der Segmentierung konnte somit sichergestellt werden, dass alle Voxel bearbeitet und kein Hot Spot übersehen wurde.

In Abbildung 6 sind die einzelnen Schritte der Detektion der SPECT-Hot Spots an einem 2D Beispiel schematisch dargestellt.

- (a) Ausgangsverteilung zweier benachbarter Hot Spots mit ihrer maximalen lokalen Aktivität (Kerngebiete A und B)
- (b) Ergebnis nach Region-Growing-Algorithmus des Kerngebietes A, wobei es zu einer Überschneidung mit Voxeln des kleineren Kerngebietes B kommt (äußerer grüner Ring um Region B)
- (c) Ergebnis nach Region-Growing-Algorithmus des Kerngebietes B, wobei es auch hier zu Überschneidungen mit dem bereits segmentierten Kerngebiet A kommt (äußere graue Ringe um Region A und B)
- (d) Segmentierte und separierte Kerngebiete A und B (schwarze Umrandung)

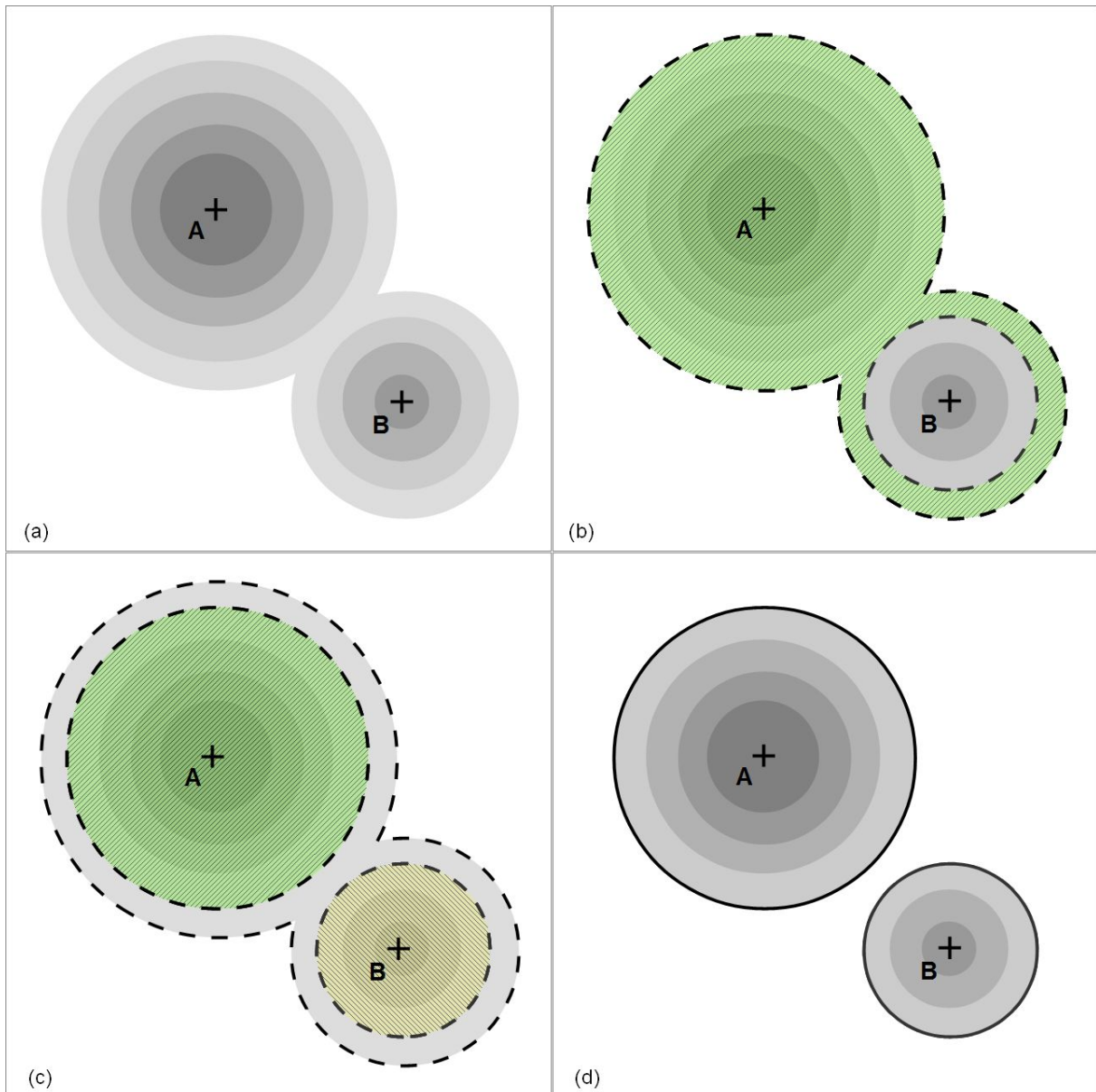


Abbildung 6: Schritte der SPECT Hot Spot-Detektion und Segmentierung an einem 2D-Beispiel (Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel)

Abbildung 7 entspricht einem Bild aus der InterViewTM Fusion-Software. Die obere Ansicht zeigt eine Aufnahme vor der SPECT-Segmentierung, wobei die beiden roten Pfeile das Areal der intraprostatisch applizierten Aktivität markieren. Kranial davon finden sich mehrere potentielle Lymphknoten in Projektion auf die Kreuzbein- und Steißbeinregion. In der unteren Ansicht wurde nach der SPECT-Segmentierung das Areal mit der Injektionsaktivität aufgrund der höchsten Impulsrate automatisch eliminiert. Die übrigen Kerngebiete wurden als potentielle wahre Lymphknoten in numerischer Reihenfolge angeboten.

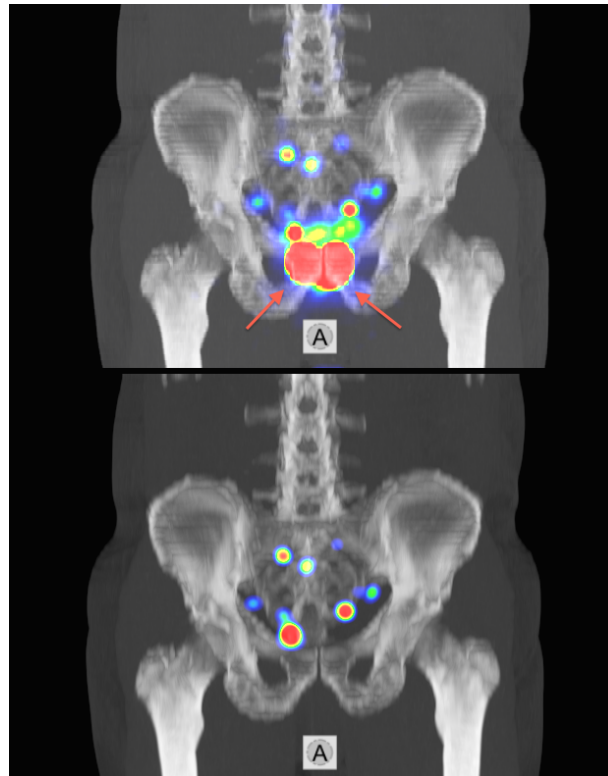


Abbildung 7: Dreidimensionale Ansicht im Koronarschnitt eines kombinierten SPECT-CT-Datensatzes: oben - vor SPECT-Segmentierung, unten - nach SPECT-Segmentierung (Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel)

2.9 CT-Segmentierung

Zunächst wurde der CT-Datensatz analog zum SPECT-Datensatz an eine $1 \times 1 \times 1$ Voxel Größe angeglichen, um den räumlichen Vergleich beider Modalitäten zu ermöglichen. Dabei wurde erneut die cubic thin plate interpolation Software angewendet.

Nach anatomischen Grundsätzen befinden sich Lymphknoten und somit potentielle SLN innerhalb des Körpers, bestehen aus lymphatischem Gewebe und sind meist von Fett- und Bindegewebe umgeben. Hingegen lassen sich üblicherweise keine Lymphknoten in parenchymatösen Organen, im Knochen oder extrakorporal nachweisen.

Unter diesen anatomischen Voraussetzungen unterschieden wir bei der Segmentierung des nativen low dose CT die relevanten Gewebestrukturen anhand ihrer Dichtewerte (in Hounsfield-Einheiten) in folgende: Luft, Knochen, Fett und Muskel. Wir erstellten eine entsprechende Tabelle mit Hounsfield-Einheiten zur Definition der Gewebearten:

Klassifikation/Farbe	HE min	HE max.	Gewebeart
0/schwarz	< (min.)	- 200	Luft
1/gelb	- 200	- 20	Fett
2/rot	- 20	150	Muskel
3/weiß	150	> (max.)	Knochen

Tabelle 2: Segmentierung der Gewebearten anhand ihrer Dichtewerte in Hounsfield-Einheiten (HE)

Die Segmentierung von Knochen erwies sich als schwierig, weil Knochengewebe keine einheitliche Struktur aufweist. Die Spongiosa weist zum Teil Hounsfield-Einheiten auf, die ähnlich denen von Muskulatur und Fettgewebe sind. Daher wurden die Knochenregionen mathematisch durch morphologische Operatoren ersetzt, um diesen Fehler zu beheben (17). Abbildung 8 zeigt ein transversales CT-Bild vor (links) und nach (rechts) der CT-Segmentierung. Die vier unterschiedlichen Gewebearten sind verschiedenfarbig markiert. Gelb entspricht hierbei Fettgewebe, rot der Muskulatur, weiß dem Knochen und schwarz der Luft.

