

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Die Rolle der Texturanalyse in der
Computertomographie zur Beurteilung der
Krankheitsaktivität bei Patienten mit Multiplem Myelom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Krieg, Eva-Maria

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. S. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 17.08.2023

Meinen Eltern und Großeltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Epidemiologie.....	9
1.2	Ätiologie.....	9
1.3	Symptome.....	10
1.4	Vorstufen des Multiplen Myeloms	11
1.4.1	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	11
1.4.2	Smouldering Myeloma	11
1.4.3	Solitäres Plasmozytom.....	13
1.5	Diagnostik	13
1.5.1	Laborparameter	14
1.5.2	Knochenmarkhistologie	16
1.5.3	Bildgebung	16
1.6	Texturanalyse.....	21
1.6.1	Definition	21
1.6.2	Anwendungsgebiete.....	22
1.7	Stadieneinteilung	24
1.7.1	Stadieneinteilung nach Salmon und Durie.....	25
1.7.2	Internationale Staging System und Revised Internationale Staging System.....	26
1.8	Therapie.....	27
1.9	Fragestellung	28
2	Material und Methoden	30
2.1	Studiendesign.....	30
2.2	Patientengruppe	30
2.3	CT-Protokoll.....	33
2.4	Auswertung und Nachbearbeitung der Dual-Energy-CT-Bilder.....	33
2.4.1	Bildgewinnung und Segmentierung	34
2.4.2	Merkmalsextraktion und Merkmalsselektion.....	37
2.4.3	Referenzstandard	42
2.5	Statistische Auswertung	43
3	Ergebnisse	44
3.1	Patientenkollektiv	44
3.2	Merkmalsverteilung der ermittelten CT-Texturmerkmale.....	44

3.3	Korrelation zwischen einer Myelomknochenerkrankung und ermittelten CT- Texturmerkmalen.....	44
3.4	Korrelation des Myelomstadium nach Salmon und Durie und ermittelten CT- Texturmerkmalen.....	46
3.5	Korrelation des Kappa/Lambda-Quotienten und ermittelten CT- Texturmerkmalen.....	47
3.6	Korrelation der Freien Leichtketten im Serum und ermittelten CT- Texturmerkmalen.....	49
4	Diskussion.....	52
4.1	Hintergrund dieser Studie.....	52
4.2	Ziele und Bedeutung der Texturanalyse	52
4.3	Einordnung der Studie in die Literatur	53
4.4	Korrelation der CT-Texturmerkmale mit der Krankheitsaktivität beim Multiplen Myelom	55
4.4.1	Myelomknochenerkrankung	55
4.4.2	Stadieneinteilung nach Salmon und Durie.....	56
4.4.3	Kappa-Lambda-Quotient	56
4.4.4	Freie Leichtketten im Serum.....	56
4.5	Limitationen	57
4.5.1	Allgemeine Limitationen der Texturanalyse.....	57
4.5.2	Limitationen dieser Studie	59
4.6	Ausblick	60
5	Zusammenfassung.....	61
6	Literaturverzeichnis.....	63
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	72
8	Veröffentlichungen.....	73
9	Danksagung.....	74

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
β	Beta Coefficient
BWK	Brustwirbelkörper
CI	Confidence Intervall
CR	Complete Response
CRAB	Hypercalcaemia, Renal failure, Anemia, Bone disease
CT	Computertomographie
CTTA	CT-Texturanalyse
DCE-MRI	Dynamic contrast-enhanced MRI
DECT	Dual-Energy CT
DWI	Diffusion-weighted Imaging
DW-MRI	Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
Exp β	Exponentiated Beta Value
FDG	Fluorodesoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	Free Light Chain
FOV	Field of View
g/dl	Gramm pro Deziliter
GLCM	Gray-level-co-occurrence-matrix
GLDM	Gray-level dependence matrix
GLRLM	Gray-level-run-length-matrix
GLSZM	Gray-level size zone matrix
HU	Hounsfield Unit
IgA	Immunglobulin A

IgG	Immunglobulin G
IL6	Interleukin-6
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
KI	Konfidenzintervall
kV	Kilovolt
kVp	Peak Kilovoltage
LDH	Laktatdehydrogenase
LWK	Lendenwirbelkörper
mAs	Milliampersekunde
MBD	Myeloma Bone Disease
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiple Myelom
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
NGTM	Neighboring Gray Tone Difference Matrix
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	Partial Response
PD	Progressive Disease
ROI	Region of Interest
R-ISS	Revised International Staging System
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROC	Receiver Operating Characteristic
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
SFLC	Serum Free Light Chain
SD	Stable Disease
SD	Standardabweichung

u.a.	unter anderem
VOI	Volume Of Interest
VGPR	Very Good Partial Remission
WBLD-MDCT	Whole-body low-dose multidetector CT

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Diagnosekriterien des Multiplen Myeloms und verwandten Plasmazellerkrankungen (Modifiziert nach Rajkumar et al., 2014) 13
- Abbildung 2: Serumproteinelektrophorese beim gesunden Patienten (links) und bei Patienten mit Multiplem Myelom (rechts) (Modifiziert nach Goldschmidt et al., 2003). 15
- Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Funktionsweise einer Dual-Energy-Computertomographie (Modifiziert nach Lam et al., 2015) 19
- Abbildung 4: Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenselektion 31
- Abbildung 5: Sagittale Darstellung des axialen Skeletts mittels nativem DECT im Knochenfenster (links) und nach Erstellung einer Knochenmarkssegmentierungskarte (rechts). Eigene Abbildung, nicht publiziert. 35
- Abbildung 6: Koronare Darstellung des axialen Skeletts mittels nativem DECT im Knochenfenster (links) und nach Erstellung einer Knochenmarkssegmentierungskarte (rechts). Eigene Abbildung, nicht publiziert. 36
- Abbildung 7: Transversale Darstellung des axialen Skeletts mittels nativem DECT im Knochenfenster (oben) und nach Erstellung einer Knochenmarkssegmentierungskarte (unten). Eigene Abbildung, nicht publiziert. 37
- Abbildung 8: Sagittale Darstellung des axialen Skeletts nach Erstellung einer Knochenmarkssegmentierungskarte und nach manueller Segmentierung von BWK 10 bis LWK 5. Eigene Abbildung, nicht publiziert. 39
- Abbildung 9: Darstellung der Texturmerkmale 1. Ordnung „10th percentile“, „Mean“, „Minimum“ und dem Merkmal höherer Ordnung „Run Variance (GLRLM)“ bei Patienten mit und ohne Osteolysen. Diese Texturmerkmale erwiesen sich als signifikant erhöht bei Patienten mit Osteolysen. Eigene Abbildung, nicht publiziert. 45
- Abbildung 10: Darstellung der drei Myelomstadien nach Salmon und Durie. Die Merkmale 1. Ordnung „10th percentile“, „90th percentile“ und „Median“ zeigten sich im Stadium 1 als signifikant niedriger verglichen zu den Stadien 2 und 3. Das Merkmal 2. Ordnung „Cluster Prominence (GLCM)“ war signifikant erhöht (Modifiziert Reinert et al., 2021). 47
- Abbildung 11: Darstellung der Texturmerkmale „Sum Entropy (GLCM)“, „High Gray Level Run Emphasis (GLRLM)“ und „Run Variance (GLRLM)“ bei Patienten mit normwertigem und erhöhtem Kappa/Lambda-Quotienten. Bei Patienten mit erhöhtem K/L-Quotient, zeigten sich die Texturmerkmale „Sum Entropy (GLCM)“ und „High Gray Level Run Emphasis (GLRLM)“ als signifikant erniedrigt. Eigene Abbildung, nicht publiziert. 49
- Abbildung 12: Darstellung der Texturmerkmale „Entropy“, „Inverse Difference (GLCM)“, „Difference Average (GLCM)“ und „Sum Entropy (GLCM)“ bei Patienten mit normwertigen und erhöhten SFLC. Bei Patienten mit

erhöhten SFLC zeigte sich das Texturmerkmal „Inverse Difference (GLCM) als signifikant erhöht, die Texturmerkmale „Entropy“, „Difference Average (GLCM)“ und „Sum Entropy (GLCM)“ signifikant erniedrigt. Eigene Abbildung, nicht publiziert. 50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung nach Salmon und Durie (Modifiziert nach Durie and Salmon, 1975).....	26
Tabelle 2:	Prognosefaktoren für das Multiple Myelom und Revised International Staging System (Greipp et al., 2005).....	27
Tabelle 3:	Patientencharakteristika (Modifiziert nach Reinert et al., 2021).....	32
Tabelle 4:	Beschreibung der in dieser Studie ermittelten Texturmerkmale (Modifiziert nach Pyradiomics, 2016).....	41
Tabelle 5:	Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall der Texturmerkmale 1. Ordnung „Mean“, „Minimum“ und „10th percentile“ und dem Merkmal höherer Ordnung „Run Variance (GLRLM)“ bei Patienten mit und ohne Osteolysen und den jeweiligen p-Werten.....	45
Tabelle 6:	Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall der Texturmerkmale „10th percentile“, „90th percentile“, „Median“ und „Cluster Prominence (GLCM)“ und den ermittelten p-Werten gemäß Stadieneinteilung nach Salmon und Durie.	46
Tabelle 7:	Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall der Texturmerkmale „Minimum“, „Sum Entropy (GLCM)“, „Run Variance (GLRLM)“, „High Gray Level Run Emphasis (GLRLM)“, „High Gray Level Run Emphasis (GLRLM)“, „Size Zone Non Uniformity Normalized (GLSZM)“, „Gray Level Non Uniformity Normalized (GLSZM)“ und den ermittelten p-Werten bei Patienten mit normwertigem und erhöhtem Kappa/Lambda-Quotienten. 48	
Tabelle 8:	Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall der Texturmerkmale „Entropy“, „Inverse Difference (GLCM)“, „Difference Average (GLCM)“ und „Sum Entropy (GLCM)“ und den ermittelten p-Werten bei Patienten mit normwertigen und erhöhten SFLC.....	50
Tabelle 9:	Multivariate logistische Regressionsanalyse (Modifiziert nach Reinert et al., 2021).....	51

1 Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine neoplastische Erkrankung, welche mit einer klonalen Proliferation von malignen Plasmazellen im Knochenmark einhergeht und zu den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zählt (Palumbo and Anderson, 2011) (Kyle et al., 2003). Das klinische Erscheinungsbild reicht von asymptomatischen Krankheitsverläufen, die in der Routinediagnostik auffallen, bis hin zu schweren Verläufen mit Niereninsuffizienz, Verlust der physiologischen Knochenmarksfunktion, pathologischen Frakturen, Antikörpermangelsyndrom mit Infektanfälligkeit und weiteren heterogenen Symptomen. Eine möglichst präzise Diagnostik zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs und die Anwendung verschiedener Therapiestrategien spielen für den Verlauf und die Prognose eine wichtige Rolle (Harousseau and Moreau, 2009).

1.1 Epidemiologie

Das Multiple Myelom macht 1% aller Krebserkrankungen und 10% aller bösartigen hämatologischen Erkrankungen aus. Es tritt mit einer Inzidenz von 4 – 6 Fällen pro 100000 Einwohner auf. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 65 – 70 Jahre (Palumbo and Anderson, 2011) (Kyle et al., 2003) (Harousseau and Moreau, 2009) (Kristinsson et al., 2007). Männer sind im Schnitt etwas häufiger betroffen als Frauen, Afroamerikaner ungefähr doppelt so häufig wie Kaukasier (Landgren and Weiss, 2009). Die Anzahl der neu diagnostizierten Myelompatienten ist in den letzten Jahren leicht angestiegen. Diese Zunahme ist einerseits auf den wachsenden Altersdurchschnitt der Gesellschaft, andererseits auf andere Faktoren, wie die bessere Verfügbarkeit von Diagnostik und Gesundheitseinrichtungen zurückzuführen (Kyle et al., 2003).

1.2 Ätiologie

Die genaue Ätiologie des Multiplen Myeloms ist nicht vollständig geklärt (Kumar and Rajkumar, 2018). Während das Multiple Myelom in der Vergangenheit als einzelne Krankheitsentität beschrieben wurde, werden mittlerweile verschiedene Krankheitsentitäten anhand von zytogenetischen Veränderungen definiert. Diese chromosomalen Veränderungen sind sowohl bei den verschiedenen

Behandlungsstrategien als auch zur Einschätzung des klinischen Verlaufs wichtig (Kumar and Rajkumar, 2018). Unterschieden werden dabei primäre genetische Aberrationen und sekundäre genetische Aberrationen. Zu den primären genetischen Aberrationen zählen Trisomien und Translokationen, die den Immunglobulin-Schwerketten-Lokus IgH betreffen. Sekundäre genetische Aberrationen umfassen unter anderem bestimmte Deletionen und RAS-Mutationen (Mikulasova et al., 2017) (Kortum et al., 2016) (Bergsagel and Chesi, 2013).

1.3 Symptome

Die häufigsten Symptome des Multiplen Myeloms werden als CRAB-Kriterien bezeichnet. Sie beinhalten eine Hyperkalzämie (hypercalcemia), Niereninsuffizienz (Renal insufficiency), Anämie (anemia) und Knochenbefall (Bone lesions). Ihnen liegen jeweils unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde, wobei die Infiltration des Knochenmarks durch die malignen Plasmazellen und deren Produktion von funktionslosen Immunglobulinen eine wesentliche Rolle spielt (Rajkumar et al., 2014).

Durch die Verdrängung der physiologischen Hämatopoese im Knochenmark entstehen Anämie, Fatigue und eine erhöhte Infektanfälligkeit. Die im Blut zirkulierenden funktionslosen Immunglobuline führen durch ihren toxischen Effekt auf die Nierentubuli zu einer chronischen Niereninsuffizienz, der sog. Cast-Nephropathie. Darüber hinaus führen Hyperkalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie und eine Amyloidose ebenfalls zu der bei Patienten mit Multiplen Myelom häufig beobachteten Niereninsuffizienz (Kyle et al., 2003) (Kariyawasan et al., 2007) (Harousseau and Moreau, 2009). Osteolysen finden sich in ca. 80% der neu diagnostizierten Myelom-Patienten und führen häufig zu der Entstehung von pathologischen Frakturen. Sie stellen einen der häufigsten Vorstellungsgründe in der Primärdiagnostik in Folge diffuser Knochenschmerzen dar. Ursache für die Knochendestruktion ist neben der Infiltration der Plasmazellen eine Dysbalance zwischen der Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten, die durch die Ausschüttung von Interleukinen verursacht wird (Palumbo and Anderson, 2011) (Kariyawasan et al., 2007) (Kyle et al., 2003).

1.4 Vorstufen des Multiplen Myeloms

Üblicherweise geht dem Multiplen Myelom eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, kurz MGUS, voraus. Eine mögliche weitere Vorstufe ist ein Smouldering Myeloma (Kuehl and Bergsagel, 2002) (Kyle et al., 2007). Diese Vorstufen gelten aktuell als nicht therapiebedürftig, benötigen aber regelmäßige Verlaufskontrollen um einen Progress zum Multiplen Myelom frühzeitig diagnostizieren und therapeutisch eingreifen zu können (Rajkumar, 2005).

1.4.1 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Die MGUS ist charakterisiert durch den Nachweis von kompletten oder inkompletten monoklonalen Immunglobulinen im Serum und/oder Urin beim klinisch asymptomatischen Patienten (Landgren and Weiss, 2009). Weitere Definitionskriterien sind in

Abbildung 1 dargestellt. Aussagen darüber, bei welchen Patienten ein MGUS als solches stabil bleibt und bei welchen ein Progress zum Multiplen Myelom stattfindet, sind schwierig. Mögliche Parameter, die für eine solche Risikoabschätzung herangezogen werden können, sind die Höhe des M-Gradienten, also des monoklonalen Paraproteins, das von den malignen Plasmazellen gebildet wird, der Typ des M-Gradienten, die Anzahl der Plasmazellen im Knochenmark sowie ein veränderter Kappa-/Lambda-Quotient im Serum (Kyle et al., 2010). Diese Parameter dienen außerdem zur Risikostratifizierung, um für den Patienten festzulegen, wie häufig Verlaufskontrollen stattfinden sollten (Rajkumar, 2005).

Die Inzidenz eines MGUS steigt mit zunehmendem Alter und liegt bei ca. 3% der Patienten, die ≥ 50 Jahre alt sind, bei ca. 5% der über 70 Jahre alten Patienten und bei ca. 9% der über 85 Jahre alten Patienten. Die Gefahr einer Progression von einem MGUS zu einem MM beträgt ca. 1% pro Jahr (Kyle et al., 2010) (Kyle et al., 2006).

1.4.2 Smouldering Myeloma

Das Risiko einer Progression vom Smouldering Myeloma (SMM) zum Multiplen Myelom ist deutlich häufiger im Vergleich zur MGUS und liegt bei 10% pro Jahr in den

ersten 5 Jahren, 3% in den darauffolgenden 5 Jahren und danach bei 1% pro Jahr. Nach 15 Jahren liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit für einen Progress bei 73%. Das Progressionsrisiko ist dabei abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem Ausmaß und Muster des Knochenmarksbefalls, der Anzahl der klonalen Plasmazellen im Knochenmark, dem Vorhandensein bestimmter chromosomaler Aberrationen sowie dem Kappa-/Lambda-Quotienten (Kyle et al., 2007) (Dispenzieri et al., 2008) (Rajkumar et al., 2013). Aktuell werden Patienten mit SMM engmaschige Verlaufskontrollen empfohlen. Überlegungen, die einen frühzeitigen Therapiestart bei Patienten mit Hochrisiko-SMM mit mehreren Risikofaktoren und ansteigendem M-Protein in Betracht ziehen, gibt es bereits (Rajkumar, 2018) (Witzig et al., 2013) (Kyle et al., 2007).

	MGUS	Smouldering Myeloma	Multiples Myelom	
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10%	≥ 10% - 60%	≥ 10%	≥ 60%
	und	und/oder	und/oder	oder
Monoklonales Protein im Serum	< 30g/l	≥ 30g/l	nachweisbar	
	und	und/oder	und/oder	
Monoklonales Protein im Urin	< 500mg/24h	≥ 500mg/24h	nachweisbar	
	und	und	und	
Endorganschäden	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	nachweisbar	

Kappa/Lambda- Quotient	Veränderter Kappa/Lambda- Quotient			Veränderter Kappa- /Lambda- Quotient ≥100 und betroffene Leichtkette ≥100mg/l

Abbildung 1: Diagnosekriterien des Multiplen Myeloms und verwandten Plasmazellerkrankungen (Modifiziert nach Rajkumar et al., 2014)

1.4.3 Solitäres Plasmozytom

Das Solitäre Plasmozytom ist charakterisiert durch eine lokale Ansammlung von Plasmazellen ohne Nachweis einer systemischen Erkrankung. In den meisten Fällen ist es im Knochen oder Weichteilgewebe lokalisiert. Dabei weist das solitäre ossäre Plasmozytom mit 50% eine hohe Progressionsrate zum Multiplen Myelom auf, wohingegen das extramedulläre Plasmozytom häufig mit einer lokalen Behandlung geheilt werden kann (Dingli et al., 2006). In den meisten Fällen ist hierbei eine Bestrahlung die Therapie der Wahl, teilweise wird auch eine chirurgische Intervention durchgeführt (Soutar et al., 2004).

1.5 Diagnostik

Die Kriterien für die Diagnosestellung des Multiplen Myeloms und verwandten Plasmazellerkrankungen werden von der Internationalen Myeloma Working Group festgelegt (Rajkumar et al., 2014). Dabei wird eine Kombination von klinischem Bild, Laborparametern, Knochenmarksbiopsie und Bildgebung herangezogen (Amos et al., 2016).

Prinzipiell werden bei Diagnosestellung ein großes Blutbild und weitere Laborparameter wie Gesamtkalzium und Nierenretentionsparameter abgenommen, eine Eiweißelektrophorese aus Serum und/oder Urin sowie eine Immunfixation durchgeführt,

freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum gemessen und deren Quotient bestimmt und eine Knochenmarksbiopsie entnommen. Für die bildgebende Diagnostik stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung (Rajkumar and Kumar, 2016). Diese bildgebenden Verfahren dienen der Beurteilung der Knochensubstanz, dem Vorliegen einer Knochenmarkinfiltration oder einem Befall und der Beurteilung der extraossären Weichteilen. Die Beurteilung der Knochenschädigung und möglicher ossärer Komplikationen, wie pathologische Frakturen, erfolgt mittlerweile v.a. durch die Computertomographie (CT) und hat das konventionelle Röntgen weitgehend abgelöst. Die Beurteilung des Knochenmarks und der extraossären Weichteile erfolgte bisher v.a. mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) (Moulopoulos et al., 2018).

