

DISSERTATION

Einfluss des Normkollektivs auf die Semiquantifizierung der Dopamintransporter-SPECT bei CZT- vs. NaI-Kameras

Impact of the normal database on the semiquantification of dopamine transporter SPECT with CZT vs. NaI cameras

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Oliver Thiele

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Holger Amthauer

Datum der Promotion: 28. Februar 2025



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	1
1 Einleitung .....	4
1.1 Parkinson-Syndrom .....	4
1.1.1 Klinik & Pathogenese .....	4
1.1.2 Diagnostik .....	5
1.2 [ <sup>123</sup> I]FP-CIT SPECT .....	5
1.2.1 Prinzip .....	5
1.2.2 Befundung .....	6
1.3 Nuklearmedizinische Detektortechnologie .....	6
1.3.1 Gammakamera mit thalliumdotiertem NaI-Kristall .....	6
1.3.2 Kamerasysteme mit Cadmium-Zink-Tellurid-Halbleiterelementen .....	7
1.4 Fragestellung .....	8
2 Methodik .....	9
2.1 Studienkollektiv .....	9
2.2 Bildakquisition und –rekonstruktion .....	9
2.3 Visuelle Auswertung .....	10
2.4 Semiquantifizierung .....	10
2.5 Crossover-Vergleich von CZT gegen NaI .....	11
2.6 Dedizierte CZT NDB .....	11
2.7 Testgruppe .....	11
2.8 Alterskorrektur .....	11
2.9 Statistische Auswertung .....	12
3. Ergebnisse .....	14

---

3.1 Studienkollektiv .....	14
3.2 Crossover-Vergleich von CZT gegen NaI.....	14
3.3 CZT-Scans der CZT NDB Gruppe vs. Testgruppe: SBR-Analyse .....	16
3.4 CZT-Scans der Testgruppe: z-Wert-Analyse CZT NDB vs. GE NDB .....	17
3.5 CZT-Scans der Testgruppe: z-Wert-Analyse Alterskorrektur .....	18
3.6 Visuelle Befundung vs. Semiquantifizierung .....	19
3.7 ROC-Analyse .....	21
4. Diskussion .....	23
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse .....	23
4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung in den bisherigen Forschungsstand.....	23
4.2.1 CZT NDB und GE NDB im Vergleich .....	23
4.2.2 Einfluss des verwendeten Kollimators.....	24
4.2.3 Diskordante Befunde zwischen beiden NDB.....	25
4.2.4 Einfluss der Alterskorrektur .....	26
4.4 Stärken und Schwächen der Studie.....	27
4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung .....	28
5. Schlussfolgerungen .....	29
Literaturverzeichnis.....	30
Eidesstattliche Versicherung .....	36
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	37
Auszug aus der Journal Summary List.....	38
Druckexemplar der Publikation.....	42
Lebenslauf .....	51
Komplette Publikationsliste.....	52
Danksagung.....	53

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs sowie der Subgruppen).....	14
<b>Tabelle 2</b> Medianwerte der erhobenen bzw. berechneten Parameter in der Crossover-Gruppe.....	15
<b>Tabelle 3</b> Putaminale z-Werte für die CZT-Aufnahmen unter Verwendung der CZT NDB und GE NDB sowie deren absolute Differenz (n = 48). ....	17
<b>Tabelle 4</b> Kreuztabelle zum Vergleich der visuellen Befundung gegenüber der putaminalen z-Werte mit CZT NDB und GE NDB in der Testgruppe. ....	20
<b>Tabelle 5</b> Vergleich von putaminalen z-Werten der CZT NDB und GE NDB mit der visuellen Befundung für die Testgruppe (n = 48). ....	20

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Flussdiagramm über den Studienablauf und die jeweiligen Subgruppen. 12
- Abbildung 2** Bland-Altman-Diagramm für die putaminalen SBR mit der CZT- bzw. NaI-Kamera in der Crossover-Gruppe. .... 16
- Abbildung 3** Bland-Altman-Diagramm für die putaminalen z-Werte mit der CZT NDB bzw. GE NDB in der Testgruppe. .... 18
- Abbildung 4** Bland-Altman-Diagramm für die putaminalen, mittels CZT NDB berechneten z-Werte mit und ohne Alterskorrektur in der Testgruppe. .... 19
- Abbildung 5** FP-CIT SPECT-Aufnahmen eines 65-jährigen Mannes..... 21

## Abkürzungsverzeichnis

[ <sup>18</sup> F]FDG	18-Fluor-Fluordesoxyglucose
[ <sup>123</sup> I]FP-CIT	N-ω-fluoropropyl-2β-car-bomethoxy-3β-(4-I-123-iodophenyl)nortropane
CBD	Kortikobasale Degeneration (engl. <i>corticobasal degeneration</i> )
CT	Computertomographie
CZT	Cadmium-Zink-Tellurid
DAT	Dopamintransporter
ENC-DAT	engl. <i>European Multicentre Database of Healthy Controls for [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT</i>
IQA	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LEHR	engl. <i>low-energy high-resolution</i>
LMEGP	engl. <i>low-medium-energy general purpose</i>
MEHRS	engl. <i>medium-energy high-resolution sensitivity</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NDB	Normkollektiv bzw. Normaldatenbank
PET	Positronenemissionstomographie
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive supranukleäre Parese
R	Spannweite (engl. <i>range</i> )
ROC	engl. <i>receiver operating characteristic</i>
SBR	Spezifische Bindungsrate
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i> )
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie

---

VOI	engl. <i>volume of interest</i>
WEHR	engl. <i>wide-energy high-resolution</i>



## Zusammenfassung

**Einleitung:** Diese Arbeit untersucht den Einfluss des Normkollektivs (NDB) auf die Performance der Semiquantifizierung von Dopamintransporter (DAT)-Single-Photon-Emissionscomputertomographien (SPECT) mit [<sup>123</sup>I]FP-CIT, die mit einer Cadmium-Zink-Tellurid (CZT)-Kamera akquiriert wurden. Dafür wurden die existierende, NaI-basierte NDB des Herstellers (GE NDB) und eine aus prospektiven CZT-Aufnahmen generierte NDB (CZT NDB) herangezogen. Zudem wurde die Performance beider NDB in einer Untergruppe von Patient\*innen verglichen, die sowohl an einer CZT- als auch NaI-Kamera untersucht wurden.

**Methodik:** Prospektiver Einschluss von 73 Patient\*innen mit klinischem Verdacht auf Parkinson-Syndrom (PS). Bei allen Patient\*innen wurde eine [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT gemäß geltender Leitlinien mit identischen Akquisitions- und Rekonstruktionsparametern an einer CZT-Kamera durchgeführt. Bei 32 Personen erfolgte randomisiert zusätzlich eine Untersuchung an einer NaI-Kamera. Nach visueller Beurteilung durch zwei erfahrene Befunderinnen wurden alle Patient\*innen in die Subgruppen „neurodegeneratives PS“ und „nicht-neurodegeneratives PS“ aufgeteilt. Aus den CZT-Daten von 25 Personen der letztgenannten Subgruppe wurde eine neue „CZT NDB“ erstellt. Die verbleibenden 48 Patient\*innen beider Subgruppen wurden als „Testgruppe“ bestimmt. Die spezifischen Bindungsraten (SBR) und putaminalen z-Werte wurden unter Verwendung der CZT NDB und GE NDB mittels DaTQUANT berechnet. Ein z-Wert unter -2 diente als Grenzwert, um Personen mit neurodegenerativem PS von solchen mit nicht-neurodegenerativem PS semiquantitativ zu differenzieren. Die Ergebnisse der visuellen Befundung und Semiquantifizierung wurden zur Performance-Bewertung beider NDB miteinander verglichen. Zudem wurden für die CZT-Daten der Einfluss der Alterskorrektur auf die z-Werte getestet.

**Ergebnisse:** Die Verwendung der CZT NDB zur Berechnung putaminaler z-Werte von CZT-Aufnahmen ergab in Korrelation mit der visuellen Beurteilung weniger diskordante Befunde als die GE NDB (3 vs. 8 von 48). Diese Diskrepanz wird durch die stets höheren z-Werte bei der Anwendung der GE NDB auf CZT-basierten Daten verursacht (mediane absolute Differenz von 1,68) und kann durch die Anhebung des Grenzwertes auf -0,5 anstelle von -2,0 ausgeglichen werden. Im Crossover-Vergleich zeigten sich signifikant

niedrigere SBR ( $-0,23$ ;  $p = 0,001$ ) und z-Werte ( $-0,46$ ;  $p = 0,011$ ) in den CZT- gegenüber den NaI-Daten. Der Testung der alterskorrigierten vs. nicht-alterskorrigierten z-Werte ergab zwar statistisch signifikante Unterschiede ( $p = 0,003$ ), die aufgrund der geringen medianen absoluten Differenz beider Werte ( $0,17$ ) jedoch nicht klinisch relevant sind.

**Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei der Durchführung einer [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT an einer CZT-Kamera die Verwendung einer dedizierten, CZT-basierten NDB angestrebt werden sollte, um eine größere Übereinstimmung zwischen den semi-quantitativen Parametern und dem visuell erhobenen DAT-Status zu erzielen.

## Abstract

**Background:** This study examined the influence on performance of semiquantification in dopamine transporter (DAT) single-photon emission computed tomography (SPECT) with [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT acquired with a cadmium zinc telluride (CZT) scanner when using a preexisting normal database (NDB) established with NaI detectors (GE NDB) in comparison to a newly defined normal database from prospective CZT imaging (CZT NDB). Moreover, performance of semiquantification with the CZT and GE NDB was compared in a subset of subjects who underwent imaging on both CZT and NaI cameras.

**Methods:** Seventy-three subjects with clinically uncertain parkinsonian syndrome (PS) who underwent [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT in our clinic were included in this prospective study. Imaging was performed according to standard guidelines on a CZT camera for all subjects and on a NaI camera for 32 individuals with identical acquisition and reconstruction protocols (DaTQUANT), respectively. After visual assessment by two experienced readers, all subjects were divided into the subgroups of “neurodegenerative PS” and “non-neurodegenerative PS”. From 25 individuals of the latter group’s CZT data, a new “CZT NDB” was established. The remaining 48 subjects of both subgroups were labeled as “test group”. Specific binding ratios (SBR) and putaminal z-scores using the CZT NDB and the preexisting NaI-derived NDB (GE NDB) were calculated by DaTQUANT. A z-score of below  $-2$  served as fixed cut-off to distinguish subjects with neurodegenerative PS from

persons with non-neurodegenerative PS. The visual rating and results of the semiquantification were compared to assess performance of both NDB. Furthermore, impact of age correction on the semiquantitative parameters was tested for CZT-derived data.

**Results:** The use of the CZT NDB for putaminal z-score calculation produced fewer discordant findings in CZT scans than the GE NDB when correlated with the visual assessment (3 vs. 8 out of 48). This discrepancy is caused by the consistently higher z-scores when using the GE NDB for a CZT-derived data (median absolute difference of 1.68) and can be mitigated by raising the cut-off to  $-0.5$  instead of  $-2.0$ . Crossover comparison showed significantly lower SBR ( $-0.23$ ;  $p = 0.001$ ) and z-scores ( $-0.46$ ;  $p = 0.011$ ) in CZT vs. NaI data. Testing age corrected vs. non-age corrected z-scores resulted in significant differences ( $p = 0.003$ ), which, however, should not be clinically relevant, given the minor median absolute difference of these values (0.17).

**Conclusions:** Our findings demonstrate that using a dedicated, CZT-derived NDB results in semiquantification performance more in line with DAT status based on visual assessment and is, thus, recommended when performing [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT on CZT-based scanners.

# 1 Einleitung

## 1.1 Parkinson-Syndrom

### 1.1.1 Klinik & Pathogenese

Unter dem Parkinson-Syndrom (PS) werden diverse neurologische Erkrankungen zusammengefasst, die klassischerweise durch den Symptomkomplex aus Bradykinese, Tremor, Rigor und posturaler Instabilität gekennzeichnet sind [1-3]. Es können jedoch auch weitere motorische Symptome vorliegen wie beispielsweise Hypomimie, Freezing und Mikrografie oder sensorische, affektive und kognitive Störungen. Am häufigsten manifestieren sich die anfangs genannten Bewegungsstörungen im Rahmen einer neurodegenerativen Parkinson-Erkrankung. Diese resultiert aus dem fortschreitenden Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra sowie der Entstehung intrazytoplasmatischer Einschlüsse des Proteins Alpha-Synuklein (sogenannte Lewy-Körperchen) [4, 5]. In den meisten Fällen handelt es sich um eine idiopathische Genese, seltener liegt eine genetische Mutation (hereditäres PS) zugrunde. Vom neurodegenerativen PS sind mehrheitlich Personen im höheren Erwachsenenalter (mittleres Erkrankungsalter ca. 60 Jahre) sowie überwiegend Männer betroffen [6, 7].

Differentialdiagnostisch ist die Parkinson-Erkrankung einerseits von weiteren Lewy-Körperchen-Krankheiten, andererseits von sekundären oder atypischen PS abzugrenzen [8]. In der erstgenannten Gruppe der Lewy-Körperchen-Krankheiten sind die Übergänge zu anderen Entitäten, zum Beispiel der Lewy-Körperchen-Demenz [9], fließend, weswegen sich Zuordnungen nur in einem klinisch-pathologischen Kontext treffen lassen. Sekundäre PS weisen zwar die typischen Symptome eines Parkinsonismus auf, werden jedoch durch eine anderweitig identifizierbare, nicht genetische Ursache hervorgerufen [8]. Zu ihnen zählen beispielsweise Infarkte, Infektionen, Tumore oder Medikamente, die bestimmte Areale der Basalganglien schädigen. Bei den atypischen PS gehen die Befunde aufgrund einer Beteiligung weiterer Hirnregionen über den klassischen Parkinson-Symptomkomplex hinaus und sind durch abweichende klinische Verläufe charakterisiert. Hierbei sind vor allem die Multisystematrophie (MSA) [10], die progressive supranukleäre Parese (PSP) [11] und die kortikobasale Degeneration (CBD) [12] als Vertreter zu nennen.

### 1.1.2 Diagnostik

Im Vordergrund steht bei der Diagnostik eines neurodegenerativen PS die gründliche neurologische Untersuchung [2, 3, 8]. Beweisend ist allerdings ausschließlich eine neuropathologische Begutachtung des zentralen Nervensystem post mortem. Apparative Untersuchungen in Form von Magnetresonanztomographie (MRT) und nachrangig Computertomographie (CT) spielen in der Frühdiagnostik eine unterstützende Rolle und können durch spezifische Atrophiemuster zur Differenzierung zwischen den verschiedenen PS-Entitäten sowie zum Ausschluss sekundärer PS herangezogen werden [13, 14]. Im Verdachtsfalle eines atypischen PS kann eine 18-Fluor-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$ ) als nuklearmedizinische Bildgebung durchgeführt werden [15, 16]. Über bestimmte Verteilungsmuster des radioaktiven Tracers und somit Ausprägungen des zerebralen bzw. zerebellären Glukosemetabolismus lassen sich die Parkinson-Erkrankung sowie verschiedene, atypische PS-Formen voneinander abgrenzen. Schließlich steht die Hirn-Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) mit N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -car-bomethoxy-3 $\beta$ -(4-I-123-iodophenyl)nortropane ( $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$ ) zur Verfügung.

## 1.2 $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT SPECT}$

### 1.2.1 Prinzip

Die  $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT SPECT}$  ist eine etablierte Methode zur in-vivo-Darstellung der präsynaptischen dopaminergen Funktion. Sie wird zur Untersuchung der nigrostriatalen Integrität bei Patient\*innen bei klinisch unklarem Parkinson- oder Tremor-Syndrom verwendet [17-19]. Insbesondere soll laut den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie diese Diagnostik frühzeitig im Krankheitsverlauf erfolgen, wenn der Befund eine klinische Konsequenz hat [8].

Der Mechanismus der  $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT SPECT}$  basiert auf der Bindung des Tracers an den membranständigen Dopamintransportern (DAT) der präsynaptischen Neurone des Striatums, die für die Wiederaufnahme des in den synaptischen Spalt sezernierten Dopamins verantwortlich sind [20]. Durch den Untergang nigrostriataler Nervenzellen im Zuge eines neurodegenerativen PS kann die DAT-Dichte somit als indirekter Marker für die striatale Integrität des dopaminergen Systems dienen.

### 1.2.2 Befundung

Als Goldstandard für die Befundung einer [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT gilt die visuelle Bewertung der rekonstruierten Bilddaten [21, 22]. In einem unauffälligen Scan ähnelt das Striatum in den transaxialen Aufnahmen der Form eines Kommas. Bereits in einem frühen Erkrankungsstadium ist ein pathologischer Befund charakterisiert durch eine reduzierte Traceranreicherung beginnend im posterioren Putamen kontralateral zur klinisch dominanten Seite. Im weiteren Krankheitsverlauf betrifft die Minderanreicherung nach dem Putamen letztlich den Nucleus caudatus. Mit verzögertem Beginn – jedoch in der Regel vor Beteiligung des kontralateralen Nucleus caudatus – lässt sich der beschriebene Befundverlauf auch im ipsilateralen Striatum nachvollziehen. Bei einem neurodegenerativen PS verfügen die Striata daher über eine typische Punktform als Ausdruck der Residuen der Nuclei caudati.