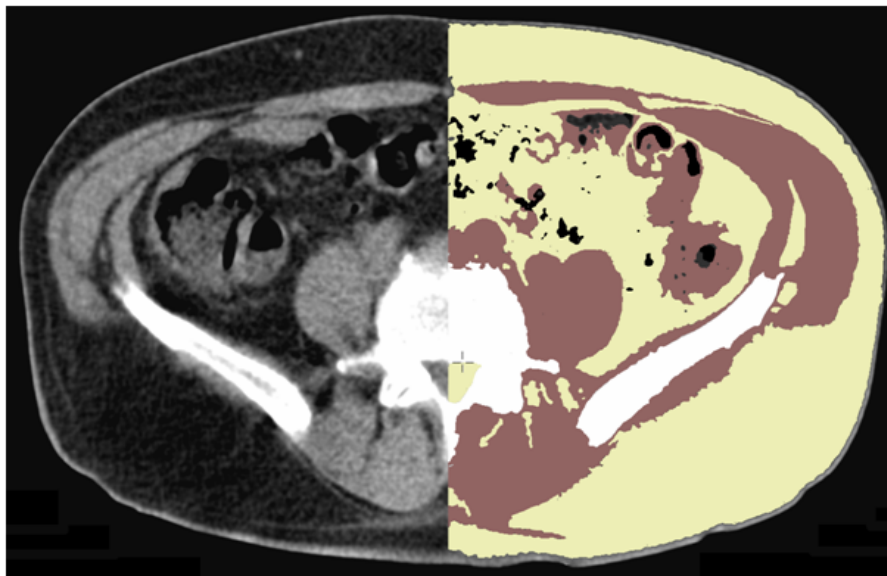


Abbildung 8: Transversales CT-Schnittbild des Beckens: linke Seite - vor CT-Segmentierung, rechte Seite - nach CT-Segmentierung; Luft = schwarz, Fett = gelb, Muskel = rot, Knochen = weiß (Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel)

2.10 Klassifizierung

Nach Beendigung der Segmentierung der SPECT- und CT-Daten erfolgte die Klassifizierung eines jeden von der Software identifizierten Hot Spots. Dabei wurden die Hot Spots durch die Software wie folgt unterteilt:

- *true findings* – von der Software als wahrer Lymphknoten angeboten
- *false findings* – von der Software als falscher Lymphknoten angeboten

Zur Einteilung der Hot Spots in wahre und falsche Lymphknoten wurden mathematische Kenngrößen für beide Bildmodalitäten angewendet. Dabei wurden folgende SPECT-Kenngrößen ermittelt:

- max_i = der Höchstwert an Impulsen, die in der Hot Spot-Region lokalisiert sind
- min_i = der Minimalwert an Impulsen, die in der Hot Spot-Region lokalisiert sind
- D_i = die höchste Differenz an Impulsen, die in der Hot Spot-Region lokalisiert sind
- Δ_i = euklidische Distanz; sie entspricht der Distanz zwischen dem geometrischen Zentrum eines Hot Spots und der Injektionsstelle

Entsprechend wurden folgende CT-Kenngrößen ermittelt:

- R_i^A = Anteil von Luft in einem Hot Spot
- R_i^F = Anteil von Fett in einem Hot Spot
- R_i^M = Anteil von Muskulatur in einem Hot Spot
- R_i^B = Anteil von Knochen in einem Hot Spot

Tabelle 3 erfasst sämtliche Kriterien und Schwellenwerte aus CT und SPECT, die ein Hot Spot erfüllen muss, um von der Software als wahrer Lymphknoten ‚*true finding*‘ eingestuft zu werden. Nach diesen Kenngrößen wurden alle Hot Spots durch die Software aufgrund der Wahrscheinlichkeiten durch Erfüllung der unterschiedlichen Kriterien in wahre oder falsche Lymphknoten eingestuft.

Index	Bedingung
D_i	> 10 Cts
Δ_i	< 250 mm
R_i^A	$> 0,3$
R_i^F	$> 0,1$
R_i^M	$< 0,5$
R_i^B	$< 0,5$

Tabelle 3: Hot Spot Kenngrößen für SPECT und CT

In Abbildung 9 ist ein beispielhafter partieller Ausschnitt aus der Benutzeroberfläche der InterView™ Fusion-Software dargestellt. Der mit einem Kreuz markierte Hot Spot entlang der rechten Arteria iliaca interna wurde von der Software als wahrer SLN eingestuft (siehe SLN 0 in der rot umrandeten Liste der ‚*true findings and false findings*‘ am linken unteren Bildrand, links der kombinierten SPECT/CT-Aufnahmen).

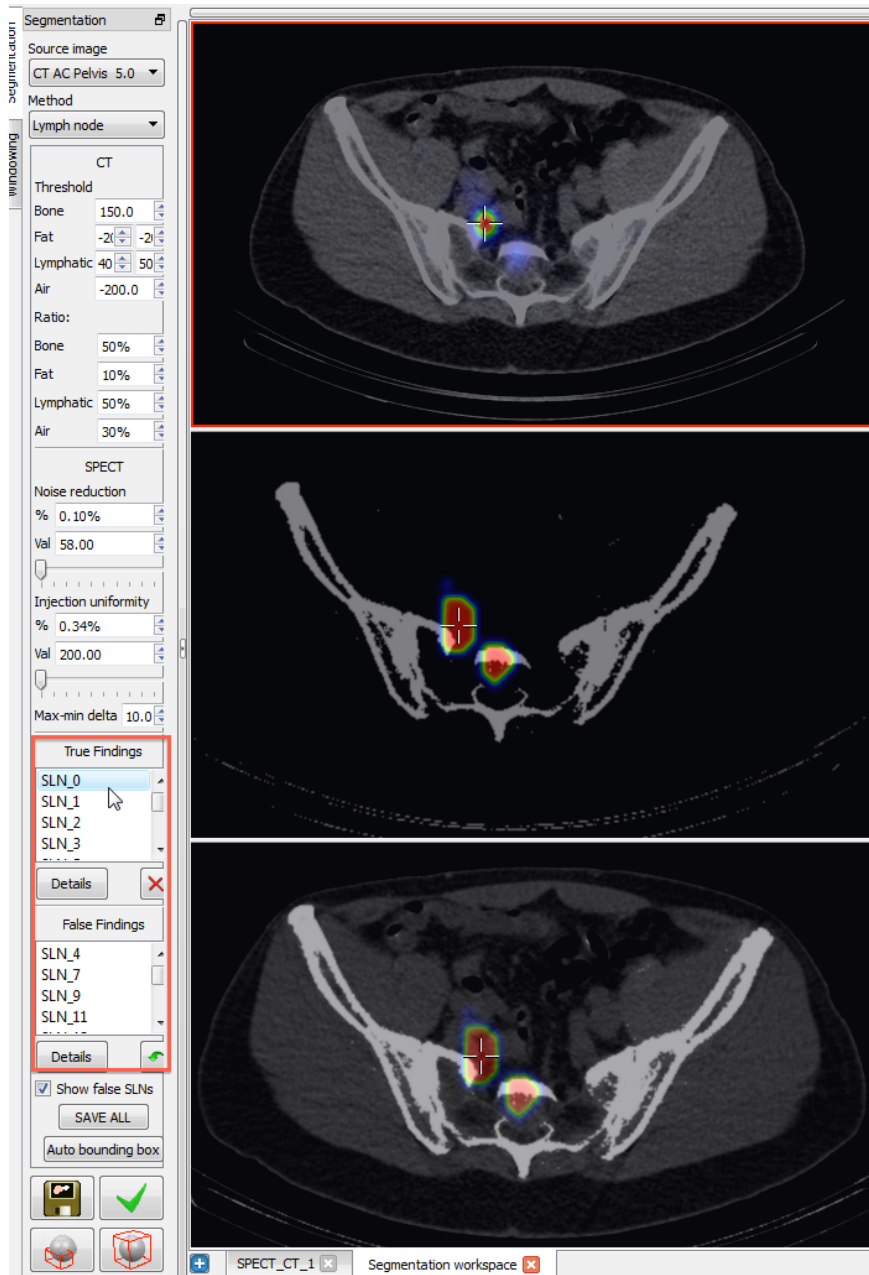


Abbildung 9: Beispielhafter Ausschnitt aus der InterView™ Fusion-Oberfläche mit einem CT des Abdomens und zwei Hot Spots in transversaler Ebene (Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel)

2.11 Auswertung

2.11.1 Patientenbefunde

Die Auswertung der SPECT/CT-Aufnahmen erfolgte im Anschluss an die Untersuchung und Bildakquisition zunächst nach alleiniger Bildfusion durch 2 Fachärzte der Klinik für Nuklearmedizin im Konsens. Dabei wurden die Anzahl und Lokalisation der Traceranreicherungen beschrieben. Die Fensterung und Darstellung der Anreicherungen

unterschied sich individuell. Alle im Befund als SLN interpretierten Traceranreicherungen gingen in die Auswertung ein. Anschließend wurden die Datensätze mittels des SLN-Algorithmus des untersuchten Programms ausgewertet.

Um eine statistische Auswertung der Befunde und spätere Identifizierung und Korrelation der konventionell und computergestützt diagnostizierten Traceranreicherungen zu ermöglichen, wurden die als SLN gewerteten Tracerauffälligkeiten anhand ihrer deskriptiven Lage in der Beckenregion nach vereinheitlicht.

Die konsekutiv angefertigte native low-dose Computertomographie diente hierbei als Unterstützung zur besseren Bestimmung der anatomischen Lokalisation und somit gezielten Beschreibung der Tracerfixierungen.

2.11.2 Software Befunde

Nach Durchlaufen des beschriebenen Algorithmus von InterView™ Fusion, erfolgte die visuelle Kontrolle der mit der Software erstellten Listen aller ‚*true findings*‘ und ‚*false findings*‘. Daraufhin kam es zum Vergleich zwischen den konventionellen und computergestützten Befunden durch 2 Fachärzte für Nuklearmedizin an der Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Die Beurteilung fand unter Zuhilfenahme der mitangefertigten CT-Bilder statt, sodass die Hot Spots entsprechend ihrer Lokalisierungen übereinstimmend identifiziert werden konnten.

Bei der visuellen Kontrolle der computergestützten Ergebnisse wurde folgendermaßen vorgegangen:

1. Überprüfen aller Hot Spots der Liste ‚*true findings*‘, dabei ggf. Verschieben einzelner Hot Spots in die Liste der ‚*false findings*‘.
2. Überprüfen aller Hot Spots der Liste ‚*false findings*‘, dabei ggf. Verschieben einzelner Hot Spots in die Liste der ‚*true findings*‘.
3. Erstellen einer verifizierten, endgültigen ‚*real true findings*‘ Liste.
4. Vergleich der Lokalisationen aller Hot Spots der endgültigen ‚*real true findings*‘ Liste mit den schriftlichen Befunden der vorangegangenen fachärztlichen Beurteilung.

2.12 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgt mittels der Software PASW Statistics 18 der Firma SPSS®. Von Interesse bei dieser Arbeit waren der quantitative Befund sowie Sensitivität und Spezifität von InterView™ Fusion. Dabei wurden die Ergebnisse des Programms ohne

Korrektur durch die Fachärzte für Nuklearmedizin als ‚*CAD Befunde*‘ bezeichnet. Die Ergebnisse nach Korrektur durch die Fachärzte wurden als ‚*CAD korrigiert*‘ benannt. Mit ‚*Befund Facharzt*‘ wurden die alleinigen Befunde der Fachärzte für Nuklearmedizin ohne Unterstützung durch die Nachbearbeitungssoftware bezeichnet. In die statistische Analyse geht hierbei nur die reine Anzahl der Lymphknoten ein, da es sich während der Auswertung als zu ungenau herausstellte, die exakte Lokalisation der Lymphknoten zu reproduzieren.