1.5.1 Laborparameter

Um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen, werden Serumproteinelektrophorese, Immunfixationselektrophorese und FLC-Immunoassays (Free-Light-Chain Immunoassays), welche auf der Anwendung von polyklonalen Antikörpern basieren, in Kombination durchgeführt. Sie haben eine aufwändige 24-Stunden-Urinuntersuchung auf eine Proteinurie weitgehend abgelöst (Dispenzieri et al., 2009) (Kyle and Rajkumar, 2009) (Tate et al., 2009). Sowohl die Serumproteinelektrophorese als auch die Immunfixationselektrophorese spielen eine wichtige Rolle zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs beim Multiplen Myelom und sind Bestandteil der Responsekriterien (Durie et al., 2006).

1.5.1.1 Serumproteinelektrophorese

Bei der Serumproteinelektrophorese erfolgt eine quantitative Auftrennung der Serumeiweiße nach Größe und Ladung (Vavricka et al., 2009). Dabei werden diese als elektrisch geladene Teilchen durch ein Medium mit Hilfe einer angelegten Spannung transportiert. Je nach Laufstrecke der Teilchen können diese in fünf verschiedene Fraktionen eingeteilt werden. Durch eine Darstellung über ein Diagramm ergeben sich verschiedene Kurvenmuster, die dann Hinweis auf bestimmte Veränderungen geben können. Beim Multiplen Myelom und verwandten Plasmazellerkrankungen kommt es hierbei zum M-Gradienten. Dieser stellt sich im Diagramm als homogener Peak im

Bereich der Gammaglobuline dar (vgl. Abbildung 2) (Vavricka et al., 2009) (O'Connell et al., 2005) (Kyle et al., 2003) (Palumbo and Anderson, 2011) (Kyle and Rajkumar, 2009).

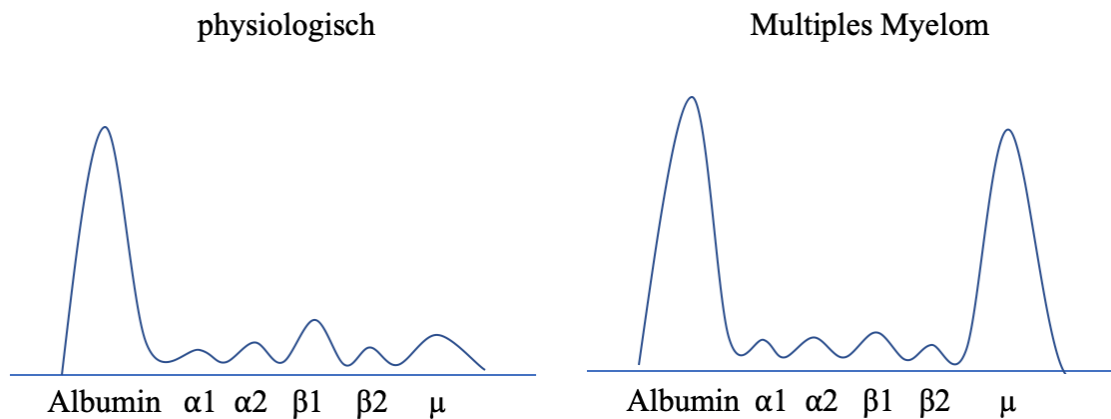


Abbildung 2: Serumproteinelektrophorese beim gesunden Patienten (links) und bei Patienten mit Multiplem Myelom (rechts) (Modifiziert nach Goldschmidt et al., 2003).

1.5.1.2 Immunfixationselektrophorese

Bei der Immunfixationselektrophorese handelt es sich um ein rein qualitatives Verfahren, bei der eine Zuordnung der verschiedenen Immunglobulinen in den IgG-, IgA-, IgM-, IgD-, IgE-Typ und in die Leichtkettentypen Kappa oder Lambda erfolgt. Der IgG- als auch der IgA-Typ treten beim Multiplen Myelom am häufigsten auf (Kyle et al., 2003) (Csako, 2012).

1.5.1.3 Kappa-Lambda-Quotient

Da die alleinige Erhöhung einer Leichtkette sehr unspezifisch ist und beispielsweise im Rahmen eines entzündlichen Geschehens auftreten kann, wird aus den Kappa- und Lambda-Leichtketten der Kappa-/Lambda-Quotient berechnet. Dieser Quotient ist bei einem Drittel der Patienten mit MGUS, 70% der Patienten mit Smouldering Myeloma und mehr als 90% der Patienten mit Multiplem Myelom verändert (Rajkumar et al., 2014). Das Vorhandensein und Ausmaß eines veränderten Quotienten wird als wichtiger Prognosefaktor mit signifikant unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensraten herangezogen und dient zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und des

Therapieansprechens. Aus diesem Grund ist er wichtiger Bestandteil der diagnostischen Empfehlungen für Plasmazellerkrankungen der IMWG (Rajkumar et al., 2014) (Dispenzieri et al., 2009) (Kyle and Rajkumar, 2009).

1.5.2 Knochenmarkhistologie

Um den Infiltrationsgrad und das Infiltrationsmuster der Plasmazellen festzulegen wird eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt (Palumbo and Anderson, 2011) (Kyle and Rajkumar, 2009). Ausmaß und Muster des Knochenmarkbefalls werden als prognostische Faktoren herangezogen. Ein diffuser Knochenmarkbefall korreliert mit schwerer Anämie, erhöhtem β 2-Mikroglobulin und ISS Stadium III und spiegelt eine hohe Krankheitsaktivität wider (Song et al., 2014). Aus ihr wird mittlerweile bei allen Patienten eine Immunphenotypisierung, konventionelle Zytogenetik und FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) gewonnen (Kyle and Rajkumar, 2009).

1.5.3 Bildgebung

Zur Diagnosestellung werden verschiedene Bildgebungsverfahren eingesetzt. Dazu gehören das konventionelle Röntgen, CT, MRT und nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren (Dimopoulos et al., 2009). Allgemein spielt die Bildgebung eine wichtige Rolle, da sie das Ausmaß der Erkrankung, den Erkrankungsverlauf, Therapieansprechen und mögliche spinale und intrakranielle Komplikationen identifiziert (Amos et al., 2016). Die Myelom-typischen Osteolysen zeigen sich dabei mit einem typischen ausgestanzten Aussehen. Sie treten am häufigsten in der Wirbelsäule, Becken, Schädel, Rippen, Sternum und proximalem appendikulärem Skelett auf (Amos et al., 2016).

Eine akkurate Bildinterpretation im Krankheitsverlauf und bezüglich des Therapieansprechens stellt häufig eine Herausforderung für den Radiologen dar (Horger et al., 2018). Während Röntgen und CT bisher vor allem für die Bestimmung des Ausmaßes des Knochenbefalls herangezogen wurden, kann mittels MRT und spezifischen Sequenzen das Ausmaß des Knochenmarkbefalls durch Plasmazellinfiltration bestimmt werden (Dutoit et al., 2016).

1.5.3.1 Konventionelles Röntgen

Die konventionelle Radiographie wurde vor allem in der Vergangenheit in Form des Pariser Schemas verwendet. Um im konventionellen Röntgen sichtbar zu werden, müssen jedoch mindestens 30% des mineralisierten Knochens zerstört sein (Amos et al., 2016) (Edelstyn et al., 1967). Dadurch kann es zu einer verzögerten Diagnosestellung und Therapieeinleitung kommen. Becken und Wirbelsäule können mit dieser Bildgebungsmethode nicht ausreichend dargestellt werden (Terpos et al., 2016). Zudem kann keine Aussage über das Knochenmark gemacht werden. Um Röntgenbilder des ganzen Körpers zu erhalten, müssen Patienten verschiedene Positionen einnehmen, was häufig mit starken Schmerzen verbunden ist (Lutje et al., 2009). Aus diesen Gründen wurde die konventionelle Radiographie in den letzten Jahren zunehmend von einer Ganzkörper-CT in Niedrigdosis-Technik abgelöst (Terpos et al., 2016).

1.5.3.2 Computertomographie

Die Computertomographie wird, wie auch das konventionelle Röntgen, eingesetzt um Knochenläsionen zu detektieren. Dabei ist die CT im Vergleich zum konventionellen Röntgen deutlich sensitiver und schneller in der Durchführung (Lutje et al., 2009) (Amos et al., 2016). Knochenläsionen, bei denen weniger als 5% des trabekulären Knochens zerstört sind, sind bei dieser Bildgebungsform sichtbar (Amos et al., 2016). Die Einschätzung des Frakturrisikos, eine der häufigsten Komplikationen des Multiplen Myeloms, kann so besonders sensitiv evaluiert werden (Lutje et al., 2009). Auch werden auf diesem Wege Bilder erstellt, die der Planung und Durchführung von Biopsien und therapeutische Interventionen dienen (Terpos et al., 2016). Die hohe Strahlenbelastung, welche den größten Nachteil dieser Methode darstellt, wird durch die Durchführung der Untersuchung in Niedrigdosis-Technik umgangen (Lutje et al., 2009). Bei einer konventionellen Hochdosis-Computertomographie der Brust- und Lendenwirbelsäule liegt die effektive Strahlendosis bei ca. 25,5 – 36,6mSv. Bei dem Ganzkörper-Multidetektor-CT-Protokoll in Niedrigdosis-Technik, welches bei der Bildgebung des Multiplen Myeloms angewendet wird, liegt diese bei ca. 4,1mSv – 7,5mSv. Die Strahlenbelastung eines konventionellen Röntgens des gesamten Körpers hingegen liegt bei ca. 1,2mSv. Im Vergleich liegt die mittlere jährliche Strahlenbelastung durch natürliche Strahlung, wie beispielsweise das Einatmen von Radon, terrestrische Strahlung

und kosmische Strahlung, bei ca. 4mSv (Hendry et al., 2009) (Mahnken et al., 2002) (Kropil et al., 2008).

1.5.3.3 Dual-Energy-Computertomographie

Die Dual-Energy-CT (DECT) ist ein Verfahren, das seit den Siebzigerjahren des 20. Jahrhunderts existiert, jedoch erst in den letzten Jahren in verschiedenen Bereichen auf seine Anwendbarkeit geprüft wurde (Alvarez and Macovski, 1976, Karcaaltincaba and Aktas, 2011). Grundlage der DECT ist die gleichzeitige Anwendung von verschiedenen Strahlenenergien mit unterschiedlichen Röhrensparnungen, normalerweise 80 und 140kVp (vgl. Abbildung 3). Dadurch können pro Bildvoxel auf zwei oder mehrere verschiedene Schwächungswerte zurückgegriffen werden (Karcaaltincaba and Aktas, 2011) (Lee et al., 2014) (McCullough et al., 2015). Weitere Schwächungswerte auf anderen Energieniveaus ermöglichen eine höhere Informationsgewinnung. Die DECT ermöglicht beispielsweise eine Differenzierung verschiedener Gewebetypen und die Aufteilung dieser in ihre jeweiligen Komponenten. Die Multidetektor-Computertomographie kann Läsionen mit einer Größe von < 5mm erkennen (Dimopoulos et al., 2009). Osteolysen, die bei ansonsten asymptomatischen Patienten entdeckt werden, stellen eine Therapieindikation dar, weshalb es wichtig ist, diese so früh wie möglich zu detektieren (Moulopoulos et al., 2018).

Durch die neue Methode der Multidetektor-Computertomographie (MDCT) wird eine Anzahl neuer Anwendungsmöglichkeiten für CT-Aufnahmen möglich, welches der CT-Technologie größeres diagnostisches Potential verleiht (Karcaaltincaba and Aktas, 2011).

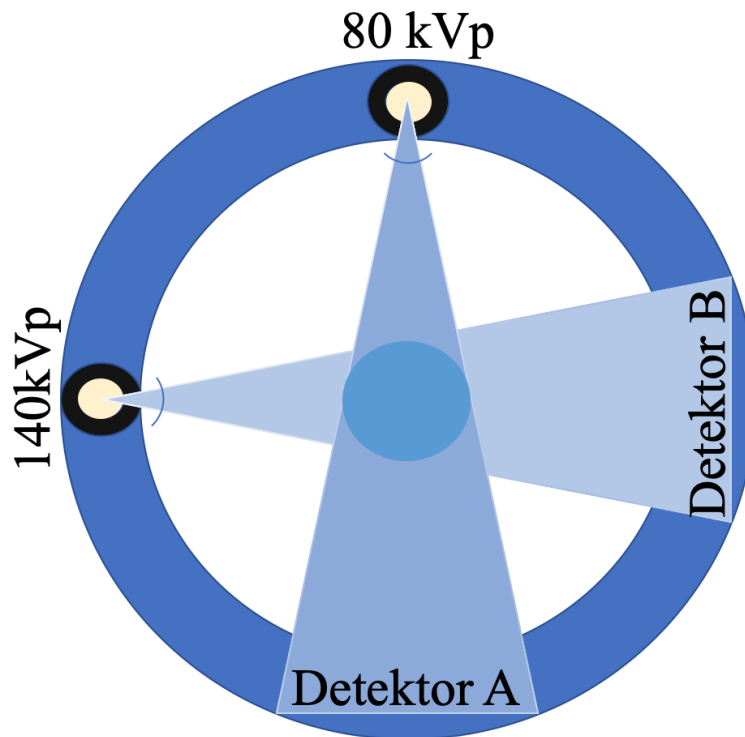


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Funktionsweise einer Dual-Energy-Computertomographie (Modifiziert nach Lam et al., 2015)

1.5.3.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird in der Regel in Kombination mit einer CT durchgeführt. Sie kombiniert die funktionelle Bewertung der Stoffwechselaktivität, die bei Tumoren erhöht ist und so zur Beurteilung von intra- und extramedullären Krankheitsmanifestationen dient, mit den morphologischen Informationen des CT. Jedoch ist sie sowohl bei der Darstellung und Beurteilung von Knochenläsionen als auch zur Beurteilung einer Markrauminfiltation nur von begrenztem Stellenwert. Gründe hierfür sind, dass die CT-Bilder, die in Kombination mit der PET durchgeführt werden, eine deutlich schlechtere Auflösung haben als bei der alleinigen Durchführung einer CT. Aus diesem Grund können kleine Knochenläsionen übersehen werden. Außerdem speichern aufgrund des unterschiedlichen zellulären Metabolismus der einzelnen Myelominfiltrate nicht alle Myelomherde den Tracer (Dimopoulos et al., 2009) (Nanni et al., 2008) (Lutje et al., 2009). Nachteile sind unter anderem die hohen Kosten und eine begrenzte Verfügbarkeit, sowie die hohe

Strahlenbelastung. Eingesetzt werden kann die PET-CT zur Beurteilung des Therapieansprechens. Zudem sind die durch sie gewonnenen metabolischen und morphologischen Informationen von zusätzlichem prognostischem Wert. Als Radiotracer wird 18-Fluordeoxyglukose (FDG) verwendet, das von den Myelomzellen als Glukoseanalogon aufgenommen wird (Nanni et al., 2016). Bei Herden mit hohem FDG-Uptake und passendem CT-Korrelat, wie beispielsweise einer MM-typischen Osteolyse, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um aktive Myelomherde. Bei fehlendem CT-Korrelat empfiehlt sich eine ergänzende MRT.

Ein negatives PET-CT gilt als positiver Prognosefaktor für ein progressionsfreies Überleben und definiert sich durch erniedrigte FDG-Avidität in alten Läsionen oder ohne Hinweis auf neuen FDG-Uptake (Alonso et al., 2019).

1.5.3.5 Magnetresonanztomographie

Eine MRT beim Multiplen Myelom wird vor allem bei negativen Befunden im Ganzkörper-CT bei Verdacht auf Osteolysen, beim solitären Plasmozytom zur besseren Weichteildarstellung und bei Kontraindikationen für eine CT durchgeführt. Zur Bestimmung des Ausmaßes und Musters des Knochenmarkbefalls werden vor allem T1- und T2-gewichtete Bilder herangezogen, welche dann mit weiteren MRT-Techniken wie der dynamischen kontrastmittelgehobenen MRT und der diffusionsgewichteten MRT kombiniert werden (Amos et al., 2016). Nachteile der MRT sind die lange Untersuchungsdauer, hohe Kosten und mögliche Kontraindikationen wie Klaustrophobie und implantierte metallische Fremdkörper (Lutje et al., 2009).

1.5.3.6 Kontrastmittelgehobene MRT

Eingesetzt wird diese Methode zusätzlich zu konventionellen MRT-Techniken um dabei zusätzliche Informationen über die Krankheitsaktivität und das Therapieansprechen zu erhalten (Lutje et al., 2009). Beim dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) wird die Verteilung eines intravenösen Kontrastmittels, Gadolinium-Gadopentetat-Dimeglumin, innerhalb und außerhalb der Blutgefäße über einen bestimmten Zeitraum evaluiert. Dadurch werden Daten über die Mikrozirkulation ermittelt, welche beim Multiplen Myelom durch eine veränderte Angiogenese und Permeabilität der Blutgefäße

Unterschiede zur physiologischen Mikrozirkulation des Knochenmarks aufweist (Terpos et al., 2016) (Dutoit et al., 2013).

1.5.3.7 Diffusionsgewichtete MRT

Diese MRT-Technik basiert auf der Diffusion von Wassermolekülen der Tumorzellen und deren Mikroenvironment. Durch Berechnung des Diffusionskoeffizienten (apparent diffusion coefficient = ADC) kann die Tumorlast und das Infiltrationsmuster im MRT besser evaluiert werden (Lacognata et al., 2017) (Terpos et al., 2016). Eine Knochenmarksinfiltration durch die malignen Plasmazellen zeichnet sich durch erhöhte ADC-Werte aus. Ursache ist der hohe Wassergehalt und ein vergrößerter interstitieller Raum mit ausgeprägter Flüssigkeitsdiffusion. Diese sind im physiologischen Knochenmark geringer ausgeprägt. Auch nach erfolgreicher Therapie verändern sich die ADC-Werte aufgrund des Tumorzelluntergangs und der sich darunter ausbildenden Kolliquationsnekrose (Dutoit et al., 2016). Jedoch zeichnen sich nicht nur maligne Erkrankungen durch veränderte Diffusionseigenschaften aus, auch benigne Erkrankungen wie degenerative Gelenkerkrankungen, Frakturen und Angiome können eine hohe Signalintensität mit entsprechend hohen ADC-Werten aufweisen. Um diese benignen Veränderungen abgrenzen zu können, ist eine Kombination mit konventionellen MR-Sequenzen und der damit ermöglichten Analyse der morphologischen Merkmale notwendig (Dutoit et al., 2016).

1.6 Texturanalyse

1.6.1 Definition

Die Textur eines Gewebes ist in der Radiologie die räumliche Verteilung von Grauwerten. Diese Verteilung erlaubt Rückschlüsse auf die Struktur des abgebildeten Gewebes. Im Rahmen der Texturanalyse werden Bilddaten unter Anwendung verschiedenster mathematischer und statistischer Algorithmen auf die Verteilung der Grauwerte analysiert und quantifiziert (Lubner et al., 2017).

1.6.2 Anwendungsgebiete

Durch die DECT können virtuelle Non-Calcium-Bilder (VNC-Bilder) erzeugt werden, auf denen die absoluten Knochenmarkabschwächungswerte bestimmt werden. Auf diesem Weg können bereits erste Aussagen über das Knochenmark gemacht werden. Dieser Ansatz kann durch die Quantifizierung der Knochenmarkstextur mithilfe der Texturanalyse weiter verbessert werden und so Strukturen, die mit dem bloßen Auge nicht sichtbar sind, quantifiziert werden. Die Texturanalyse kann dabei prinzipiell auf CT-, MRT- und PET-Bildern angewendet werden (Lubner et al., 2017) (Kosmala et al., 2018) (Wang et al., 2017) (van Griethuysen et al., 2017).

Die CT-Texturanalyse (CTTA) wurde in den letzten Jahren bei einer Vielzahl von Tumorentitäten wie beispielsweise Darmkrebs, Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinomen, Lungenkrebs und Nierenzellkarzinomen angewendet. Dabei hat sie sich als vielversprechend für die Beurteilung der jeweiligen Krankheitsbilder in Bezug auf das Therapieansprechen und die Prognose erwiesen (Miles et al., 2014) (Ganeshan et al., 2012) (Lubner et al., 2017).