Um die visuelle Befundung der SPECT-Bilder zu komplementieren und die Differenzierung zwischen unauffälligen und pathologischen Befunden zu verbessern, legt die Leitlinie für [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT der European Association of Nuclear Medicine (EANM) eine semiquantitative Analyse der Datensätze nahe [18, 23-27]. Durch die Berechnung der spezifischen Bindungsraten (SBR) können zusätzliche Informationen über die [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT-Bindung an den DAT im Striatum und in dessen Subregionen generiert werden. In diesem Zusammenhang ist das kontralaterale Putamen die relevanteste Subregion zur Differenzierung zwischen neurodegenerativem und nicht-neurodegenerativem PS, da dieses Areal die größte Effektstärke auf den Verlust dopaminergener Funktion bei Patient\*innen mit PS aufweist [28].

## 1.3 Nuklearmedizinische Detektortechnologie

### 1.3.1 Gammakamera mit thalliumdotiertem NaI-Kristall

Für die nuklearmedizinische Untersuchung der [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT nutzt man die physikalischen Eigenschaften des Radionuklids  $^{123}\text{I}$ . Durch Elektroneneinfang zerfällt das radioaktive Isotop zu  $^{123}\text{Te}$  unter Emittierung von  $\gamma$ -Strahlung. Diese kann mittels einer Gammakamera detektiert und anschließend für die Befundung in entsprechende Bilder rekonstruiert werden. Die Funktionsweise der konventionellen Kamerasysteme basiert dabei auf der indirekten Erzeugung eines verwertbaren, elektronischen Signals über mehrere Zwischenschritte [29]. Die  $\gamma$ -Strahlung wird zunächst mittels eines Szintillators,

in der Regel bestehend aus einem thalliumdotiertem NaI-Kristall, in Lichtphotonen konvertiert. Diese gelangen über einen Lichtleiter zu einem Photomultiplier und werden erst dann über Bildung von Photoelektronen und deren Verstärkung in ein elektrisches Signal umgewandelt.

### 1.3.2 Kamerasysteme mit Cadmium-Zink-Tellurid-Halbleiterelementen

In den vergangenen Jahren haben Gammakameras, die mit Detektoren aus dem Halbleitermaterial Cadmium-Zink-Tellurid (CZT) ausgestattet sind, zunehmend Einzug in die nuklearmedizinische Bildgebung gehalten. Diese Kamerasysteme zeichnen sich in ihrer digitalen Funktionsweise durch eine direkte Konversionstechnologie aus [30, 31]: Die einfallenden  $\gamma$ -Photonen werden über Bildung von Ladungsträgerpaaren im Kristallgitter unmittelbar in einen elektrischen Impuls umgewandelt. Das Prinzip der CZT-Kameras bietet in der Folge mehrere Vorteile gegenüber einer NaI-Kamera [30, 31]: Durch die direkte Energiekonversion und die Eliminierung von möglichen Signalverlusten in den Zwischenschritten ergibt sich bei den CZT-Systemen eine höhere Energieauflösung. Zudem ermöglicht das pixelbasierte Design von CZT-Kameras eine Erhöhung der Ortsauflösung und eine Reduktion des Totraums zwischen den einzelnen Detektorelementen. Die kleineren Abmessungen der CZT-Detektoreinheiten infolge des Wegfalls von zusätzlichen Elementen wie des Photomultipliers erlauben ferner ein schlankeres Gerätedesign der Kameras, um zum Beispiel den Abstand zwischen Patient und Detektorplatte zu minimieren.

Die CZT-Halbleiter-Technologie kam für die nuklearmedizinische Bildgebung initial in dedizierten Herzkameras zum Einsatz [32, 33]. Die genannten technischen Vorteile der CZT-Kameras konnten hierbei in der Myokard-SPECT sowohl für Phantome als auch Patient\*innen validiert werden [34, 35]. Aufgrund der höheren Sensitivität und Energieauflösung der CZT-Systeme gegenüber der NaI-Kamera bietet die neue Gerätetechnik die Möglichkeit, die Menge der applizierten Aktivität und/oder der Akquisitionszeit ohne Einbußen bei Bildqualität und diagnostischer Genauigkeit zu reduzieren [36-39].

Wie bei der [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT wird die visuelle Befundung der Aufnahmen der Myokard-SPECT dabei regelhaft um eine semiquantitative Perfusionsanalyse ergänzt. Diese wird gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin empfohlen, um Entscheidungen in der Therapie und Risikostratifizierungen auf standardisierte Werte zu stützen [40]. Für eine semiquantitative Auswertung ist ein Normkollektiv (NDB) erforder-

lich, um als Referenzstandard dienen zu können. Diese NDB besteht aus gesunden Kontrollpersonen und basiert auf Bildern, die mit den gleichen systemspezifischen Akquisitions- und Rekonstruktionsparametern erzeugt wurden. Mehrere Arbeiten konnten bereits NDB für dedizierte Herz-CZT-Kameras etablieren, um diesen Anforderungen gerecht zu werden [41-43].

#### 1.4 Fragestellung

In jüngster Vergangenheit wurde die CZT-Technologie in universell einsetzbare Großfeld-Kamerasysteme implementiert [44-46]. Dies erlaubt die Verwendung für eine Vielzahl weiterer, nuklearmedizinischer Untersuchungsmodalitäten, unter anderem der [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT. Analog zur Myokard-SPECT, benötigt die SBR-Analyse dieser Hirnbildgebung ebenfalls eine NDB als Referenzstandard. Allerdings sind die existierenden, von den Herstellern zur Verfügung gestellten NDB bislang nur für NaI-basierte Kameras etabliert und verwenden für die Semiquantifizierung eine Alterskorrektur. Zudem ist unklar, welchen Einfluss die hochenergetischen Photonen von  $^{123}\text{I}$  auf die Semiquantifizierung in CZT-basierten, für  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  optimierten Systemen haben.

Die Ziele der Arbeit waren deshalb, 1.) prospektiv für unsere CZT-Kamera eine NDB zur Semiquantifizierung von [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT zu erstellen, 2.) den Gebrauch der NaI-basierten NDB bei CZT-Daten zu untersuchen, 3.) die Ergebnisse der Semiquantifizierung mittels existierender NaI-NDB und neu erstellter CZT-NDB anhand der an der CZT-Kamera erhobenen Daten zu vergleichen sowie 4.) den Einfluss der Alterskorrektur bei den CZT-Daten herauszuarbeiten.



## 2 Methodik

### 2.1 Studienkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden prospektiv 73 Patienten\*innen (27 Frauen, 46 Männer; medianes Alter: 67 Jahre; Interquartilsabstand (IQA): 61 bis 75 Jahre; Spannweite (R): 25 bis 83 Jahre) eingeschlossen, welche im Zeitraum zwischen März 2018 bis September 2019 in unserer Klinik für Nuklearmedizin mittels [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT untersucht wurden. Die Patient\*innen stellten sich mit Verdacht auf ein neurodegeneratives PS für die genannte Bildgebung im Rahmen der klinischen Routine bei uns ambulant vor. Sie wurden ausführlich über das Ziel und den Ablauf der Studie aufgeklärt und gaben abschließend ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Studie richtet sich nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und erhielt das Votum der zuständigen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer EA1/017/18).

### 2.2 Bildakquisition und –rekonstruktion

Mindestens 30 Minuten nach medikamentöser Schilddrüsenblockade mit 600 mg Natriumperchlorat-Lösung wurde [<sup>123</sup>I]FP-CIT mit einer medianen Aktivität von 180 MBq (IQA: 177 bis 185 MBq) appliziert. Die SPECT-Bildgebung erfolgte schließlich 3,4 Stunden (IQA: 3,1 bis 3,8 h) nach Tracerapplikation. Für die Aufnahmen wurde ein universelles Zwei-Kopf-SPECT/CT-Gerät verwendet, welches mit CZT-Halbleiter-Detektoren und einem *wide-energy high-resolution* (WEHR)-Kollimator ausgerüstet ist (Discovery™ NM/CT 670 CZT, GE Healthcare). Die Aufnahmedauer betrug insgesamt 30 Minuten.

Zur Rekonstruktion der Bilddaten wurde die Software DaTQUANT v1.0 der Firma GE Healthcare genutzt. Dabei wurden die gleichen, voreingestellten Rekonstruktionsparameter verwendet, die auch bei der vom Hersteller hinterlegten NDB zur Anwendung kamen.

Zur Beurteilung von Unterschieden in den SBR, z-Werten und somit Befunden willigten 32 der 73 Patient\*innen ein, am gleichen Tag in randomisierter Reihenfolge eine zusätzliche Aufnahme an einem vergleichbaren Gerät mit NaI-Detektor (Discovery™ NM/CT 670 DR, GE Healthcare) durchführen zu lassen. Das Akquisitionsprotokoll und die Bildrekonstruktionsparameter waren identisch zum CZT-System. Die Studienteilnehmer\*innen mit Doppeluntersuchung wurden als „Crossover-Gruppe“ bezeichnet.

### 2.3 Visuelle Auswertung

Die pseudonymisierten und randomisierten Patientendaten wurden unabhängig von zwei erfahrenen Befunderinnen (>5 Jahre Erfahrung in DAT SPECT-Bildgebung) beurteilt. Beiden Befunderinnen lagen außer den Bilddaten keine zusätzlichen Angaben vor, wie zum Beispiel hinsichtlich klinischer Symptomatik, Kamerasystem oder Semiquantifizierung. Es erfolgte abhängig vom visuellen Bildeindruck eine Kategorisierung der Patient\*innen in „neurodegenerative PS“ und „nicht-neurodegeneratives PS“. Bei Uneinigkeit zwischen beiden Befunderinnen wurden die jeweiligen Aufnahmen im Rahmen einer gemeinsamen Besprechung zur Konsensfindung reevaluiert.

### 2.4 Semiquantifizierung

Mittels DaTQUANT wurde automatisiert die SBR berechnet. Hierfür wird die SPECT-Aufnahme mit einer Schablone im Montreal Neurological Institute (MNI)-Raum zusammengeführt. Diese Schablone beruht auf den SPECT- und MRT-Bildern gesunder Proband\*innen der Europäischen Multicenter-Normaldatenbank für FP-CIT SPECT (ENC-DAT) [47]. Aus diesem Registrierungsvorgang ergeben sich *volumes of interest* (VOI) für das Striatum, Putamen und den Nucleus caudatus sowie die okzipitale Hintergrundregion, welche mit der eigentlichen SPECT-Aufnahme überlagert werden. Anhand der einzelnen VOI wird die SBR für die jeweilige Region nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{SBR der Region} = \frac{\text{Impulse der Region} - \text{Impulse der Hintergrundregion}}{\text{Impulse der Hintergrundregion}}$$

Unter Verwendung der mittleren SBR und Standardabweichung im jeweiligen Normkollektiv wurden zusätzlich die z-Werte gemäß folgender Formel ermittelt:

$$\text{z-Wert} = \frac{\text{Individuelle SBR} - \text{Mittlere SBR im jeweiligen Normkollektiv}}{\text{Standardabweichung im jeweiligen Normkollektiv}}$$

Ab einem z-Wert kleiner als -2 wurden die Patient\*innen als positiv für ein neurodegeneratives Parkinson-Syndrom klassifiziert.

## 2.5 Crossover-Vergleich von CZT gegen NaI

Für den Vergleich zwischen CZT und NaI wurden die Impulsraten, SBR und z-Werte der 32 Patient\*innen, die an beiden Kamerasystemen untersucht wurden, analysiert. Zur Berechnung ihrer z-Werte wurde allerdings nur die NaI-basierte NDB („GE NDB“) verwendet. Im Falle von Diskrepanzen zwischen visueller Befundung und semiquantitativer Auswertung wurde ergänzend die CZT NDB in Zusammenschau mit den CZT-Daten getestet.

## 2.6 Dedizierte CZT NDB

Aus der nicht-neurodegenerativen PS-Subgruppe wurde zufällig 25 Personen ausgewählt und als „CZT NDB Gruppe“ definiert. Zur Bestätigung der Diagnose eines nicht-neurodegenerativen PS wurde >24 Monate nach dem [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT über die zuweisenden Ärzt\*innen der klinische Verlauf erfragt. Aus den SPECT-Daten dieser Patient\*innen wurde schließlich in DaTQUANT ein neues, dediziertes CZT-Normkollektiv erstellt. Dabei ist dieser Ansatz, Patient\*innen mit nicht-neurodegenerativen PS für eine NDB zu benutzen, vertretbar, da falsch-negative Befunde mehrheitlich Personen ohne Nachweis eines dopaminergen Defizits (*scans without evidence of dopaminergic deficit*, SWEDD) zugeschrieben werden können [48, 49].

## 2.7 Testgruppe

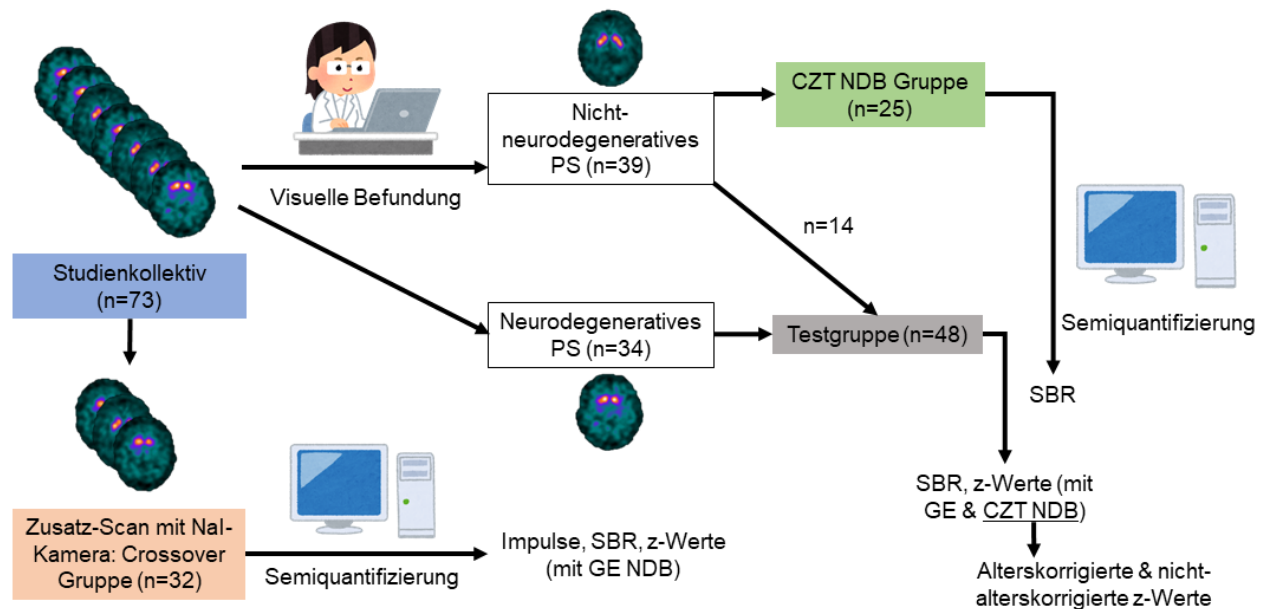
Die übrigen 48 der 73 Patient\*innen (davon 14 als nicht-neurodegenerativ und 34 als neurodegenerativ visuell bewertet) wurden als „Testgruppe“ bestimmt. Im Falle von Diskordanz zwischen visueller Befundung und Semiquantifizierung erfolgte eine Bestätigung der visuellen Einschätzung über den klinischen Verlauf der jeweiligen Personen. Für die Testgruppe wurden die z-Werte unter Anwendung sowohl der GE NDB als auch der CZT NDB berechnet.

## 2.8 Alterskorrektur

Untersuchungen bezüglich der Alterskorrektur beschränkten sich auf die z-Werte der neu erstellten CZT NDB. Dies liegt darin begründet, dass die DaTQUANT-Software es nicht erlaubt, die Alterskorrektur für die GE NDB zu deaktivieren. Hingegen wurden für den

Vergleich zwischen GE NDB und CZT NDB lediglich die alterskorrigierten z-Werte berücksichtigt, um eine höchstmögliche Vergleichbarkeit zwischen den Parametern zu garantieren.

Die Abbildung 1 fasst das Studiendesign sowie die Zusammensetzung der verschiedenen Subgruppen zusammen.



**Abbildung 1** Flussdiagramm über den Studienablauf und die jeweiligen Subgruppen (modifiziert nach Thiele et al., 2023 [50]).

## 2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (IBM SPSS Statistics v.25). Basierend auf dem Shapiro-Wilk-Test entsprachen die Daten keiner Normalverteilung und für die deskriptive Statistik wurden Median, IQA und R verwendet.

Die Analyse der SBR bzw. z-Werte beschränkte sich auf das Putamen mit der niedrigsten SBR. Dieser Ansatz wurde gewählt, da – wie bereits einleitend erwähnt – im Vergleich zum ipsilateralen Putamen oder zu den bilateralen Nuclei caudatus eine Reduktion im kontralateralen Putamen die größte Effektstärke auf den Verlust dopaminerger Funktion bei Patient\*innen mit PS aufweist [28].

In der Crossover-Gruppe wurden mediane Differenzen der Counts, SBR und z-Werte zwischen der CZT- und Nal-Kamera mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test geprüft.

Für Personen in der Testgruppe erfolgte eine Überprüfung der absoluten Differenzen der z-Werte zwischen CZT und GE NDB ebenfalls unter Einsatz des Wilcoxon-Vorzeichen-

Rang-Tests. Ebenso wurden die Abweichungen der alters- und nicht-alterskorrigierten z-Werte der CZT NDB mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests analysiert.