Die Zuordnung aller durch die Software beschriebenen Lymphknoten erfolgte mit ‚1‘ für ‚wahrer Lymphknoten‘ und ‚0‘ für ‚falscher Lymphknoten‘.

Anhand dieser Bezeichnungen konnten mithilfe einer Vierfeldertafel die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität berechnet werden.

Zur statistischen Analyse der Ergebnisse wurde nach Rücksprache und auf Empfehlung der Mitarbeiter des Instituts für Statistik und Informatik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet. Dabei handelt es sich um einen nicht-parametrischen statistischen Hypothesentest, der die Homogenität zweier nicht normalverteilter Stichproben überprüft. Als Signifikanzniveau galt die Fehlerwahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$.

3 Ergebnisse

Das computergestützte Auswertungsprogramm InterView™ Fusion lieferte vergleichsweise deutlich mehr als SLN interpretierte Traceranreicherungen als die alleinige fachärztliche Befundung. Nach Durchsicht und Korrektur der von der Computersoftware angebotenen Hot Spots durch zwei Fachärzte für Nuklearmedizin im Konsens entstanden überarbeitete Listen, die den fachärztlichen Befunden gegenübergestellt und ausgewertet wurden.

3.1 Häufigkeiten und diagnostische Gütekriterien

In den alleinigen fachärztlichen Befunden wurde bei 72 Patienten eine Gesamtanzahl von 289 Tracerfixierungen als SLN beschrieben. Nach Durchsicht und Korrektur der Liste der positiven Befunde und der Liste der negativen Befunde der Computersoftware ließ sich für die entsprechenden 72 Patienten eine Gesamtzahl von 497 Tracerfixierungen als radioaktiv markierte Lymphknoten deuten.

In 18,1 Prozent (13 von 72) der zu untersuchenden Datensätze kam es zu einer Übereinstimmung des fachärztlichen Befundes und der korrigierten Softwareergebnisse hinsichtlich der Anzahl der als SLN gewerteten Tracerfixierungen. In 75 Prozent der Fälle (54 von 72) wertete das Programm mindestens eine Tracerfixierung mehr als radioaktiv markierte Lymphknoten. Dabei reichte die Differenz von einem bis 17 Lymphknoten. Bei 6,95 Prozent (5 von 72) wurde mindestens eine Anreicherung weniger als SLN beschrieben. Die Differenzspanne betrug hierbei ein bis vier Lymphknoten.

Die Ergebnisse wurden mittels vorher beschriebener Zuordnung durch ‚0‘ und ‚1‘ für die unterschiedlichen Lymphknotenstationen aufgelistet, die in der folgenden Tabelle 4 exemplarisch für 10 Patienten dargestellt sind:

Ergebnisse

Patient	Diff	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10	L11	L12	L13
1	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
3	+1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
4	+1	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0
5	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0
6	+1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
7	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
8	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
10	+1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 4: Exemplarisch für 10 Patienten – SLN-Lokalisation nach fachärztlichem Befund. Diff gibt die jeweilige quantitative Differenz an SLN zum korrigierten CAD Befund an (Einteilung nach Lymphknotenstationen L1-L13, vgl. Tabelle 1). Positive Zahlen stehen für eine höhere Anzahl detektierter SLN durch die Computersoftware.

Das Diagramm 1 zeigt den quantitativen Unterschied der Anzahl der als SLN gewerteten Lymphknoten im Vergleich CAD korrigiert und den fachärztlichen Befunden für alle 72 ausgewerteten Datensätze. Hierbei lässt sich ein Maximum bei 0-2 an mehr diagnostizierten Lymphknoten durch das CAD feststellen.

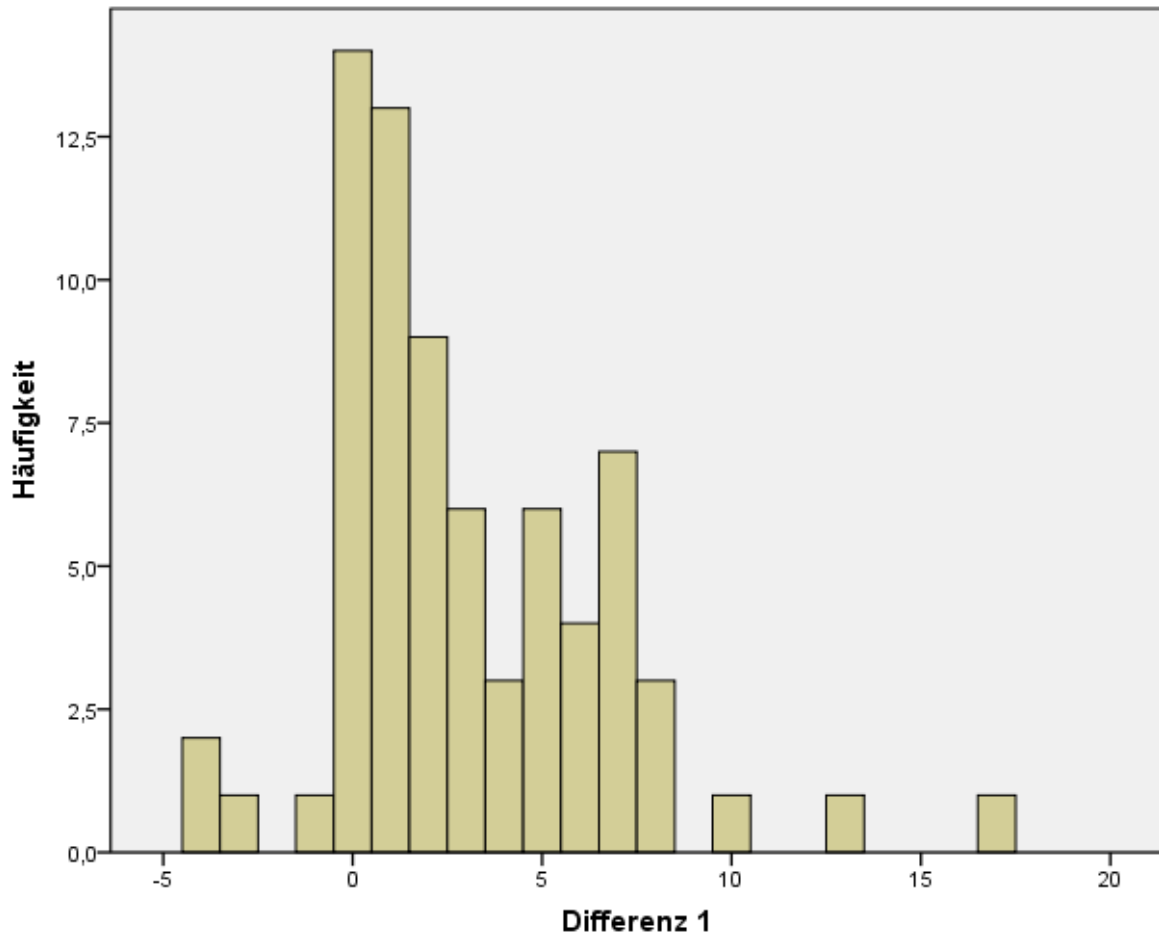


Diagramm 1: Differenz 1 - Anzahl der gefundenen Lymphknoten der korrigierten Software abzüglich der Anzahl der gefundenen Lymphknoten der fachärztlichen Befunde.

Das Diagramm 2 zeigt den quantitativen Unterschied hinsichtlich der Anzahl der als SLN gewerteten Lymphknoten im Vergleich CAD Befunde und CAD korrigiert für alle 72 ausgewerteten Datensätze. Es wird hier eine deutlich größere Streuung der Werte sichtbar. Ebenso lässt sich kein eindeutiges Kerngebiet mit maximalen Werten abgrenzen.

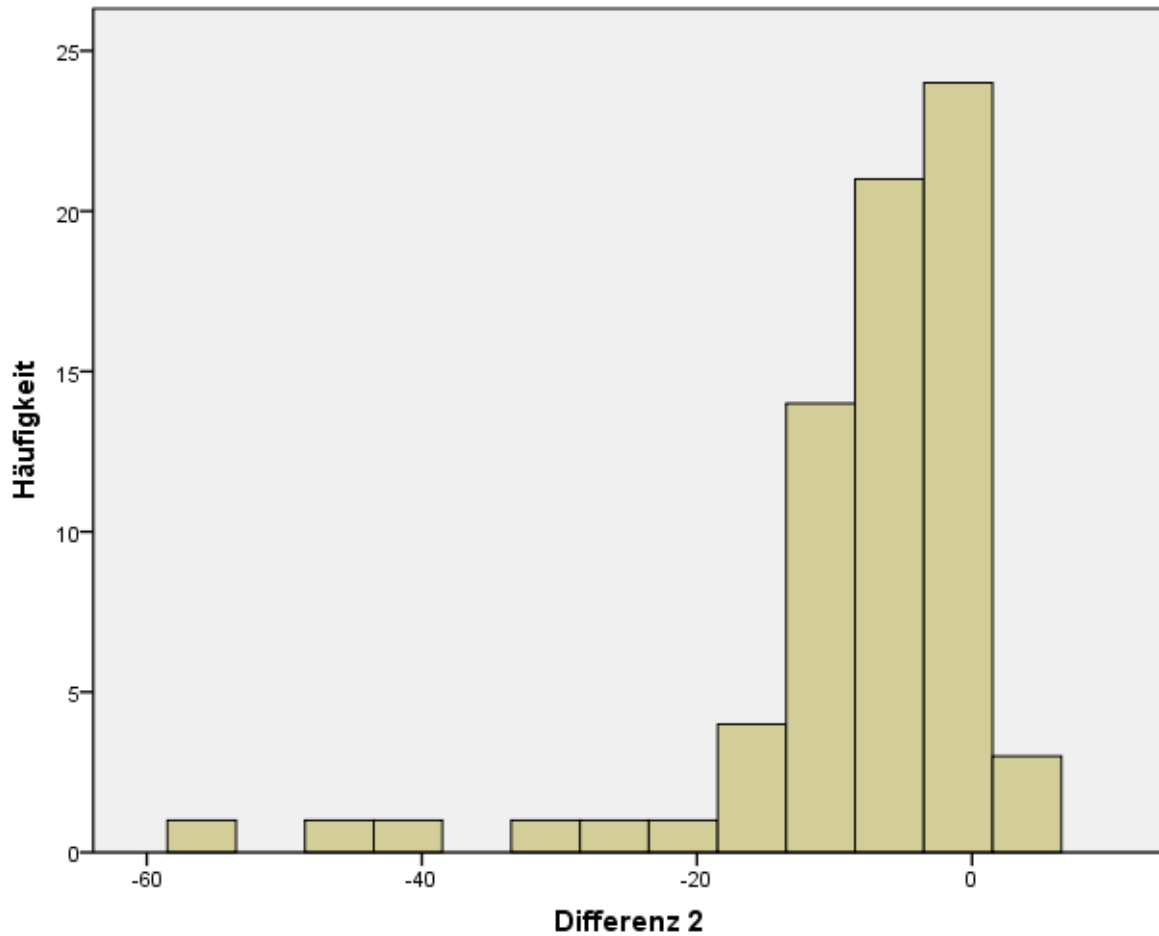


Diagramm 2: Differenz 2 - Anzahl der gefundenen Lymphknoten der korrigierten Software abzüglich der Anzahl der gefundenen Lymphknoten der unkorrigierten Software.