In einer Studie von Filograna et al. wurde eine Knochenmarkstexturanalyse bei MRT-Bildern der Wirbelsäule bei onkologischen Patienten angewendet. Die Ergebnisse dieser Studie deuteten darauf hin, dass die MRT-basierte Texturanalyse in der Lage ist, anhand spezieller Merkmale zwischen metastatischen und nicht-metastatischen Wirbelkörpern zu unterscheiden (Filograna et al., 2019).

Raman et al. führten beispielsweise eine Studie zur Unterscheidung von Raumforderungen der Niere anhand der CTTA durch. Dafür wurden 20 klarzellige Nierenzellkarzinome, 20 papilläre Nierenzellkarzinome, 20 Onkozytome und 20 Nierenzysten analysiert. Jede dieser Raumforderungen wurde in der arteriellen Phase, der venösen Phase und der Ausscheidungsphase der CT-Scans mithilfe von ROIs ausgemessen. Mit Hilfe der Random-Forest-Methode wurde ein prädiktives Modell zur Klassifizierung von Läsionen anhand quantitativer Parameter erstellt. Hier erwies sich die CTTA in Verbindung mit der Random-Forest-Modellierung als vielversprechendes Instrument zur Charakterisierung und zur genaueren Klassifikation von Raumforderungen der Niere (Raman et al., 2014).

In einer Studie von Smith et al wurde die CT-Texturanalyse in Zusammenschau mit der Laktatdehydrogenase und Veränderungen der Tumorgröße und der gemessenen Pixel zur Vorhersage des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem Melanom und stabiler Erkrankung, gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), eingesetzt. Dabei konnte aus diesen drei Faktoren ein prognostischer Index ermittelt werden, der sehr genau für die Vorhersage des Gesamtüberlebens nach 18 Monaten war (Smith et al., 2015).

Bashir et al. erstellten einen Übersichtsartikel zur CTTA bei der Beurteilung von Lungenkrebs. Dabei beschrieben sie die bisherige erfolgreiche Anwendung der CTTA auf FDG-PET- und CT-Scans. Es zeigte sich, dass verschiedene Texturparameter Vorhersagen über die Art der Erkrankung und den Therapieerfolg zulassen. Heterogene Tumoren zeigten sich dabei tendenziell aggressiver und mit schlechteren Behandlungsergebnissen einhergehend, ein Therapieansprechen zeigte sich dementsprechend mit einer Abnahme der Heterogenität des Tumors in der Bildgebung (Bashir et al., 2016).

Auch bei nicht-onkologischen Erkrankungen liegen Daten vor, welche zeigen, dass die CTTA von Nutzen sein kann. So untersuchten Canellas et al. die Anwendung der CT-Texturanalyse zur Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Pfortaderthrombosen. Dabei schnitt die Texturanalyse besser ab als die Unterscheidung der Raumforderungen anhand der Messung der Hounsfield-Einheiten oder im Vergleich zu der subjektiven Interpretation durch den Radiologen (Canellas et al., 2016).

Zystische Pankreasläsionen können bisher nicht routinemäßig mittels Bildgebung in gutartig und bösartig eingeteilt werden. Auch hier wurde die Texturanalyse untersucht um Texturmerkmale zu definieren, die eine solche Einteilung anhand der Bildgebung möglich machen könnten. Dabei konnte mit der CTTA Läsionen mit hochgradiger Dysplasie und somit Läsionen mit höherem Entartungsrisiko von niedriggradigen Dysplasien unterschieden werden (Hanania et al., 2016).

In einer Studie von Dagainawala et al. wurde die CTTA angewendet um eine Leberfibrose in deren verschiedene Grade einzuteilen und so eine nicht-invasive Beurteilung zu etablieren. Als Referenzstandard diente hier die Histopathologie. Die Ergebnisse dieser Studie ermittelte insgesamt 19 verschiedene Texturmerkmale, die statistisch signifikante

Unterschiede bei der Unterscheidung zwischen den einzelnen Fibrosegraden zeigten (Daginawala et al., 2016).

Tabari et al. untersuchten die CT-Texturanalyse bei Patientinnen mit Anorexia nervosa und gesunden Kontrollprobandinnen um die Körperzusammensetzung als Prädiktor für die Struktur des trabekulären Knochen einzuordnen. Patientinnen mit Anorexia nervosa wiesen im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollpersonen eine erhöhte Skewness und Kurtosis sowie eine verringerte Entropie auf. Diese Parameter waren mit dem niedrigsten Lebenszeitgewicht und der Dauer der Amenorrhoe assoziiert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Analyse der trabekulären Knochentextur Informationen über die Knochengesundheit bei Anorexia nervosa liefern könnte, die unabhängig von den Informationen sind, die die Knochenmineraldichte liefert (Tabari et al., 2017).

Kawashima et al. untersuchten verschiedene Texturmerkmale bei Patienten mit normaler Knochenmineraldichte und Osteoporose. Dafür platzierten sie manuell mehrere Regions of Interest (ROIs) an verschiedenen Stellen der Schädelbasis und auf den Kiefer- und Gesichtsknochen auf nativen Schädel-CT-Bildern. Mithilfe eines ROI, kann ein bestimmter Bereich aus einer Messkurve ausgewählt und dann statistisch ausgewertet werden. So können zahlreiche statistische Parameter, wie beispielsweise der Maximalwert oder der Mittelwert, erfasst werden. Im Rahmen der Texturanalyse können mithilfe von ROIs Merkmale extrahiert und dann relevante Merkmale selektiert werden. Im Rahmen der Studie von Kawashima et al. wurden 41 Texturmerkmale von 29 Patienten mit normaler Knochendichte und 29 Patienten mit Osteoporose extrahiert. Durch deskriptive Statistiken wurden Unterschiede der Texturmerkmale zwischen den beiden Kohorten ermittelt. Die Ergebnisse dieser Studie deuteten darauf hin, dass spezifische Texturanalyse-Merkmale, die aus den jeweiligen ROIs ermittelt wurden, zwischen Patienten mit normaler Knochenmineraldichte und solchen mit Osteoporose unterscheiden können (Kawashima et al., 2019). Hier wurden jedoch die knöchernen Strukturen und nicht, wie in dieser Studie, das Knochenmark untersucht.

1.7 Stadieneinteilung

In dieser Arbeit wurden zur Einteilung der Patienten in verschiedene Patientengruppen sowohl das Klassifikationssystem nach Salmon und Durie als auch das Revised

Internationale Staging System herangezogen. Da beide Klassifikationssysteme Vor- und Nachteile mit sich bringen, werden im klinischen Alltag weiterhin beide angewendet (Kyle and Rajkumar, 2009). Neben den hier erwähnten Prognosefaktoren werden zudem Thrombozytenzahl, Serumkreatinin und klinische Parameter wie Allgemeinzustand und Alter beachtet (Kyle et al., 2003).

1.7.1 Stadieneinteilung nach Salmon und Durie

Diese Stadieneinteilung wurde vor 30 Jahren entwickelt und hat das Ziel, die Tumormasse der Patienten zu quantifizieren. Auf diesem Weg sollen Veränderungen der Tumormasse im Verlauf nachweisbar gemacht werden. Auch das Therapieansprechen kann so analysiert werden. Es unterteilt je nach Anzahl der Tumorzellen in drei verschiedene Stadien. Die Tumorzelllast wird dabei anhand der Messung der Synthese und des Metabolismus des M-Globulins in Serum und Urin berechnet. Da die Menge an M-Protein, die pro Tumorzelle produziert wird variiert, ist der M-Gradient alleine nicht aussagekräftig genug. Aus diesem Grund werden weitere Parameter wie Knochenläsionen, Hämoglobin und Serumkalzium herangezogen. Durch diese weiteren Parameter werden nicht nur die Tumormasse, sondern auch andere Eigenschaften des Tumors und Patienten, welche das Therapieansprechen und allgemeine Überleben beeinflussen, eingeordnet (Durie and Salmon, 1975).

Ein Nachteil des Staging-Systems nach Salmon und Durie ist, dass die Bewertung der Osteolysen stark abhängig vom jeweiligen Radiologen sind (Kyle and Rajkumar, 2009). Aufgrund dieser Limitation und mit dem Ziel, ein einfaches und kostengünstiges Staging-System einzuführen, wurde das Internationale Staging System entwickelt (Kyle and Rajkumar, 2009) (Greipp et al., 2005).

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Salmon und Durie (Modifiziert nach Durie and Salmon, 1975)

Stadium	Kriterien nach Salmon und Durie	Tumormasse (Zellen x 10 ¹² /m ²)
I	Alle der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobinwert > 10g/100ml - Serumkalzium normal (≤12mg/100ml) - Im konventionellen Röntgenbild normale Knochenstruktur (Skalenwert 0) oder singuläre Knochenläsion - Niedriger M-Gradient IgG-Wert < 5g/100ml IgA-Wert < 3g/100ml - Bence-Jones-Proteinurie < 4g/24h 	< 0,6
II	Weder Stadium I noch Stadium III	0,6 - 1,20
III	Eines der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobinwert <8.5g/100ml - Serumkalzium >12mg/100ml - Fortgeschrittene lytische Knochenläsionen (Skalenwert 3) - Hoher M-Gradient IgG-Wert > 7g/100ml IgA-Wert > 5g/100ml Bence-Jones- Protein >12g/24 h 	0,6 - 1,20

1.7.2 Internationale Staging System und Revised Internationale Staging System

Das Internationale Staging System (R-ISS) eignet sich zur Abschätzung der Prognose. Ursprünglich wurden dafür nur Albumin und β₂-Mikroglobulin herangezogen. Beide hatten sich in Studien als aussagekräftige Prognosefaktoren erwiesen (Greipp et al., 2005).

Aufgrund der zahlreichen Faktoren, die diese beiden Parameter beeinflussen, wurde das „Revised-ISS“ entwickelt. Dieses beinhaltet zusätzlich die Zytogenetik der Tumorzellen, welche der Einteilung in eine Hochrisiko- und in eine Standardgruppe dient und die Laktatdehydrogenase, welche Hinweis für eine aggressive Erkrankungsform darstellt (vgl. Tabelle 2) (Palumbo et al., 2015) (Rajkumar, 2018).

Tabelle 2: Prognosefaktoren für das Multiple Myelom und Revised International Staging System (Modifiziert nach Greipp et al., 2005)

Prognosefaktoren	Kriterien
ISS-Stadium I	Beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5\text{mg/l}$ und Serumalbumin $\geq 3,5\text{g/dl}$
II	Weder ISS-Stadium I noch III
III	Beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5\text{mg/l}$
Chromosomale Veränderungen Hohes Risiko	Deletion Del(17p) und/oder Translokation t(4;14) und/oder Translokation t(14;16)
Standardrisiko	Keine Hochrisiko- Chromosomenveränderungen
LDH Normwertig Erhöht	
Revised-ISS I	ISS-Stadium I und Standardrisiko- Chromosomenveränderungen und normwertige LDH
II	Weder R-ISS Stadium I noch III
III	ISS-Stadium III und entweder Hochrisiko- Chromosomenveränderungen oder hohe LDH

1.8 Therapie

Während bei MGUS und Smouldering Myeloma ein abwartendes Verhalten mit regelmäßigen Kontrollen empfohlen werden, stellt das symptomatische Multiple Myelom eine Therapieindikation dar (Palumbo and Anderson, 2011) (Kyle et al., 2007). Dabei sind Therapie und das Ansprechen abhängig von verschiedenen Faktoren wie chronologisches und biologisches Alter, Allgemeinzustand des Patienten und

chromosomalen Veränderungen. Trotz Fortschritt in der Therapie des Multiplen Myeloms ist der Krankheitsverlauf von häufigen Rezidiven geprägt (Palumbo and Anderson, 2011).

Die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie hat bei vielen Patienten das Gesamtüberleben bereits verbessert, kann aber nicht bei allen Patienten durchgeführt werden (Kyle et al., 2003) (Attal et al., 1996) (Kristinsson et al., 2007). Mittlerweile werden hauptsächlich Therapiekombinationen mit dem CD38-gerichteten Antikörper Daratumumab, dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib und immunmodulatorischen Arzneimittel wie Thalidomid oder Lenalidomid und Dexamethason eingesetzt (Moreau et al., 2019a) (Voorhees et al., 2020) (Witzig et al., 2013). Zudem laufen zahlreiche klinische Studien, welche den Einsatz von Chimären Antigenrezeptor-exprimierenden Zellen, sogenannten CAR-T-Zellen, untersuchen. Diese zeigen bisher eine gute Wirksamkeit und lassen deshalb eine baldige Zulassung vermuten (Moreau et al., 2019b).

Aufgrund der wachsenden Therapiemöglichkeiten mit verlängerten Remissionsraten und einem zunehmenden Verständnis der Tumorbiologie des Multiplen Myeloms wird eine frühe therapeutische Intervention, auch bereits im Vorstadium, immer häufiger diskutiert und untersucht (Witzig et al., 2013) (Mateos et al., 2013).

1.9 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, ob und in welchem Maß verschiedene Texturparameter auf DECT-basierten Knochenmarkbildern Aufschluss über den Grad und das Muster einer Knochenmarkinfiltration beim Multiplen Myelom geben und diese Texturparameter zu identifizieren. Während die bisher eingesetzte DECT in der Lage ist das Knochenmark zu quantifizieren, indem der trabekuläre Knochen wegsabtrahiert wird, könnten durch Texturmerkmale mehr Informationen bezüglich der genaueren Charakterisierung des Knochenmarks erfolgen (Kosmala et al., 2018).

Bisher wird bei der Diagnosestellung des Multiplen Myeloms in den meisten Fällen eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt. Diese stellt einen invasiven und schmerzhaften Eingriff mit potentiellen Komplikationen und Risiken dar. Aus diesem Grund wäre eine

zuverlässige Knochenmarkbeurteilung durch die reine Bildgebung mittels DECT und nachfolgender Texturanalyse ein Vorteil für die Patienten. Auf diesem Weg könnten Komplikationen, wie beispielsweise eine Infektion, Blutung und die Verletzung von benachbarten Organen und Strukturen für die oft multimorbiden Patienten vermieden werden. Auch der Gefahr eines Biopsiefehlers bei fokalem Knochenmarkbefall, könnte so entgegengewirkt werden. Veränderungen im Krankheitsverlauf, die möglicherweise eine veränderte Therapieplanung zur Folge hätten, könnten so frühzeitig und möglichst genau erfasst werden und dadurch das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall der Patienten verlängert werden (van Griethuysen et al., 2017).

In dieser Arbeit wurden verschiedene Texturmerkmale bei Patienten mit nicht therapiertem Multiplen Myelom extrahiert und selektiert und jeweils mit etablierten Laborparametern und dem Vorliegen einer MBD, die den Grad der Krankheitsaktivität und Knochenmarkinfiltration widerspiegeln, verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Für diese retrospektive monozentrische Auswertung der Patientendaten lag die Genehmigung durch die institutionelle Ethikkommission vor (Registrierungsnummer: 019 / 2019BO2).

2.2 Patientengruppe

Für diese Studie wurden Patienten herangezogen, die in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Tübingen im Zeitraum zwischen September 2015 und Februar 2019 eine natives Staging-DECT in Niedrigdosis-Technik erhalten hatten. Die Ermittlung der Patienten erfolgte aus der Datenbank der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikum Tübingen.

Die Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle aufgeführt und umfassten den Namen des Patienten, Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, Subtyp des Multiplen Myeloms, weitere Vor- und Begleiterkrankungen der Patienten, Datum der durchgeführten Bildgebung bei Erstdiagnose und Art der durchgeführten Bildgebung bei Erstdiagnose, Befund der Bildgebung, Gesamteiweiß, Albumin, M-Protein, freie Leichtketten im Serum, Kappa/Lambda-Quotient, Bence-Jones-Proteinurie sowie den Befund der Knochenmarksbiopsie. Die hämatologischen Laborparameter, die später tatsächlich zur Einteilung der Patienten herangezogen wurden, umfassten den M-Gradienten sowie Serumproteine, Albumin und Gesamteiweiß.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Erstdiagnose vor 2015 erfolgt war, da hier die Staging-Computertomographie ohne Dual-Energy-Protokoll durchgeführt wurde. Weitere Ausschlusskriterien waren andere maligne Vorerkrankungen mit Knochenmetastasen, Wirbelkörperfrakturen und Operationen wie Osteosynthesen, eine vorangegangene Strahlentherapie oder Stoffwechselerkrankungen mit Knochenbeteiligung (n = 20). Zudem mussten Patienten ausgeschlossen werden, bei denen auch nach 2015 als initiale Bildgebung andere Bildgebungsverfahren und nicht eine DECT durchgeführt wurde wie beispielsweise ein konventionelles Röntgen oder MRT (n = 12). Aufgrund von einer fehlenden Erhebung von aktuellen Laborparametern zum Zeitpunkt der Bildgebung sowie Patienten mit hypo- oder asekretorischem Multiplen

Myelom mussten weitere Patienten ausgeschlossen werden (n = 25). Folglich wurden 110 Patienten mit Multiplem Myelom in die Studie eingeschlossen (vgl. Abbildung 4).

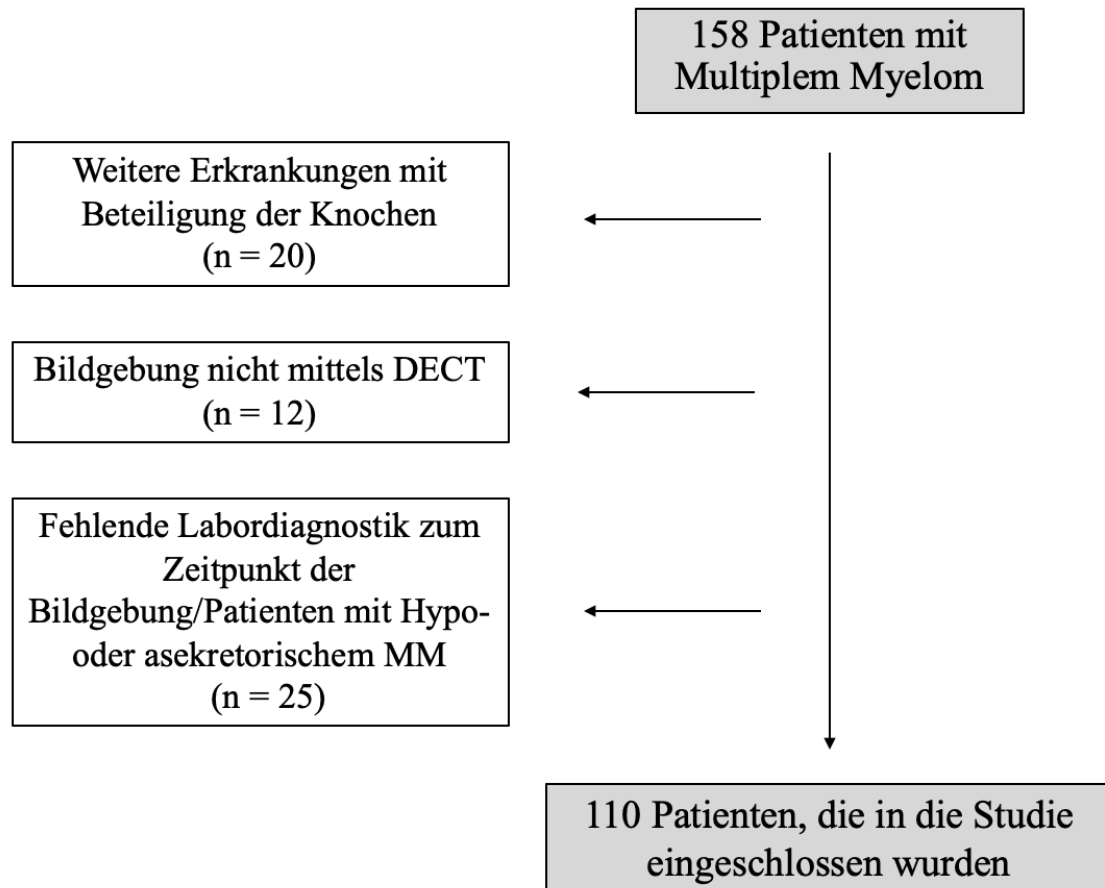


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenselektion

Der Altersdurchschnitt der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug $63,0 \pm 11,0$ Jahre. 59 der Patienten waren männlich, 51 waren weiblich. 56 der Patienten hatten einen IgG-Subtyp, 29 einen IgA-Subtyp und 25 einen Leichtketten-Subtyp.

Die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie ergab 29 Patienten im Stadium I, 21 Patienten im Stadium II und 60 Patienten im Stadium III.