Diskordanzen zwischen den beiden NDB wurden mit dem McNemar-Test geprüft, wobei für die Berechnung der  $p$ -Werte die mid- $P$ -Version über das Programm R (v4.2.1) verwendet wurde. Abweichungen in visueller Befundung und z-Werten für die jeweilige NDB wurden ebenso mithilfe eines McNemar-Tests beurteilt. Zur Überprüfung der Performance von z-Werten in der Identifizierung von Patient\*innen mit neurodegenerativem PS erfolgte eine *receiver operating characteristic* (ROC) Analyse. Der optimale Trennwert zwischen neurodegenerativem und nicht-neurodegenerativem PS wurde aus der ROC-Analyse über die Maximierung des Youden-Index  $J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$  ermittelt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienkollektiv

Die Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1** Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs sowie der Subgruppen (aus Thiele et al., 2023 [50]).

	Anzahl	Medianes Alter (IQA)	Anteil weiblich
<i>Gesamt</i>	73	67 (61 bis 75)	0,37 (27/73)
Nicht-neurodegeneratives PS	39	71 (60 bis 75)	0,41 (16/39)
Neurodegeneratives PS	34	67 (62 bis 75)	0,32 (11/34)
<i>Crossover-Gruppe</i>	32	67 (57 bis 77)	0,38 (12/32)
Nicht-neurodegeneratives PS	16	68 (59 bis 78)	0,50 (8/16)
Neurodegeneratives PS	16	66 (54 bis 77)	0,25 (4/16)
<i>CZT NDB Gruppe</i>	25	67 (64 bis 75)	0,52 (13/25)
<i>Testgruppe</i>	48	67 (60 bis 76)	0,29 (14/48)
Nicht-neurodegeneratives PS	14	73 (56 bis 77)	0,21 (3/14)
Neurodegenerative PS	34	67 (62 bis 75)	0,32 (11/34)

Die Altersdifferenz zwischen CZT NDB Gruppe und Testgruppe war nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,93$ ).

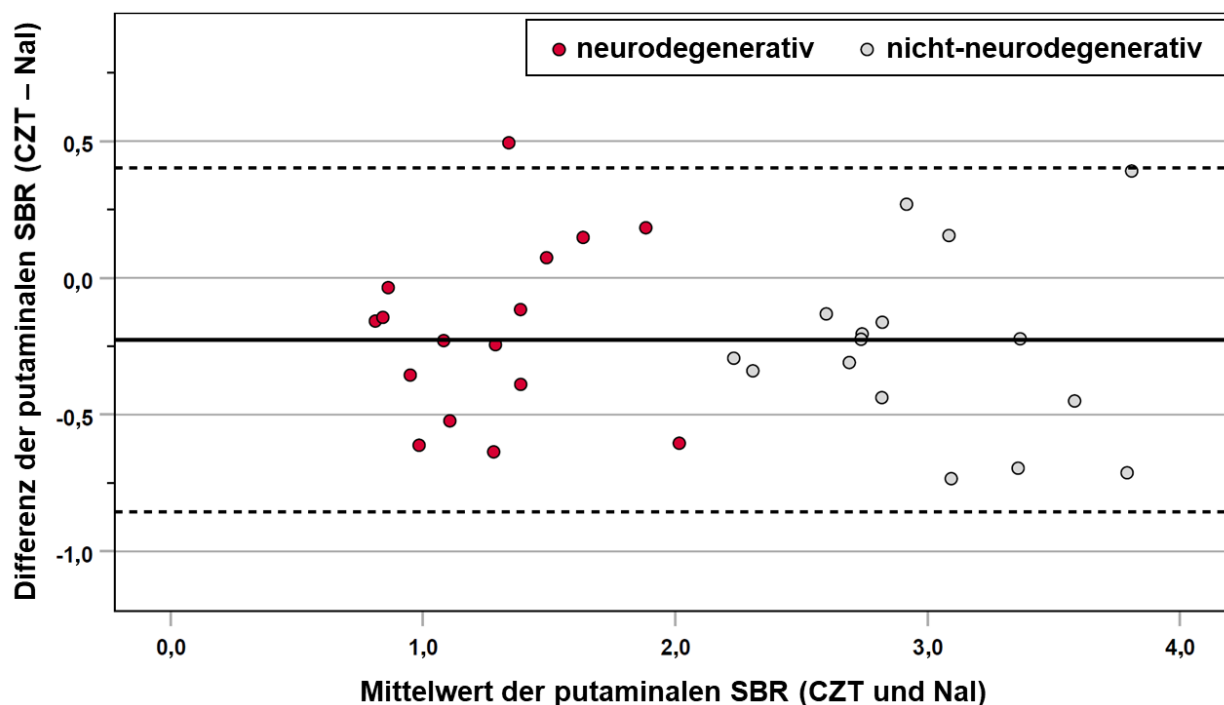
#### 3.2 Crossover-Vergleich von CZT gegen Nal

Von den 32 Personen in der Crossover-Gruppe, die zusätzlich an der Nal-Kamera untersucht wurden, teilte sich zufällig gleichmäßig in 16 Patient\*innen mit visuell nicht-neurodegenerativem PS und 16 Patient\*innen mit visuell neurodegenerativem PS auf. In der visuellen Befundung der 64 Untersuchungen (jeweils eine CZT- und Nal-Bildgebung pro Person) kam es zum Dissens zwischen beiden Befunderinnen bei 4 Untersuchungen (6%). Diese Untersuchungen konnten denselben beiden Patient\*innen zugeordnet werden mit ihrem jeweiligen CZT- bzw. Nal-Scan. Folglich lag die diskrepante Beurteilung in den grenzwertigen Befunden der Fälle begründet und nicht in einem abweichenden Bild-eindruck zwischen den Kamerasystemen. Die betreffenden Untersuchungen wurden zur Konsensfindung in einer gemeinsamen Befundungssitzung reevaluiert.

Die Tabelle 2 fasst die erhobenen Parameter und berechneten, semiquantitativen Daten der Crossover-Gruppe zusammen, wobei Abbildung 2 die SBR-Differenzen zwischen beiden Kameras grafisch darstellt.

**Tabelle 2** Medianwerte der erhobenen bzw. berechneten Parameter in der Crossover-Gruppe (basierend auf Thiele et al., 2023 [50]).

	<b>CZT (IQA; R)</b>	<b>Nal (IQA; R)</b>	<b>Differenz CZT vs. Nal (IQA; R)</b>
<i>Impulse</i>			
Gesamt	2.093.800	1.543.868	561.812
	(1.883.091 bis 2.507.879;	(1.370.914 bis 1.783.839;	( $p < 0,001$ ; 424.897 bis 697.739;
	1.392.551 bis 3.422.141)	1.104.400 bis 2.967.721)	-102.752 bis 1.213.658)
			-570
Hintergrund	69.272	71.190	( $p = 0,61$ ; -9.870 bis 8.680; -21.136 bis 14.847)
	(57.875 bis 82.101; 48.754 bis 129.215)	(57.582 bis 87.412; 35.060 bis 142.547)	
Putamen	29.571	31.739	-2.324
	(18.387 bis 36.572; 11.993 bis 71.578)	(21.205 bis 39.053; 14.106 bis 74.113)	( $p = 0,002$ ; -5.454 bis 961; -8.312 bis 4.531)
<i>SBR Putamen</i>	2,03	2,35	-0,23
	(1,02 bis 2,74; 0,99 bis 4,12)	(1,38 bis 2,98; 0,88 bis 4,14)	( $p = 0,001$ ; -0,45 bis -0,06; -0,73 bis 0,49)
<i>z-Wert Putamen</i>	-0,61	-0,51	-0,46
	(-3,46 bis 1,33; -4,78 bis 3,40)	(-2,69 bis 1,69; -4,39 bis 4,44)	( $p = 0,011$ ; -0,94 bis -0,04; -1,68 bis 1,43)
Verwendung der GE NDB für beide Kameras zur Ermittlung der z-Werte. Berechnung des Signifikanzwertes mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.			



**Abbildung 2** Bland-Altman-Diagramm für die putaminalen SBR mit der CZT- bzw. Nal-Kamera in der Crossover-Gruppe. Patient\*innen mit dem visuellen Befund eines neurodegenerativen PS werden als rote Punkte dargestellt, mit nicht-neurodegenerativem PS als graue Punkte (modifiziert nach Thiele et al., 2023 [50]).

Der Abgleich der putaminalen z-Werte mit der visuellen Auswertung hinsichtlich des Vorliegens eines neurodegenerativen PS (z-Wert < -2) ergab 7 diskordante Befunde bei 6 Personen, die an beiden Kamerasystemen untersucht wurden und deren z-Werte unter Verwendung der GE NDB berechnet wurden. Dabei ließen sich 3 der abweichenden Befunde der CZT-Kamera ( $p = 0,57$ ), 4 der Nal-Kamera ( $p = 0,71$ ) zuordnen. Für eine Person war der z-Wert sowohl bei der CZT- als auch Nal-Kamera diskordant zu visueller Auswertung. Die anderen Fälle waren entweder exklusiv für das CZT- oder Nal-System. Die Abweichung zwischen beiden Kameras war statistisch nicht signifikant ( $p = 1,0$ ). Wenn man die visuelle Befundung der CZT-Bilder mit den zugehörigen CZT z-Werten unter Anwendung der dedizierten CZT NDB verglich, ließen sich unter den 32 Patient\*innen der Crossover-Gruppe hingegen keine Diskordanzen feststellen.

### 3.3 CZT-Scans der CZT NDB Gruppe vs. Testgruppe: SBR-Analyse

In der CZT NDB Gruppe betrug die mediane putaminale SBR 2,9 (IQA: 2,6 bis 2,9; R: 2,3 bis 4,0). Bei den 14 Personen der Testgruppe mit nicht-neurodegenerativem PS lag die SBR des Putamens im Median bei 2,72 (IQA: 2,3 bis 3,1; R: 2,1 bis 3,3), wohingegen sie



1,25 (IQA: 0,9 bis 1,6; R: 0,7 bis 2,9) bei den 34 Patient\*innen mit neurodegenerativem PS war.

### 3.4 CZT-Scans der Testgruppe: z-Wert-Analyse CZT NDB vs. GE NDB

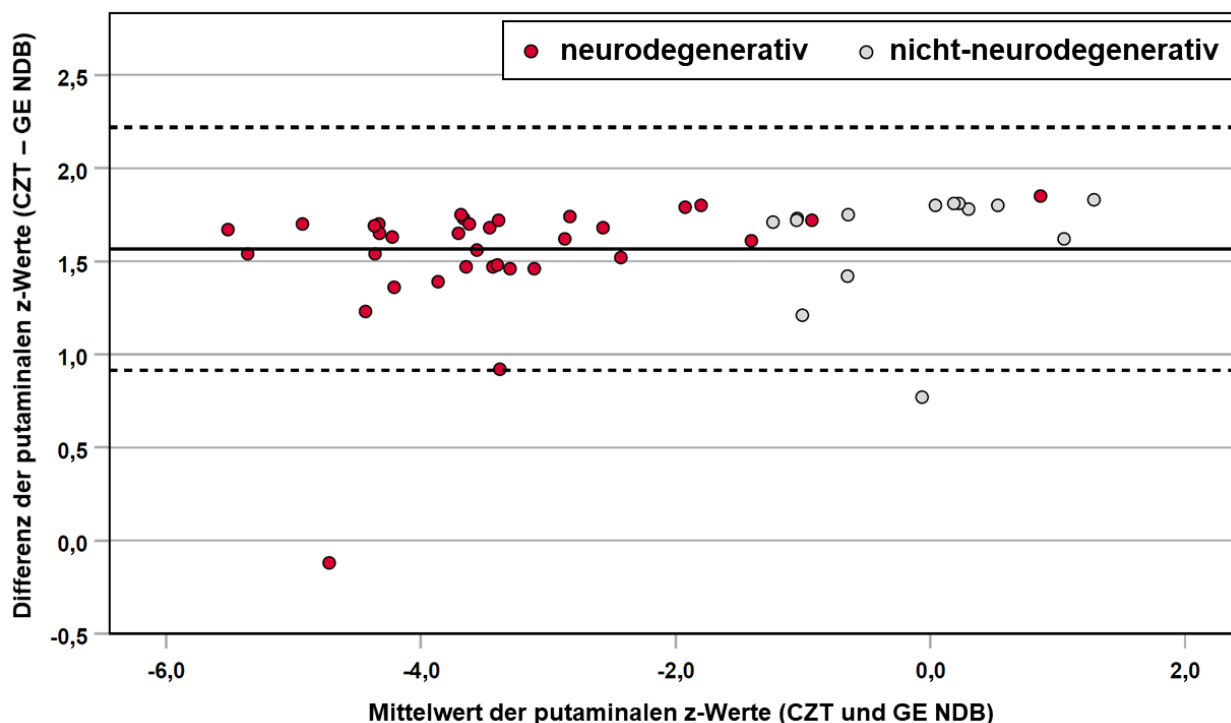
Die berechneten z-Werte für die 48 Patient\*innen der Testgruppe sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die putaminalen z-Werte der CZT NDB fielen dabei stets niedriger aus als bei der GE NDB (mediane absolute Differenz von 1,68,  $p < 0,001$ ). Die Differenzen zwischen CZT NDB und GE NDB werden in Abbildung 3 veranschaulicht. Der statische Ausreißer mit einem mittleren z-Wert von -4,7 und nahezu fehlender Differenz zwischen CZT NDB und GE NDB wird durch den Fall eines 35-jährigen Patienten verursacht, bei dem das klinische Follow-up das Vorliegen eines neurodegenerativen PS bestätigen konnte. Die Diskrepanz zum übrigen Kollektiv lässt sich der Alterscharakteristik der CZT NDB und der daraus resultierenden Verzerrung in der Alterskorrektur zuschreiben. Des Weiteren ist der rechteste rote Punkt hervorzuheben: Er repräsentiert einen Patienten mit dem mittleren z-Wert von 0,9; der Bildeindruck seines Scans entsprach jedoch dem eines neurodegenerativen PS aufgrund einer umschriebenen DAT-Reduktion im linken Putamen. Der visuelle Befund bestätigte sich in der klinischen Nachsorge.

**Tabelle 3** Putaminale z-Werte für die CZT-Aufnahmen unter Verwendung der CZT NDB und GE NDB sowie deren absolute Differenz (n = 48) (basierend auf Thiele et al., 2023 [50]).

	Median	IQA	R
<i>CZT NDB mit Alterskorrektur</i>			
Gesamt	-3,84	-4,6 bis -1,7	-6,4 bis 0,4
Nicht-neurodegeneratives PS	-0,79	-1,7 bis -0,4	-2,1 bis 0,4
Neurodegeneratives PS	-4,36	-5,0 bis -3,7	-6,4 bis -0,1
<i>CZT NDB ohne Alterskorrektur</i>			
Gesamt	-3,58	-4,4 bis -1,7	-5,7 bis -0,6
Nicht-neurodegeneratives PS	-0,79	-1,8 bis 0,1	-2,3 bis 0,6
Neurodegeneratives PS	-4,22	-4,8 bis -3,4	-5,7 bis -0,3
<i>GE NDB</i>			
Gesamt	-2,46	-3,1 bis -0,1	-4,8 bis 2,2
Nicht-neurodegeneratives PS	0,63	-0,2 bis 1,3	-0,4 bis 2,2
Neurodegeneratives PS	-2,79	-0,1 bis 1,9	-4,8 bis 1,8

*Absolute Differenz*

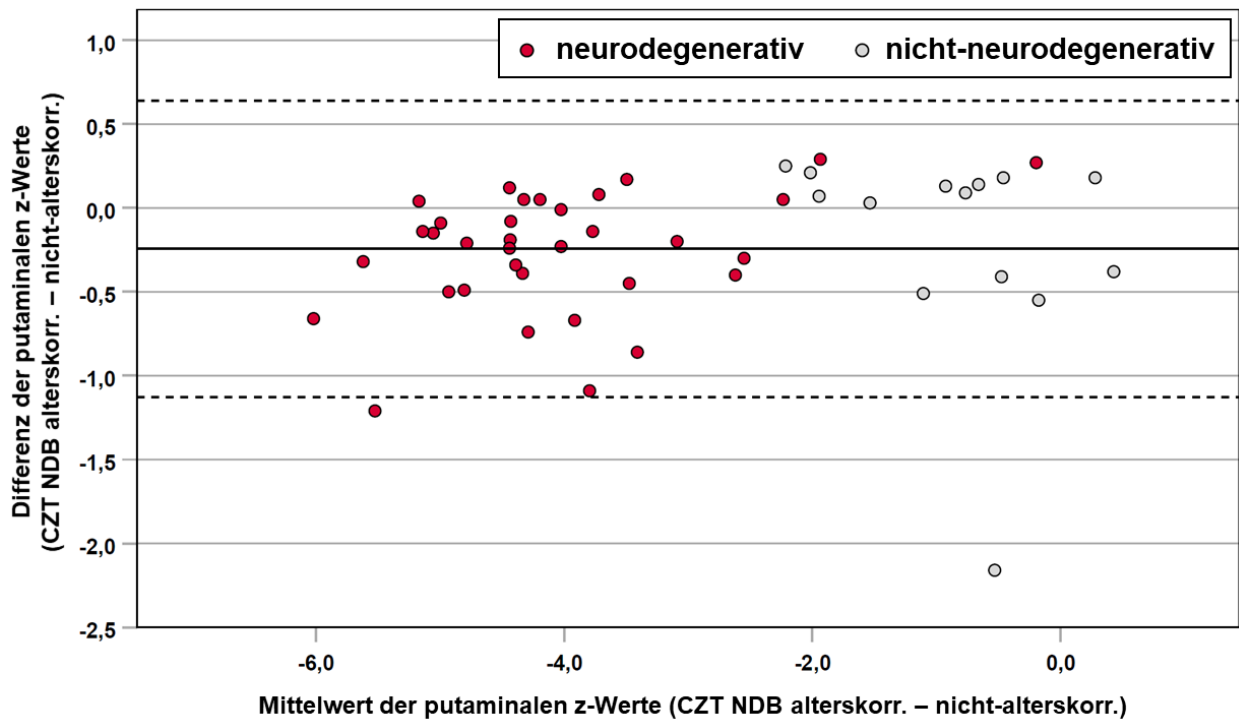
CZT NDB mit Alterskorrektur – ohne Alterskorrektur	0,17 ( $p =$ 0,003)	-0,1 bis 0,4	-0,3 bis 2,2
CZT NDB mit Alterskorrektur – GE NDB	1,68 ( $p <$ 0,001)	1,5 bis 1,7	-0,1 bis 1,9



**Abbildung 3** Bland-Altman-Diagramm für die putaminalen z-Werte mit der CZT NDB bzw. GE NDB in der Testgruppe. Patient\*innen mit dem visuellen Befund eines neurodegenerativen PS werden als rote Punkte dargestellt, mit nicht-neurodegenerativem PS als graue Punkte (modifiziert nach Thiele et al., 2023 [50]).