Nach Durchlaufen der Computersoftware wurden folgende absolute Zahlen bei der Auswertung der SPECT/CT-Bilder ermittelt:

Liste	Anzahl
CAD Befunde gesamt	4828
CAD positive Befunde	1065
CAD negative Befunde	3763

Tabelle 5: Absolute Anzahl der diagnostizierten Hot Spots mittels CAD.

Liste	Anzahl
CAD richtig positive Befunde	388
CAD falsch positive Befunde	677
CAD falsch negative Befunde	109

Tabelle 6: Absolute Anzahl der diagnostizierten Hot Spots mittels CAD nach Korrektur.

3.2 Kreuztabelle

Anhand der oben ermittelten Zahlen (siehe Tabelle 5 und 6) konnten mit Hilfe einer Kreuztabelle die Sensitivität und Spezifität von InterView™ Fusion berechnet werden. Die Sensitivität betrug hierbei 78,1 Prozent bei einem Konfidenzintervall von 74,2 – 81,5. Die Spezifität betrug 84,4 Prozent bei einem Konfidenzintervall von 83,3 – 85,4.

		CAD korrigiert		Gesamt
		0	1	
CAD Befunde	0	3654	109	3763
	1	677	388	1065
Gesamt		4331	497	4828

Tabelle 7: Kreuztabelle der absoluten Häufigkeiten

Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität erfolgte hierbei mittels der Formel:

$$\text{Spezifität} = a/(a+c) = 3654/(3654+677) = 0,84$$

$$\text{Sensitivität} = d/(d+b) = 388/(388+109) = 0,78$$

Daraus ergaben sich für die falsch-negative und falsch-positive Ratio folgende Werte:

$$\text{Falsch-positive Ratio} = 1\text{-Spezifität} = 0,16$$

$$\text{Falsch-negative Ratio} = 1\text{-Sensitivität} = 0,22$$

3.3 Statistische Analyse mittels Wilcoxon-Test

Zur statistischen Analyse wurde der Wilcoxon-Test bzw. Rangsummentest angewendet, da es sich bei dem zu untersuchenden Kollektiv um eine verbundene, nicht-normalverteilte Stichprobe handelt.

3.3.1 CAD Befund im Vergleich zu CAD korrigiert

Tabelle 8 zeigt hierbei eine deutliche Diskrepanz der maximalen und absoluten Häufigkeiten an diagnostizierten Lymphknoten durch die Computersoftware allein und nach Korrektur durch die Fachärzte für Nuklearmedizin. Nach vorheriger Klassifizierung und einem Median von gerundet 10 Lymphknoten kam es nach Korrektur zu einer Reduktion auf einen Median von gerundet 6 Lymphknoten.

	N	Minimum	Maximum	Perzentile		
				25.	50. (Median)	75.
CAD korrigiert	72	0	22	4	6	10
CAD Befunde	72	1	70	7	10	19

Tabelle 8: Deskriptive Statistik CAD korrigiert im Vergleich zu CAD Befunde

Nach Durchführung der statistischen Analyse mittels des Wilcoxon-Tests erhielten wir einen p-Wert kleiner 0,001, der ein statistisch signifikantes Ergebnis aufzeigt. Dies bedeutet, dass sich durch die Korrektur der alleinigen computergestützten Befunde durch die Fachärzte für Nuklearmedizin eine relevante Änderung der Ergebnisse hinsichtlich Anzahl und Lokalisation der wahren SLN ergibt.

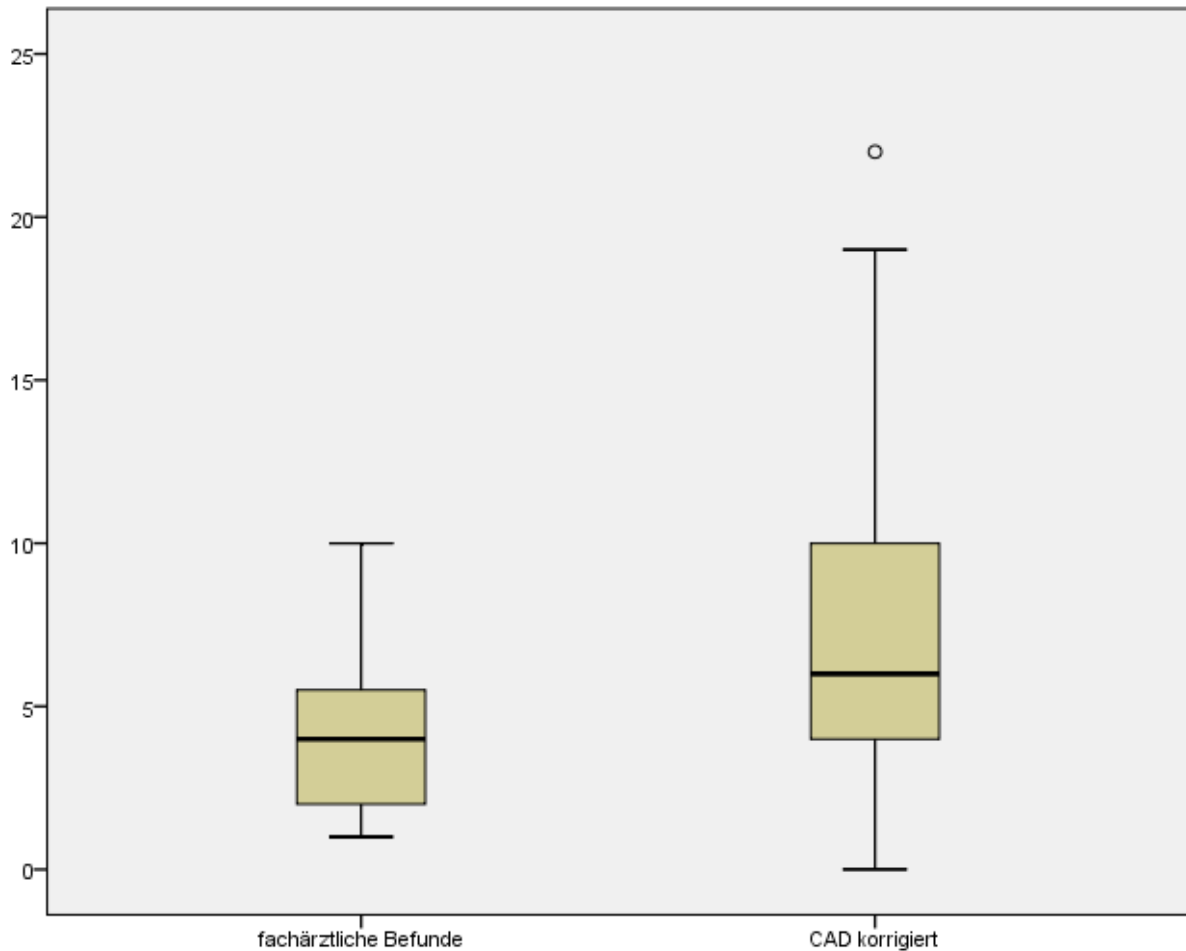


Diagramm 3: Boxplot zum Vergleich der Mediane der fachärztlichen Befunde und CAD korrigiert. Ausreißer sind mit Kreisen markiert.

3.3.2 CAD korrigiert im Vergleich zu den fachärztlichen Befunden

Die absoluten Zahlen und Mediane unterschieden sich bei der Analyse CAD korrigiert im Vergleich zu den fachärztlichen Befunden deutlich weniger als bei oben aufgezeichneter Analyse CAD Befunde im Vergleich zu CAD korrigiert (Tabelle 9).

	N	Minimum	Maximum	Perzentile		
				25.	50. (Median)	75.
CAD korrigiert	72	0	22	4	6	10
fachärztliche Befunde	72	1	10	2	4	5,75

Tabelle 9: Deskriptive Statistik CAD korrigiert im Vergleich zu den fachärztlichen Befunden

Wir führten den Wilcoxon-Test zur statistischen Analyse durch. Dabei ergab sich wiederum ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert kleiner 0,001. Setzt man als

Nullhypothese die Annahme voraus, dass durch die Anwendung einer CAD die Anzahl der ermittelten SLN nicht erhöht bzw. verbessert wird, muss diese bei einem p-Wert unter 0,001 verworfen werden. Für das Ergebnis unserer Untersuchung bedeutet dies, dass die Befundung der kombinierten SPECT/CT-Bildgebung bei der Diagnostik der SLN beim Prostatakarzinom unter Anwendung des computergestützten Auswerteprogramms InterView™ Fusion mit anschließender Korrektur relevant verbessert wird.