Der Kappa-Lambda-Quotient war bei 53 der Patienten normwertig und bei 57 Patienten erhöht. Bei 56 der Patienten waren die freien Leichtketten im Serum normwertig, bei 54 waren diese erhöht. 39 der Patienten hatten laut radiologischem Befund Osteolysen, bei 71 der Patienten waren keine Osteolysen dokumentiert. Die klinischen Eigenschaften der Studienteilnehmer sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Patientencharakteristika (Modifiziert nach Reinert et al., 2021)

Patienteneigenschaften	
Alter (in Jahren)	
Mittel ± SD	63.0±11.0
Geschlecht	
Männlich	59 (53.6%)
Weiblich	51 (46.4%)
Myelom Subtyp	
IgG	56 (50.9%)
IgA	29 (26.4%)
Leichtketten	25 (22,7%)
Stadium	
I	29 (26.4%)
II	21 (19.1%)
III	60 (54.5%)
Kappa/Lambda Quotient	
Normwertig	53 (48.2%)
Erhöht	57 (51.8%)
SFLC	
Normwertig	56 (50.9%)
Erhöht	54 (49.1%)
Osteolysen	
Vorhanden	39 (35.5%)
Nicht vorhanden	71 (64.5%)

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten konsultierten alle drei Monate die hämatologische Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen um Verlaufsuntersuchungen, einschließlich Labortests und klinischer Untersuchung, zu erhalten.

2.3 CT-Protokoll

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten ein „Ganzkörper-Plasmozytom-CT“. Dabei handelt es sich um eine native Dual-Energy Ganzkörper-Computertomographie in Niedrigdosis-Technik. Die verwendeten Geräte waren Scanner der Zweiten Generation (Somatom Definition Flash, Siemens Healthcare). Die eingestellten Röhrenspannungen betragen 100 kV und 140 kV. Zusätzlich wurde als Vorfilter ein Zinnfilter zur Aufhärtung des Hochenergiespektrums verwendet. Der Zinnfilter ermöglicht hierbei eine bessere Separation der Energielevel bei der DECT. Niedrigenergetische Quanten, die nicht zur Bilderzeugung beitragen, können vom Filter absorbiert werden und bedeuten somit bei unveränderter Bildqualität eine erniedrigte Strahlenexposition für den Patienten (Stolzmann et al., 2010). Um die Scanparameter an die Anatomie des Patienten anzupassen, wurde Care Dose 4D (automatic exposure control, Siemens Healthcare) angewendet. Der Referenzwert für das Röhrenstrom-Zeit-Produkt waren 230 mAs (100 kV) und 178 mAs (140 kV). Die Kollimation betrug 64 x 0,6 mm mit einem Pitchfaktor von 0,6 und einer Röhrenrotationszeit von 0,33 Sekunden. Das gesamte Sichtfeld (Field of View) betrug 500 mm, das Rekonstruktionssichtfeld (Reconstruction FOV) 250 mm. Es wurde eine 512 x 512 Rekonstruktionsmatrix verwendet. Für die Untersuchung wurde der Patient in Rückenlage mit den Armen über dem Kopf positioniert. Die Aufnahmen erfolgten vom gesamten axialen Skelett und den proximalen Anteilen des appendikulären Skeletts, an den oberen Extremitäten bis zu den Ellenbogen, an den unteren Extremitäten bis zu den Knien. Die Nachbearbeitung der DECT-Bilddaten wurde auf axialen und sagittalen Schnitten angewendet. Alle Bilder wurden mit einem herstellereigenen Kernel mit einem Standard-Rekonstruktionsalgorithmus (D45f für Weichteilgewebe) rekonstruiert. Die Schnittdicke betrug 1,5 mm, das Inkrement 1,0 mm und abhängig von der Anatomie des Patienten wurde das FOV auf 25 – 30 cm eingestellt.

2.4 Auswertung und Nachbearbeitung der Dual-Energy-CT-Bilder

Strukturen, die zu fein wären, um diese mit dem bloßen Auge räumlich trennen zu können, werden mithilfe der CT-Texturanalyse quantifiziert. Die einzelnen Schritte der Texturanalyse beinhalten die Bildgewinnung, Bildsegmentierung, Merkmalsextraktion, die Einteilung der erhaltenen Merkmale nach quantitativen und qualitativen

Eigenschaften sowie deren Korrelation mit ausgewählten diagnostischen Parametern (Gillies et al., 2016).

2.4.1 Bildgewinnung und Segmentierung

Im ersten Schritt werden CT, PET oder MRT-Bilder und daraus Segmentierungskarten erstellt und in eine Plattform geladen. In dieser Studie wurden hierfür DECT-Bilder verwendet. Die bei der DECT ermittelten Datensätze werden eingeteilt in einen Datensatz mit hoher und niedriger Röhrenspannung. Der Datensatz mit hoher Röhrenspannung wird als Volumen A, der Datensatz mit niedriger Röhrenspannung als Volumen B bezeichnet. Als Ausgabedaten werden zwei Stapel von DICOM-Bildern erstellt. Der eine Stapel stellt einen arithmetischen Mittelwert der beiden Eingabeserien dar und ähnelt regulären CT-Bildern, die mit einer Röhrenspannung von 120kV aufgenommen wurden, der andere Stapel besteht aus einer Reihe von virtuellen Knochenmarkbildern, bei denen eine Kalziumsubtraktion durchgeführt wurde. Durch diese VNC-Bilder können bereits erste Aussagen über das Knochenmark, wie beispielsweise eine nicht-osteolytische Knochenmarkinfiltration und das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration gemacht werden.

Die Nachbearbeitung der DECT-Bilder erfolgte in dieser Studie mit der dafür zugelassenen Software Syngo.via VB 30A (Siemens Healthineers) und der Funktion „Dual Energy Bone Marrow“, welche auf dem Prinzip der Drei-Material-Zerlegung (three-material-decomposition) basiert und die Erstellung von Knochenmarkssegmentierungskarten ermöglicht (vgl. Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7). Das Prinzip der Drei-Material-Zerlegung geht von der Annahme aus, dass ein Voxel innerhalb des Knochenmarks aus drei verschiedenen Materialfraktionen besteht: Fett, Weichteilgewebe und Kalzium. Die unterschiedlichen Fraktionen weisen verschiedene Charakteristika bei der Absorption von Röntgenstrahlen auf und tragen zu der Gesamtabschwächung innerhalb eines Voxels bei. Die Gesamtabschwächung innerhalb des Voxels kann dann in einen Fett-, Weichteil- und einen Kalziumanteil unterteilt werden (Thomas et al., 2015). Um eine Unterscheidung in die drei Fraktionen durchführen zu können, müssen für sie einzelne Schwellenwerte definiert werden, welche wie folgt ausgewählt wurden: Fett, -103/87 HU (niedrige / hohe kV), Weichteilgewebe 57/55 HU und Kalziumneigung 1,45.



Abbildung 5: Sagittale Darstellung des axialen Skeletts mittels nativem DECT im Knochenfenster (links) und nach Erstellung einer Knochenmarkssegmentierungskarte (rechts). Eigene Abbildung, nicht publiziert.

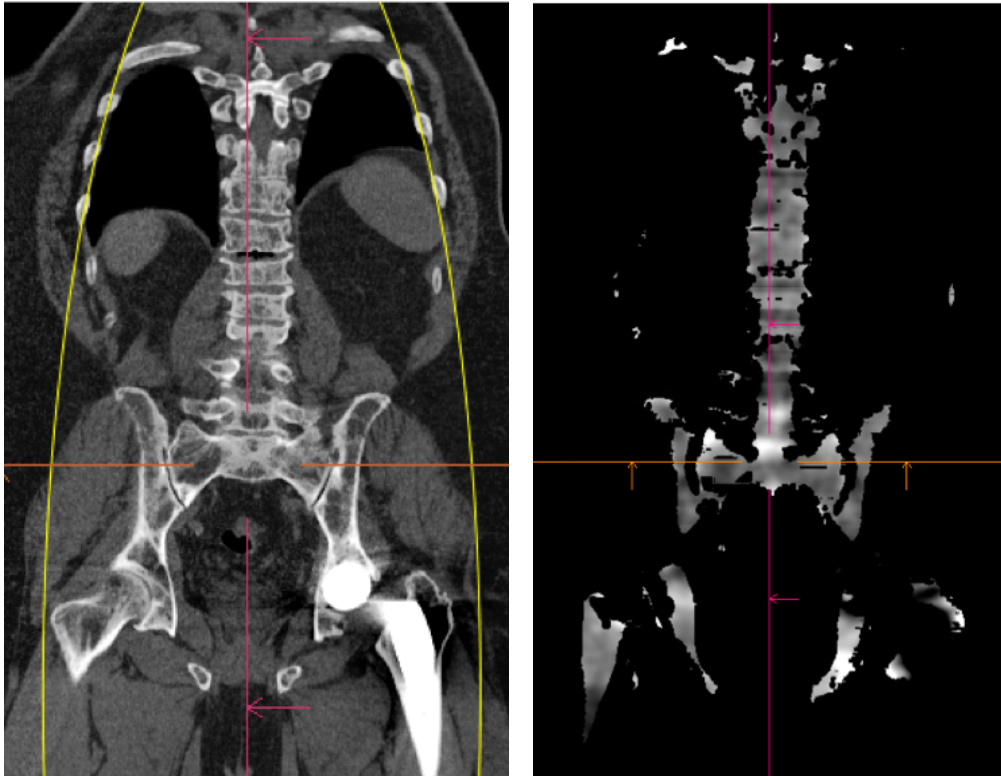
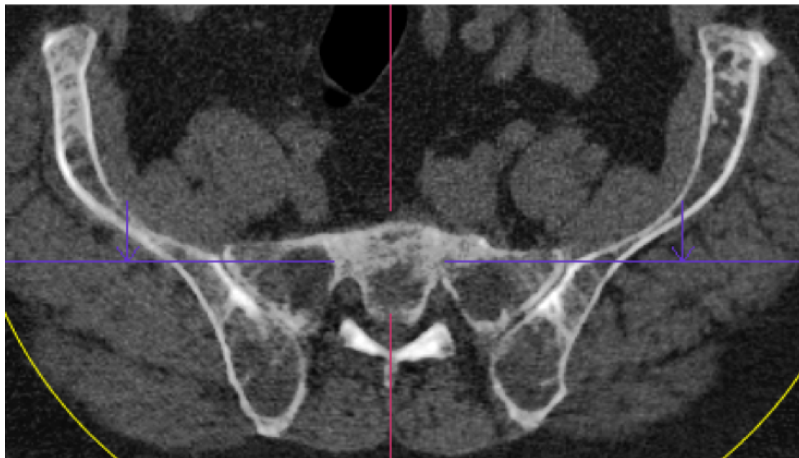


Abbildung 6: Koronare Darstellung des axialen Skeletts mittels nativem DECT im Knochenfenster (links) und nach Erstellung einer Knochenmarkssegmentierungskarte (rechts). Eigene Abbildung, nicht publiziert.



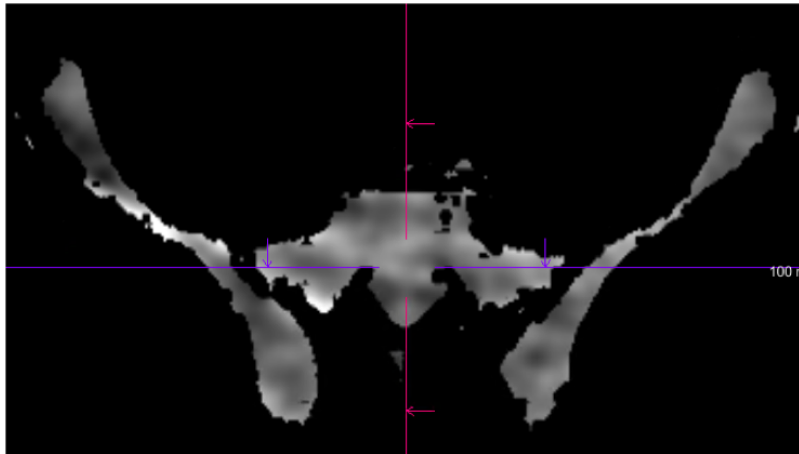


Abbildung 7: Transversale Darstellung des axialen Skeletts mittels nativem DECT im Knochenfenster (oben) und nach Erstellung einer Knochenmarkssegmentierungskarte (unten). Eigene Abbildung, nicht publiziert.

2.4.2 Merkmalsextraktion und Merkmalsselektion

Im nächsten Schritt wurden Areale, welche für die quantitative Auswertung von Interesse sind, die „Regions of Interests“ (ROIs), definiert und aus ihnen quantitative Merkmale extrahiert und die relevantesten Merkmale selektiert. Als Werkzeug der Bildverarbeitung und der Bildanalyse wurden in dieser Studie dreidimensionale Interessenvolumina (VOI = Volume of Interest) auf axialen, sagittalen und koronaren Knochenmarksegmentierungskarten manuell ausgewählt. Es wurden die Wirbelkörper BWK 10 bis LWK 5 segmentiert (vgl. Abbildung 8). Diese zeigten Merkmale in einem feinen räumlichen Maßstab von 2 mm Radius innerhalb des gezogenen VOIs. Es wurden die aktuellen Voxel und benachbarte Voxel berechnet und die Ergebnisse als Texturwert des aktuellen Voxels gespeichert. Dies wurde für jedes Voxel im VOI wiederholt. Bereiche neben dem kortikalen Knochen, größere Knochenmarkgefäße sowie fokale lytische Läsionen und Bereiche mit Knochensklerose wurden sorgfältig ausgeschlossen. Das eingesetzte Pyradiomics-Tool berechnete den Abschwächungskoeffizienten auf den VNC-Bildern.

Diese Extraktion und Selektion der Merkmale, wurde ebenfalls durch die Radiomics-Software Syngo.via ermöglicht. Die Software basiert auf Pyramidomics, einer Bibliothek, die große Mengen an Merkmalen aus der medizinischen Bildgebung extrahieren kann

und eine Automatisierung der Datenverarbeitung und Merkmalsdefinition erlaubt. Dadurch ermöglicht die Software das Erstellen, Verwalten und Analysieren von radiomischen Kohortenstudien, die auf den Bildgebungsserien und zugehörigen VOI-Definitionen und radiomischen Merkmalen basieren. Zusätzlich soll diese Plattform zur Etablierung eines Referenzstandards für Texturanalysen beitragen (van Griethuysen et al., 2017). Zur Beurteilung der Zuverlässigkeit der manuell durchgeführten Segmentierungen wurden diese nach der Merkmalsextraktion zusätzlich von zwei Radiologen unabhängig voneinander durchgeführt.

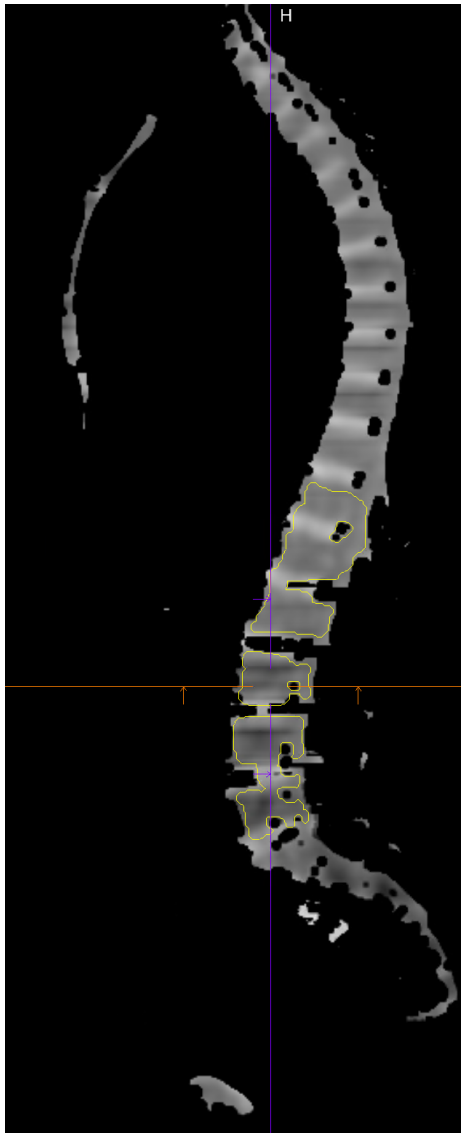


Abbildung 8: Sagittale Darstellung des axialen Skeletts nach Erstellung einer Knochenmarkssegmentierungskarte und nach manueller Segmentierung von BWK 10 bis LWK 5. Eigene Abbildung, nicht publiziert.

2.4.2.1 Merkmalsklassen

Selektierte Merkmale lassen sich in unterschiedliche Merkmalsklassen unterteilen: eine Klasse für Statistiken erster Ordnung, eine Klasse für Formdeskriptoren und die Texturklassen Gray Level Co-occurrence Matrix, Gray Level Run Length Matrix und Gray Level Size Zone Matrix (Chu et al., 1990) (van Griethuysen et al., 2017) (vgl. Tabelle 4).

Statistiken erster Ordnung bewerten die Graustufenhäufigkeitsverteilung aus dem Pixelintensitätshistogramm in einem bestimmten ROI. Dazu gehören die mittlere Intensität, Entropie, Standardabweichung, Asymmetrie der Graustufenverteilung und Kurtosis. Die Histogrammanalyse erster Ordnung berücksichtigen die Position der Pixel nicht, zudem fehlt ein Hinweis auf die räumliche Wechselbeziehung zwischen den Grauwerten (Lubner et al., 2017).

Statistiken zweiter Ordnung basieren auf einer Koexistenzmatrix (Co-occurrence matrix) und beinhalten beispielsweise Second Order Entropy, Energy, Uniformity, Ungleichheit und Korrelation zwischen den Grauwerten. Neben der Koexistenzmatrix, können Statistiken zweiter Ordnung auch unter Verwendung einer Lauflängenmatrix (run-length matrix) abgeleitet werden. Diese analysiert die Textur in eine bestimmte Richtung (Lubner et al., 2017).

Statistiken höherer Ordnung wie Contrast, Coarseness und Busyness können mithilfe von Graustufendifferenzmatrizen für die Umgebung berechnet werden, das heißt der Ort und die Beziehungen zwischen drei oder mehr Pixel werden untersucht. Funktionen höherer Ordnung haben den Vorteil, dass sie Voxel in ihrem lokalen Kontext aber unter Berücksichtigung der Beziehung zu benachbarten Voxel bewerten (Lubner et al., 2017).