### 3.5 CZT-Scans der Testgruppe: z-Wert-Analyse Alterskorrektur

Die z-Werte der CZT NDB mit und ohne Alterskorrektur für die Testgruppe finden sich ebenfalls in Tabelle 3. Dabei waren die alterskorrigierten z-Werte überwiegend geringfügig niedriger im Vergleich zu den nicht-alterskorrigierten z-Werten (mediane absolute Differenz von 0,17,  $p = 0,003$ ). Die sich daraus ergebenden Differenzen werden in Abbildung 4 illustriert.



**Abbildung 4** Bland-Altman-Diagramm für die putaminalen, mittels CZT NDB berechneten z-Werte mit und ohne Alterskorrektur in der Testgruppe. Patient\*innen mit dem visuellen Befund eines neurodegenerativen PS werden als rote Punkte dargestellt, mit nicht-neurodegenerativem PS als graue Punkte (eigene Darstellung).

Wenn für die semiquantitative Auswertung der CZT-Daten die CZT NDB mit Alterskorrektur verwendet wurde, hatten 34 der 48 Patient\*innen der Testgruppe einen z-Wert kleiner als  $-2,0$  und wurden deshalb als positiv für ein „neurodegeneratives PS“ bewertet. Ohne Alterskorrektur stieg deren Zahl um weitere 3 Personen, da ihre z-Werte unter die Grenze von  $-2,0$  sanken. Lediglich eine von ihnen wurde visuell als „neurodegeneratives PS“ bewertet, die anderen beiden als „nicht-neurodegeneratives PS“. Die klinische Nachsorge nach  $>24$  Monaten bestätigte den visuellen Befund.

### 3.6 Visuelle Befundung vs. Semiquantifizierung

Die Unterscheidung von neurodegenerativen und nicht-neurodegenerativen PS bei den Personen der Testgruppe mittels visueller Auswertung und Semiquantifizierung ergab 11 diskordante Befunde für CZT NDB und GE NDB. Diese Diskrepanzen traten in 9 der 48 Patient\*innen auf (Tabelle 4 & 5). Verglichen mit der visuellen Auswertung betrug die Zahl der diskordanten Befunde bei Verwendung der CZT NDB 3 von 48 (6%; McNemar-Test,  $p = 0,63$ ), bei der GE NDB 8 von 48 (17%;  $p = 0,004$ ). Einer dieser diskordanten Befunde

trat alleinig bei der CZT NDB auf, sechs bei der GE NDB und zwei bei beiden NDB. Die Diskrepanz zwischen beiden NDB war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,07$ ).

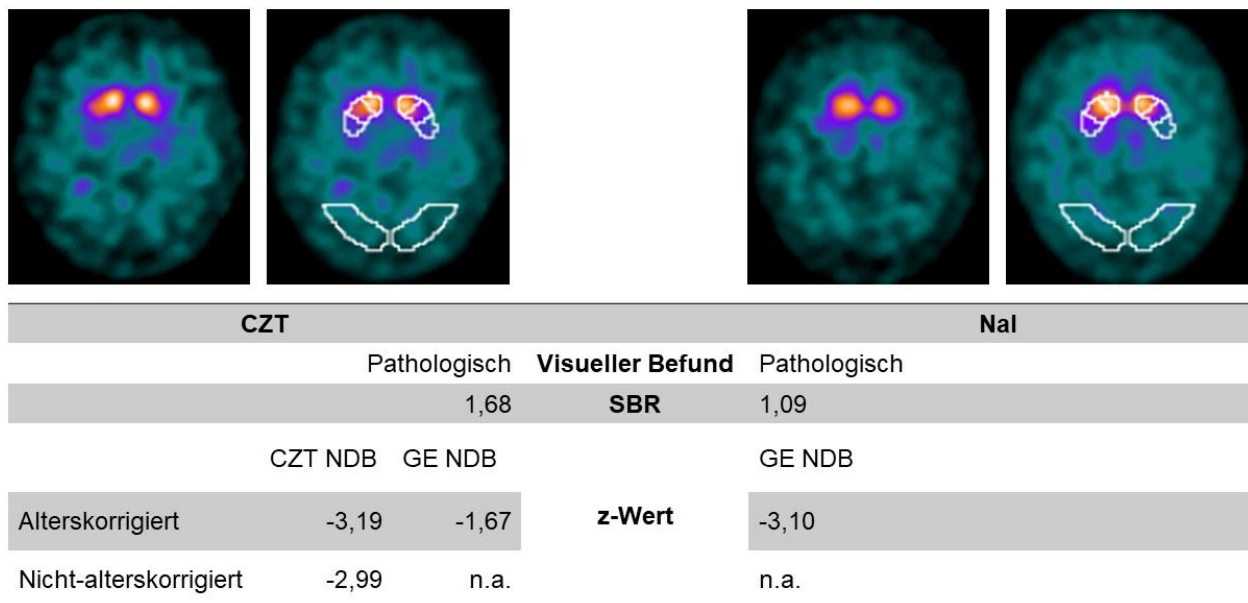
Ferner waren 3 von den 9 Patient\*innen mit diskordanten Befunden Teil der Crossover-Gruppe. Die Diskrepanzen zwischen visueller Auswertung und Semiquantifizierung beschränkten sich bei allen 3 Personen auf die GE NDB. Verwendete man die GE NDB für die NaI- anstatt der CZT-Aufnahmen dieser Patient\*innen, reduzierte sich der z-Wert bei zwei von ihnen auf  $-2,04$  bzw.  $-3,1$  und war somit konkordant zum visuellen Eindruck eines neurodegenerativen PS. Bei der verbleibenden Person belief sich der z-Wert selbst in der Kombination aus „NaI-Daten mit GE NDB“ auf  $-1,72$  und blieb folglich diskrepant zum visuellen Befund eines neurodegenerativen PS. Für alle 9 Patient\*innen mit diskordanten Befunden konnte das Ergebnis der visuellen Auswertung mittels klinischer Verlaufskontrolle >24 Monate nach der [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT bestätigt werden. Abbildung 5 zeigt einen repräsentativen, diskordanten Fall.

**Tabelle 4** Kreuztabelle zum Vergleich der visuellen Befundung gegenüber der putaminalen z-Werte mit CZT NDB und GE NDB in der Testgruppe (aus Thiele et al., 2023 [50]).

Visueller Befund	CZT NDB		GE NDB	
	z-Wert $\geq -2$	z-Wert $< -2$	z-Wert $\geq -2$	z-Wert $< -2$
Unauffällig	13 (27%)	1 (2%)	14 (29%)	0
Pathologisch	2 (4%)	32 (67%)	8 (17%)	26 (54%)

**Tabelle 5** Vergleich von putaminalen z-Werten der CZT NDB und GE NDB mit der visuellen Befundung für die Testgruppe ( $n = 48$ );  $p$ -Werte wurden mittels McNemar-Test ermittelt (aus Thiele et al., 2023 [50]).

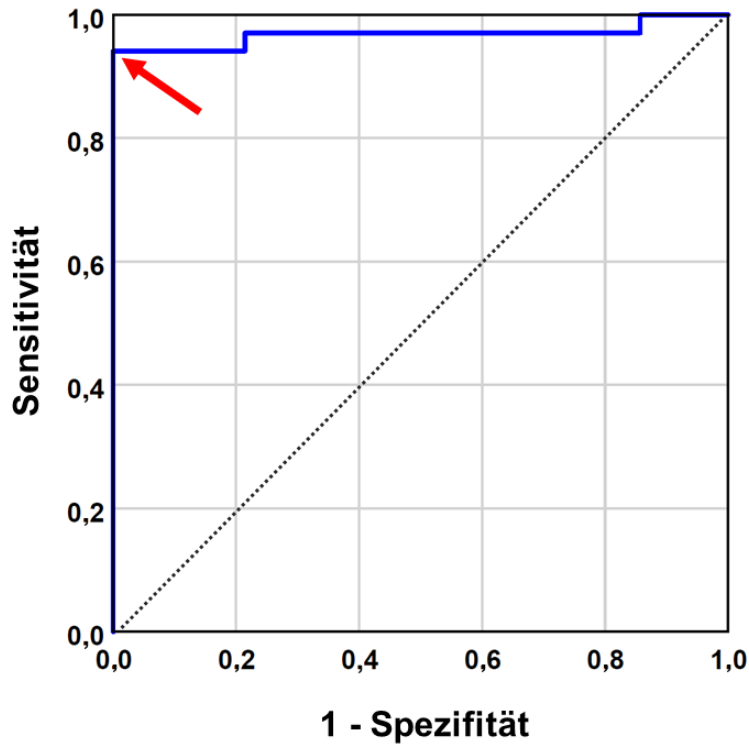
	CZT NDB vs. visuell	GE NDB vs. visuell	CZT NDB vs. GE NDB
Diskordante Befunde	3 ( $p = 0,63$ )	8 ( $p = 0,004$ )	1 vs. 6 ( $p = 0,07$ )



**Abbildung 5** FP-CIT SPECT-Aufnahmen eines 65-jährigen Mannes. Bilder wurden zunächst an einer NaI-Kamera (rechts) und unmittelbar im Anschluss an einer CZT-Kamera akquiriert. Der Bildeindruck war nach Einschätzung der Befunderinnen vereinbar mit einem neurodegenerativem PS. Bei der Verwendung der CZT NDB für die CZT-Daten stimmten berechneter z-Wert und Bildeindruck überein, wohingegen der Einsatz der GE NDB zu Diskrepanzen führte. Für die NaI-Daten deckten sich visuelle Befundung und der mittels GE NDB berechnete z-Wert (modifiziert nach Thiele et al., 2023 [50]). n.a. = nicht anwendbar.

### 3.7 ROC-Analyse

Die ROC-Analyse erbrachte ein hohes Maß an Genauigkeit für die putaminalen z-Werte der CZT NDB in der Identifizierung von Personen mit neurodegenerativem PS (Abbildung 6). Die Fläche unter der ROC-Kurve für die CZT NDB betrug 0,968 (Standardfehler: 0,26; 95% Konfidenzintervall (KI): 0,917 bis 1,0). Der optimale, putaminale z-Wert lag bei  $-2,15$  mit einer Sensitivität von 94,1% (95% KI: 80,3% bis 99,3%) und einer Spezifität von 100% (95% KI: 76,8% bis 100%).



**Abbildung 5** Blaue ROC-Kurve für die mittels CZT NDB berechneten z-Werte der Testgruppe zur Unterscheidung zwischen neurodegenerativem und nicht-neurodegenerativem PS (Referenz: visuelle Befundung). Die gestrichelte Linie dient als Referenz. Der optimale Grenzwert für den putaminalen z-Wert mit der CZT NDB (-2,15; Youden-Index  $J = 0,94$ ) ist mit einem roten Pfeil markiert Punkte (modifiziert nach Thiele et al., 2023 [50]).

## 4. Diskussion

### 4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach unserem Wissen ist unsere Arbeit die erste, welche die Unterschiede in der Semi-quantifizierung von CZT [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT Daten mit einer kommerziellen NaI-basierten GE NDB gegenüber einer prospektiv erstellten CZT NDB betrachtet hat. Dabei konnten wir in erster Linie feststellen, dass die CZT NDB eine höhere Performance im Vergleich zur GE NDB erlaubt. Dies schlägt sich in einer geringeren Anzahl an diskordanten Fällen im Vergleich zur visuellen Referenzbefundung nieder (3 vs. 8 von 48 Personen). Folglich ergab sich keine statistische Signifikanz in der Diskrepanz zwischen CZT NDB-basierten putaminalen z-Werten und visueller Befundung ( $p = 1,0$ ). Demgegenüber führte die Verwendung der NaI-basierten GE NDB zu signifikanten Abweichungen ( $p = 0,008$ ).

### 4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung in den bisherigen Forschungsstand

#### 4.2.1 CZT NDB und GE NDB im Vergleich

Der Vergleich zweier idealer Normkollektive NDB1 und NDB2 kann theoretisch auch rechnerisch erfolgen. Die NDB werden dabei dargestellt durch die mittlere SBR ( $M1$ ;  $M2$ ) und Standardabweichung ( $SD1$ ;  $SD2$ ) und können somit als Differenz der jeweiligen z-Werte ausgedrückt werden:

$$z_2 - z_1 = \frac{(SBR - M_2)}{SD_2} - \frac{(SBR - M_1)}{SD_1}$$

Diese Gleichung lässt sich für einen vorgegebenen SBR-Wert, wie folgt, umformen:

$$z_2 = \frac{SD_1}{SD_2} \cdot z_1 + \frac{(M_1 - M_2)}{SD_2}$$

Dementsprechend sind beide z-Werte proportional zueinander. Beim Vergleich verschiedener Kamerasysteme sind die mittleren SBR-Werte aufgrund ihrer hohen Abhängigkeit von biologischen und kameraspezifischen Faktoren eindeutig unterschiedlich ( $M_1 \neq M_2$ ). Allerdings ist die Varianz in erster Näherung vergleichbar zwischen den beiden NDB ( $SD_1 \approx SD_2$ ). Sie repräsentiert die interindividuelle Variabilität und ist somit mehr oder minder unabhängig vom Kameratyp. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich beide NDB lediglich um eine Konstante voneinander unterscheiden:

$$z2 \approx z1 + \frac{(M1 - M2)}{SD2}$$

DaTQUANT stellt nicht die genauen Charakteristika, die zur Berechnung dieser Konstanten notwendig wären (mittlere und Standardabweichung), zur Verfügung. Trotzdem lässt sich aus der gleichbleibenden medianen Differenz von 1,68 (IQA: 1,5 bis 1,7;  $p < 0,001$ ) zwischen den beiden NDB eine gemessene Annäherung der Konstanten ableiten. Aus unseren Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Erstellung einer CZT-basierten NDB semiquantitative Werte erzielt, die sich mehr mit der visuellen Befundung von [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT-Aufnahmen einer CZT-Kamera decken.

Höchstwahrscheinlich lässt sich die höhere Übereinstimmung auf die Unterschiede in den SBR-Werten zwischen den beiden Kamerasystemen zurückführen. Im Crossover-Vergleich registrierte die CZT-Kamera mehr Gesamtimpulse als das NaI-System aufgrund der höheren Sensitivität des WEHR-Kollimators der CZT-Kamera (85 Impulse pro Sekunde (*counts per second, cps*)/MBq für  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) gegenüber des *low-energy high-resolution* (LEHR)-Kollimators der NaI-Kamera (74 cps/MBq für  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Die Impulse in der Hintergrund-VOI war hingegen bei beiden Kameras ähnlich. Unerwarteterweise wurden mit der CZT-Kamera im Median deutlich weniger Impulse für das Putamen gemessen (CZT 29.571 vs. NaI 31.739; Differenz 2.375;  $p = 0,002$ ). In der Folge war die mediane putaminale SBR der CZT-Kamera (2,03) gegenüber der NaI-Kamera (2,35) um  $-0,23$  niedriger ( $p = 0,001$ ).

#### 4.2.2 Einfluss des verwendeten Kollimators

Der geschilderte Effekt lässt sich vorrangig mit den unterschiedlichen Charakteristika des WEHR- und LEHR-Kollimators begründen. Gemäß dem Hersteller-Datenblatt hat der WEHR-Kollimator des CZT-Systems eine höhere Septenpenetration als der LEHR-Kollimator der NaI-Kamera (0,55% vs. 0,3% für  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).  $^{123}\text{I}$  emittiert teilweise hochenergetische Photonen, die in der Regel vom LEHR-Kollimator gefiltert werden. Durch die höhere Septenpenetration im CZT-System können diese Photonen Streueffekte verursachen. Dies resultiert wiederum in einem erhöhten Hintergrundsignal im Vergleich zu den subkortikalen Strukturen und folglich in einem reduzierten Signal-Rausch-Verhältnis. Eine Verringerung der Breite des Energiefensters oder die Verwendung einer Streukorrektur in der Dreifachfenstermethode könnten diese Effekte abschwächen. Eine weitere Option wäre der Gebrauch eines *medium-energy high-resolution sensitivity* (MEHRS)-Kollima-



tors. Wie von Ito et al. [51] gezeigt, wiesen diese Kollimatoren eine verbesserte Eliminierung von Streusignalen und eine überlegene, hohe Energieauflösung für die  $^{123}\text{I}$ -Bildgebung mit CZT-Kameras im Vergleich zu *low-medium-energy general purpose* (LMEGP)-Kollimatoren bei NaI-Kameras auf.