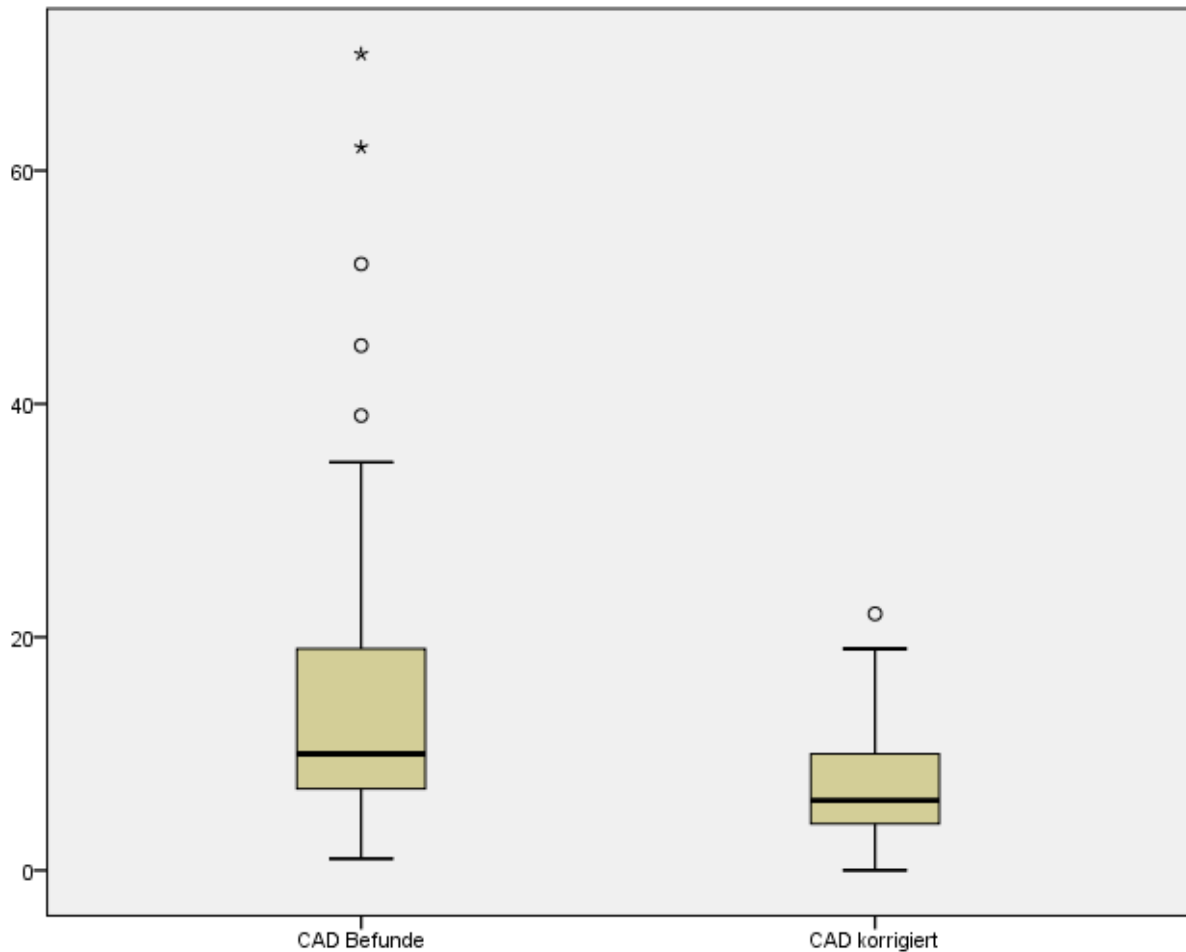


Diagramm 4: Boxplot zum Vergleich der Mediane von CAD Befunde und CAD korrigiert. Ausreißer sind mit Kreisen, Extremwerte mit Sternchen markiert.

4 Diskussion

4.1 Studienlage

Ziel dieser Arbeit ist die Validierung des computergestützten Auswerteprogramms InterView™ Fusion der Firma Mediso, Ungarn zur Analyse von SPECT/CT-Daten der SLN-Diagnostik bei Prostatakarzinompatienten. Als Grundlage für die Entwicklung des Programms dienen das Konzept des SLN und dessen präoperative Identifizierung beim Prostatakarzinom. Galt die Anwendung des SLN einst noch als umstritten (18), wurde seine Bedeutung beim Prostatakarzinom durch mehrere Studien bestätigt (19) (20). So wurde bewiesen, dass sich die SLNB als zuverlässiges Mittel zum Staging des Lymphknotenstatus und somit der mikroskopischen Metastasierung bei dieser Tumorentität eignet.

Die Lymphszintigraphie als bildgebendes Verfahren zur SLN-Darstellung gewinnt über die Entwicklung der zwei- zur dreidimensionalen Darstellung weiter an Bedeutung. Anhand der dreidimensionalen Bildgebung mittels fusionierter SPECT/CT-Bildgebung können SLN besser identifiziert sowie anatomisch präziser im Bereich des Beckens lokalisiert werden (21) (22).

Die Lymphabflusswege der Prostata sind aufgrund der Lage im kleinen Becken vielfältig. Die am häufigsten beschriebenen lymphatischen Abstromgebiete erstrecken sich entlang der Iliakalgefäße, der Fossa obturatoria sowie dorsal des Nervus obturatorius. Schon 2004 beschrieben Dorn et al. den szintigraphischen Nachweis ungewöhnlicher Lymphabstromgebiete der Prostata bei 15 Prozent ihres Patientenkollektivs (23). Dabei überprüften sie ihre Ergebnisse mit dem intraoperativen Situs. Vermeeren et al. wiesen 2010 die Lage eines SLN an der vorderen Bauchwand eines Patienten mit Prostatakarzinom mittels SPECT/CT-Bildgebung nach (24).

Auch unter chirurgischen Gesichtspunkten stellen sich eindeutige Vorteile einer ausführlichen präoperativen Bildgebung heraus. Durch eine selektive SLNB kann die postoperative Morbidität nach onkologischen, chirurgischen Eingriffen nicht nur im kleinen Becken deutlich gesenkt werden, sondern auch beim Mammakarzinom nach axillärer SLNB sowie bereits auch beim Prostatakarzinom (25) (9).

Intraoperative Messungen lassen ebenfalls Vorteile einer präoperativen Bildgebung erkennen. Sowohl bei der offen-chirurgischen als auch insbesondere bei der laparoskopischen SLNB belegte die Studie der Arbeitsgruppe um Jeschke et. al eine signifikant höhere Anzahl intraoperativ identifizierter Lymphknoten (26). Verglichen mit der alleinigen intraoperativen Identifikation mittels Gammasonde, konnte die Operationsdauer der SLNB beim

Prostatakarzinom nach präoperativer SPECT/CT/MRT-Bildgebung erheblich reduziert werden (27). Die erfolgreiche Anwendung der laparoskopischen SLNB im kleinen Becken konnte auch in einer Studie bei gynäkologischen Tumoren aussagekräftig aufgezeigt werden (28).

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird deutlich, dass eine präzise und vollständige präoperative Detektion aller möglichen SLN auch aus chirurgischer Sicht beim Prostatakarzinom und anderen Tumorentitäten hilfreich ist.

4.2 Bewertung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden für das untersuchte Programm Werte von 78,1 Prozent für die Sensitivität und von 84,4 Prozent für die Spezifität bei der computerassistierten Auswertung der SLN beim Prostatakarzinom ermittelt. Diese stellten sich nach statistischer Analyse mittels des Wilcoxon-Tests als signifikant heraus, da es unter Anwendung des Programms zu einer Verbesserung der Befundung hinsichtlich der Anzahl an diagnostizierten wahren SLN kam.

Zum Zeitpunkt der Auswertung dieser Arbeit stand uns eine vergleichbare Studie zur Detektion der SLN beim Peniskarzinom mittels computerassistierter Auswertung bei SPECT/CT-Bildgebung zur Verfügung (6). Als Diagnoseprogramm wurde hierbei ebenfalls InterViewTM Fusion angewendet. Dabei konnten bei gleicher Vorgehensweise eine Sensitivität von 88,8 Prozent und eine Spezifität von 86,7 Prozent ermittelt werden. Diese Ergebnisse mit einer relevant höheren Sensitivität und Spezifität als in unserer Arbeit korrelieren mit denen vieler anderer klinischer Studien. Die in der Literatur veröffentlichten Werte für Sensitivität und Spezifität klinischer Studien zur Bewertung von CADs liegen ebenfalls meist höher als in unserer Arbeit. Bezüglich der Sensitivität werden häufig Werte von größer als 80 Prozent angegeben.

So zeigte die Arbeitsgruppe um Sadik mittels planarer Ganzkörper-Knochenszintigraphie bei der Diagnostik von Knochenmetastasen das signifikante Potential des Diagnoseprogramms EXINI Bone^{BSI}. Dabei legten sie als Referenzstandard die fachärztliche Beurteilung der szintigraphischen Befunde fest (29). Anhand von 59 Patienten mit verifiziertem Mamma- oder Prostatakarzinom und Fernmetastasen errechneten sie eine Sensitivität von 90 Prozent und eine Spezifität von 89 Prozent. In einer folgenden Studie derselben Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass die Sensitivität des befundenen Arztes von 78 Prozent ohne CAD auf 88 Prozent mit Hilfe eines CAD gesteigert werden konnte. Hinsichtlich der Spezifität konnte mit CAD keine signifikante Veränderung erreicht werden (10). Bei der Interpretation planarer

Knochenszintigraphien bei neu diagnostiziertem Prostatakarzinom konnte die Arbeitsgruppe um Petersen eine Sensitivität des inzwischen kommerziell erhältlichen Programms EXINI Bone^{BSI} von 93 Prozent und eine Spezifität von 89 Prozent aufweisen (30). Eine weitere Studie zeigte die Wertigkeit des automatischen Diagnoseprogramms BONENAVI auf, das ebenfalls als unterstützendes Werkzeug bei der Interpretation von Knochenszintigraphien bei der Diagnostik von Knochenmetastasen angewendet wird und in Japan entwickelt wurde. Dabei konnten eine Sensitivität von 95 Prozent bei Patienten mit Prostatakarzinom sowie eine Sensitivität von 83 Prozent bei Patientinnen mit Mammakarzinom ermittelt werden. Die Spezifität lag bei 78 Prozent in der männlichen und bei 68 Prozent in der weiblichen Patientengruppe (31).

Eine ähnliche Studie unter Verwendung von PET/CT-Daten führte die Arbeitsgruppe um Gutte an 87 Patienten mit Verdacht auf ein Bronchialkarzinom durch. Die computerassistierte Diagnose zur Verifizierung des Lungenbefundes mittels PET/CT-Bilder wird in dieser Studie mit einer Sensitivität von 86 Prozent und eine Spezifität von 100 Prozent angegeben (32). Weitere Studien zur Anwendbarkeit von computerassistierten Diagnoseprogrammen wurden bei der Diagnostik myokardialer Perfusionsszintigraphien (MPS) durchgeführt. So erarbeiteten Tägil et al. 2008 anhand von 97 MPS einen Anstieg der Sensitivität von 81 Prozent auf 86 Prozent mit der Nutzung eines CAD im Vergleich zur alleinigen fachärztlichen Beurteilung (33). Besonders noch unerfahrene sowie noch in der Ausbildung befindliche Ärzte konnten durch dieses Programm die Sensitivität ihrer Befunde verbessern. Des Weiteren zeigten sich unter Anwendung eines Programms zur Assistenz der Befundung geringere Unterschiede zwischen einzelnen Ärzten. Die Arbeitsgruppe um Robinson überprüfte in einer Studie, ob ein CAD bei der CT-Colographie zur Detektion von Kolonkarzinomen anzuwenden ist (34). In dieser Publikation übertraf das Programm sogar den befundenen Arzt bei symptomatischen Patienten hinsichtlich der Detektionsrate.