Tabelle 4: Beschreibung der in dieser Studie ermittelten Texturmerkmale (Modifiziert nach Pyradiomics, 2016)

	Beschreibung des Texturmerkmals	Beispiele	Zusätzliche Informationen
Texturmerkmale erster Ordnung	Histogramm-basierte Texturmerkmale, bei denen die x-Achse den Pixel/Voxel-Grauwert und die y-Achse die Häufigkeit des Auftretens darstellt. Berücksichtigen nur die Intensität des Pixelhistogramms, nicht die räumliche Lage oder das Verhältnis der Pixel zueinander	10. Perzentile	10. Perzentile
		90. Perzentile	90. Perzentile
		First Order Entropy	Maß für die Unregelmäßigkeit oder Komplexität der Pixelintensitäten.
		Kurtosis	Maß für die "Gipfligkeit/Flachheit des Pixelhistogramms" der Verteilung der Werte in der ROI. Eine geringe Kurtosis bedeutet, dass sich die Masse der Verteilung auf eine Spitze in der Nähe des Mittelwerts konzentriert.
		Maximum	Maximum
		Mean	Mittelwert
		Median	Median
		Minimum	Minimum
		Range	Bereich der Grauwerte in der ROI
		Skewness	Misst die Asymmetrie der Verteilung der Werte um den Mittelwert.
		Uniformity	Maß für die Homogenität der Anordnung des Bildes.
Variance	Maß für die Streuung der Verteilung um den Mittelwert.		
Texturmerkmale zweiter Ordnung Grey-Level-Length-Matrix (GLRLM)	Beschreiben benachbarte oder konsequente Pixel/Voxel einer einzelnen Graustufe, die in eine bestimmte Richtung verlaufen. Berücksichtigen sowohl die Intensität des Pixelhistogramms, als auch die räumlichen Beziehungen	GLRLM Gray Level Variance	Misst die Varianz der Grauwertintensität für die Graustufenverläufe.
		GLRLM High Gray Level Run Emphasis	Misst die Verteilung der höheren Graustufenwerte, wobei ein höherer Wert eine größere Konzentration von hohen Graustufenwerten im Bild widerspiegelt.
		GLRLM Run Length Non Uniformity	Misst die Ähnlichkeit der Lauflängen im gesamten Bild, wobei ein niedrigerer Wert auf eine größere Homogenität der Lauflängen im Bild hinweist.
		GLRLM Run Variance	Maß für die Varianz in den Graustufenverläufen für die einzelnen Lauflängen.
		GLRLM Short Run Emphasis	Maß für die Verteilung der kurzen Lauflängen, wobei ein größerer Wert auf kürzere Lauflängen und feinere Texturen hinweist.
		GLRLM Short Run High Gray Level Emphasis	Misst die gemeinsame Verteilung von kürzeren Lauflängen mit höheren Grauwerten.
	Beschreibt wie oft Paare von Pixel mit bestimmten Werten in einem bestimmten	GLCM Cluster Prominence	Maß für die Schiefe und Asymmetrie des GLCM. Ein höherer Wert bedeutet mehr Asymmetrie um den Mittelwert, während ein niedrigerer Wert eine Spitze in der Nähe des

Texturmerkmal zweiter Ordnung Graustufen-Co- Occurence- Matrix (GLCM)	räumlichen Bereich in einem Bild auftreten		Mittelwertes und weniger Variation um den Mittelwert widerspiegelt.
		GLCM Contrast	Maß für die lokale Intensitätsvariation. Ein größerer Wert korreliert mit einer größeren Disparität der Intensitätswerte zwischen benachbarten Voxel.
		GLCM Difference Entropy	Die Differenzentropie ist ein Maß für die Zufälligkeit/Variabilität der Intensitätswertunterschiede in den benachbarten Voxel.
		GLCM Sum Average	Misst das Verhältnis zwischen dem Auftreten von Paaren mit niedrigeren Intensitätswerten und Paaren mit höheren Intensitätswerten.
		GLCM Sum Entropy	Summe der Intensitätswertdifferenzen in den benachbarten Voxel.
Texturmerkmal höherer Ordnung	Vergleich von Unterschieden und Beziehungen zwischen mehreren Pixel/Voxel	Neighboring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)	Quantifiziert die Differenz zwischen einem Grauwert und dem durchschnittlichen Grauwert seiner benachbarten Voxel im Abstand δ .
		Gray-level size zone matrix (GLSZM)	Quantifiziert Graustufenzonen in einem Bild. Eine Graustufenzone ist definiert als die Anzahl der zusammenhängenden Voxel, die die gleiche Graustufenintensität aufweisen.

2.4.3 Referenzstandard

Im Anschluss an die Extraktion und Selektion der Merkmale können diese dann mit weiteren diagnostischen Parametern korreliert werden (Gillies et al., 2016). Als Referenzstandard wurde in dieser Studie eine aktuelle Labordiagnostik der Patienten um den Zeitraum der Bildgebung herangezogen. Folgende Laborparameter wurden dokumentiert: Kappa-Lambda-Quotient, Gesamt-Albumin, IgG, Gesamteiweiß, Paraproteinämie und Paraproteinurie. Da abhängig vom Myelom-Subtyp unterschiedliche Schwellenwerte für die Serum-Paraproteine gelten, wurde die statistische Analyse auf die Freien Leichtketten im Serum und den Kappa-Lambda-Quotienten reduziert. Beide dienen als wichtige Marker für die Myelomaktivität (Rajkumar et al., 2014). Das Vorhandensein von Osteolysen wurde dem schriftlichen radiologischen Befund der CT-Bilder entnommen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Version 22 (IBM Corporation) durchgeführt. Für den Normalitätstest wurde der Kolmogorow-Smirnov-Test auf alle Parameter angewendet. Ein Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um den Unterschied in den Strukturmerkmalen zwischen den verschiedenen Myelomstadien, den serologischen Parametern und dem Vorhandensein oder Fehlen von Osteolysen zu testen. Um das Problem des mehrfachen Testens anzugehen, wurde eine Benjamin-Hochberg-Korrektur angewendet. Die korrigierten p-Werte wurden bei einem Wert von 0,05 als signifikant angesehen. Die interne Kohärenz der Daten wurde durch die Durchführung einer Testhalbierungsmethode (Split-Half-Reliabilitätstest) sichergestellt. Nachdem alle Texturmerkmalsdaten in zwei gleiche Hälften aufgeteilt worden waren, wurde eine Pearson-Korrelationskoeffizient angewendet. Die Pearson-Koeffizienten, welche die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen misst und als r^p bezeichnet wird, konnte dann in die Spearman-Brown-Formel eingesetzt werden um den Split-Half-Zuverlässigkeitskoeffizienten zu erhalten. Die Vergleichbarkeit zwischen den Texturmerkmalen wurde ermöglicht, indem man eine Z-Transformation auf alle Texturmerkmale anwendete. Bei den Texturmerkmalen mit höchster Signifikanz, verwendeten wir eine multivariable logistische Regressionsanalyse (Vorwärtsselektion bei logistischer Regressionsanalyse) um Multi-Indikator-Modelle zur Vorhersage einer MBD und pathologischen/nicht-pathologischen serologischen Markern zu erstellen. Um die Signifikanz des logistischen Regressionsmodells zu testen, wurde ein χ^2 -Test angewendet und der Cox & Snell- R^2 berechnet (Ragazzini J.R., 1952, Ulrich H., 2017, Reinert et al., 2021).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Patienten, die in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Tübingen ein natives Staging-DECT in Niedrigdosis-Technik erhalten hatten, wurden für diese Studie herangezogen. Ausschlusskriterien waren unter anderem bekannte Knochenerkrankungen in der Vorgeschichte der Patienten und Wirbelsäulenfrakturen, CT-Untersuchungen ohne Dual-Energy-Protokoll und eine fehlende aktuelle hämatologische Labordiagnostik im Haus. Die ermittelten hämatologischen Laborparameter umfassten unter anderem den M-Gradienten, Gesamteiweiß, Albumin, die freien Leichtketten im Serum und den Kappa-/Lambda-Quotienten. Zudem wurde das Krankheitsstadium nach Salmon und Durie und das Vorliegen einer MBD erfasst.

3.2 Merkmalsverteilung der ermittelten CT-Texturmerkmale

In dieser Studie wurden für jeden Patienten 92 Merkmale analysiert. Die 92 extrahierten Merkmale verteilten sich wie folgt: Merkmale erster Ordnung (n=18), Merkmale der Gray-level-co-occurrence-matrix zweiter Ordnung (GLCM) (n = 23) und Merkmale der Gray-level dependence matrix höherer Ordnung (GLDM) (n = 14), Gray-level-run-length-matrix (GLRLM) (n = 16), Gray-level size zone matrix (GLSZM) (n = 16) und Neighboring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM) (n = 5) (Reinert et al., 2021).

3.3 Korrelation zwischen einer Myelomknochenerkrankung und ermittelten CT-Texturmerkmalen

Die Merkmale erster Ordnung „mean“ (p <0,004), „minimum“ (p <0,004) und „10th percentile“ (p <0,003) sowie das Merkmal höherer Ordnung „GLRLM run variance“ (p <0,007) erwiesen sich alle als signifikant höher bei Patienten mit lytischen Knochenläsionen im Vergleich zu Patienten ohne lytische Knochenläsionen (vgl. Tabelle 5) (vgl. Abbildung 9).

Eine logistische Regressionsanalyse mit diesen signifikant unterschiedlichen Strukturmerkmalen ergab ein signifikantes Modell: $\chi^2(4) = 31,4$; p <0,001 mit $r^2_{\text{Cox \& Snell}} = 0,25$, einem Nagelkerke $r^2 = 0,33$ und einer Cohen-Effektgröße von $f = \sqrt{0,33}$ /

(1-0,33)) = 0,70. Insgesamt wurden 75,5% der Patienten durch das logistische Modell korrekt als Patienten mit oder ohne Myelomknochenerkrankung klassifiziert. Das Merkmal höherer Ordnung GLRLM „run variance“ erwies sich als die Variable mit dem größten Einfluss auf die Odds Ratio (Reinert et al., 2021).

Tabelle 5: Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall der Texturmerkmale 1. Ordnung „Mean“, „Minimum“ und „10th percentile“ und dem Merkmal höherer Ordnung „Run Variance (GLRLM)“ bei Patienten mit und ohne Osteolysen und den jeweiligen p-Werten.

Texturmerkmal	Kein Nachweis von Osteolysen	Nachweis von Osteolysen	p-Wert
10 th percentile	-0,27 ± 1,00	0,21 ± 0,95	0,03
Mean	-0,25 ± 0,89	0,20 ± 1,04	0,04
Minimum	-0,30 ± 1,27	0,24 ± 0,63	0,04
Run Variance (GLRLM)	-0,36 ± 0,97	0,29 ± 0,93	0,007

Mittelwert ± 95% Konfidenzintervall

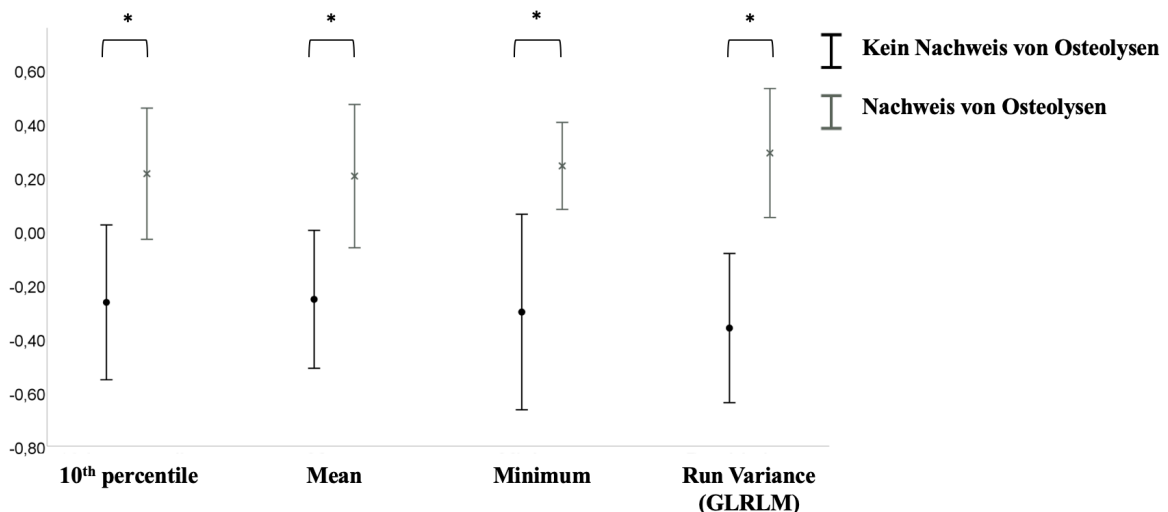


Abbildung 9: Darstellung der Texturmerkmale 1. Ordnung „10th percentile“, „Mean“, „Minimum“ und dem Merkmal höherer Ordnung „Run Variance (GLRLM)“ bei Patienten mit und ohne Osteolysen. Diese Texturmerkmale erwiesen sich als signifikant erhöht bei Patienten mit Osteolysen. Eigene Abbildung, nicht publiziert.

3.4 Korrelation des Myelomstadium nach Salmon und Durie und ermittelten CT-Texturmerkmalen

Beim Vergleich der Myelomstadien I-III nach Salmon und Durie fanden wir signifikante Unterschiede für die Merkmale 1. Ordnung „10th percentile“ ($p < 0,01$), „90th percentile“ ($p < 0,01$), „median“ ($p < 0,02$) und das GLCM-Merkmal zweiter Ordnung „cluster prominence“ ($p < 0,04$) (vgl. Abbildung 10) (vgl. Tabelle 6) (Reinert et al., 2021).

Tabelle 6: Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall der Texturmerkmale „10th percentile“, „90th percentile“, „Median“ und „Cluster Prominence (GLCM)“ und den ermittelten p-Werten gemäß Stadieneinteilung nach Salmon und Durie.

Texturmerkmal	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	p-Wert
10 th percentile	-0,90 ± 0,66	0,14 ± 1,0	0,30 ± 0,99	0,01
90 th percentile	-0,83 ± 0,63	-0,05 ± 0,93	0,33 ± 1,03	0,01
Median	-0,81 ± 0,59	0,0001 ± 1,07	0,29 ± 1,03	0,02
Cluster Prominence (GLCM)	0,63 ± 1,17	-0,52 ± 0,73	-0,02 ± 0,89	0,04

Mittelwert ± 95% Konfidenzintervall

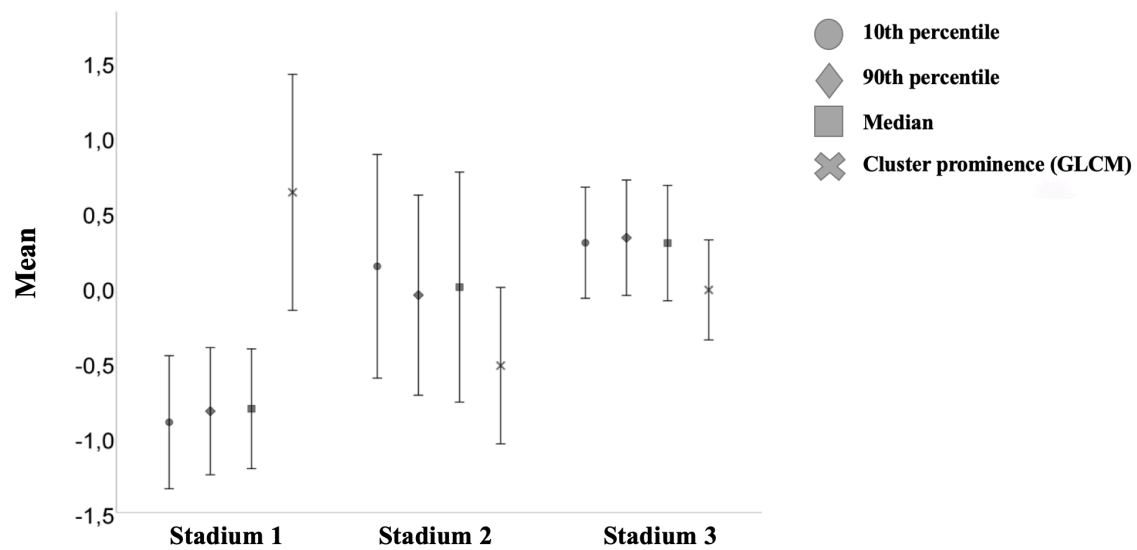


Abbildung 10: Darstellung der drei Myelomstadien nach Salmon und Durie. Die Merkmale 1. Ordnung „10th percentile“, „90th percentile“ und „Median“ zeigten sich im Stadium 1 als signifikant niedriger verglichen zu den Stadien 2 und 3. Das Merkmal 2. Ordnung „Cluster Prominence (GLCM)“ war signifikant erhöht (Modifiziert nach Reinert et al., 2021).

3.5 Korrelation des Kappa/Lambda-Quotienten und ermittelten CT-Texturmerkmalen

Bei Patienten mit pathologischen Werten des Kappa/Lambda-Quotienten erwiesen sich das Merkmal erster Ordnung „minimum“ ($p < 0,03$) und das GLRLM-Merkmal „run variance“ höherer Ordnung ($p < 0,03$) als signifikant höher als bei Patienten mit nicht pathologischen Werten des Kappa/Lambda-Quotienten, während das GLCM-Merkmal zweiter Ordnung „sum entropy“ ($p < 0,02$) und das GLRLM-Merkmal höherer Ordnung „high gray-level run emphasis“ signifikant niedriger waren ($p < 0,03$) (vgl. Tabelle 7) (vgl. Abbildung 11). Das entsprechende logistische Regressionsmodell einschließlich dieser Merkmale war $\chi^2(4) = 14,6$; $p = 0,006$ mit $r^2_{\text{Cox \& Snell}} = 0,14$, einem Nagelkerke $r^2 = 0,18$ und einer Cohen-Effektgröße von 0,48. Nach diesem logistischen Modell wurden 71% der Patienten korrekt als Patienten mit pathologischem Kappa/Lambda-Quotienten klassifiziert. Die Variable mit dem stärksten Einfluss auf die Odds Ratio war das GLCM-Merkmal „Sum entropy“ (Reinert et al., 2021).

Tabelle 7: Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall der Texturmerkmale „Minimum“, „Sum Entropy (GLCM)“, „Run Variance (GLRLM)“, „High Gray Level Run Emphasis (GLRLM)“, „High Gray Level Run Emphasis (GLRLM)“, „Size Zone Non Uniformity Normalized (GLSZM)“, „Gray Level Non Uniformity Normalized (GLSZM)“ und den ermittelten p-Werten bei Patienten mit normwertigem und erhöhtem Kappa/Lambda-Quotienten.

Texturmerkmal	Kappa/Lambda-Quotient normwertig	Kappa/Lambda-Quotient erhöht	p-Wert
Minimum	-0,07 ± 0,53	0,09 ± 1,43	0,03
Sum Entropy (GLCM)	0,27 ± 0,85	-0,29 ± 1,07	0,02
Run Variance (GLRLM)	-0,16 ± 0,96	0,22 ± 1,01	0,03
High Gray Level Run Emphasis (GLRLM)	-0,17 ± 1,01	-0,15 ± 1,00	0,03
Size Zone Non Uniformity Normalized (GLSZM)	0,04 ± 1,02	0,06 ± 1,03	0,03
Gray Level Non Uniformity Normalized (GLSZM)	-0,10 ± 0,002	0,13 ± 1,55	0,02

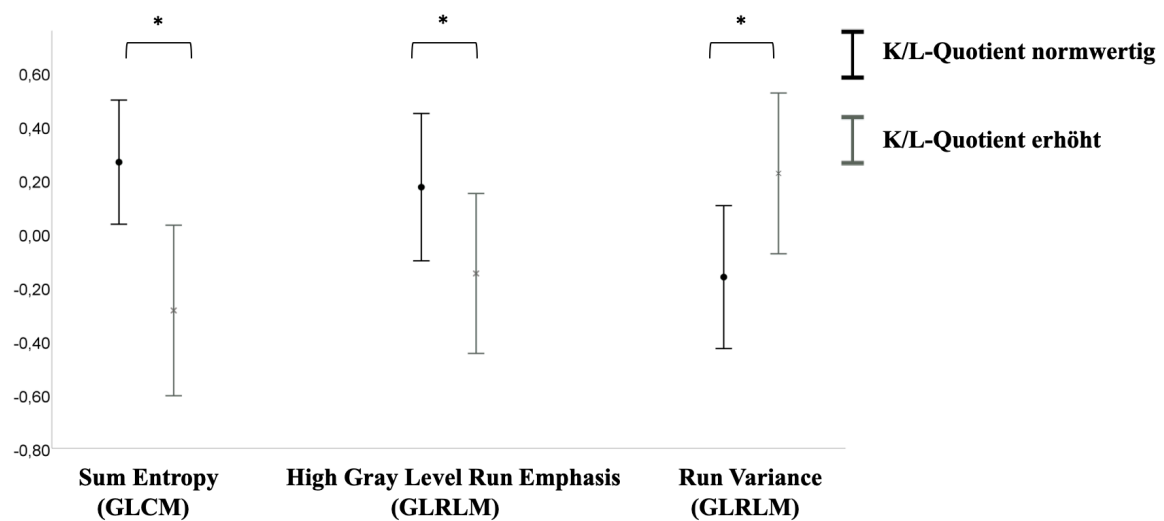


Abbildung 11: Darstellung der Texturmerkmale „Sum Entropy (GLCM)“, „High Gray Level Run Emphasis (GLRLM)“ und „Run Variance (GLRLM)“ bei Patienten mit normwertigem und erhöhtem Kappa/Lambda-Quotienten. Bei Patienten mit erhöhtem K/L-Quotient, zeigten sich die Texturmerkmale „Sum Entropy (GLCM)“ und „High Gray Level Run Emphasis (GLRLM)“ als signifikant erniedrigt. Eigene Abbildung, nicht publiziert.

3.6 Korrelation der Freien Leichtketten im Serum und ermittelten CT-Texturmerkmalen

Bei Patienten mit erhöhten SFCL zeigte sich das Merkmal erster Ordnung „entropy“ ($p < 0,02$), das Merkmal zweiter Ordnung „GLCM difference average“ ($p < 0,03$) und das Merkmal „GLCM sum entropy“ ($p < 0,02$) signifikant erniedrigt, das Merkmal höherer Ordnung „GLCM inverse difference“ ($p < 0,02$) zeigte sich erhöht im Vergleich zu Patienten, bei denen die SLFC normwertig war (vgl. Tabelle 8) (vgl. Abbildung 12). Eine logistische Regressionsanalyse mit diesen Merkmalen erwies sich als signifikant ($\chi^2(4) = 14,4$; $p = 0,006$) mit einem $r^2_{\text{Cox \& Snell}}$ von 0,13 und einem Nagelkerke r^2 von 0,18. Die entsprechende Cohen-Effektstärke betrug 0,48, allerdings mit einer geringeren prädiktiven Klassifikationskraft dieses Modells, hier wurden 66% der Patienten korrekt klassifiziert. Das Texturmerkmal erster Ordnung „entropy“ hatte den größten Einfluss auf die Odds Ratio.