Infolgedessen führen die SBR-Unterschiede zwischen den beiden Kamerasystemen zu Abweichungen in den nachfolgenden Semiquantifizierungsschritten. Beim Vergleich der z-Werte beider NDB wurden mittels der CZT NDB stets niedrigere z-Werte berechnet mit einer medianen absoluten Differenz von 1,68 zur GE NDB.

#### 4.2.3 Diskordante Befunde zwischen beiden NDB

Der Crossover-Vergleich zwischen der CZT- und NaI-Kamera mit unserem Kollektiv aus 32 Patient\*innen ergab Diskordanzen bei 6 Personen im Abgleich von visueller Befundung und Semiquantifizierung mittels GE NDB. Alle diskordanten Fälle waren falsch-negativ (auffälliger Scan vs. putaminaler z-Wert  $\geq -2$ ), während die [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT-Daten der CZT-Kamera in Kombination mit der CZT NDB eine vollständige Übereinstimmung mit der visuellen Auswertung zeigten.

Allerdings erbrachte die Verwendung der CZT NDB den einzigen falsch-positiven, putaminalen z-Wert für alle Patient\*innen unserer Studie: Die Aufnahmen eines 80-jährigen Mannes wurden von beiden Befunderinnen als unauffällig bewertet und seine Symptome wurden in der klinischen Verlaufskontrolle als nicht-neurodegenerativ bestätigt. Sein putaminaler z-Wert mit der CZT NDB betrug jedoch  $-2,09$ . Mit der GE NDB wurde im Vergleich ein z-Wert von  $-0,38$  berechnet. Dieser Fall verdeutlicht, dass die Semiquantifizierung nur zur Komplementierung der visuellen Einschätzung von [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT-Bildern herangezogen werden sollte, insbesondere bei Patient\*innen mit grenzwertigen z-Werten nahe des pathologischen Grenzwertes.

Zur Verbesserung der Ergebnisse der Semiquantifizierung, wenn man das GE NDB für CZT-basierte [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT-Daten verwendet, kann die Erhöhung des Grenzwertes für putaminale z-Werte auf  $-0,5$  erwogen werden. Diese Zahl leitet sich aus den stets höheren, mit der GE NDB berechneten z-Werten ab (mediane Differenz von 1,68 zwischen beiden NDB). Die Erhöhung des Grenzwertes dürfte eine akzeptable Alternative darstellen, wenn die Erstellung einer eigenen dedizierten CZT NDB nicht umsetzbar ist.

#### 4.2.4 Einfluss der Alterskorrektur

Die Daten der European Multicentre Database of Healthy Controls for  $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT (ENC-DAT) berichten von einer altersassoziierten Abnahme der striatalen DAT-Verfügbarkeit zwischen 4% und 6,7% pro Lebensdekade [52]. Daher werden in der Regel Alterskorrektur-Modelle in die Software zur Semiquantifizierung implementiert, um die diagnostische Performance bei der z-Wert-Berechnung zu verbessern. Da die Inzidenzrate des neurodegenerativen PS mit dem Alter zunimmt und folglich ein neurodegeneratives PS überwiegend bei Älteren auftritt, werden  $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT allerdings mehrheitlich bei Patient\*innen über 60 Jahren durchgeführt. Diese Alterscharakteristik findet sich auch in unserer Studie wieder: Das mediane Lebensalter betrug jeweils 67 Jahre sowohl für das gesamte Kollektiv (IQA: 61 bis 75) als auch für die beiden Subgruppen „CZT NDB“ (IQA: 64 bis 75) und „Testgruppe“ (IQA: 60 bis 76).

Die enge Streubreite des Lebensalters mit weniger als zwei Dekaden lässt Zweifel an dem praktischen Nutzen einer Alterskorrektur bei  $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT aufkommen. Diesbezüglich untersuchten Schmitz-Steinkrüger et al. [53] die Alterskorrektur an drei unabhängigen Datensätzen, bestehend aus insgesamt 1133 Personen. Dabei konnten sie mittels linearer Regression zeigen, dass die interindividuelle Varianz für die gesunde Kontrollgruppe und Patient\*innen mit neurodegenerativem PS über 50 Jahre weniger als 10% betrug. Dies sei beträchtlich weniger im Verhältnis zur hohen Symptomschwelle bei neurodegenerativem PS, bei dem erst bei einer DAT-Reduktion von ca. 50% motorische Symptome auftreten. Deswegen schlussfolgerten die Autor\*innen, dass die Alterskorrektur keine signifikante Verbesserungen in der Detektion eines neurodegenerativen PS mittels Semiquantifizierung bewirkt [53].

Beim Vergleichen der putaminalen z-Werte in unserer Testgruppe mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Daten mit und ohne Alterskorrektur ( $p = 0,003$ ). Dennoch ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass sich die mediane absolute Differenz zwischen den z-Werten auf lediglich 0,17 belief. Dies führt nur zu geringfügigen Änderungen der eigentlichen z-Werte, die zwar statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant sind. Hinsichtlich der drei genannten Fälle, bei denen eine Deaktivierung der Alterskorrektur ein Absinken des z-Wertes unter die Grenze von  $-2,0$  bewirkte und zu einer Diskrepanz mit dem visuellen Befund in 2 der 3 Fälle führte, waren die alterskorrigierten z-Werte bereits initial nahe am Grenzwert. Wie zuvor erwähnt, sollte in solchen grenzwertigen Fällen die Semiquantifizierung nicht als einzige

Methode zur Interpretation von [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT dienen, sondern vielmehr die visuelle Befundung ergänzen.

Um die Effekte der Alterskorrektur auf die Semiquantifizierung weiter einschätzen zu können, beabsichtigen wir zudem einen Vergleich der z-Werte von CZT NDB und GE NDB. Allerdings war dies nicht möglich, da DaTQUANT keine Option zur Deaktivierung der Alterskorrektur beim Arbeiten mit der GE NDB bietet.

#### **4.4 Stärken und Schwächen der Studie**

Als Stärke der Studie ist das prospektive, randomisierte Design hervorzuheben. Zudem wurden in der Ergebnisauswertung alle Aspekte der [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT-Untersuchungsmodalität berücksichtigt – sowohl die visuelle Befundung als auch die semiquantitativen Parameter. Erstere erfolgte durch zwei erfahrene Befunderinnen, welche verblindet waren für die klinischen Angaben zu den jeweiligen Patient\*innen. Schließlich zählt der lange klinische Follow-up-Zeitraum von >24 Monaten für die CZT NDB-Patient\*innen zu den Stärken der Arbeit.

Hingegen weist unsere Studie die folgenden Limitationen auf: Erstens ist die Größe unserer CZT NDB mit 25 Personen eher klein. Allerdings sollte gemäß einer Studie von Schmitz-Steinkrüger et al. [49] eine NDB für [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT mindestens 25 bis 30 Personen umfassen, um eine verlässliche Performance in der Semiquantifizierung zu gewährleisten. Erhöhte man die Größe auf mehr als 40, ließen sich keine wesentlichen Verbesserungen in der Genauigkeit feststellen. Daher ist die fehlende statistische Signifikanz im Hinblick auf die Diskordanz zwischen CZT und GE NDB vorrangig auf den geringen Umfang unserer Testgruppe mit 48 Personen zurückzuführen.

Wie im vorherigen Abschnitt bereits erwähnt, waren genauere Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses der Alterskorrektur auf die Semiquantifizierung, insbesondere im Vergleich zwischen CZT NDB und GE NDB, aufgrund technischer Einschränkungen nicht möglich. Einerseits bietet die DaTQUANT-Software keine Option zur Deaktivierung der Alterskorrektur beim Arbeiten mit der GE NDB. Andererseits lagen bestimmte Angaben zu den Patient\*innen nicht vor, welche für die GE NDB als Referenz dienten, zum Beispiel bezüglich des Alters. Eine weitere Angabe, die nicht aus der Arbeit mit der GE NDB hervorgeht, sind die zu Beginn der Diskussion beschriebenen Werte (mittlere und Standardabweichung), die zur Berechnung der Konstanten zwischen den beiden NDB nötig wären.

Schließlich wurde die CZT NDB erstellt, indem die Bilddaten von Patient\*innen mit Verdacht auf ein neurodegeneratives PS, die eine [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT-Untersuchung im Rahmen der klinischen Routine erhielten, verwendet wurden. Die Zuweisung an unsere Klinik erfolgte durch externe bzw. niedergelassene Ärzt\*innen. Ihre klinische Diagnose in der Verlaufskontrolle diente als Referenzstandard für diese Studie. Dabei waren sie jedoch nicht verblindet für die Ergebnisse des [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT, was in einem Bias in ihrer Diagnosestellung und folglich einer Überschätzung der putaminalen SBR-Performance resultieren könnte.

#### **4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung**

Unsere Arbeit bildet lediglich eine initiale Untersuchung hinsichtlich der Verwendung einer neu erstellten NDB bei CZT-Kameras für [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT mit einer begrenzten Patientenzahl. Perspektivisch sollte die Testung einer CZT NDB auf ein umfangreicheres Kollektiv, bevorzugt in einem multizentrischen Setting, erweitert werden. Analog zu ENCDAT könnte daraus eine neue kommerzielle und breit verfügbare NDB hervorgehen, die auch in kleineren Einrichtungen, in denen die Erstellung einer eigenen NDB nicht umsetzbar ist, verwendet werden könnte. Eine etablierte CZT NDB könnte ferner als Basis für eine semiquantitative Betrachtung dienen, um eine Reduktion der Aufnahmezeit bzw. nachrangig der applizierten Aktivität bei [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT-Untersuchungen an CZT-basierten Kameras zu evaluieren.

## 5. Schlussfolgerungen

Die [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT ist eine etablierte Bildgebung zur Evaluierung der nigrostriatalen Integrität bei Patient\*innen mit klinischen Verdacht auf ein neurodegeneratives PS. Durch die Implementierung von CZT-Halbleiterelementen in universell einsetzbare Großfeld-Gammakameras können die Vorteile der neuen Detektortechnologie auch für die genannte Untersuchungsmodalität genutzt werden. Unsere Arbeit ist nach unserem Wissen die erste, die den Aspekt der Semiquantifizierung bei mittels CZT-Kamera akquirierten Daten genauer betrachtet hat. Hierfür erstellten wir eine eigene NDB aus einem prospektiv untersuchten Patientenkollektiv, bei dem von einem Teil der Personen zusätzlich eine [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT an einer konventionellen NaI-Gammakamera durchgeführt wurde. Anhand unserer Ergebnisse konnten wir eine größere Übereinstimmung zwischen Semiquantifizierung der [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT-Daten und visueller Befundung des DAT-Status feststellen, wenn bei CZT-Kameras unsere CZT NDB anstelle der NaI-basierten NDB des Herstellers verwendet wurde. Dabei berücksichtigen die CZT-spezifischen z-Werte die Streueffekte von hochenergetischen Photonen des  $^{123}\text{I}$  mit dem abweichenden CZT-Kollimator. Deshalb sollte bevorzugt eine dedizierte CZT NDB verwendet werden, wenn eine [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT-Untersuchung an einer CZT-Kamera durchgeführt wird. Hingegen legen unsere Ergebnisse nahe, dass auf den Einsatz einer Alterskorrektur verzichtet werden kann, da die Abweichungen zwischen alterskorrigierten und nicht-alterskorrigierten z-Werten zwar statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant sind.

## Literaturverzeichnis

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.
2. Olanow CW, Klein C, Schapira AHV, Krause P, Kühn AA. Parkinson-Krankheit. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. S. 3871-84.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601.
4. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology*. 2007;27(5):494-506.
5. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-40.
6. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-90.
7. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):939-953.
8. Höglinger G, Trenkwalder C, et al. Parkinson-Krankheit: S2k-Leitlinie, 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/parkinson-krankheit> [abgerufen am 07.12.2023].
9. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management

- of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
10. Stefanova N, Bücke P, Duerr S, Wenning GK. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1172-8.
  11. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):552-563.
  12. Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol*. 2004;3(12):736-43.
  13. Peralta C, Strafella AP, van Eimeren T, Ceravolo R, Seppi K, Kaasinen V, Arena JE, Lehericy S; International Parkinson Movement Disorders Society-Neuroimaging Study Group. Pragmatic Approach on Neuroimaging Techniques for the Differential Diagnosis of Parkinsonisms. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;9(1):6-19.
  14. Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):915-964.
  15. Meyer PT, Frings L, Rücker G, Hellwig S. 18F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1888-1898.
  16. Gu SC, Ye Q, Yuan CX. Metabolic pattern analysis of 18F-FDG PET as a marker for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2019;30(7):743-756.
  17. Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with pre-synaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(3):266-72.
  18. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, Brooks DJ, Darcourt J, Dickson JC, Douglas D, Drzezga A, Dubroff J, Ekmekcioglu O, Garibotto V, Herscovitch P, Kuo P, Lammertsma A, Pappata S, Peñuelas I, Seibyl J, Semah F, Tossici-Bolt L, Van de Giessen E, Van Laere K, Varrone A, Wanner M, Zubal G, Law I. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(8):1885-1912.
  19. Van Laere K, Everaert L, Annemans L, Gonce M, Vandenberghe W, Vander Borght T. The cost effectiveness of 123I-FP-CIT SPECT imaging in patients with an uncertain clinical diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(7):1367-76.

20. Booij J, Knol RJ. SPECT imaging of the dopaminergic system in (premotor) Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3:S425-8.
21. Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AG, van Royen EA, Stoof JC, Wolters EC. Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naive Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 1998;39(7):1143-8.
22. Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, Patterson J, Hadley DM, Oertel WH, Benamer HT, Kemp P, Burn D, Tolosa E, Kulisevsky J, Cunha L, Costa D, Booij J, Tatsch K, Chaudhuri KR, Ulm G, Pogarell O, Höffken H, Gerstner A, Grosset DG. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord.* 2009;24(4):500-8.
23. Tossici-Bolt L, Dickson JC, Sera T, Booij J, Asenbaun-Nan S, Bagnara MC, Borghot TV, Jonsson C, de Nijs R, Hesse S, Koulibaly PM, Akdemir UO, Koole M, Tatsch K, Varrone A. [123I]FP-CIT ENC-DAT normal database: the impact of the reconstruction and quantification methods. *EJNMMI Phys.* 2017;4(1):8.
24. Söderlund TA, Dickson JC, Prvulovich E, Ben-Haim S, Kemp P, Booij J, Nobili F, Thomsen G, Sabri O, Koulibaly PM, Akdemir OU, Pagani M, van Laere K, Asenbaum-Nan S, George J, Sera T, Tatsch K, Bomanji J. Value of semiquantitative analysis for clinical reporting of 123I-2-β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)nortropane SPECT studies. *J Nucl Med.* 2013;54(5):714-22.
25. Badiavas K, Molyvda E, Iakovou I, Tsolaki M, Psarrakos K, Karatzas N. SPECT imaging evaluation in movement disorders: far beyond visual assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(4):764-73.
26. Tatsch K, Poepperl G. Quantitative approaches to dopaminergic brain imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56(1):27-38.
27. Oliveira FPM, Faria DB, Costa DC, Castelo-Branco M, Tavares JMRS. Extraction, selection and comparison of features for an effective automated computer-aided diagnosis of Parkinson's disease based on [123I]FP-CIT SPECT images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(6):1052-1062.
28. Kaasinen V, Vahlberg T. Striatal dopamine in Parkinson disease: A meta-analysis of imaging studies. *Ann Neurol.* 2017;82(6):873-882.
29. Anger HO. Scintillation Camera with Multichannel Collimators. *J Nucl Med.* 1964;5:515-31.