Die in unserer Arbeit ermittelten niedrigeren Werte für Sensitivität und Spezifität sowie die hohe Anzahl an falsch-positiven Befunden beruhen auf mehreren beeinflussenden Faktoren.

Der Lymphabfluss der Prostata verteilt sich im kleinen Becken auf vier unterschiedliche Regionen (35). Die Anatomie des kleinen Beckens weist dabei dicht aneinander grenzende, unterschiedliche Gewebearten wie Fett, Bindegewebe, Muskel und Knochen auf, sodass sich in der CT ähnliche Hounsfield-Einheiten für das Weichteilgewebe ergeben. In der Computerauswertung bestand daher die Schwierigkeit, Gewebe mit geringen Unterschieden der spezifischen Hounsfield-Einheit korrekt zu segmentieren bzw. zu klassifizieren. Die präzise Abgrenzung eines Lymphknotens ist somit deutlich erschwert. Es kam folglich

fälschlicherweise gehäuft zur Diagnose eines Hot Spots bzw. vermeintlichen Lymphknotens in Regionen, wo dies anatomisch unwahrscheinlich bzw. nicht möglich ist. Bei der Segmentierung der SPECT/CT-Bilder gestaltete es sich schwierig, eindeutige Werte zur Abgrenzung der Injektionsregion zu den möglichen SLN festzulegen. Aufgrund der möglichen Applikation bzw. Ausscheidung des Tracers über die Harnblase, zeigte sich dort in mehreren Fällen eine kräftige Anreicherung. Hot Spots, die dicht an der Injektionsregion und Harnblase liegen, konnten daher nicht immer eindeutig durch das Programm klassifiziert werden. Daraus resultierte ebenfalls ein großer Anteil an falsch-positiven Ergebnissen.

In einer zusätzlich in unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Studie mit Anwendung der Software bei der Diagnostik des SLN beim Mammakarzinom kam es zu wesentlich weniger falsch-positiven Ergebnissen. Hierbei wurde jedoch die alleinige Anwendung des Programms mit der fachärztlichen Auswertung der Befunde verglichen. Beim Mammakarzinom ergibt sich als Lokalisation der SLN die anatomisch weit weniger komplexe Axillarregion. Die Injektionsregion des Tracers liegt beim Mammakarzinom anatomisch meist weiter entfernt zur Axilla und den dort lokalisierten SLN. Daher kam es hierbei nicht zu einer vergleichbaren Überlagerung der Traceranreicherungen. Auch bei der Anwendung des Programms auf Patienten mit Peniskarzinom liegen die Injektionsstelle und die inguinalen Lymphknoten, die die typische SLN-Lokalisation bei dieser Tumorentität darstellen, anatomisch weit voneinander entfernt. Diese Voraussetzungen geben dem Programm jeweils weitaus weniger anatomische Möglichkeiten für falsch-positive Ergebnisse und erklären somit die Diskrepanz zu den Ergebnissen in unserer Studie unter Anwendung des Programms beim Prostatakarzinom.

Die diagnostischen Möglichkeiten von InterViewTM Fusion werden durch die physiologische Verteilung und den interstitiell applizierten Tracer beeinträchtigt. Beim Mammakarzinom und auch beispielsweise beim malignen Melanom werden mehr als 95 Prozent des applizierten Tracers an der Injektionsstelle durch Histiozyten phagozytiert. Das Nanocolloid gelangt über die Blutbahn in das retikuloendotheliale System (RES) von Leber, Milz und Knochenmark. Nach interstitieller Injektion in das Prostataparenchym reichert sich die Aktivität unter anderem stark in der Harnblase an (36). Die kräftige Anreicherung der Aktivität im kleinen Becken kann die Identifikation von Hot Spots nahe der Injektionsstelle durch die Software zusätzlich erschweren.

Geringe Qualitätsunterschiede der Auflösung und des Kontrasts der SPECT/CT-Bilder können ebenfalls eine Rolle spielen. Die örtliche und zeitliche Verteilung der Traceraktivität

der einzelnen Patienten variierte trotz einer standardisierten Untersuchungsdurchführung im Einzelfall erheblich, da sich der Lymphabfluss individuell sehr unterschiedlich darstellte.

4.3 Methodenkritik

Als schwierig erwies sich bei unserer Vorgehensweise die exakte Zuordnung der Lymphknoten der fachärztlichen Befunde und der Ergebnisse der Software. Die Lokalisation der Lymphknoten in den fachärztlichen Befunden sowie nach Detektion durch die Software wurde einheitlich benannt (siehe Tabelle 1). Trotzdem war es letztendlich zu ungenau, eine exakte Übereinstimmung herauszuarbeiten. Die Software identifizierte gegenüber den fachärztlichen Befunden meist wesentlich mehr Hot Spots. Die multifokale Lage dieser Hot Spots kam zusätzlich erschwerend dazu. Daher wurden in dieser Arbeit nur die absoluten Zahlen hinsichtlich der Anzahl der diagnostizierten Hot Spots ausgewertet und mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen. Ziel weiterer Studien muss somit sein, die genaue Lokalisierung an einem weiteren Patientenkollektiv zu überprüfen.

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Software mit der Beurteilung der SPECT/CT-Befunde durch 2 erfahrene Fachärzte für Nuklearmedizin verglichen. Die schriftlichen Befunde beruhen auf der Erfahrung der befundenden Ärzte und deren Sorgfältigkeit bei der Interpretation und unterliegen dementsprechend einer gewissen Varianz und Subjektivität. Die beste Voraussetzung zur möglichst unabhängigen Beurteilung der Ergebnisse wäre ein einheitliches Verfahren, das objektiv ist und sich jederzeit reproduzieren ließe (37). Im Falle des SLN bei Prostatakarzinom könnte dies die intraoperative Detektion einschließlich der Biopsieentnahme und histologischen Aufarbeitung durch den Pathologen darstellen. Das von uns untersuchte Diagnoseprogramm InterViewTM Fusion vermag als Programm zur computerassistierten Diagnose bei der Beurteilung von SPECT/CT-Bildgebung bei der SLN-Diagnostik beim Prostatakarzinom die Befundung durch 2 erfahrene Fachärzte bisher nicht zu ersetzen. Beim aktuellen Stand der Entwicklung kann es daher als unterstützendes Werkzeug angesehen werden.

Des Weiteren galt es zu überprüfen, ob sich das Programm und seine Handhabung für den befundenden Arzt als zeitlich begünstigendes Werkzeug erweist. Baker et al. nahmen 2007 in einer Studie über die computerassistierte Detektion von kolorektalen Polypen zeitliche Messungen vor (38). Sie konnten einen Mehraufwand von durchschnittlich 3 Minuten 38 Sekunden mit CAD feststellen. Der zum zeitlichen Aufwand hauptsächlich beitragende Faktor war die hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen. Die Durchsicht und Korrektur

dieser Liste kostete des Öfteren mehr Zeit als die Kontrolle der richtig-positiven Ergebnisse. Die Korrektur der falsch-negativen Hot Spots fiel kaum ins Gewicht.

Die Arbeitsgruppe um Taylor überprüfte 2008, ob eine Erhöhung der falsch-positiven Rate Einfluss auf die Diagnose des befundenen Arztes habe (39). Dies konnte eindeutig widerlegt werden. Allerdings ließ sich auch hierbei eine Steigerung der Befundungsdauer feststellen, da eine hohe Rate an falsch-positiven Befunden kontrolliert werden musste.

Der zeitliche Mehraufwand kam auch in unserer Studie deutlich zum Tragen. Die meist eindeutig falsch-positiven Ergebnisse ließen sich rasch zweifelsfrei korrigieren. Dennoch war bei allen Datensätzen eine vollständige und sorgfältige Durchsicht der diagnostizierten Hot Spots und damit vermeintlichen Lymphknoten erforderlich. Dies trug maßgeblich zum zeitlichen Mehraufwand bei, der pro Datensatz meist mehrere Minuten in Anspruch nahm. Eine exakte Zeitmessung erfolgte nicht und erschien bei der Deutlichkeit nicht sinnvoll bzw. zielführend.

Bei unserer Arbeit stellte es sich als schwierig heraus, eindeutige Grenzwerte für die Klassifizierung der Hot Spots festzulegen. Wir führten diesen Umstand auf die bereits diskutierten komplexen anatomischen Gegebenheiten im kleinen Becken zurück. So wurden zuerst probeweise Grenzwerte an einigen Patientendatensätzen ausgetestet und mehrmals verändert bis zur endgültigen Festlegung. Mit dadurch determinierten Grenzwerten wurden schließlich alle Datensätze segmentiert und bearbeitet. Ziel einer kommerziell erhältlichen Software muss es sein, vergleichbare und objektivierbare Resultate zu erbringen. Um dieses Ziel zu erreichen, muss die Fähigkeit des Programms genutzt werden, an bereits verarbeiteten Datensätzen zu lernen. Eine Lernphase an einer weitaus umfassenderen Anzahl von Datensätzen wäre somit sinnvoll. Dabei wäre abzuwägen, Datensätze aus anderen Kliniken mitzuverwerten und schlussendlich bei standardisierten Bedingungen anwendbare Grenzwerte für die Klassifikation festzulegen. Eine Arbeitsgruppe aus Japan verglich die oben erwähnten Diagnoseprogramme EXINI Bone^{BSI} und BONENAVI bei der Interpretation von Knochenszintigraphien japanischer Patienten (40). Dabei erbrachte die BONENAVI-Software, die rein an japanischen Patienten gelernt hatte, deutlich höhere Werte hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität als die europäische Software EXINI Bone^{BSI}, die an europäischen Patienten trainiert wurde. Im Rahmen dieser Ergebnisse sollte ein ethnisch heterogenes Patientenkollektiv in die Lernphase eingeschlossen werden, um in der klinischen Anwendung verlässliche und ethnisch unabhängige Interpretationen zu liefern.