Unter Verwendung der Split-Half-Methode hatten die gemessenen Texturmerkmale eine hohe interne Konsistenz mit berechneten Spearman-Brown-Koeffizienten über 0,9 (Reinert et al., 2021).

Tabelle 8: Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall der Texturmerkmale „Entropy“, „Inverse Difference (GLCM)“, „Difference Average (GLCM)“ und „Sum Entropy (GLCM)“ und den ermittelten p-Werten bei Patienten mit normwertigen und erhöhten SFLC.

Texturmerkmal	SFLC normwertig	SFLC erhöht	p-Wert
Entropy	0.20 ± 0.94	-0.27 ± 1.09	0.02
Inverse Difference (GLCM)	-0.31 ± 1.08	0.30 ± 0.87	0.02
Difference Average (GLCM)	0.31 ± 1.09	-0.30 ± 0.85	0.03
Sum Entropy (GLCM)	0.22 ± 1.11	-0.21 ± 1.01	0.02

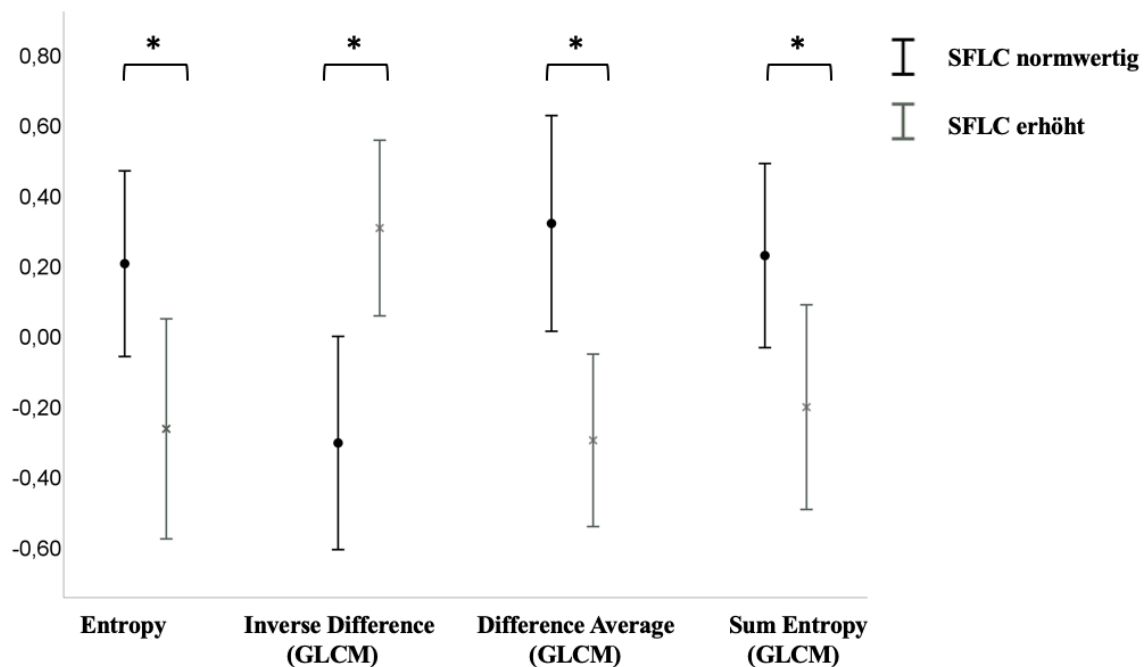


Abbildung 12: Darstellung der Texturmerkmale „Entropy“, „Inverse Difference (GLCM)“, „Difference Average (GLCM)“ und „Sum Entropy (GLCM)“ bei Patienten mit normwertigen und erhöhten SFLC. Bei Patienten mit

erhöhten SFLC zeigte sich das Texturmerkmal „Inverse Difference (GLCM) als signifikant erhöht, die Texturmerkmale „Entropy“, „Difference Average (GLCM)“ und „Sum Entropy (GLCM)“ signifikant erniedrigt. Eigene Abbildung, nicht publiziert.

Tabelle 9: Multivariate logistische Regressionsanalyse (Modifiziert nach Reinert et al., 2021)

Myeloma bone disease	p-Wert	Wald	Exp β
Mean	< 0,004	1,45	1,00
Minimum	< 0,004	2,55	1,02
10th percentile	< 0,003	0,0001	1,00
GLRLM run variance	< 0,007	16,25	1,00
Kappa/Lambda Quotient			
Minimum	< 0,03	0,61	1,0
GLRLM run variance	< 0,03	2,71	1,0
GLCM sum entropy	< 0,02	6,57	1,0
GLRLM high gray-level run emphasis	< 0,03	3,00	1,0
Freie Leichtketten im Serum			
Entropy	< 0,02	1,71	1,0
GLCM difference average	< 0,03	1,25	< 0,01
GLCM sum entropy	< 0,02	1,92	1,0
GLCM inverse difference	< 0,02	1,15	< 0,01

Exp β : exponentiated beta value

4 Diskussion

4.1 Hintergrund dieser Studie

Die Knochenmarksbeteiligung beim Multiplen Myelom spielt eine wichtige Rolle, da Ausmaß und Muster der Knochenmarkinfiltration als wichtige Prognosefaktoren gelten und Aussagen über den Krankheitsverlauf sowie das Stadium und die Tumorlast geben. Bisher erfolgte die Ermittlung der Knochenmarksbeteiligung durch eine Knochenmarksbiopsie bei Diagnosestellung sowie eine Magnetresonanztomographie in Kombination mit verschiedenen Sequenzen im Krankheitsverlauf (Horger et al., 2007). Da es sich hierbei um invasive oder kostenaufwändige und zeitaufwändige Verfahren handelt, stellt eine alternative Darstellung von Knochenmarkveränderungen Gegenstand der aktuellen Forschung dar.

Die native DECT gehört aktuell zur Routine-Bildgebung bei Diagnosestellung und im Krankheitsverlauf bei Patienten mit Multiplem Myelom. Dabei ist sie die sensitivste Methode um eine MBD feststellen zu können. Über die Darstellung von MBD hinaus könnte die CT-Texturanalyse einen möglichen Nutzen in der Darstellung von Knochenmarksveränderungen beim Multiplen Myelom darstellen. Myelomzellen haben im Vergleich zu anderen Zellen des Knochenmarks einen größeren Zellkern, ein höheres Kern-Zytoplasma-Verhältnis und treten eng gedrängt zueinander auf, weshalb man eine gleichmäßigere Gewebeultrastruktur in der CTTA erwarten würde (Horger et al., 2008). Diese Knochenmarkveränderungen könnten dann bereits vor Auftreten von Knochenläsionen durch eine solche Texturanalyse erkannt werden. Durch Parameter verschiedener Ordnung wäre es möglich räumliche Beziehungen und Eigenschaften von Voxel genau einzuordnen (Beckers et al., 2018).

4.2 Ziele und Bedeutung der Texturanalyse

Das allgemeine Interesse an der medizinischen Bildanalyse hat in den letzten Jahren, insbesondere bei der Beurteilung von Tumoren und deren Therapieansprechen, stark zugenommen. Dabei wurde die bisherige Praxis, medizinische Bilder, die ausschließlich für die visuelle Interpretation bestimmt sind, verlassen und ersetzt durch die Umwandlung von Bildern in Datensätze, welche zur Entscheidungsunterstützung im klinischen Alltag

verwendet werden können. Solche Entscheidungsunterstützungen gewinnen immer mehr an Bedeutung, da sich das Wissen über molekulare Signaturen verschiedener Tumoren verbessert, Therapien immer vielfältiger und individueller werden, dadurch aber auch die Beurteilung des Therapieansprechens und auch die genaue Charakterisierung des Tumors immer schwieriger werden. Durch die Texturanalyse werden quantitative Parameter extrahiert, die dann weiterverarbeitet und mit weiteren klinischen Parametern wie Laborparametern korreliert werden können und so zu den Entscheidungsunterstützungen werden, die eine präzisere Diagnostik, präzisere Einschätzung der Prognose und der Vorhersage des Therapieansprechens als Ziel haben (Gillies et al., 2016) (Lubner et al., 2017).

4.3 Einordnung der Studie in die Literatur

Bereits bei MRT-Daten der Wirbelsäule von Patienten mit onkologischer Erkrankung wurde eine Knochenmarkstexturanalyse angewendet und auf einen möglichen Knochenmarksbefall hin untersucht (Filograna et al., 2019). Ähnlich wie bei den Ergebnissen dieser Studie haben die Autoren Unterschiede in den Merkmalen erster Ordnung „minimale Graustufe“ auf T1-gewichteten Bildern als auch auf dem GLCM Merkmal zweiter Ordnung „gemeinsame Varianz“ festgestellt (Filograna et al., 2019).

In einer retrospektiven Studie von Tagliafico et al. wurde die Texturanalyse angewendet um zwischen fokalem Knochenbefall und diffusem Knochenbefall beim Multiplen Myelom zu unterscheiden. Dabei wurde das fokale Befallsmuster definiert als das Vorhandensein von mindestens einer $> 5\text{mm}$ großen fokalen Läsion, ein diffuses Befallsmuster als Läsionen, die eine Größe von $< 5\text{mm}$ ohne das Vorliegen einer Osteoporose hatten. Für die Studie wurden Bildgebungsdaten von 70 Patienten mit Multiplem Myelom herangezogen. Dabei wurden 9 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, da sie keine Bildgebung mittels Computertomographie erhalten hatten. Zwei Radiologen werteten im Konsens die CT-Bilder aus, um die Patienten in die zwei Kategorien fokal und diffus, einzuteilen. Anschließend wurde die Radiomics-Software eingesetzt. Es wurden manuell ROIs im Bereich der pathologischen Knochenstruktur platziert. Insgesamt wurden 104 Texturmerkmale extrahiert und mit einer Open-Source-Software ausgewertet. Die Interobserver-Variabilität zwischen den beiden Radiologen bei der Unterscheidung zwischen diffusem und fokalem Muster betrug 0,57 (95 %

Konfidenzintervall: 0,32-0,64), $p < 0,03$. Nach der Merkmalsextraktion und -selektion unterschieden sich $n = 16/104$ (15 %) der Texturmerkmale in fokalem und diffusem Befallsmuster. Die AUC der Bewertung der Radiologen und die AUC der besten vier Merkmale (Major-Axis-Length, Median, Size-Zone-Non-Uniformity, Zone-Entropy) lagen zwischen 0,642 (95 % Konfidenzintervalle: 0,494 bis 0,789) und 0,790 (0,665 bis 0,916). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Anwendung der Texturanalyse bei Patienten mit Multiplem Myelom die Genauigkeit bei der Unterscheidung von fokalem und diffusem Befallsmuster deutlich verbessert. Eine präzisere Einschätzung in ein fokales oder diffuses Befallsmuster auf CT-Bildern von Patienten mit Multiplem Myelom, ist klinisch relevant, da die Zuordnung in ein bestimmtes Befallsmuster u.a. prognostischen Wert besitzt und Auswirkungen auf die Patientenstratifizierung und die therapeutischen Entscheidungen hat (Tagliafico et al., 2019).

Eine Studie von Ekert et al. hatte als Ziel Texturmerkmalen zu identifizieren, die das Ansprechen auf eine systemische Therapie bei Patienten mit Multiplem Myelom beurteilen. Dabei wurden in einer retrospektiven Analyse Ganzkörper-MRT-Bilddaten von 67 Patienten mit Multiplem Myelom ausgewertet. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich im Stadium III nach Salmon und Durie. Die Knochenmarksbeteiligung wurde anhand eines standardisierten MRT-Bildgebungsprotokolls bewertet, das aus T1- gewichteten-, Short-Tau-Inversion-Recovery- und diffusionsgewichteten Bildgebungssequenzen bestand. Insgesamt wurden 92 Texturmerkmale extrahiert. Fokale und diffuse Knochenläsionen wurden mit Hilfe von VOIs segmentiert. Als Korrelation zur Knochenmarksbiopsie wurde ein VOI im Os ilium platziert. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (Dimopoulos et al.) in vollständiges Ansprechen (CR), sehr gutes (VGPR) und/oder teilweises Ansprechen (Mateos et al.) und Nichtansprechen (stabile Erkrankung (SD) und progressive Erkrankung (PD)) eingeteilt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass MRT- basierte Texturmerkmale gut mit dem klinischen und hämatologischen Ansprechen bei Patienten mit Multiplem Myelom unter Systemtherapie korrelieren und dadurch als ergänzendes Prognoseinstrument eingesetzt werden können. Zusätzlich korrelierte das Texturmerkmal GLSZM (Gray-level size zone matrix) mit dem Grad der durch die Biopsie bestätigten Knochenmarksinfiltration (Ekert et al., 2020).

Eine Studie von Xiong et al. untersuchte den Einfluss von maschinellem Lernen bei der Unterscheidung von MM-Knochenläsionen und verschiedenen Tumormetastasen im Lendenwirbelbereich. Auch hier wurden konventioneller Magnetresonanztomographie-Sequenzen untersucht. In diese retrospektive Studie wurde insgesamt 107 Patienten eingeschlossen. Insgesamt wurden 178 Läsionen analysiert. Bei 60 der Läsionen handelte es sich um Knochenläsionen verursacht durch ein Multiples Myelom, bei den 118 weiteren Läsionen handelte es sich um Knochenmetastasen anderer Tumorerkrankungen im Lendenwirbelsäulenbereich. Nach der Segmentierung wurden 282 Texturmerkmale aus T1- gewichteten und T2- gewichteten Bildern extrahiert. Die Unterscheidung zwischen Metastasen und MM-Läsionen zeigte dabei ein zufriedenstellendes Ergebnis. Zu den wichtigsten Merkmalen zur Klassifizierung zwischen MM-Läsionen und Knochenmetastasen zählten in dieser Studie die GLCM-Merkmale, da die Heterogenität der Graustufen in Knochenmetastasen höher war als in den homogenen Myelom-Läsionen (Xiong et al., 2021).

4.4 Korrelation der CT-Texturmerkmale mit der Krankheitsaktivität beim Multiplen Myelom

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität, ermittelt anhand der Knochenmarkinfiltration, einer MBD, der Stadieneinteilung nach Salmon und Durie, dem Kappa-/Lambda-Quotienten, den freien Leichtketten im Serum und ermittelten CT-Texturmerkmalen.

4.4.1 Myelomknochenerkrankung

Osteolysen spiegeln die Aggressivität des Krankheitsverlaufs wider, korrelieren mit der Gesamtumorlast und bringen häufig schwere Komplikation wie pathologische Frakturen und starke Schmerzen mit sich (Durie and Salmon, 1975). Durch eine einfache und sensitive Beurteilung des Knochenmarks könnten Veränderungen im Krankheitsverlauf frühzeitig erkannt und durch Therapieeinleitung oder eine Therapieanpassung solchen Komplikationen entgegengewirkt werden.

In dieser Studie unterschieden sich die Knochenmarkstexturparameter bei Myelompatienten mit lytischen Knochenläsionen signifikant von den Myelompatienten ohne MBD. Auch hier waren es insbesondere Merkmale erster Ordnung wie „Mean“,

„Minimum“ und „10th percentile“, die bei Patienten mit lytischen Knochenläsionen höhere Werte zeigten als bei Patienten ohne MBD. In der logistischen Regression hatte das Merkmal erster Ordnung „Entropy“ den größten Einfluss auf die Odds Ratio. Diese Ergebnisse könnten ein höheres Maß an diffuser Knochenmarksinfiltration bei Patienten mit MBD widerspiegeln.

4.4.2 Stadieneinteilung nach Salmon und Durie

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich das Ausmaß der Knochenmarkstexturmerkmale erster, zweiter und höherer Ordnung bei Patienten mit Multiplem Myelom in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium nach Salmon und Durie signifikant unterscheiden. Dementsprechend nahmen die Merkmale erster Ordnung „median“, „10th percentile“ und „90th percentile“ in unserer Patientenkohorte von Stadium I bis Stadium III zu. Diese drei Merkmale weisen alle auf eine zunehmende Knochenmarksattenuierung hin, die mit einer zunehmenden Infiltration von Myelomzellen einhergeht. Sie zeigte sich in allen Stadien und hier insbesondere im Stadium III, als signifikant. Gleichzeitig verringerte sich das Merkmal zweiter Ordnung „cluster prominence“ von Stadium I zu Stadium III stark. Auch dies ist als Hinweis auf eine homogenere Knochenmarkstextur in höheren Krankheitsstadien zu werten.

4.4.3 Kappa-Lambda-Quotient

Der physiologische Kappa-Lambda-Quotient beträgt 0,26 – 1,65 (Rajkumar et al., 2014). Beim Multiplen Myelom führt die übermäßige Produktion eines Leichtkettentyps häufig zu einem veränderten Kappa-Lambda-Quotienten und wird im klinischen Alltag zur Bestimmung des Progressionsrisikos und der Aggressivität des Krankheitsverlaufs herangezogen (Dispenzieri et al., 2009).

Unter Verwendung des Kappa-Lambda-Quotienten erwies sich das Merkmal erster Ordnung „minimum“ bei Patienten mit erhöhtem Kappa-Lambda-Quotienten als signifikant erhöht.

4.4.4 Freie Leichtketten im Serum

Die SFLC weisen auf eine übermäßige proliferierende Plasmazellpopulation hin und spiegeln somit auch eine dichtere Zellpopulation im Knochenmark wider. Deshalb dienen

die Freien Leichtketten als etablierter Wert zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit Multiplem Myelom (Snozek et al., 2008).

Auch die Korrelation zwischen dem Grad der Myelomaktivität, basierend auf den Werten der SFLC und den Texturmerkmalen des Knochenmarks, ergaben signifikante Unterschiede. Dementsprechend beobachteten wir bei Patienten mit erhöhtem SFLC einen niedrigeren Wert des Merkmals erster Ordnung „entropy“. Dies weist indirekt auf eine einheitlichere Knochenmarksarchitektur bei Patienten mit diffuser Plasmazellinfiltration hin.

Ein ähnlicher Trend wurde auch für das Merkmal zweiter Ordnung „inverse difference“ beobachtet. Dieses Merkmal spiegelt die lokale Homogenität eines Bildes in der „gray-level co-occurrence-matrix“ wider. Das Merkmal zweiter Ordnung „difference average“, welches das Auftreten von Paaren mit unterschiedlichen Intensitätswerten in der gray-level co-occurrence matrix misst, erwies sich ebenfalls als signifikant erniedrigt im Falle einer Erhöhung der SFLC. Das Merkmal zweiter Ordnung „GLCM sum entropy“, bei dem es sich um die Summe von benachbarten Intensitätsunterschieden handelt, war bei Patienten mit erhöhten SFLC signifikant erniedrigt.

4.5 Limitationen

4.5.1 Allgemeine Limitationen der Texturanalyse

Obwohl sich die CTTA als vielversprechend für einige Anwendungen erwiesen hat, gibt es weiterhin Herausforderungen bei der Anwendung im klinischen Alltag und bei der Ermittlung von aussagekräftigen und validierten Texturparameter, die zuverlässig mit pathologischen oder genetischen Merkmalen von Tumoren korrelieren. In den bisher publizierten Daten gibt es, trotz der statistisch signifikanten Ergebnisse, eine große Variabilität zwischen der Stärke der beschriebenen Assoziationen von Texturmerkmalen mit solchen genetischen und biologischen Tumormerkmalen (Summers, 2017).

Für die Durchführung der CTTA existieren viele unterschiedliche Plattformen, die mit jeweils unterschiedlicher Qualität der Texturmerkmale, unterschiedlichen Segmentierungen und unterschiedlichen Nachbearbeitungstechniken ausgestattet sind. Auf diesem Weg wird die Entwicklung von einheitlichen Mess- oder Berichtstandards, die bis zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin fehlen, erschwert (Summers, 2017).