30. Wagenaar DJ. Chapter 15 - CdTe and CdZnTe Semiconductor Detectors for Nuclear Medicine Imaging. In: Wernick MN, Aarsvold JN, editors. *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. San Diego: Academic Press; 2004. p. 269-91.
31. Peterson TE, Furenlid LR. SPECT detectors: the Anger Camera and beyond. *Phys Med Biol*. 2011 Sep 7;56(17):R145-82.
32. Gambhir SS, Berman DS, Ziffer J, Nagler M, Sandler M, Patton J, Hutton B, Sharir T, Haim SB, Haim SB. A novel high-sensitivity rapid-acquisition single-photon cardiac imaging camera. *J Nucl Med*. 2009;50(4):635-43.
33. Erlandsson K, Kacperski K, van Gramberg D, Hutton BF. Performance evaluation of D-SPECT: a novel SPECT system for nuclear cardiology. *Phys Med Biol*. 2009;54(9):2635-49.
34. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, Wolf D, Noel A, Karcher G, Marie PY. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med*. 2012;53(12):1897-903.
35. Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, Burger IA, Pazhenkottil AP, Treyer V, Valenta I, von Schulthess P, Nkoulou R, Wyss CA, Kaufmann PA. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semiconductor detector technique: first clinical validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):773-8.
36. Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES, Einstein AJ, Guma KA, George T, Henzlova MJ. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol*. 2011;18(5):847-57.
37. Oddstig J, Hedeer F, Jögi J, Carlsson M, Hindorf C, Engblom H. Reduced administered activity, reduced acquisition time, and preserved image quality for the new CZT camera. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(1):38-44.
38. Agostini D, Marie PY, Ben-Haim S, Rouzet F, Songy B, Giordano A, Gimelli A, Hyafil F, Sciagrà R, Bucerius J, Verberne HJ, Slart RH, Lindner O, Übleis C, Hacker M; Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Performance of cardiac cadmium-zinc-telluride gamma camera imaging in coronary artery disease: a review from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(13):2423-2432.
39. Cantoni V, Green R, Acampa W, Zampella E, Assante R, Nappi C, Gaudieri V, Mannarino T, Cuocolo R, Di Vaia E, Petretta M, Cuocolo A. Diagnostic performance of

- myocardial perfusion imaging with conventional and CZT single-photon emission computed tomography in detecting coronary artery disease: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(2):698-715.
40. Bengel F, Burchert W, Dörr R, Hacker M, Lindner O, Schäfer W, Schäfers M, Schmidt M, Schwaiger M, vom Dahl J, Zimmermann R. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Myokard-Perfusions-SPECT. Verfügbar unter: [http://nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-006I-S1\\_Myokard-Perfusions-SPECT\\_2017-02.pdf](http://nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-006I-S1_Myokard-Perfusions-SPECT_2017-02.pdf) [abgerufen am 15.08.2023].
  41. Nakazato R, Tamarappoo BK, Kang X, Wolak A, Kite F, Hayes SW, Thomson LE, Friedman JD, Berman DS, Slomka PJ. Quantitative upright-supine high-speed SPECT myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: correlation with invasive coronary angiography. *J Nucl Med.* 2010;51(11):1724-31.
  42. Sharir T, Pinskiy M, Pardes A, Rochman A, Prokhorov V, Kovalski G, Merzon K, Bojko A, Brodtkin B. Comparison of the diagnostic accuracies of very low stress-dose with standard-dose myocardial perfusion imaging: Automated quantification of one-day, stress-first SPECT using a CZT camera. *J Nucl Cardiol.* 2016;23(1):11-20.
  43. Esteves FP, Galt JR, Folks RD, Verdes L, Garcia EV. Diagnostic performance of low-dose rest/stress Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion SPECT using the 530c CZT camera: quantitative vs visual analysis. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(1):158-65.
  44. Morelle M, Bellevre D, Hossein-Foucher C, Manrique A, Bailliez A. 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.* 2020;27(4):1261-1269.
  45. Goshen E, Beilin L, Stern E, Kenig T, Goldkorn R, Ben-Haim S. Feasibility study of a novel general purpose CZT-based digital SPECT camera: initial clinical results. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):6.
  46. Desmots C, Bouthiba MA, Enilorac B, Nganoa C, Agostini D, Aide N. Evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera: comparison with a dual-head Anger camera and first clinical images. *EJNMMI Phys.* 2020;7(1):18.
  47. GE Healthcare. DaTQUANT White Paper. 2014.
  48. Lee JW, Song YS, Kim H, Ku BD, Lee WW. Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) do not have early Parkinson's disease: Analysis of the PPMI data. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246881.

- 
49. Schmitz-Steinkrüger H, Lange C, Apostolova I, Amthauer H, Lehnert W, Klutmann S, Buchert R. Impact of the size of the normal database on the performance of the specific binding ratio in dopamine transporter SPECT. *EJNMMI Phys.* 2020;7(1):34.
  50. Thiele F, Schau F, Rogasch JMM, Wetz C, Bluemel S, Brenner W, Amthauer H, Lange C, Schatka I. Same same but different: dopamine transporter SPECT on scanners with CZT vs. NaI detectors. *EJNMMI Res.* 2023;13(1):24.
  51. Ito T, Matsusaka Y, Onoguchi M, Ichikawa H, Okuda K, Shibutani T, Shishido M, Sato K. Experimental evaluation of the GE NM/CT 870 CZT clinical SPECT system equipped with WEHR and MEHRS collimator. *J Appl Clin Med Phys.* 2021;22(2):165-177.
  52. Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Asenbaum S, Booij J, Kapucu OL, Kluge A, Knudsen GM, Koulibaly PM, Nobili F, Pagani M, Sabri O, Vander Borght T, Van Laere K, Tatsch K. European multicentre database of healthy controls for [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(2):213-27.
  53. Schmitz-Steinkrüger H, Lange C, Apostolova I, Mathies FL, Frings L, Klutmann S, Hellwig S, Meyer PT, Buchert R. Impact of age and sex correction on the diagnostic performance of dopamine transporter SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1445-1459.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Oliver Thiele, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Einfluss des Normkollektivs auf die Semiquantifizierung der Dopamintransporter-SPECT bei CZT- vs. Nal-Kameras/Impact of the normal database on the semiquantification of do-pamine transporter SPECT with CZT vs. Nal cameras“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

---

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Felix Thiele hatte folgenden Anteil an der genannten Publikation:

Thiele F, Schau F, Rogasch JMM, Wetz C, Bluemel S, Brenner W, Amthauer H, Lange C, Schatka I. Same same but different: dopamine transporter SPECT on scanners with CZT vs. NaI detectors. EJNMMI Res. 2023;13(1):24.

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Erstellung des Studienkonzepts und –designs sowie beim prospektiven Studieneinchluss der Patient\*innen. Hauptverantwortlicher für Datenaufbereitung und Datenanalyse, statistische Interpretation der Ergebnisse, Manuskriptverfassung und ausführliche Revision im Rahmen des Review-Prozesses. Dabei erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau F. Schau die Rekonstruktion der Bilddaten und Erhebung der semiquantitativen Parameter von mir. Die Rohfassung des Manuskripts wurde von mir verfasst und hierfür die Abbildung 1 & 4 sowie Tabelle 1-4 erstellt. Als korrespondierender Autor war ich zudem für das Einreichen des Manuskripts sowie die sich anschließenden Revisionen verantwortlich.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 136 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	RADIOLOGY	76,068	29.146	0.06701
2	JACC-Cardiovascular Imaging	17,107	16.051	0.03685
3	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	16,080	13.828	0.01971
4	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	35,215	11.082	0.02946
5	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	32,367	11.037	0.03385
6	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	6,843	10.782	0.00604
7	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	8,071	10.065	0.00778
8	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	24,002	10.057	0.02525
9	Photoacoustics	1,827	9.656	0.00293
10	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	10,941	9.130	0.01865
11	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	19,564	8.678	0.01922
12	Circulation-Cardiovascular Imaging	8,707	8.589	0.01482
13	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	53,680	8.013	0.03572
14	COMPUTERIZED MEDICAL IMAGING AND GRAPHICS	3,973	7.422	0.00342
15	NEUROIMAGE	131,266	7.400	0.10055
16	Diagnostic and Interventional Imaging	3,132	7.242	0.00353
17	Zeitschrift für Medizinische Physik	1,002	7.215	0.00146
18	KOREAN JOURNAL OF RADIOLOGY	5,788	7.109	0.00711
19	Physical and Engineering Sciences in Medicine	862	7.099	0.00114
20	EUROPEAN RADIOLOGY	35,461	7.034	0.04482

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
21	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	7,408	6.903	0.00985
22	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	25,363	6.901	0.02575
23	AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY	42,199	6.582	0.02394
24	Radiologia Medica	4,755	6.313	0.00504
25	RADIOGRAPHICS	17,881	6.312	0.01050
26	Journal of the American College of Radiology	8,181	6.240	0.01467
27	CANCER IMAGING	2,779	5.605	0.00303
28	JOURNAL OF THORACIC IMAGING	2,357	5.528	0.00315
29	ACADEMIC RADIOLOGY	9,138	5.482	0.00954
30	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	3,149	5.445	0.00312
31	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	3,100	5.421	0.00302
32	HUMAN BRAIN MAPPING	29,646	5.399	0.03211
33	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	22,205	5.119	0.02113
34	Insights into Imaging	4,200	5.036	0.00569
35	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	29,851	4.966	0.02313
36	JOURNAL OF DIGITAL IMAGING	4,428	4.903	0.00475
37	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	3,081	4.802	0.00269
38	Clinical and Translational Radiation Oncology	1,452	4.739	0.00332
39	Ultrasonography	1,170	4.725	0.00149
40	EJNMMI Physics	1,216	4.654	0.00218
41	Quantitative Imaging in Medicine and Surgery	3,492	4.630	0.00412
42	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	1,789	4.600	0.00198

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
43	EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY	18,452	4.531	0.01698
44	MEDICAL PHYSICS	34,047	4.506	0.02361
45	NMR IN BIOMEDICINE	9,333	4.478	0.00940
46	Radiation Oncology	9,044	4.309	0.00986
47	Radiology and Oncology	1,530	4.214	0.00188
48	CANADIAN ASSOCIATION OF RADIOLOGISTS JOURNAL-JOURNAL DE L ASSOCIATION CANADIENNE DES RADIOLOGISTES	1,545	4.186	0.00204
49	PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY	32,475	4.174	0.02143
50	ULTRASONICS	10,209	4.062	0.00611
51	STRAHLENTHERAPIE UND ONKOLOGIE	4,084	4.033	0.00369
52	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	5,958	3.872	0.00641
53	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	2,923	3.814	0.00522
54	JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS	16,255	3.758	0.01062
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	6,888	3.753	0.00511
56	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	37,122	3.737	0.02446
57	ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY	14,270	3.694	0.00989
58	JOURNAL OF VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	12,142	3.682	0.01042
59	CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS	3,008	3.632	0.00217
60	BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY	14,769	3.629	0.01332
61	Biomedical Optics Express	14,709	3.562	0.02009
61	DENTOMAXILLOFACIAL RADIOLOGY	4,141	3.525	0.00254
63	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	3,794	3.484	0.00465



Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
64	Practical Radiation Oncology	3,081	3.439	0.00593
65	EJNMMI Research	2,946	3.434	0.00428
66	International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	4,904	3.421	0.00604
67	CLINICAL RADIOLOGY	9,229	3.389	0.00767
68	RADIATION RESEARCH	10,929	3.372	0.00446
69	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY	6,820	3.352	0.00401
70	Diagnostic and Interventional Radiology	2,325	3.346	0.00246
71	Molecular Imaging	1,285	3.250	0.00077
72	Clinical Neuroradiology	1,681	3.156	0.00310
73	MAGNETIC RESONANCE IMAGING	9,251	3.130	0.00692
74	Physica Medica-European Journal of Medical Physics	5,524	3.119	0.00771
75	Contrast Media & Molecular Imaging	2,093	3.009	0.00208
76	PEDIATRIC RADIOLOGY	9,139	3.005	0.00644
77	Tomography	737	3.000	0.00139
78	NEURORADIOLOGY	7,350	2.995	0.00608
79	NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY	4,144	2.947	0.00180
80	HEALTH PHYSICS	5,525	2.922	0.00247
81	Abdominal Radiology	5,822	2.886	0.01164
82	CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	7,948	2.797	0.00747
83	BMC MEDICAL IMAGING	2,180	2.795	0.00232
84	Magnetic Resonance in Medical Sciences	1,140	2.760	0.00121
85	JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE	10,109	2.754	0.00958

# Druckexemplar der Publikation

Thiele et al. *EJNMMI Research* (2023) 13:24  
<https://doi.org/10.1186/s13550-023-00973-8>

EJNMMI RESEARCH

ORIGINAL RESEARCH

Open Access

## Same same but different: dopamine transporter SPECT on scanners with CZT vs. NaI detectors



Felix Thiele<sup>1\*</sup>, Franziska Schau<sup>1</sup>, Julian M. M. Rogasch<sup>1,2</sup>, Christoph Wetz<sup>1</sup>, Stephanie Bluemel<sup>1</sup>, Winfried Brenner<sup>1</sup>, Holger Amthauer<sup>1</sup>, Catharina Lange<sup>1</sup> and Imke Schatka<sup>1</sup>

### Abstract

**Background** The aims of this study were to establish a normal database (NDB) for semiquantification of dopamine transporter (DAT) single-photon emission computed tomography (SPECT) with [<sup>123</sup>I]FP-CIT on a cadmium zinc telluride (CZT) camera, test the preexisting NaI-derived NDB for use in CZT scans, and compare the diagnostic findings in subjects imaged with a CZT scanner with either the preexisting NaI-based NDB or our newly defined CZT NDB.

**Methods** The sample comprised 73 subjects with clinically uncertain parkinsonian syndrome (PS) who prospectively underwent [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT on a CZT camera according to standard guidelines with identical acquisition and reconstruction protocols (DaTQUANT). Two experienced readers visually assessed the images and binarized the subjects into "non-neurodegenerative PS" and "neurodegenerative PS". Twenty-five subjects from the "non-neurodegenerative PS" subgroup were randomly selected to establish a CZT NDB. The remaining 48 subjects were defined as "test group". DaTQUANT was used to determine the specific binding ratio (SBR). For the test group, SBR values were transformed to z-scores for the putamen utilizing both the CZT NDB and the manufacturer-provided NaI-based NDB (GE NDB). A predefined fixed cut-off of -2 was used for dichotomization of z-scores to classify neurodegenerative and non-neurodegenerative PS. Performance of semiquantification using the two NDB to identify subjects with neurodegenerative PS was assessed in comparison with the visual rating. Furthermore, a randomized head-to-head comparison of both detector systems was performed semiquantitatively in a subset of 32 out of all 73 subjects.

**Results** Compared to the visual rating as reference, semiquantification based on the dedicated CZT NDB led to fewer discordant ratings than the GE NDB in CZT scans (3 vs. 8 out of 48 subjects). This can be attributed to the putaminal z-scores being consistently higher with the GE NDB on a CZT camera (median absolute difference of 1.68), suggesting an optimal cut-off of -0.5 for the GE NDB instead of -2.0. Average binding ratios and z-scores were significantly lower in CZT compared to NaI data.

**Conclusions** Use of a dedicated, CZT-derived NDB is recommended in [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT with a CZT camera since it improves agreement between semiquantification and visual assessment.

**Keywords** Dopamine transporter, SPECT, FP-CIT, CZT, Normal database

\*Correspondence:

Felix Thiele

[felix.thiele@charite.de](mailto:felix.thiele@charite.de)

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Background

Dedicated cardiac gamma camera systems equipped with semiconductor detectors of cadmium zinc telluride (CZT) have been in clinical use for over a decade. Compared to conventional NaI-based systems, these CZT cameras equipped with dedicated collimators offer a higher sensitivity and better energy resolution when performing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) [1–7]. With the introduction of cameras equipped with wide-field CZT detectors [8–10], this technology can be applied to a vast variety of nuclear medicine examinations, such as brain SPECT with N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carboxymethoxy-3 $\beta$ -(4-I-123-iodophenyl)nortropane ( $^{123}\text{I}$ FP-CIT).

$^{123}\text{I}$ FP-CIT SPECT is a well-established imaging technique for in-vivo visualization of the pre-synaptic dopaminergic function. Therefore, it is used as a diagnostic tool for examining the nigrostriatal integrity of patients showing symptoms of clinically uncertain parkinsonian syndromes (PS) [11–13]. To complement visual reading of SPECT images and improve differentiation between normal and abnormal findings, the European Association of Nuclear Medicine (EANM) procedure guideline for  $^{123}\text{I}$ FP-CIT SPECT proposes semiquantitative analysis of the tracer binding on the acquired SPECT scans [12, 14–18]. By calculating the specific binding ratio (SBR), further information about the  $^{123}\text{I}$ FP-CIT binding to the dopamine transporter (DAT) in the striatum and its subregions can be provided. In this context, the contralateral putamen is the most relevant of these subregions for the differentiation between neurodegenerative and non-neurodegenerative PS [19].

SBR analysis requires a normal database (NDB) comprised of healthy controls and based on images acquired with the same system-specific acquisition and reconstruction parameters to serve as a standard of reference. However, the existing normal databases provided by the manufacturers have been established only for NaI-based camera systems so far. Furthermore, it remains unclear, what impact the high-energy photons of  $^{123}\text{I}$  might have on semiquantification in CZT-based systems optimized for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

Therefore, the aims of the present study were to (i) prospectively establish a normal database for semiquantification of brain SPECT imaging with  $^{123}\text{I}$ FP-CIT on our CZT camera, (ii) test the preexisting NaI-derived normal database for use in CZT scans, and (iii) compare the diagnostic findings in subjects imaged with a CZT scanner with either the preexisting NaI-based normal database or our newly defined CZT normal database.

## Methods

### Study sample

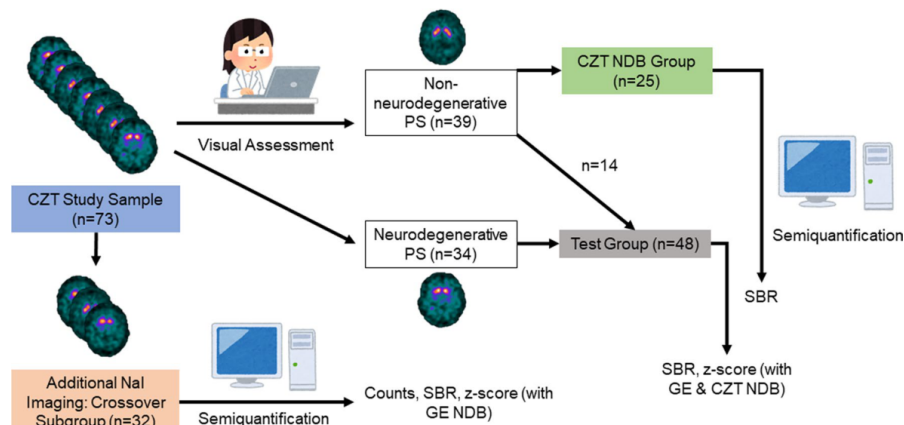
Seventy-three subjects were prospectively included (46 males, 27 females; median age, 67 years, interquartile range [IQR], 61 to 75 years; range, 25 to 83 years) who underwent  $^{123}\text{I}$ FP-CIT SPECT in our center from March 2018 to September 2019 with clinically uncertain neurodegenerative parkinsonian syndrome.