Neben den methodischen Beschränkungen des Studiendesigns und der Auswertung sowie technischen Grenzen des zu untersuchenden computergestützten Auswerteprogramms, muss

auch das Konzept des SLN als mögliche Fehlerquelle in Betracht gezogen werden. Bereits 2004 beschrieb die Arbeitsgruppe um Kroon in einer Studie mit Patienten mit Peniskarzinom und SLN-Diagnostik die Tumorblokade der lymphatischen Abflusswege und Detektion von falsch-negativen Lymphknoten (41). Die Theorie der Tumorblokade beruht auf der Annahme, dass die Lymphabflusswege des Tumors zu den eigentlichen SLN durch Tumorzellen verlegt bzw. blockiert sind, sodass sich der intra- oder peritumoral applizierte Tracer nicht im eigentlichen SLN anreichern kann. Folglich kommt es zu einer Umleitung des Tracerflusses in einem sogenannten Neo-SLN, was als Rerouting bezeichnet wird. Der bzw. die Neo-SLN stellen sich in der anschließenden histologischen Untersuchung als tumorfrei dar. Je höher die Metastasenlast in den SLN, desto höher ist das Risiko der Tumorblokade sowie der Ausbildung eines sog. Reroutings oder einer Non-Visualisierung und damit falsch-negativ im Sinne des SLN-Verfahrens. Diese falsch-negativen Ergebnissen bei der SLN-Diagnostik führen zu einem zeitlich versetztem Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Die fehlende Traceraufnahme der inguinal tastbaren Lymphknoten konnte in weiteren Studien bei Patienten mit Peniskarzinom aufgezeigt werden (42). Auch weitere aktuelle Studien beschreiben bei Patienten mit Peniskarzinom eine Tumorblokade der Lymphabflusswege in den eigentlichen SLN durch den Befall von Tumorzellen mit Ausbildung eines Rerouting der lymphatischen Drainage und Neo-SLN (43)(44).

Studien über das Vorliegen einer Tumorblokade der Lymphabflusswege und Ausbildung von Neo-SLN bei Patienten mit Prostatakarzinom ließen sich in der bestehenden Literatur nicht finden. Unabhängig von der Wertigkeit des von uns erprobten computergestützten Auswerteprogramms müssten auch bei Patienten mit Prostatakarzinom entsprechende Studien durchgeführt werden, um das Konzept der SLN-Diagnostik beim Prostatakarzinom aufrechtzuerhalten, das bei der Behandlung weiterhin einen hohen Stellenwert hat. Nicht nur aus prognostischer Sicht, sondern auch im Rahmen der relevanten Morbidität nach SLNB, ist eine vollständige präoperative SLN-Diagnostik bei entsprechenden Tumorentitäten und Tumorstadien weiterhin von großer Bedeutung.

4.4 Ausblick

Bei der Anwendung eines Computerprogramms zur Diagnostik radiologischer und nuklearmedizinischer Bildgebung muss bei zukünftigen Studien vor Beginn unterschieden werden, ob es sich bei der angewandten Software um ein unterstützendes Programm oder ein vollautomatisches Diagnoseprogramm handelt (45). Dabei wird hervorgehoben, dass der Hauptunterschied bei der Interpretation der Ergebnisse des jeweiligen Programms besteht. Ein

computerassistiertes Diagnoseprogramm liefert Ergebnisse, die dem befundenen Arzt als „second opinion“ dienen. Die endgültige Entscheidung liegt weiterhin in der Hand des Arztes. Daraus könnte besonders bei weniger erfahrenen Ärzten eine Verbesserung der Diagnostik resultieren. Von Bedeutung bei einem computerassistierten Programm ist, dass es ergänzend zur Arbeit des Arztes arbeitet und nicht zwingenderweise besser ist. Bei der automatischen Computer-Diagnose fällt das Programm allein die Entscheidung bzw. stellt die Diagnose. Dabei ist erforderlich, dass das Leistungsniveau des Programms sehr hoch ist. Dies trifft sowohl auf die Spezifität als auch auf die Sensitivität zu. Um dieses Leistungsniveau zu erreichen, sollte die Fähigkeit der Programme, anhand von verarbeiteten Datensätzen zu lernen, genutzt werden. Ziel weiterer Studien mit InterViewTM Fusion ist daher eine umfangreiche, multizentrische Lernphase, um jederzeit reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Des Weiteren gilt es, die Übereinstimmung der genauen Lokalisation der detektierten SLN in den alleinigen fachärztlichen Befunden mit den Ergebnissen des Programms zu überprüfen.

Die in unserer Arbeit ermittelten Werte für Spezifität und Sensitivität führen zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei InterViewTM Fusion um ein computerassistiertes Programm handelt. Bei der Beurteilung der SPECT/CT-Bildgebung bei der SLN-Diagnostik beim Prostatakarzinom vermag das Programm die Befundung durch erfahrene Fachärzte für Nuklearmedizin bisher nicht zu ersetzen. Es ist beim aktuellen Stand der Entwicklung noch nicht in der Lage, eine vollautomatische alleinige Befundung durchzuführen, und kann sehr gut als unterstützendes Werkzeug angewendet werden. Insbesondere die hohe Anzahl an falsch-positiven Befunden erfordert weiterhin die sorgfältige Kontrolle eines Arztes.

5 Zusammenfassung

Wie bereits in zahlreichen Arbeiten gezeigt werden konnte, nimmt die Anwendung computergestützter Diagnoseprogramme in der diagnostischen Radiologie und Nuklearmedizin eine zunehmend größere Rolle ein. In den zahlreichen Studien konnte die erfolgreiche Anwendung mit einer Zunahme der Spezifität und Sensitivität belegt werden.

In unserer Studie wurde erstmals ein computergestütztes Auswerteprogramm bei der SLN-Diagnostik mittels fusionierter SPECT/CT-Bildgebung bei Prostatakarzinompatienten angewendet. Ziel dieser Arbeit war die Bewertung des Auswerteprogramms InterView™ Fusion, Firma Mediso, Ungarn.

Mit fortschreitender Verbesserung können in der diagnostischen Nuklearmedizin immer mehr und präziser SLN unter der Zuhilfenahme eines Diagnoseprogramms beschrieben werden. Gerade bei anatomisch komplexen Gegebenheiten wie in unserer Arbeit im Zielgebiet des Lymphabflusses im kleinen Becken, ist eine vollständige präoperative, möglichst nicht-invasive Abklärung auch aus chirurgischer Sicht hilfreich und notwendig.

72 Patienten mit stanziobioptisch gesichertem Prostatakarzinom wurden in die Studie eingeschlossen. Als Referenzstandard wurden die alleinigen fachärztlichen Befunde der SPECT/CT-Datensätze vorausgesetzt. Gemäß des Algorithmus von InterView™ Fusion wurden die SPECT/CT-Datensätze zunächst segmentiert, anschließend folgte die Klassifizierung der Hot Spots in wahre oder falsche Lymphknoten. Diese wurden gemäß ihrer Wahrscheinlichkeiten gemäß SPECT- und CT-basierter Kriterien wahre bzw. falsche SLN zu sein in Tabellen eingeteilt. Alle von InterView™ Fusion detektierten Traceranreicherungen wurden visuell durch 2 erfahrene Fachärzte für Nuklearmedizin im Konsens beurteilt und so die Entscheidung für oder gegen das Vorliegen eines SLN gefällt. Anhand dieser Ergebnisse wurden anschließend eine Sensitivität von 78,1 Prozent und Spezifität von 84,4 Prozent berechnet. Die falsch-negative Ratio betrug 0,16, die falsch-positiv Ratio 0,22. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde durch die statistische Analyse mit dem Wilcoxon-Rangsummentest bestätigt ($p < 0,001$).

Die Anwendbarkeit des computergestützten Auswerteprogramms InterView™ Fusion für die SLN-Diagnostik beim Prostatakarzinom mittels SPECT/CT-Bildgebung wurde im Rahmen dieser Studie bestätigt. Die herausgearbeiteten Werte für die Sensitivität und Spezifität sind allerdings im Vergleich zu den Ergebnissen anderer klinischen Studien niedriger. Die Ursachen für die niedrigeren Werte beruhen zum einen auf den komplexen anatomischen

Gegebenheiten im kleinen Becken sowie der nahen Lagebeziehung zwischen Injektionsstelle und dem Zielgebiet bzw. der Lokalisation der potentiellen SLN.

InterView™ Fusion lieferte bereits in parallel durchgeführten Studien zur SLN-Diagnostik beim Mammakarzinom und Peniskarzinom mittels SPECT/CT-Bildgebung überzeugende Ergebnisse. Es trägt bei den letztgenannten Tumorentitäten sowie auch beim Prostatakarzinom als unterstützendes Werkzeug zur Auswertung von SPECT/CT-Datensätzen im Rahmen der präoperativen Lymphknotendiagnostik bei, wobei bei allen Tumorentitäten, bei denen das Programm bisher erfolgreich angewendet wurde, weiterhin eine Kontrolle und Korrektur der Ergebnisse durch erfahrene Ärzte erforderlich ist.

6 Literaturverzeichnis

1. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, u. a. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst.* 17. Februar 1999;91(4):368–73.
2. Vogt H, Wawroschek F, Wengenmair H, Wagner T, Kopp J, Dorn R, u. a. [Sentinel lymph node diagnosis in prostatic carcinoma: I: Method and clinical evaluation]. *Nukl Nucl Med.* April 2002;41(2):95–101.
3. Lützen U, Naumann CM, Marx M, Zhao Y, Jüptner M, Baumann R, u. a. A study on the value of computer-assisted assessment for SPECT/CT-scans in sentinel lymph node diagnostics of penile cancer as well as clinical reliability and morbidity of this procedure. *Cancer Imaging.* 2016;16(1):29.
4. Holst H, Ohlsson M, Peterson C, Edenbrandt L. A confident decision support system for interpreting electrocardiograms. *Clin Physiol Oxf Engl.* September 1999;19(5):410–8.
5. Vesselle H, Turcotte E, Wiens L, Haynor D. Application of a neural network to improve nodal staging accuracy with 18F-FDG PET in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* Dezember 2003;44(12):1918–26.
6. Lützen U, Naumann CM, Marx M, Zhao Y, Jüptner M, Baumann R, u. a. A study on the value of computer-assisted assessment for SPECT/CT-scans in sentinel lymph node diagnostics of penile cancer as well as clinical reliability and morbidity of this procedure. *Cancer Imaging* [Internet]. 7. September 2016 [zitiert 31. Oktober 2016];16(1). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015237/>
7. Maza S, Munz D. Das Sentinel-Lymph-Node-Management: Grundlagen, Technik, Dokumentation, Klassifikation und Empfehlungen zur Qualitätssicherung. *Nukl.* Juni 2006;29(2):63–9.
8. Dorn R, Holl G. SLN-Diagnostik bei Tumoren des Beckens. *Nukl.* Juni 2006;29(2):116–22.
9. Winter A, Vogt C, Weckermann D, Wawroschek F. Komplikationsrate der pelvinen Lymphadenektomie beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom: Unterschiedliche Techniken im Vergleich und Abhängigkeit von der Anzahl entfernter Lymphknoten. *Aktuelle Urol.* Mai 2011;42(03):179–83.
10. Sadik M, Suurkula M, Höglund P, Järund A, Edenbrandt L. Improved classifications of planar whole-body bone scans using a computer-assisted diagnosis system: a multicenter, multiple-reader, multiple-case study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* März

2009;50(3):368–75.