Weitere Faktoren, die zu einer Variabilität führen können, sind die Morphologie und Lage der Läsion sowie die Parameter der Bildaufnahme. So kann zum Beispiel das Organ, welches hinter der zu vermessenden Läsion liegt, die Texturanalyse beeinflussen. Als weitere Einflussfaktoren gelten aber auch die Größe der Läsion, die zu jeweils unterschiedlichen Statistiken führen kann (Shafiq-UI-Hassan et al., 2017) (Lu et al., 2016) (Summers, 2017).

Darüber hinaus verändern verschiedene Parameter der CT-Aufnahme, welche die Abschwächung oder das Pixelverhältnis beeinflussen wie beispielsweise die Schichtdicke oder die Anwendung von Kontrastmittel, die Texturanalyse. Hier geht man jedoch davon aus, dass diese Tatsache für Texturmerkmale erster Ordnung weniger zutrifft (Ganeshan et al., 2011) (Shafiq-UI-Hassan et al., 2017) (Lu et al., 2016) (Mackin et al., 2015).

Teilweise wird die CTTA an nur einem einzelnen Schnitt des größten Querschnittdurchmessers des Tumors durchgeführt, in anderen Fällen erfolgt sie an mehreren Schnitten oder sogar durch eine dreidimensionale Vermessung an ganzen Tumolvolumina. Hierbei ist unklar, welche Art der Vermessung von Vorteil ist, außerdem ob und welchen Vorteil eine aufwendigere dreidimensionale Vermessung mit sich bringt (Lubner et al., 2015) (Ng et al., 2013). Was diese Limitation angeht, haben einige Studien gezeigt, dass Einzelabschnittsmessungen von Statistiken erster Ordnung recht gut reproduzierbar sind. Bei der Untersuchung mehrerer Läsionen ist nicht eindeutig geklärt, welche Daten am aussagekräftigsten sind und ob die Texturmerkmale summiert, gemittelt oder einzelne Daten gewichtet werden sollten (Smith et al., 2015).

Je nach Tumor und angewandeter Therapie müssen unterschiedliche Texturmerkmale betrachtet werden. So konnte in einzelnen Studien bei Tumoren, die mit einer antiangiogenetischen Therapie behandelt wurden, die Entropie der beste Prädiktor für das Ansprechen einer solchen Therapie sein, während sich bei anderen Tumoren mit antiangiogenetischer Therapie die Kurtosis als besten Prädiktor für ein Ansprechen zeigte (Smith et al., 2015) (Lubner et al., 2015) (Ng et al., 2013).

Zudem bestehen auch bei der Verwendung von Texturmerkmalen als Verlaufsparemeter keine Standards, weshalb unterschiedliche Studien unterschiedliche Messwerte wie etwa den prozentualen Anteil veränderter Texturparameter, absolute Änderungen oder

bezogen auf einen jeweiligen Schwellenwert herangezogen haben (Smith et al., 2015) (Lubner et al., 2015).

Die große Menge an Daten, die durch die CTTA gewonnen werden, kann zum vermehrten Auftreten eines Fehlers erster Art führen und zu falschen Ergebnissen führen. Um diesem Problem entgegenzuwirken, scheint die Anwendung statistischer Korrekturen wie beispielsweise die Holm-Bonferroni-Folgekorrektur oder Validierungsdatensätze hilfreich zu sein (Chalkidou et al., 2015).

Zuletzt sei angemerkt, dass fast alle Veröffentlichungen zur CTTA, wie auch diese Studie, aus retrospektiven, monozentrischen Studien stammen und in Zukunft große, multizentrische, prospektive Studien erforderlich sind, um die Texturanalyse validiert im klinischen Alltag einsetzen zu können (Bashir et al., 2016).

4.5.2 Limitationen dieser Studie

Diese Studie hat einige Einschränkungen. Dazu zählt der retrospektive Charakter der Studie, aufgrund derer eine Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Mehrere Ausschlusskriterien mussten berücksichtigt werden, was zu einer begrenzten Anzahl von Patienten führte.

Eine Z-Transformation wurde angewendet, um die Vergleichbarkeit der verschiedenen Texturmerkmale zu ermöglichen. Trotzdem gibt es in der kleinen Patientenkohorte eine interindividuelle Variabilität der Absolutwerte zwischen den Patienten, aufgrund derer relative Veränderungen der Werte von größerer Bedeutung sein könnten als die absoluten Veränderungen. Zusätzliche multivariate Analysen wären hier sinnvoll um Vorhersagemodelle auf der Grundlage signifikanter Texturmerkmale zu berechnen. Darüber hinaus wäre eine detaillierte Analyse, welche Auswirkungen Patientenmerkmale wie Alter und Geschlecht auf die Quantifizierung und Verteilung des Knochenmarks haben können, sinnvoll.

Bei der Einteilung der Patienten nach Osteolysen erfolgte diese anhand der Beurteilung verschiedener Radiologen und war somit abhängig vom jeweiligen Befunder.

Außerdem wurde die Knochenmarkhistologie aus Material angefertigt, welches aus den Beckenknochen der Patienten stammte, während die Vermessungen in dieser Studie stets an den Wirbelkörpern erfolgten. Diese Knochenmarksbiopsie des Beckens stellt jedoch

den aktuellen Diagnosestandard dar, um einen Befall des gesamten Knochenmarks zu evaluieren.

4.6 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie sollten dazu ermutigen, größere Studien zu diesem Thema durchzuführen. Auf diesem Weg könnte der tatsächliche Nutzen der DECT-basierten Knochenmarksbildung ermittelt werden und Texturmerkmale identifiziert werden, die zuverlässig Rückschlüsse auf Krankheitsverlauf und Therapieansprechen geben könnten.

Aktuelle Limitationen der CTTA sind, wie bereits erwähnt, die Variabilität der Methoden, Parameter und die tatsächliche Stärke der Assoziationen mit biologischen Korrelaten. Ziele, um dieses Verfahren auch in den klinischen Alltag implementieren zu können, sind deshalb neben der Identifizierung der wichtigsten Texturmarker eine Standardisierung von Tumorsegmentierungs- und Messtechniken. Außerdem sind einheitliche Nachbearbeitungstechniken sowie Methoden zur genauen Analyse unterschiedlicher Tumorentitäten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erforderlich. Dabei sind große Patientenkollektive sowie eine strukturierte und einheitliche Berichterstattung der Ergebnisse unabdingbar (Lubner et al., 2017).

5 Zusammenfassung

Diese retrospektive Studie hatte die Identifizierung von Texturmerkmalen auf DECT-basierten Knochenmarkbildern beim Multiplen Myelom, die Aussage über den Plasmazellinfiltrationsgrad im Knochenmark geben und auf diesem Wege wiederum die Krankheitsaktivität und das Progressionsrisiko dieser Erkrankung widerspiegeln, als Ziel. Dabei wurden die unterschiedlichen Texturmerkmale mit etablierten serologischen Parametern, der Tumorhistologie, dem Vorhandensein einer MBD sowie den Stadien nach Salmon und Durie in Korrelation gesetzt. Hierfür wurde eine Nachbearbeitungssoftware mit einer speziellen Funktion zur Beurteilung des Knochenmarks eingesetzt.

Insgesamt wurden in diese Studie 110 Patienten mit diagnostiziertem Multiplen Myelom eingeschlossen, welche zwischen 2015 und 2019 ein natives DECT erhalten hatten. Dabei zeigte sich, dass CT-Texturmerkmale, die aus Knochenmarksbildern analysiert werden, gut mit etablierten myelomspezifischen serologischen Markern, der Histologie, einer MBD sowie den Stadien nach Salmon und Durie korrelieren. Mit zunehmender Markinfiltration war eine gleichmäßigere Gewebestruktur und eine höhere Gesamtabschwächung des Knochenmarks zu beobachten.

In Zukunft könnten die verschiedenen Texturmerkmale daher als zusätzliche bildgebende Biomarker für die nicht-invasive Beurteilung der Knochenmarksbeteiligung und des Krankheitsverlaufs verwendet werden. Auf diesem Weg könnten ultrastrukturelle Veränderungen noch vor Auftreten von Knochenläsionen oder weiteren Komplikationen erkannt werden. Außerdem könnte durch die Texturanalyse Re-Biopsien des Knochenmarks vermieden werden, eine adäquate Einschätzung des Krankheitsverlaufs erfolgen, sowie der richtige Zeitpunkt eines Therapiebeginns und ein Therapiemonitoring erfolgen.

Auch aufgrund der Tatsache, dass die CT-Texturanalyse erst seit wenigen Jahren in verschiedenen Bereichen auf dessen Anwendbarkeit getestet wird, müssen noch weitere Daten in multizentrischen prospektiven Studien gesammelt und ausgewertet werden um hier zuverlässige Parameter evaluieren zu können. Zwar konnten durch diese Studie keine Texturparameter etabliert werden, die als alleinige Entscheidungshilfen im klinischen

Alltag eingesetzt werden könnten, allerdings erscheint sie als Schritt in die Richtung des übergeordneten Ziels die Diagnostik beim Multiplen Myelom noch präziser, effizienter und unabhängiger vom jeweiligen Untersucher zu machen.

6 Literaturverzeichnis

- ALONSO, R., CEDENA, M. T., GOMEZ-GRANDE, A., RIOS, R., MORALEDA, J. M., CABANAS, V., MORENO, M. J., LOPEZ-JIMENEZ, J., MARTIN, F., SANZ, A., VALERI, A., JIMENEZ, A., SANCHEZ, R., LAHUERTA, J. J. & MARTINEZ-LOPEZ, J. 2019. Imaging and bone marrow assessments improve minimal residual disease prediction in multiple myeloma. *Am J Hematol*, 94, 853-861.
- ALVAREZ, R. E. & MACOVSKI, A. 1976. Energy-selective reconstructions in X-ray computerized tomography. *Phys Med Biol*, 21, 733-44.
- AMOS, B., AGARWAL, A. & KANEKAR, S. 2016. Imaging of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 30, 843-65.
- ATTAL, M., HAROUSSEAU, J. L., STOPPA, A. M., SOTTO, J. J., FUZIBET, J. G., ROSSI, J. F., CASASSUS, P., MAISONNEUVE, H., FACON, T., IFRAH, N., PAYEN, C. & BATAILLE, R. 1996. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*, 335, 91-7.
- BASHIR, U., SIDDIQUE, M. M., MCLEAN, E., GOH, V. & COOK, G. J. 2016. Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges. *AJR Am J Roentgenol*, 207, 534-43.
- BECKERS, R. C. J., LAMBREGTS, D. M. J., LAHAYE, M. J., RAO, S. X., KLEINEN, K., GROOTSCHOLTEN, C., BEETS, G. L., BEETS-TAN, R. G. H. & MAAS, M. 2018. Advanced imaging to predict response to chemotherapy in colorectal liver metastases - a systematic review. *HPB (Oxford)*, 20, 120-127.
- BERGSAGEL, P. L. & CHESI, M. 2013. V. Molecular classification and risk stratification of myeloma. *Hematol Oncol*, 31 Suppl 1, 38-41.
- CANELLAS, R., MEHRKHANI, F., PATINO, M., KAMBADAKONE, A. & SAHANI, D. 2016. Characterization of Portal Vein Thrombosis (Neoplastic Versus Bland) on CT Images Using Software-Based Texture Analysis and Thrombus Density (Hounsfield Units). *AJR Am J Roentgenol*, 207, W81-W87.
- CHALKIDOU, A., O'DOHERTY, M. J. & MARSDEN, P. K. 2015. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLoS One*, 10, e0124165.
- CHU, A., SEHGAL, C. M. & GREENLEAF, J. F. 1990. Use of Gray Value Distribution of Run Lengths for Texture Analysis. *Pattern Recognition Letters*, 11, 415-419.
- CSAKO, G. 2012. Immunofixation electrophoresis for identification of proteins and specific antibodies. *Methods Mol Biol*, 869, 147-71.
- DAGINAWALA, N., LI, B., BUCH, K., YU, H., TISCHLER, B., QURESHI, M. M., SOTO, J. A. & ANDERSON, S. 2016. Using texture analyses of contrast enhanced CT to assess hepatic fibrosis. *Eur J Radiol*, 85, 511-7.
- DIMOPOULOS, M., TERPOS, E., COMENZO, R. L., TOSI, P., BEKSAC, M., SEZER, O., SIEGEL, D., LOKHORST, H., KUMAR, S., RAJKUMAR, S. V., NIESVIZKY, R., MOULOPOULOS, L. A., DURIE, B. G. & IMWG 2009. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*, 23, 1545-56.

- DINGLI, D., KYLE, R. A., RAJKUMAR, S. V., NOWAKOWSKI, G. S., LARSON, D. R., BIDA, J. P., GERTZ, M. A., THERNEAU, T. M., MELTON, L. J., 3RD, DISPENZIERI, A. & KATZMANN, J. A. 2006. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood*, 108, 1979-83.
- DISPENZIERI, A., KYLE, R., MERLINI, G., MIGUEL, J. S., LUDWIG, H., HAJEK, R., PALUMBO, A., JAGANNATH, S., BLADE, J., LONIAL, S., DIMOPOULOS, M., COMENZO, R., EINSELE, H., BARLOGIE, B., ANDERSON, K., GERTZ, M., HAROUSSEAU, J. L., ATTAL, M., TOSI, P., SONNEVELD, P., BOCCADORO, M., MORGAN, G., RICHARDSON, P., SEZER, O., MATEOS, M. V., CAVO, M., JOSHUA, D., TURESSON, I., CHEN, W., SHIMIZU, K., POWLES, R., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2009. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 23, 215-24.
- DISPENZIERI, A., KYLE, R. A., KATZMANN, J. A., THERNEAU, T. M., LARSON, D., BENSON, J., CLARK, R. J., MELTON, L. J., 3RD, GERTZ, M. A., KUMAR, S. K., FONSECA, R., JELINEK, D. F. & RAJKUMAR, S. V. 2008. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*, 111, 785-9.
- DURIE, B. G., HAROUSSEAU, J. L., MIGUEL, J. S., BLADE, J., BARLOGIE, B., ANDERSON, K., GERTZ, M., DIMOPOULOS, M., WESTIN, J., SONNEVELD, P., LUDWIG, H., GAHRTON, G., BEKSAC, M., CROWLEY, J., BELCH, A., BOCCADARO, M., CAVO, M., TURESSON, I., JOSHUA, D., VESOLE, D., KYLE, R., ALEXANIAN, R., TRICOT, G., ATTAL, M., MERLINI, G., POWLES, R., RICHARDSON, P., SHIMIZU, K., TOSI, P., MORGAN, G., RAJKUMAR, S. V. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467-73.
- DURIE, B. G. & SALMON, S. E. 1975. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36, 842-54.
- DUTOIT, J. C., CLAUS, E., OFFNER, F., NOENS, L., DELANGHE, J. & VERSTRAETE, K. L. 2016. Combined evaluation of conventional MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion weighted imaging for response evaluation of patients with multiple myeloma. *Eur J Radiol*, 85, 373-82.
- DUTOIT, J. C., VANDERKERKEN, M. A. & VERSTRAETE, K. L. 2013. Value of whole body MRI and dynamic contrast enhanced MRI in the diagnosis, follow-up and evaluation of disease activity and extent in multiple myeloma. *Eur J Radiol*, 82, 1444-52.
- EDELSTYN, G. A., GILLESPIE, P. J. & GREBBELL, F. S. 1967. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations. *Clin Radiol*, 18, 158-62.
- EKERT, K., HINTERLEITNER, C., BAUMGARTNER, K., FRITZ, J. & HORGER, M. 2020. Extended Texture Analysis of Non-Enhanced Whole-Body MRI Image Data for Response Assessment in Multiple Myeloma Patients Undergoing Systemic Therapy. *Cancers (Basel)*, 12.

- FILOGRANA, L., LENKOWICZ, J., CELLINI, F., DINAPOLI, N., MANFRIDA, S., MAGARELLI, N., LEONE, A., COLOSIMO, C. & VALENTINI, V. 2019. Identification of the most significant magnetic resonance imaging (MRI) radiomic features in oncological patients with vertebral bone marrow metastatic disease: a feasibility study. *Radiol Med*, 124, 50-57.
- GANESHAN, B., BURNAND, K., YOUNG, R., CHATWIN, C. & MILES, K. 2011. Dynamic contrast-enhanced texture analysis of the liver: initial assessment in colorectal cancer. *Invest Radiol*, 46, 160-8.
- GANESHAN, B., PANAYIOTOU, E., BURNAND, K., DIZDAREVIC, S. & MILES, K. 2012. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol*, 22, 796-802.
- GILLIES, R. J., KINAHAN, P. E. & HRICAK, H. 2016. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 278, 563-77.
- GOLDSCHMIDT, H., CREMER, F. W., MOHLER, T. M. & HO, A. D. 2003. [Multiple myeloma. Diagnosis and therapy]. *Internist (Berl)*, 44, 599-600, 603-16; quiz 617-8.
- GREIPP, P. R., SAN MIGUEL, J., DURIE, B. G., CROWLEY, J. J., BARLOGIE, B., BLADE, J., BOCCADORO, M., CHILD, J. A., AVET-LOISEAU, H., KYLE, R. A., LAHUERTA, J. J., LUDWIG, H., MORGAN, G., POWLES, R., SHIMIZU, K., SHUSTIK, C., SONNEVELD, P., TOSI, P., TURESSON, I. & WESTIN, J. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23, 3412-20.
- HANANIA, A. N., BANTIS, L. E., FENG, Z., WANG, H., TAMM, E. P., KATZ, M. H., MAITRA, A. & KOAY, E. J. 2016. Quantitative imaging to evaluate malignant potential of IPMNs. *Oncotarget*, 7, 85776-85784.
- HAROUSSEAU, J. L. & MOREAU, P. 2009. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 360, 2645-54.
- HENDRY, J. H., SIMON, S. L., WOJCIK, A., SOHRABI, M., BURKART, W., CARDIS, E., LAURIER, D., TIRMARCHE, M. & HAYATA, I. 2009. Human exposure to high natural background radiation: what can it teach us about radiation risks? *J Radiol Prot*, 29, A29-42.
- HORGER, M., FRITZ, J., THAISS, W. M., DITT, H., WEISEL, K., HAAP, M. & KLOTH, C. 2018. Comparison of qualitative and quantitative CT and MRI parameters for monitoring of longitudinal spine involvement in patients with multiple myeloma. *Skeletal Radiol*, 47, 351-361.
- HORGER, M., KANZ, L., DENECKE, B., VONTHEIN, R., PEREIRA, P., CLAUSSEN, C. D. & DRIESSEN, C. 2007. The benefit of using whole-body, low-dose, nonenhanced, multidetector computed tomography for follow-up and therapy response monitoring in patients with multiple myeloma. *Cancer*, 109, 1617-26.
- HORGER, M., PEREIRA, P., CLAUSSEN, C. D., KANZ, L., VONTHEIN, R., DENECKE, B. & DRIESSEN, C. 2008. Hyperattenuating bone marrow abnormalities in myeloma patients using whole-body non-enhanced low-dose MDCT: correlation with haematological parameters. *Br J Radiol*, 81, 386-96.
- KARCAALTINCABA, M. & AKTAS, A. 2011. Dual-energy CT revisited with multidetector CT: review of principles and clinical applications. *Diagn Interv Radiol*, 17, 181-94.