### Image acquisition and reconstruction

Prior to injection of  $^{123}\text{I}$ FP-CIT, subjects were administered a single dose of 600 mg sodium perchlorate solution for thyroid blockage.  $^{123}\text{I}$ FP-CIT (median, 180 MBq; IQR, 177 to 185 MBq) was injected intravenously. SPECT data acquisition started 3.4 h (IQR, 3.1 to 3.8 h) after tracer injection. This time point was chosen to guarantee that subjects could be included in the crossover subgroup as well, still fitting into the EANM guideline's recommended time frame [12].

Imaging was performed in all patients using a general purpose two-head SPECT system equipped with CZT detectors and a wide-energy high-resolution (WEHR) collimator (Discovery<sup>TM</sup> NM/CT 670 CZT, GE Healthcare). Images were acquired with sixty views per detector à 30 s in 3° steps over a 360° orbit, 128 × 128 × 120 matrix and zoom of 1.33. The photo peak was set to 159 keV ± 5%. Overall acquisition time was 30 min. Patient-detector distance was minimized manually. For SPECT image reconstruction, a Xeleris workstation running DaTQUANT v1.0 (GE Healthcare) was used. Scans were reconstructed with a 128 × 128 × 128 Matrix (3.323 mm pixel size of an isotropic voxel) and by using the OSEM algorithm with default parameters (2 iterations and 10 subsets with a Butterworth filter with a cut-off of 0.6 cycles/cm and power 10) and Chang attenuation correction ( $\mu = 0.12/\text{cm}$ ); additional scatter correction was not performed. These reconstruction parameters were chosen with regard to the used presets of the manufacturer's NDB and to ensure high comparability.

For evaluating the SBR and z-score differences, and, thus, diagnostic findings between both NaI and CZT cameras, 32 out of the 73 subjects agreed to undergo additional imaging on the same day with a comparable conventional NaI-based system (Discovery<sup>TM</sup> NM/CT 670 DR, GE Healthcare). Acquisition and reconstruction parameters were identical for the NaI system. Individuals with imaging on both camera systems were labeled as "crossover group". Subsequent SPECT imaging with the CZT and NaI system was performed in a randomized order to account for photon decay. By chance, half of the crossover group was first scanned with the CZT system ( $n = 16$ ) and the other half with the NaI system ( $n = 16$ ). When imaging subjects on the CZT camera first, there



**Fig. 1** Flowchart of study design and composition of subgroups

I error rate [23]. Discordances between visual rating and z-scores of each database were also assessed with McNemar's test. The performance of putaminal z-score using the CZT NDB to identify individuals with neurodegenerative PS was examined by receiver operating characteristic (ROC) analysis. Optimal cut-off for differentiation between non-neurodegenerative and neurodegenerative PS was determined from ROC analyses by maximization of Youden's index  $J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$ .

## Results

### Study sample

Age and gender proportions of the respective subgroups are summarized in Table 1.

### Crossover comparison CZT vs. NaI

The crossover group of 32 subjects who underwent additional imaging on the NaI-based system was by chance evenly split into 16 individuals visually assessed as non-neurodegenerative PS and 16 individuals visually assessed as neurodegenerative PS. In the visual rating of the 64 images (one CZT and one NaI image per subject), the two independent readers disagreed on 4 images (6%). These images belonged to the same two patients with their respective CZT and NaI scan. Thus, discrepant consensus was caused by borderline findings in these cases and not due to a different visual impression between the two cameras. The images in question were re-evaluated in a joint reading session to reach consensus.

Median total counts with the CZT camera were 2,093,800 (IQR, 1,883,091 to 2,507,879; range, 1,392,551–3,422,141) vs. 1,543,868 with the NaI system (IQR,

**Table 1** Age and gender balance of the individuals in all subgroups. Age difference between the NDB and test group was not significant (Mann–Whitney  $U$  test,  $p = 0.93$ )

	Count	Median age (IQR)	Proportion female
Total sample	73	67 (61 to 75)	0.37 (27/73)
Non-neurodegenerative PS	39	71 (60 to 75)	0.41 (16/39)
Neurodegenerative PS	34	67 (62 to 75)	0.32 (11/34)
Crossover group	32	67 (57 to 77)	0.38 (12/32)
Non-neurodegenerative PS	16	68 (59 to 78)	0.50 (8/16)
Neurodegenerative PS	16	66 (54 to 77)	0.25 (4/16)
CZT NDB group	25	67 (64 to 75)	0.52 (13/25)
Test group	48	67 (60 to 76)	0.29 (14/48)
Non-neurodegenerative PS	14	73 (56 to 77)	0.21 (3/14)
Neurodegenerative PS	34	67 (62 to 75)	0.32 (11/34)

1,370,914–1,783,839; range, 1,104,400–2,967,721), resulting in a median difference of 561,812 counts (IQR, 424,897–697,739; range, –102,752–1,213,658; Wilcoxon signed-rank test,  $p < 0.001$ ). However, median counts in the background VOI were similar for both cameras with 69,272 (IQR, 57,875 to 82,101; range, 48,754–129,215) for CZT vs. 71,190 (IQR, 57,582–87,412; range, 35,060–142,547) for NaI. The median difference of CZT vs. NaI was -570 counts which was not statistically significant (IQR, –9,870–8,680; range, –21,136–14,847; Wilcoxon test signed-rank,  $p = 0.61$ ).

A median of 29,571 (IQR, 18,387–36,572; range, 11,993–71,578) counts was registered in the putaminal VOI by the CZT system, compared to 31,739 (IQR, 21,205–39,053; range, 14,106–74,113) counts by the NaI system. This resulted in a median difference of 2,324 less counts in the CZT system compared to NaI (IQR, –5,454–961; range, –8,312–4,531;  $p=0.002$ ). Regarding putaminal SBR, CZT measured a lower median value of 2.03 (IQR, 1.02–2.74; range, 0.99–4.12) than NaI with 2.35 (IQR, 1.38–2.98; range, 0.88–4.14), resulting in a median difference of –0.23 (IQR, –0.45 to –0.06; range, –0.73–0.49;  $p=0.001$ ). SBR differences between the two camera systems are illustrated in Fig. 2.

A median putaminal z-score of –0.61 (IQR, –3.46–1.33; range, –4.78–3.40) using the GE NDB was calculated for the crossover group's data of the CZT system, –0.51 (IQR, –2.69–1.69; range, –4.39–4.44) for the NaI system. The resulting median difference of the CZT vs. NaI camera systems was –0.46 (IQR, –0.94 to –0.04; range, –1.68–1.43;  $p=0.011$ ).

When correlating these z-scores with the visual assessment for neurodegenerative PS (putaminal z-score < –2), there were 7 discordant findings in 6 subjects who were imaged on both systems. For the CZT system, 3 discordant cases could be identified (McNemar's test,  $p=0.57$ ), and 4 discordant cases for the NaI system ( $p=0.71$ ). For one subject, the z-scores of both systems showed discordance with the visual rating, the other discordant cases were either exclusive to the NaI or CZT system.

This discrepancy between both camera systems was not significant ( $p=1.0$ ). For reference, when comparing the visual rating of CZT scans with the CZT z-scores using its dedicated CZT NDB instead of the GE NDB, there were no discordant findings among the 32 subjects of the crossover group.

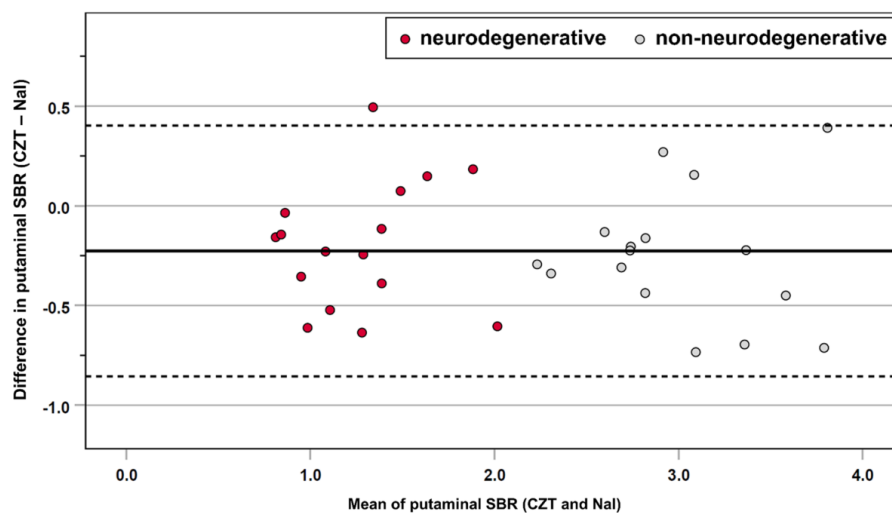
#### CZT NDB group vs. test group for CZT scans: SBR analysis

In the CZT NDB group, median putaminal SBR was 2.9 (IQR, 2.6 to 2.9; range, 2.3–4.0). For the 14 individuals with non-neurodegenerative PS in the test group, it was 2.72 (IQR, 2.3–3.1; range, 2.1–3.3) whereas the 34 subjects with neurodegenerative PS had a median putaminal SBR of 1.25 (IQR, 0.9–1.6; range, 0.7–2.9).

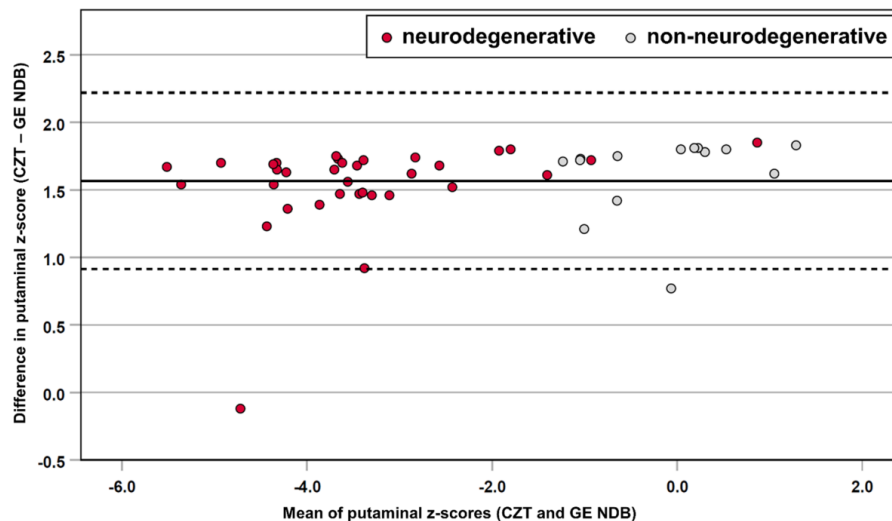
#### Test group for CZT scans: z-score analysis

When calculating the z-score for CZT scans by using the CZT NDB for the non-neurodegenerative PS subjects in the test group, the median z-score of the putamen was –0.79 (IQR, –1.7 to –0.4; range, –2.1–0.37). The neurodegenerative PS subjects had a median putaminal z-score of –4.36 (IQR, –5.0 to –3.7; range, –6.4 to –0.1).

Using the GE NDB for CZT scans, the median putaminal z-score was 0.63 (IQR, –0.2–1.3; range, –0.4–2.2) for the individuals with non-neurodegenerative PS and –2.79 (IQR, –3.5 to –2.0; range, –4.8–1.8) for the subjects with neurodegenerative PS. Z-score differences between both databases are illustrated in Fig. 3. The



**Fig. 2** Bland–Altman plot for putaminal SBR between the CZT and NaI camera system in the crossover group. Subjects visually rated as neurodegenerative PS are indicated by red dots, subjects visually rated as non-neurodegenerative PS by gray dots



**Fig. 3** Bland–Altman plot for putaminal z-scores using the CZT NDB and GE NDB, respectively. Subjects visually rated as neurodegenerative PS are indicated by red dots, subjects visually rated as non-neurodegenerative PS by gray dots

outlier with a mean CZT and GE NDB putaminal z-score of  $-4.7$  represents a subject with advanced neurodegenerative PS at the young age of 35 years, confirmed by clinical follow-up. The misalignment with the other cases can be attributed to the age characteristic of the CZT NDB cohort and the consequent failure of age correction. The second case worth highlighting is a subject whose mean putaminal z-score was 0.9, but who was visually assessed as “neurodegenerative PS” due to a distinct reduction of DAT density in the left putamen (rightmost red dot in Fig. 3). Diagnosis of neurodegenerative PS was confirmed by clinical follow-up.

Calculating the difference between the putaminal z-scores of both normal databases resulted in the median of 1.68 (IQR, 1.5–1.7; range,  $-0.1$ –1.9; Wilcoxon signed-rank test,  $p < 0.001$ ). Table 2 summarizes the z-scores using the CZT NDB and GE NDB for CZT scans and the resulting absolute differences for the putamen.

#### Visual rating vs. semiquantification: Discordant cases

Separating subjects of the test group with neurodegenerative PS from individuals with non-neurodegenerative PS by means of visual rating and semiquantification (putaminal z-score  $< -2$ ) resulted in 11 discordant findings. These discordant findings occurred in 9 of 48 subjects for both CZT NDB and GE NDB in their CZT-derived data (Tables 3 & 4). When using CZT NDB, there was a total

**Table 2** Z-scores of the CZT NDB and GE NDB for CZT scans and their absolute difference for the putamen ( $n = 48$ )

z-score	Median	Range	IQR
CZT NDB	$-3.84$	$-6.4$ to $0.4$	$-4.6$ to $-1.7$
GE NDB	$-2.46$	$-4.8$ to $2.2$	$-3.1$ to $-0.1$
Absolute difference	$1.68$ ( $p < 0.001$ )	$-0.1$ to $1.9$	$1.5$ to $1.7$

**Table 3** Crosstab comparing the visual rating in the test group to putaminal z-scores with the CZT NDB and GE NDB

Visual rating	CZT NDB		GE NDB	
	z-score $\geq -2$	z-score $< -2$	z-score $\geq -2$	z-score $< -2$
Normal	13 (27%)	1 (2%)	14 (29%)	0
Abnormal	2 (4%)	32 (67%)	8 (17%)	26 (54%)

of 3 discordant cases among 48 subjects compared to the visual rating (6%, McNemar’s test,  $p = 0.63$ ). For the GE NDB, the total was 8 of 48 (17%,  $p = 0.004$ ). One of these discordant cases was exclusive to the CZT NDB, 6 to the GE NDB, and 2 occurred for both NDB. This discrepancy between both NDB was not significant ( $p = 0.07$ ).

Furthermore, it is worth noting that 3 of the 9 subjects with discordant findings were part of the crossover group. The discordant findings of these 3 individuals only

**Table 4** Comparison of CZT NDB and GE NDB z-scores along with visual rating for the putamen in the test group ( $n=48$ );  $p$  values were calculated by using McNemar's test

	CZT NDB vs. visual	GE NDB vs. visual	CZT NDB vs. GE NDB
Discordant cases	3 ( $p=0.63$ )	8 ( $p=0.004$ )	1 vs. 6 ( $p=0.07$ )

occurred when using the GE NDB on their CZT scans. However, when applying the GE NDB on their NaI-based data, two of them had z-scores of -2.04 and -3.1, respectively, which was in line with the visual rating of neurodegenerative PS. The other subject's z-score was -1.72 and remained in contrast to their visual rating as neurodegenerative PS, even for their NaI scan with the GE NDB. In all 9 individuals with discordant findings, clinical follow-up > 24 months after [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT confirmed the visual assessment. Figure 4 illustrates one case with discordant findings.

#### ROC analysis

ROC analysis showed a high performance in the test group for the CZT NDB's putaminal z-scores for the identification of subjects with neurodegenerative PS (Fig. 5). Area under the ROC curve for the CZT NDB was 0.968 (standard error, 0.26; 95% CI, 0.917 – 1.0). Optimal putaminal z-score cut-off for the CZT NDB was -2.15 with a sensitivity of 94.1% (95% CI 80.3% – 99.3%) and specificity of 100% (95% CI 76.8% – 100%).

#### Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the difference in semiquantification of CZT [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT data with a commercial NaI-based GE normal database versus a prospectively created CZT normal database. Our primary finding was that the CZT NDB enables superior performance compared to the GE NDB for CZT brain SPECT scans. This resulted in a lower number of discordant cases in correlation to the visual rating (3 vs. 8 out of 48 subjects). Consequently, discordance between CZT-derived putaminal z-scores and visual rating was not significant ( $p=1.0$ ), while the use of the GE NaI-derived NDB led to significant inconsistencies ( $p=0.008$ ).