11. 175. Sitzung der Strahlenschutzkommission. Nuklearmedizinischer Nachweis des Wächter-Lymphknotens; Empfehlung der Strahlenschutzkommission. 2001.
12. Lüllmann-Rauch R. Histologie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
13. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus - Hals und Innere Organe. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
14. Lützen U, Zuhayra M, Marx M, Zhao Y, Colberg C, Knüpfer S, u. a. Value and efficiency of sentinel lymph node diagnostics in patients with penile carcinoma with palpable inguinal lymph nodes as a new multimodal, minimally invasive approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 12. August 2016;
15. Herzog P, Jakobs TF, Wintersperger BJ, Nikolaou K, Becker CR, Reiser MF. [Radiation dose and dose reduction in multidetector row CT (MDCT)]. *Radiol*. September 2002;42(9):691–6.
16. Lehmann TM, Gönner C, Spitzer K. Addendum: B-spline interpolation in medical image processing. *IEEE Trans Med Imaging*. Juli 2001;20(7):660–5.
17. Nursuriati Jamil TMTS. Noise removal and enhancement of binary images using morphological operations. 2008;3:1–6.
18. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol*. März 2007;177(3):916–20.
19. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, Weckermann D, Sciuk J. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. September 2009;36(9):1377–82.
20. Egawa M, Fukuda M, Takashima H, Misaki T, Kinuya K, Terahata S. The sentinel node concept in prostate cancer: Present reality and future prospects. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. Oktober 2008;24(4):451–6.
21. Kizu H, Takayama T, Fukuda M, Egawa M, Tsushima H, Yamada M, u. a. Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. *J Nucl Med Technol*. Juni 2005;33(2):78–82.
22. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG, Vogel WV, u. a. Value of SPECT/CT for detection and anatomic localization of sentinel lymph nodes before laparoscopic sentinel node lymphadenectomy in prostate carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Juni 2009;50(6):865–70.
23. Dorn R, Wengenmair H, Sciuk J, Vogt H, Wawroschek F. Szintigraphischer Nachweis

ungewöhnlicher Lymphabstromgebiete der Prostata: Analyse der Szintigramme und des intraoperativen Situs von 998 Patienten. *Nuklearmedizin*. 2004;(43):A88.

24. Vermeeren L, Meinhardt W, Valdes Olmos RA. Prostatic lymphatic drainage with sentinel nodes at the ventral abdominal wall visualized with SPECT/CT: a case series. *Clin Nucl Med*. Februar 2010;35(2):71–3.

25. Vidal-Sicart S, Valdés Olmos R. Sentinel node mapping for breast cancer: current situation. *J Oncol*. 2012;2012:361341.

26. Jeschke S, Beri A, Grüll M, Ziegerhofer J, Prammer P, Leeb K, u. a. Laparoscopic Radioisotope-Guided Sentinel Lymph Node Dissection in Staging of Prostate Cancer. *Eur Urol*. Januar 2008;53(1):126–33.

27. Warncke SH, Mattei A, Fuechsel FG, Z'Brun S, Krause T, Studer UE. Detection rate and operating time required for gamma probe-guided sentinel lymph node resection after injection of technetium-99m nanocolloid into the prostate with and without preoperative imaging. *Eur Urol*. Juli 2007;52(1):126–32.

28. Mára M, Fanta M, Sláma J, Zikán M, Kubínová K, Kužel D, u. a. [Laparoscopic lymph-node dissection in gynecological surgery]. *Ceská Gynekol Česká Lékařská Společnost J Ev Purkyne*. August 2012;77(4):320–6.

29. Sadik M, Hamadeh I, Nordblom P, Suurkula M, Höglund P, Ohlsson M, u. a. Computer-Assisted Interpretation of Planar Whole-Body Bone Scans. *J Nucl Med*. 1. Dezember 2008;49(12):1958–65.

30. Petersen LJ, Mortensen JC, Bertelsen H, Zacho HD. Computer-assisted interpretation of planar whole-body bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Nucl Med Commun*. Juli 2015;36(7):679–85.

31. Tokuda O, Harada Y, Ohishi Y, Matsunaga N, Edenbrandt L. Investigation of computer-aided diagnosis system for bone scans: a retrospective analysis in 406 patients. *Ann Nucl Med*. Mai 2014;28(4):329–39.

32. Gutte H, Jakobsson D, Olofsson F, Ohlsson M, Valind S, Loft A, u. a. Automated interpretation of PET/CT images in patients with lung cancer. *Nucl Med Commun*. Februar 2007;28(2):79–84.

33. Tägil K, Bondouy M, Chaborel JP, Djaballah W, Franken PR, Grandpierre S, u. a. A decision support system improves the interpretation of myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 20. Mai 2008;35(9):1602–7.

34. Robinson C, Halligan S, Iinuma G, Topping W, Punwani S, Honeyfield L, u. a. CT colonography: computer-assisted detection of colorectal cancer. *Br J Radiol*. 1. Mai

2011;84(1001):435–40.

35. Malmström P-U. Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2005;44(6):593–8.

36. Wengenmair H, Kopp J, Vogt H, Wawroschek F, Gröber S, Dorn R, u. a. [Sentinel lymph node diagnosis in prostatic carcinoma: II. Biokinetics and dosimetry of ^{99m}Tc -Nanocolloid after intraprostatic injection]. *Nukl Nucl Med.* April 2002;41(2):102–7.

37. Lomsky M, Gjertsson P, Johansson L, Richter J, Ohlsson M, Tout D, u. a. Evaluation of a decision support system for interpretation of myocardial perfusion gated SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* August 2008;35(8):1523–9.

38. Baker ME, Bogoni L, Obuchowski NA, Dass C, Kendzierski RM, Remer EM, u. a. Computer-aided detection of colorectal polyps: can it improve sensitivity of less-experienced readers? Preliminary findings. *Radiology.* Oktober 2007;245(1):140–9.

39. Taylor SA, Greenhalgh R, Ilangovan R, Tam E, Sahni VA, Burling D, u. a. CT colonography and computer-aided detection: effect of false-positive results on reader specificity and reading efficiency in a low-prevalence screening population. *Radiology.* April 2008;247(1):133–40.

40. Horikoshi H, Kikuchi A, Onoguchi M, Sjöstrand K, Edenbrandt L. Computer-aided diagnosis system for bone scintigrams from Japanese patients: importance of training database. *Ann Nucl Med.* Oktober 2012;26(8):622–6.

41. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdés Olmos RA, Nieweg OE. How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol.* Juni 2004;171(6):2191–4.

42. Leijte JAP, van der Ploeg IMC, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Visualization of Tumor Blockage and Rerouting of Lymphatic Drainage in Penile Cancer Patients by Use of SPECT/CT. *J Nucl Med.* 17. Februar 2009;50(3):364–7.

43. Naumann CM, Bothe K, Munk-Hartig A-K, van der Horst C, Massad H, Lützen U, u. a. Langzeitergebnisse der Sentinel-Lymphknotendiagnostik beim Peniskarzinom: Dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei nicht-palpablen Leistenlymphknoten. *Urol.* Mai 2016;55(5):641–4.

44. Lützen U, Zuhayra M, Marx M, Zhao Y, Knüpfer S, Colberg C, u. a. Value and Efficacy of Sentinel Lymph Node Diagnostics in Patients With Penile Carcinoma With Nonpalpable Inguinal Lymph Nodes: Five-Year Follow-up. *Clin Nucl Med.* August 2016;41(8):621–5.

45. Doi K. Computer-Aided Diagnosis in Medical Imaging: Historical Review, Current

Status and Future Potential. *Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc.* 2007;31(4-5):198–211.

7 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. rer. nat. Maaz Zuhayra für die Überlassung des Themas bedanken. Ich danke Herrn Dr. med. U. Lützen und den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die intensive Betreuung während der Entstehung der Arbeit. Mein Dank gilt auch Herrn Bernhard Egeler, der mir bei der Literaturrecherche und technischen Fragen stets eine große Hilfe war. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Laszlo Papp von der Firma Mediso, Ungarn, für die Geduld bei technischen Detailfragen und die Hilfe im Umgang mit der Software bedanken.

Meinen Eltern und meinem Freund Raphael danke ich für die fortwährende Unterstützung während meines Studiums und Berufslebens.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 14. März 1985

Geburtsort: Karlsruhe

Schulausbildung:

09/1995 – 07/2001 Bismarck Gymnasium, Karlsruhe

09/2001 – 07/2002 Northfield Mount Hermon School, Massachusetts, USA

09/2002 – 06/2004 Bismarck Gymnasium, Karlsruhe

Abitur am 24. Juni 2004

Hochschulstudium:

04/2005 – 07/2005 Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg

10/2005 – 12/2011 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Staatsexamen am 01. Dezember 2011

08/2010 – 12/2010 1. Terial: Chirurgie - DIAKO und St. Franziskus Krankenhaus, Flensburg

12/2010 – 04/2011 2. Terial: Innere Medizin - Inselspital Bern und Spitalzentrum Oberwallis, Schweiz

04/2011 – 07/2011 3. Terial: Diagnostische Radiologie, Strahlentherapie und Nuklearmedizin - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Anstellungen:

08/2012 – 01/2014 Assistenzärztin an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsspital Bern, Schweiz

seit 05/2014 Assistenzärztin am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Diakonissenkrankenhaus Flensburg

Dissertation:

04/2010 – 06/2018 Prospektive Studie zur Validierung eines computergestützten Auswerteprogramms bei der Diagnostik des Schildwächterlymphknotens mittels fusionierter SPECT/CT - Bildgebung beim Prostatakarzinom

Veröffentlichung: Automated lymph node detection and classification on breast and prostate cancer SPECT-CT images.

Papp L, Zsoter N, Loh C, Baumer O, Egeler B, Garai I, Luetzen
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;2011:3431-4.