- KARIYAWASAN, C. C., HUGHES, D. A., JAYATILLAKE, M. M. & MEHTA, A. B. 2007. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM*, 100, 635-40.
- KAWASHIMA, Y., FUJITA, A., BUCH, K., LI, B., QURESHI, M. M., CHAPMAN, M. N. & SAKAI, O. 2019. Using texture analysis of head CT images to differentiate osteoporosis from normal bone density. *Eur J Radiol*, 116, 212-218.
- KORTUM, K. M., MAI, E. K., HANAFIAH, N. H., SHI, C. X., ZHU, Y. X., BRUINS, L., BARRIO, S., JEDLOWSKI, P., MERZ, M., XU, J., STEWART, R. A., ANDRULIS, M., JAUCH, A., HILLENGASS, J., GOLDSCHMIDT, H., BERGSAGEL, P. L., BRAGGIO, E., STEWART, A. K. & RAAB, M. S. 2016. Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes. *Blood*, 128, 1226-33.
- KOSMALA, A., WENG, A. M., HEIDEMEIER, A., KRAUSS, B., KNOP, S., BLEY, T. A. & PETRITSCH, B. 2018. Multiple Myeloma and Dual-Energy CT: Diagnostic Accuracy of Virtual Noncalcium Technique for Detection of Bone Marrow Infiltration of the Spine and Pelvis. *Radiology*, 286, 205-213.
- KRISTINSSON, S. Y., LANDGREN, O., DICKMAN, P. W., DEROLF, A. R. & BJORKHOLM, M. 2007. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*, 25, 1993-9.
- KROPIL, P., FENK, R., FRITZ, L. B., BLONDIN, D., KOBBE, G., MODDER, U. & COHNEN, M. 2008. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *Eur Radiol*, 18, 51-8.
- KUEHL, W. M. & BERGSAGEL, P. L. 2002. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*, 2, 175-87.
- KUMAR, S. K. & RAJKUMAR, S. V. 2018. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 15, 409-421.
- KYLE, R. A., DURIE, B. G., RAJKUMAR, S. V., LANDGREN, O., BLADE, J., MERLINI, G., KROGER, N., EINSELE, H., VESOLE, D. H., DIMOPOULOS, M., SAN MIGUEL, J., AVET-LOISEAU, H., HAJEK, R., CHEN, W. M., ANDERSON, K. C., LUDWIG, H., SONNEVELD, P., PAVLOVSKY, S., PALUMBO, A., RICHARDSON, P. G., BARLOGIE, B., GREIPP, P., VESCIO, R., TURESSON, I., WESTIN, J., BOCCADORO, M. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2010. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 24, 1121-7.
- KYLE, R. A., GERTZ, M. A., WITZIG, T. E., LUST, J. A., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., FONSECA, R., RAJKUMAR, S. V., OFFORD, J. R., LARSON, D. R., PLEVAK, M. E., THERNEAU, T. M. & GREIPP, P. R. 2003. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78, 21-33.
- KYLE, R. A. & RAJKUMAR, S. V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23, 3-9.

- KYLE, R. A., REMSTEIN, E. D., THERNEAU, T. M., DISPENZIERI, A., KURTIN, P. J., HODNEFIELD, J. M., LARSON, D. R., PLEVAK, M. F., JELINEK, D. F., FONSECA, R., MELTON, L. J., 3RD & RAJKUMAR, S. V. 2007. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*, 356, 2582-90.
- KYLE, R. A., THERNEAU, T. M., RAJKUMAR, S. V., LARSON, D. R., PLEVAK, M. F., OFFORD, J. R., DISPENZIERI, A., KATZMANN, J. A. & MELTON, L. J., 3RD 2006. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 354, 1362-9.
- LACOGNATA, C., CRIMI, F., GUOLO, A., VARIN, C., DE MARCH, E., VIO, S., PONZONI, A., BARILA, G., LICO, A., BRANCA, A., DE BIASI, E., GHERLINZONI, F., SCAPIN, V., BISSOLI, E., BERNO, T. & ZAMBELLO, R. 2017. Diffusion-weighted whole-body MRI for evaluation of early response in multiple myeloma. *Clin Radiol*, 72, 850-857.
- LAM, S., GUPTA, R., KELLY, H., CURTIN, H. D. & FORGHANI, R. 2015. Multiparametric Evaluation of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Using a Single-Source Dual-Energy CT with Fast kVp Switching: State of the Art. *Cancers (Basel)*, 7, 2201-16.
- LANDGREN, O. & WEISS, B. M. 2009. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*, 23, 1691-7.
- LEE, S., CHOI, Y. N. & KIM, H. J. 2014. Quantitative material decomposition using spectral computed tomography with an energy-resolved photon-counting detector. *Phys Med Biol*, 59, 5457-82.
- LU, L., EHMKE, R. C., SCHWARTZ, L. H. & ZHAO, B. 2016. Assessing Agreement between Radiomic Features Computed for Multiple CT Imaging Settings. *PLoS One*, 11, e0166550.
- LUBNER, M. G., SMITH, A. D., SANDRASEGARAN, K., SAHANI, D. V. & PICKHARDT, P. J. 2017. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics*, 37, 1483-1503.
- LUBNER, M. G., STABO, N., LUBNER, S. J., DEL RIO, A. M., SONG, C., HALBERG, R. B. & PICKHARDT, P. J. 2015. CT textural analysis of hepatic metastatic colorectal cancer: pre-treatment tumor heterogeneity correlates with pathology and clinical outcomes. *Abdom Imaging*, 40, 2331-7.
- LUTJE, S., DE ROOY, J. W., CROOCKEWIT, S., KOEDAM, E., OYEN, W. J. & RAYMAKERS, R. A. 2009. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*, 88, 1161-8.
- MACKIN, D., FAVE, X., ZHANG, L., FRIED, D., YANG, J., TAYLOR, B., RODRIGUEZ-RIVERA, E., DODGE, C., JONES, A. K. & COURT, L. 2015. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. *Invest Radiol*, 50, 757-65.
- MAHNKEN, A. H., WILDBERGER, J. E., GEHBAUER, G., SCHMITZ-RODE, T., BLAUM, M., FABRY, U. & GUNTHER, R. W. 2002. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *AJR Am J Roentgenol*, 178, 1429-36.
- MATEOS, M. V., HERNANDEZ, M. T., GIRALDO, P., DE LA RUBIA, J., DE ARRIBA, F., LOPEZ CORRAL, L., ROSINOL, L., PAIVA, B., PALOMERA,

- L., BARGAY, J., ORIOL, A., PROSPER, F., LOPEZ, J., OLAVARRIA, E., QUINTANA, N., GARCIA, J. L., BLADE, J., LAHUERTA, J. J. & SAN MIGUEL, J. F. 2013. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*, 369, 438-47.
- MCCOLLOUGH, C. H., LENG, S., YU, L. & FLETCHER, J. G. 2015. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology*, 276, 637-53.
- MIKULASOVA, A., WARDELL, C. P., MURISON, A., BOYLE, E. M., JACKSON, G. H., SMETANA, J., KUFOVA, Z., POUR, L., SANDECKA, V., ALMASI, M., VSIANSKA, P., GREGORA, E., KUGLIK, P., HAJEK, R., DAVIES, F. E., MORGAN, G. J. & WALKER, B. A. 2017. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica*, 102, 1617-1625.
- MILES, K. A., GANESHAN, B., RODRIGUEZ-JUSTO, M., GOH, V. J., ZIAUDDIN, Z., ENGLEDDOW, A., MEAGHER, M., ENDOZO, R., TAYLOR, S. A., HALLIGAN, S., ELL, P. J. & GROVES, A. M. 2014. Multifunctional imaging signature for V-KI-RAS2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) mutations in colorectal cancer. *J Nucl Med*, 55, 386-91.
- MOREAU, P., ATTAL, M., HULIN, C., ARNULF, B., BELHADJ, K., BENBOUBKER, L., BENE, M. C., BROIJL, A., CAILLON, H., CAILLOT, D., CORRE, J., DELFORGE, M., DEJOIE, T., DOYEN, C., FACON, T., SONNTAG, C., FONTAN, J., GARDERET, L., JIE, K. S., KARLIN, L., KUHNOWSKI, F., LAMBERT, J., LELEU, X., LENAIN, P., MACRO, M., MATHIOT, C., ORSINI-PIOCELLE, F., PERROT, A., STOPPA, A. M., VAN DE DONK, N. W., WUILLEME, S., ZWEEGMAN, S., KOLB, B., TOUZEAU, C., ROUSSEL, M., TIAB, M., MAROLLEAU, J. P., MEULEMAN, N., VEKEMANS, M. C., WESTERMAN, M., KLEIN, S. K., LEVIN, M. D., FERMAND, J. P., ESCOFFRE-BARBE, M., EVEILLARD, J. R., GARIDI, R., AHMADI, T., ZHUANG, S., CHIU, C., PEI, L., DE BOER, C., SMITH, E., DERAEDT, W., KAMPFENKEL, T., SCHECTER, J., VERMEULEN, J., AVET-LOISEAU, H. & SONNEVELD, P. 2019a. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 394, 29-38.
- MOREAU, P., SONNEVELD, P., BOCCADORO, M., COOK, G., MATEOS, M. V., NAHI, H., GOLDSCHMIDT, H., DIMOPOULOS, M. A., LUCIO, P., BLADE, J., DELFORGE, M., HAJEK, R., LUDWIG, H., FACON, T., MIGUEL, J. F. S. & EINSELE, H. 2019b. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma: a consensus statement from The European Myeloma Network. *Haematologica*, 104, 2358-2360.
- MOULOPOULOS, L. A., KOUTOULIDIS, V., HILLEGASS, J., ZAMAGNI, E., AQUERRETA, J. D., ROCHE, C. L., LENTZSCH, S., MOREAU, P., CAVO, M., MIGUEL, J. S., DIMOPOULOS, M. A., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. M., TERPOS, E. & DELORME, S. 2018. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer J*, 8, 95.

- NANNI, C., RUBELLO, D., ZAMAGNI, E., CASTELLUCCI, P., AMBROSINI, V., MONTINI, G., CAVO, M., LODI, F., PETTINATO, C., GRASSETTO, G., FRANCHI, R., GROSS, M. D. & FANTI, S. 2008. 18F-FDG PET/CT in myeloma with presumed solitary plasmocytoma of bone. *In Vivo*, 22, 513-7.
- NANNI, C., ZAMAGNI, E., VERSARI, A., CHAUVIE, S., BIANCHI, A., RENSI, M., BELLO, M., RAMBALDI, I., GALLAMINI, A., PATRIARCA, F., GAY, F., GAMBERI, B., CAVO, M. & FANTI, S. 2016. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43, 414-21.
- NG, F., KOZARSKI, R., GANESHAN, B. & GOH, V. 2013. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur J Radiol*, 82, 342-8.
- O'CONNELL, T. X., HORITA, T. J. & KASRAVI, B. 2005. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician*, 71, 105-12.
- PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.
- PALUMBO, A., AVET-LOISEAU, H., OLIVA, S., LOKHORST, H. M., GOLDSCHMIDT, H., ROSINOL, L., RICHARDSON, P., CALTAGIRONE, S., LAHUERTA, J. J., FACON, T., BRINGHEN, S., GAY, F., ATTAL, M., PASSERA, R., SPENCER, A., OFFIDANI, M., KUMAR, S., MUSTO, P., LONIAL, S., PETRUCCI, M. T., ORLOWSKI, R. Z., ZAMAGNI, E., MORGAN, G., DIMOPOULOS, M. A., DURIE, B. G., ANDERSON, K. C., SONNEVELD, P., SAN MIGUEL, J., CAVO, M., RAJKUMAR, S. V. & MOREAU, P. 2015. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 33, 2863-9.
- PYRADIOMICS. 2016. Available: <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html> [Accessed 21.07.2021].
- RAGAZZINI J.R., Z. L. A. 1952. The analysis of sampled-data systems. *Transactions of the American Institute of Electrical Engineers, Part II: Applications and Industry*, Vol. 71, No.5, 225-234.
- RAJKUMAR, S. V. 2005. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 340-5.
- RAJKUMAR, S. V. 2018. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 93, 981-1114.
- RAJKUMAR, S. V., DIMOPOULOS, M. A., PALUMBO, A., BLADE, J., MERLINI, G., MATEOS, M. V., KUMAR, S., HILLEGASS, J., KASTRITIS, E., RICHARDSON, P., LANDGREN, O., PAIVA, B., DISPENZIERI, A., WEISS, B., LELEU, X., ZWEEGMAN, S., LONIAL, S., ROSINOL, L., ZAMAGNI, E., JAGANNATH, S., SEZER, O., KRISTINSSON, S. Y., CAERS, J., USMANI, S. Z., LAHUERTA, J. J., JOHNSEN, H. E., BEKSAC, M., CAVO, M., GOLDSCHMIDT, H., TERPOS, E., KYLE, R. A., ANDERSON, K. C., DURIE, B. G. & MIGUEL, J. F. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 15, e538-48.

- RAJKUMAR, S. V., GUPTA, V., FONSECA, R., DISPENZIERI, A., GONSALVES, W. I., LARSON, D., KETTERLING, R. P., LUST, J. A., KYLE, R. A. & KUMAR, S. K. 2013. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*, 27, 1738-44.
- RAJKUMAR, S. V. & KUMAR, S. 2016. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 91, 101-19.
- RAMAN, S. P., CHEN, Y., SCHROEDER, J. L., HUANG, P. & FISHMAN, E. K. 2014. CT texture analysis of renal masses: pilot study using random forest classification for prediction of pathology. *Acad Radiol*, 21, 1587-96.
- REINERT, C. P., KRIEG, E., ESSER, M., NIKOLAOU, K., BÖSMÜLLER, H. & HORGER, M. 2021. Role of computed tomography texture analysis using dual-energy-based bone marrow imaging for multiple myeloma characterization: comparison with histology and established serologic parameters. *European Radiology*, 31, 2357-2367.
- SHAFIQ-UL-HASSAN, M., ZHANG, G. G., LATIFI, K., ULLAH, G., HUNT, D. C., BALAGURUNATHAN, Y., ABDALAH, M. A., SCHABATH, M. B., GOLDFOF, D. G., MACKIN, D., COURT, L. E., GILLIES, R. J. & MOROS, E. G. 2017. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys*, 44, 1050-1062.
- SMITH, A. D., GRAY, M. R., DEL CAMPO, S. M., SHLAPAK, D., GANESHAN, B., ZHANG, X. & CARSON, W. E., 3RD 2015. Predicting Overall Survival in Patients With Metastatic Melanoma on Antiangiogenic Therapy and RECIST Stable Disease on Initial Posttherapy Images Using CT Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 205, W283-93.
- SNOZEK, C. L., KATZMANN, J. A., KYLE, R. A., DISPENZIERI, A., LARSON, D. R., THERNEAU, T. M., MELTON, L. J., 3RD, KUMAR, S., GREIPP, P. R., CLARK, R. J. & RAJKUMAR, S. V. 2008. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*, 22, 1933-7.
- SONG, M. K., CHUNG, J. S., LEE, J. J., MIN, C. K., AHN, J. S., LEE, S. M., SHIN, D. Y., BAE, S. H., HONG, J., LEE, G. W., LEE, I. S. & SHIN, H. J. 2014. Magnetic resonance imaging pattern of bone marrow involvement as a new predictive parameter of disease progression in newly diagnosed patients with multiple myeloma eligible for autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 165, 777-85.
- SOUTAR, R., LUCRAFT, H., JACKSON, G., REECE, A., BIRD, J., LOW, E., SAMSON, D., WORKING GROUP OF THE, U. K. M. F., BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN, H. & BRITISH SOCIETY FOR, H. 2004. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 16, 405-13.
- STOLZMANN, P., LESCHKA, S., SCHEFFEL, H., RENTSCH, K., BAUMULLER, S., DESBIOLLES, L., SCHMIDT, B., MARINCEK, B. & ALKADHI, H. 2010. Characterization of urinary stones with dual-energy CT: improved differentiation using a tin filter. *Invest Radiol*, 45, 1-6.
- SUMMERS, R. M. 2017. Texture analysis in radiology: Does the emperor have no clothes? *Abdom Radiol (NY)*, 42, 342-345.

- TABARI, A., TORRIANI, M., MILLER, K. K., KLIBANSKI, A., KALRA, M. K. & BREDELLA, M. A. 2017. Anorexia Nervosa: Analysis of Trabecular Texture with CT. *Radiology*, 283, 178-185.
- TAGLIAFICO, A. S., CEA, M., ROSSI, F., VALDORA, F., BIGNOTTI, B., SUCCIO, G., GUALCO, S., CONTE, A. & DOMINIETTO, A. 2019. Differentiating diffuse from focal pattern on Computed Tomography in multiple myeloma: Added value of a Radiomics approach. *Eur J Radiol*, 121, 108739.
- TATE, J., BAZELEY, S., SYKES, S. & MOLLEE, P. 2009. Quantitative serum free light chain assay--analytical issues. *Clin Biochem Rev*, 30, 131-40.
- TERPOS, E., DIMOPOULOS, M. A. & MOULOPOULOS, L. A. 2016. The Role of Imaging in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 35, e407-17.
- THOMAS, C., SCHABEL, C., KRAUSS, B., WEISEL, K., BONGERS, M., CLAUSSEN, C. D. & HORGER, M. 2015. Dual-energy CT: virtual calcium subtraction for assessment of bone marrow involvement of the spine in multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*, 204, W324-31.
- ULRICH H., W. H. 2017. Laplace-, Fourier- und z-Transformation: Grundlagen und Anwendungen. 179-208.
- VAN GRIETHUYSEN, J. J. M., FEDOROV, A., PARMAR, C., HOSNY, A., AUCOIN, N., NARAYAN, V., BEETS-TAN, R. G. H., FILLION-ROBIN, J. C., PIEPER, S. & AERTS, H. 2017. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*, 77, e104-e107.
- VAVRICKA, S. R., BURRI, E., BEGLINGER, C., DEGEN, L. & MANZ, M. 2009. Serum protein electrophoresis: an underused but very useful test. *Digestion*, 79, 203-10.
- VOORHEES, P. M., KAUFMAN, J. L., LAUBACH, J., SBOROV, D. W., REEVES, B., RODRIGUEZ, C., CHARI, A., SILBERMANN, R., COSTA, L. J., ANDERSON, L. D., JR., NATHWANI, N., SHAH, N., EFEBERA, Y. A., HOLSTEIN, S. A., COSTELLO, C., JAKUBOWIAK, A., WILDES, T. M., ORLOWSKI, R. Z., SHAIN, K. H., COWAN, A. J., MURPHY, S., LUTSKA, Y., PEI, H., UKROPEC, J., VERMEULEN, J., DE BOER, C., HOEHN, D., LIN, T. S. & RICHARDSON, P. G. 2020. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*, 136, 936-945.
- WANG, Q., SUN, Z., LI, S., ZHANG, H., LI, J., ZHANG, L. U., XUE, H. & JIN, Z. 2017. Bone Marrow Imaging by Third-generation Dual-source Dual-energy CT Using Virtual Noncalcium Technique for Assessment of Diffuse Infiltrative Lesions of Multiple Myeloma. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 39, 114-119.
- WITZIG, T. E., LAUMANN, K. M., LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., DISPENZIERI, A., KUMAR, S., REEDER, C. B., ROY, V., LUST, J. A., GERTZ, M. A., GREIPP, P. R., HASSOUN, H., MANDREKAR, S. J. & RAJKUMAR, S. V. 2013. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia*, 27, 220-5.
- XIONG, X., WANG, J., HU, S., DAI, Y., ZHANG, Y. & HU, C. 2021. Differentiating Between Multiple Myeloma and Metastasis Subtypes of Lumbar Vertebra Lesions Using Machine Learning-Based Radiomics. *Front Oncol*, 11, 601699.

Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich diese vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe. Dabei wurden nur die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und inhaltlich entnommene Stellen als solche gekennzeichnet.

Konzipiert wurde die Studie durch Herrn Prof. Dr. Marius Horger, Leitender Oberarzt der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen und Herrn Dr. Christian Reinert, Assistenzarzt der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen.

Durchgeführt wurde die Arbeit in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Marius Horger und Herrn Dr. Christian Reinert.

Die Auswahl der Patientendaten aus SAP sowie die Texturanalyse der CT-Bilder erfolgte nach Anleitung durch Herrn Dr. Christian Reinert durch mich. Die Literaturrecherche wurde selbstständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Supervision von Herrn Dr. Christian Reinert.

Die Manuskripte wurden nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Marius Horger und Herrn Dr. Christian Reinert verfasst.

Tübingen, den 09.10.2022

7 **Veröffentlichungen**

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. Reinert CP, Krieg E, Esser M, Nikolaou K, Bösmüller H, Horger M. Role of computed tomography texture analysis using dual-energy-based bone marrow imaging for multiple myeloma characterization: comparison with histology and established serologic parameters. *European Radiology*. 2021 April; 31(4):2357-2367. DOI: 10.1007/s00330-020-07320-8.
2. Reinert, CP, Krieg EM, Bösmüller H, Horger M. Mid-term response assessment in multiple myeloma using a texture analysis approach on dual energy-CT-derived bone marrow images - A proof of principle study. *European Journal of Radiology*. 2020 Oct; 131:109214. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109214.

8 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Marius Horger für die Überlassung dieses Themas und die stets aufgebrachte Geduld, ein offenes Ohr und die Zeit zur Korrektur und Durchsicht dieser Arbeit bedanken.

Weiter möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Christian Reinert, für die zuverlässige Unterstützung und stets erbrachten Hilfestellung bedanken.

Auch bei allen weiteren Mitarbeitern des Universitätsklinikums Tübingen, die an dieser Studie mitbeteiligt waren, möchte ich mich bedanken.

Ganz herzlich möchte ich auch meiner Familie danken, ohne deren Unterstützung mein Medizinstudium und auch diese Dissertationsschrift nicht möglich gewesen wären.