In theory, the comparison of two ideal databases NDB1 and NDB2, represented by mean SBR ( $M1$ ;  $M2$ ) and standard deviation ( $SD1$ ;  $SD2$ ), can be expressed as difference of the respective z-scores, i.e.

$$z_2 - z_1 = \frac{(SBR - M_2)}{SD_2} - \frac{(SBR - M_1)}{SD_1}$$

which translates to the following expression for a given value of SBR:

$$z_2 = \frac{SD_1}{SD_2} \cdot z_1 + \frac{(M_1 - M_2)}{SD_2}$$

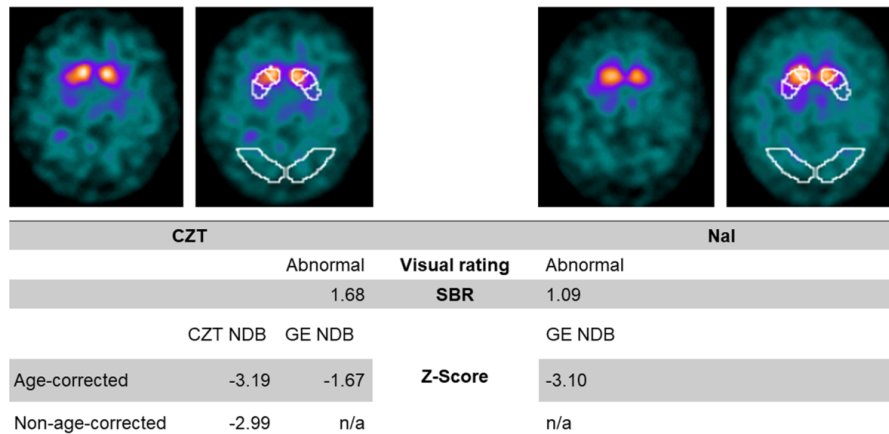
Therefore, both z-scores are directly proportional to each other. Comparing two different cameras, mean SBR values are clearly different ( $M1 \neq M2$ ) since they are highly dependent on various biological and camera-related factors. However, the variability is in a first approximation comparable in both databases ( $SD1 \approx SD2$ ). It represents between-subject variability and, consequently, is more or less independent of the camera type. This means the two databases only differ by a constant:

$$z_2 \approx z_1 + \frac{(M_1 - M_2)}{SD_2}$$

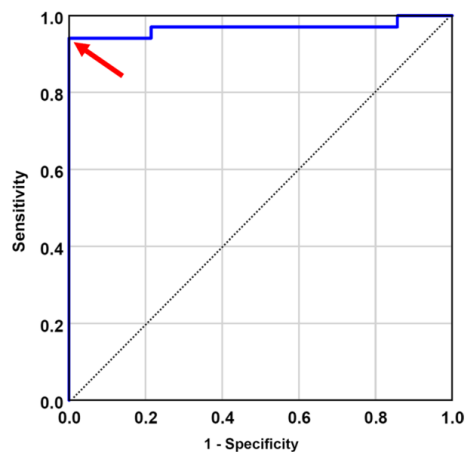
DaTQUANT does not provide the exact characteristics (mean and standard deviation) necessary for the calculation of this constant. Nevertheless, the consistent median difference of 1.68 (IQR, 1.5 to 1.7;  $p < 0.001$ ) between our two NDB infers a measured approximation of the constant. Our findings suggest that the establishment of a CZT-derived NDB achieves semiquantitative values more in line with the visual rating of [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT images acquired on a CZT-based camera system.

Most likely, the higher consistency of these cameras with a CZT NDB is based on the difference in SBR values compared to a conventional NaI-based system. Using a crossover comparison of both camera systems, the CZT-based system registered more total counts compared to the NaI system, due to the higher sensitivity of the WEHR collimator of the CZT camera (85 cps/MBq for  $^{99m}\text{Tc}$ ) compared to the low-energy high-resolution (LEHR) collimator of the NaI system (74 cps/MBq for  $^{99m}\text{Tc}$ ). Counts in the background VOI, however, were similar for both systems. Surprisingly, a significantly lower median count rate in the putamen of 2,375 (CZT 29,571 vs. NaI 31,739,  $p=0.002$ ) was read out by DaTQUANT for the CZT camera. Consequently, putaminal SBR of the CZT camera (median, 2.03) was lower by a median of -0.23 than the SBR of the NaI camera (2.35;  $p=0.001$ ).

This effect can be attributed to the different characteristics of the WEHR collimator compared to the LEHR collimator. According to the manufacturer's datasheet, the WEHR collimator of the CZT system has a higher septal penetration than the LEHR collimator of the NaI camera (0.55% vs. 0.3% for  $^{99m}\text{Tc}$ ).  $^{123}\text{I}$  partially emits high-energy photons, which are usually filtered by the



**Fig. 4** FP-CIT SPECT images of a 65-year-old male first acquired on a NaI (right) and directly afterward on a CZT (left) system. The subject was visually rated as a neurodegenerative PS. For the CZT data, z-scores calculated with the CZT NDB corresponded with the visual assessment, whereas the utilization of the GE NDB resulted in discordance. Semiquantitative results of the NaI system were in line with the visual rating



**Fig. 5** Blue ROC curve for the test group's putaminal z-scores of the CZT NDB to classify neurodegenerative vs. non-neurodegenerative PS (reference: visual rating). The dotted line serves as reference line. The optimal putaminal z-score cut-off for the CZT NDB ( $-2.15$ ; Youden's index  $J=0.94$ ) is marked with a red arrow

LEHR collimator. Having a higher septal penetration in the CZT system, these photons might cause scatter effects. This can result in an elevated background signal compared to subcortical structures and, therefore, to a reduced signal-to-noise ratio. Narrowing the energy window's width or usage of triple energy window scatter

correction might be possible solutions to mitigate these effects. Another option would be the usage of a medium-energy high-resolution sensitivity (MEHRS) collimator. As shown in a study by Ito et al. [24], this collimator demonstrated an improved scatter-signal removal and superior high-energy resolution on  $^{123}\text{I}$  imaging with a CZT camera in comparison to a low-medium-energy general purpose (LMEGP) collimator of a NaI system.

In turn, the SBR difference between the two detector systems leads to discrepancies in the subsequent semi-quantification steps. When comparing the z-scores of the two databases, the usage of the CZT NDB produced consistently lower z-scores with a median absolute difference of 1.68 to the GE NDB.

Crossover comparison between the CZT and NaI system with our small sample size of 32 subjects identified discordance in 6 subjects when using the GE NDB in correlation to the visual assessment of neurodegenerative PS. All discordant cases had a false-negative outcome (abnormal scan vs. putaminal z-score  $\geq -2$ ), whereas the  $^{123}\text{I}$ FP-CIT SPECT data of the CZT system in combination with its dedicated CZT NDB showed a complete alignment with the visual rating. However, it is worth noting that the putaminal z-score from the CZT NDB produced one false positive result compared to the visual reading in an 80-year-old male. The two readers categorized his scan as normal, and his symptoms were confirmed as non-neurodegenerative by clinical follow-up. Yet, his CZT-based putaminal z-score was  $-2.09$ . In comparison, the subject's z-score calculated when using the



GE NDB was -0.38. The case underlines our initial statement that semiquantification should only be considered as a complementary tool to the visual interpretation of the [<sup>123</sup>I]FP-CIT scan, especially in patients with borderline z-scores close to the pathological threshold.

To improve performance of semiquantification when working with the GE NDB on CZT-derived [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT data, increasing the cut-off for the putaminal z-score to -0.5 can be considered. This number derives from the consistently higher z-scores calculated with the GE NDB (median difference of 1.68 between both NDB). Based on these findings, an increase in the cut-off could prove as a viable option when establishing a dedicated CZT NDB does not seem feasible.

The present study had the following limitations: First, the size of our CZT NDB with 25 individuals was rather limited. However, according to a study by Schmitz-Steinkrüger et al. [22], normal databases for [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT should be comprised of at least 25 to 30 subjects to warrant a reliable performance of semiquantification. When increasing the size beyond 40, diminishing returns in accuracy were reported. Hence, the lack of statistical significance in regard to discordance between the CZT NDB and GE NDB use is more likely caused by the limited size of our test group with 48 subjects. Second, to evaluate the effects of age correction on semiquantification of our data, we also intended to compare the z-scores between the CZT and GE NDB. However, this was not possible since DaTQUANT does not provide the option to turn off age correction during semiquantification. Nevertheless, we assume that the intra-subject factor of the used NDB does not interact with the between-subject factor age or the z-score. Finally, our normal database was established by using data of subjects who underwent [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT in cases of clinically uncertain PS. External physicians referred these patients to our center, and their clinical diagnosis after further follow-up served as standard of truth in this study. The referring physicians were not blinded for the results of the [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT which might have led to bias in their diagnosis and, consequentially, an overestimation in the performance of putaminal SBR.

## Conclusion

Our findings suggest that a camera-specific CZT-derived normal database improves concordance between semiquantification of [<sup>123</sup>I]FP-CIT CZT SPECT data with visual assessment of the DAT status compared to a NaI-based databases used in CZT scanners. The CZT-specific z-scores account for down-scatter effects by the high-energy photons of <sup>123</sup>I with the different CZT collimators. Therefore, usage of a dedicated CZT normal

database should be preferred when performing [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT on cameras equipped with general purpose CZT detectors.

## Abbreviations

CZT	Cadmium zinc telluride
DAT	Dopamine transporter
[ <sup>123</sup> I]FP-CIT	N-ω-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-I-123-iodophenyl) nortropine
IQR	Interquartile range
NDB	Normal database
PS	Parkinsonian syndrome
SBR	Specific binding ratio
SPECT	Single-photon emission computed tomography
VOI	Volume of interest

## Acknowledgements

Not applicable.

## Author contributions

FT contributed to the data acquisition, data analysis, interpretation of study results, and manuscript drafting. FS contributed to data acquisition, and data analysis. JMMR contributed to study concept and design, data analysis, interpretation of study results, and manuscript drafting. CW contributed to interpretation of study results and substantial revision of manuscript. SB contributed to interpretation of study results and substantial revision of manuscript. WB contributed to interpretation of study results and substantial revision of manuscript. HA contributed to interpretation of study results and substantial revision of manuscript. CL contributed to study concept and design, the data analysis, interpretation of study results, and manuscript drafting. IS contributed to data analysis, interpretation of study results, and manuscript drafting. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Availability of data and materials

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

Informed consent for the prospective analysis of the clinical sample was obtained from all patients after approval of the study by the ethics review board of the general medical council of the state of Berlin, Germany (reference number EA1/017/18). All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the ethics review board of the general medical council of the state of Berlin, Germany, and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

### Consent for publication

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany. <sup>2</sup>Berlin Institute of Health (BIH) at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

Received: 3 January 2023 Accepted: 12 March 2023

Published online: 22 March 2023

## References

- Ghambir SS, Berman DS, Ziffer J, et al. A novel high-sensitivity rapid-acquisition single-photon cardiac imaging camera. *J Nucl Med*. 2009;50:635–43.
- Erlandsson K, Kacperski K, van Gramberg D, Hutton BF. Performance evaluation of D-SPECT: a novel SPECT system for nuclear cardiology. *Phys Med Biol*. 2009;54(9):2635–49.
- Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med*. 2012;53(12):1897–903.
- Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, Burger IA, Pazhenkottil AP, Treyer V, Valenta I, von Schulthess P, Nkoulou R, Wyss CA, Kaufmann PA. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semiconductor detector technique: first clinical validation. *Eur J Nucl Mol Imag*. 2010;37:773–8.
- Duval WL, Croft LB, Ginsberg ES, Einstein AJ, Guma KA, George T, et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:847–57.
- Oddstig J, Hedeer F, Jögi J, Carlsson M, Hindorf C, Engblom H. Reduced administered activity, reduced acquisition time, and preserved image quality for the new CZT camera. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:38–44.
- Agostini D, Marie P, Ben-Haim S, et al. Performance of cardiac cadmium-zinc-telluride gamma camera imaging in coronary artery disease: a review from the cardiovascular committee of the European Association of nuclear medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:2423–32.
- Morelle M, Bellevre D, Hossein-Foucher C, Manrique A, Bailliez A. 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;27:1261–9.
- Goshen E, Beilin L, Stern E, Kenig T, Goldkorn R, Ben-Haim S. Feasibility study of a novel general purpose CZT-based digital SPECT camera: initial clinical results. *EJNMMI Phys*. 2018;5:6.
- Desmonts C, Bouthiba MA, Enilorac B, Nganoa C, Agostini D, Aide N. Evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera: comparison with a dual-head angler camera and first clinical images. *EJNMMI Phys*. 2020;7:18.
- Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:266–72.
- Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(8):1885–912.
- Van Laere K, Everaert L, Annemans L, Gonce M, Vandenberghe W, Vander BT. The cost effectiveness of [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT imaging in patients with an uncertain clinical diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1367–76.
- Tossici-Bolt L, Dickson JC, Sera T, Booij J, Asenbaun-Nan S, Bagnara MC, et al. [<sup>123</sup>I]FP-CIT ENC-DAT normal database: the impact of the reconstruction and quantification methods. *EJNMMI Phys*. 2017;4:8.
- Soderlund TA, Dickson JC, Prvulovich E, Ben-Haim S, Kemp P, Booij J, et al. Value of semiquantitative analysis for clinical reporting of [<sup>123</sup>I]-2-beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)nortropane SPECT studies. *J Nucl Med*. 2013;54:714–22.
- Badivas K, Molyvda E, Iakovou I, Tsolaki M, Psarrakos K, Karatzas N. SPECT imaging evaluation in movement disorders: far beyond visual assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:764–73.
- Tatsch K, Poepperl G. Quantitative approaches to dopaminergic brain imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(1):27–38.
- Oliveira FPM, Faria DB, Costa DC, Castelo-Branco M, Tavares J. Extraction, selection and comparison of features for an effective automated computer-aided diagnosis of Parkinson's disease based on [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1052–62.
- Kaasinen V, Vahlberg T. Striatal dopamine in Parkinson disease: a meta-analysis of imaging studies. *Ann Neurol*. 2017;82:873–82.
- GE healthcare. DaTQUANT white paper. 2014.
- Lee JW, Song YS, Kim H, Ku BD, Lee WW. Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) do not have early Parkinson's disease: analysis of the PPMI data. *PLoS ONE*. 2021;16(2): e0246881.
- Schmitz-Steinkrüger H, Lange C, Apostolova I, Amthauer H, Lehnert W, Klutmann S, Buchert R. Impact of the size of the normal database on the performance of the specific binding ratio in dopamine transporter SPECT. *EJNMMI Phys*. 2020;7(1):34.
- Pembury Smith MQR, Ruxton GD. Effective use of the McNemar test. *Behav Ecol Sociobiol*. 2020;74:133.
- Ito T, Matsusaka Y, Onoguchi M, Ichikawa H, Okuda K, Shibutani T, Shishido M, Sato K. Experimental evaluation of the GE NM/CT 870 CZT clinical SPECT system equipped with WEHR and MEHRs collimator. *J Appl Clin Med Phys*. 2021;22:165–77. <https://doi.org/10.1002/acm2.13158>.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

Thiele F, Schau F, Rogasch JMM, Wetz C, Bluemel S, Brenner W, Amthauer H, Lange C, Schatka I. Same same but different: dopamine transporter SPECT on scanners with CZT vs. NaI detectors. *EJNMMI Res.* 2023;13(1):24. (IF 3,434)

Rogasch JMM, Metzger G, Preisler M, Galler M, Thiele F, Brenner W, Feldhaus F, Wetz C, Amthauer H, Furth C, Schatka I. ChatGPT: Can You Prepare My Patients for [18F]FDG PET/CT and Explain My Reports? *J Nucl Med.* 2023;64(12):1876-1879. (IF 11,082)

Doll C, Bigus S, Hofmann E, Mrosk F, Steffen C, Thiele F, Voss J, Kreutzer K, Amthauer H, Heiland M, Koerdt S. Sentinel lymph node biopsy in recurrent or secondary oral squamous cell carcinoma after previous neck dissection. *Oral Oncol.* 2023;145:106494. (IF 5,972)

Siefert J, Kaufmann J, Thiele F, Walter-Rittel T, Rogasch J, Biesen R, Burmester GR, Amthauer H, Schneider U, Furth C. Performance of Deauville Criteria in [18F]FDG-PET/CT Diagnostics of Giant Cell Arteritis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(1):157. (IF 7,242)

### *Kongressbeiträge*

Thiele F, Rogasch JM, Lange C, Schäfer W, Eßer J, Großer OS, Amthauer H. Semi-Quantitation in DaTSCAN SPECT: Preliminary Results of a Prospective Comparison of Cadmium Zinc Telluride (CZT) and Sodium Iodide (NaI) Detectors. EPoster at the 32<sup>nd</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM'19), Barcelona, Spain, October 12-16, 2019.

Rogasch J, Thiele F, Lange C, Schäfer W, Eßer J, Großer OS, Amthauer H. Semi-quantitation in DaTSCAN SPECT: Preliminary results of a prospective comparison of cadmium zinc telluride (CZT) and sodium iodide (NaI) detectors. *Nuklearmedizin.* 2019;58(02):161.

## Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die tatkräftige Unterstützung aller Beteiligten nicht denkbar gewesen. Beginnend gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer, der dieses Promotionsvorhaben erst ermöglicht hat und in dem mehrjährigen Prozess immer mit Geduld und Aufgeschlossenheit ein offenes Ohr für meine Belange hatte.

Des Weiteren richtet sich mein außerordentlicher Dank an Herrn PD Dr. med. Julian M. M. Rogasch sowie Frau PD Dr. med. Imke Schatka und Dr. rer. medic. Catharina Lange. Ihr wertvoller Input, die konstruktiven fachlichen Diskussionen und ihre stetige Motivation haben dieser Dissertation maßgeblich Form verliehen und mich nachhaltig in meinem wissenschaftlichen Arbeiten geprägt.

Auch meinen geschätzten ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Nuklearmedizin sowie dem gesamten MTR-Team, die sich maßgeblich beim Studieneinschluss verdient gemacht haben und mit denen ich gerne den gemeinsamen Arbeitsalltag bestreite, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Abschließend geht mein persönlicher Dank an meine Verlobte und meine Familie, die mich auf dem langen Weg zur Promotion begleitet und emotional unterstützt haben.